

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Eğitim Sorumlusu: Uzm Dr. Nejat Ali COŞKUN

**İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRUSU İLE ENFEKTE
OLGULARDA TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
ETMENLERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. CAN HÜSEYİN HEKİMOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. İlknur VARDAR

2012 – İZMİR

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	ii
Kısaltmalar.....	iii
Tablolar.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HIV/AIDS ile İlişkili Hematolojik Anormallikler.....	2
2.2. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopeni.....	3
2.3. HIV/AIDS İle İlişkili Trombositopeninin Etiyolojisi.....	4
2.4. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopeninin Patofizyolojisi.....	6
2.5. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopeniye Tanısal Yaklaşım.....	7
2.6. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopenide Tedavi.....	8
2.7. HIV/AIDS ile İlişkili Trombotik Trombositopenik Purpura.....	10
3. MATERYAL VE METOD.....	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	22
ÖZET.....	31
SUMMARY.....	32
KAYNAKLAR.....	33

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca eğitimimi sağlayan, mesleki bilgi ve deneyimleriyle yetişmeye katkıda bulunan eğitim sorumlumuz Uzm. Dr. Nejat Ali COŞKUN'a, eğitim görevlilerimiz Uzm. Dr. İlknur VARDAR ve Uzm. Dr. Serap URAL ile Uzm. Dr. Figen KAPTAN, Uzm. Dr. Nesrin TÜRKER, Uzm. Dr. Bahar ÖRMEN, Uzm. Dr. Sibel EL ve Uzm. Dr. Nurbanu SEZAK'a ,

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalıştığım sürece bilgi ve deneyimleriyle çalışmalarına yardımcı olan, eğitim sorumlusu Prof. Dr. Mustafa DEMİRCİ'ye ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. İlhan AFŞAR'a, Doç. Dr. Gamze KARATAŞ ŞENER'e ve eğitim sorumlusu Uzm Dr. Nükhet KURULTAY ve uzman doktorlara,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışmaktan mutlu olduğum Dahiliye Kliniği eğitim görevlisi Uzm. Dr. Dilek ERSİL SOYSAL'a ve Uzm. Dr. Ebru TEKEŞİN'e, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nden Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER ve Doç. Dr. İlker DEVRİM'e,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen CBÜTF Halk Sağlığı ABD'den Yrd. Doç. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline,

Asistanlık ve tez sürecimin her aşamasındaki manevi desteğinden ötürü sevgili Vedat ÇAKIR'a,

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük emekleri geçen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Can Hüseyin HEKİMOĞLU

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADAMTS13	: Von Willebrand Faktör Cleaving Proteaz
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
CDC	: Centers of Disease Control and Prevention
CITP	: Kronik İmmün Trombositopenik Purpura
CMV	: Sitomegalovirus
GPIIIa	: Platelet Glikoprotein IIIa
HCV	: Hepatit C Virusu
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virusu
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
kART	: Karma Antiretroviral Tedavi
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura

TABLULAR

Tablo 1. HIV ile enfekte olgularda trombositopeni etyolojisi.....	5
Tablo 2. HIV ile enfekte 95 olguda CDC kriterlerine göre klinik hastalıkların dağılımı.....	15
Tablo 3. HIV ile enfekte 95 olguda CDC kriterleri dışında kalan eşlik eden hastalıkların dağılımı.....	15
Tablo 4. HIV ile enfekte 95 olguda saptanan malignitelerin dağılımı.....	16
Tablo 5. Trombositopeni saptanan HIV ile enfekte 34 olguda tahmin edilen trombositopeni nedenleri.....	17
Tablo 6. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların cinsiyet, olası bulaş yolu, damar içi madde kullanma öyküsü, alkol kullanma öyküsü, klinik kategori ve kART kullanma öyküsü açısından karşılaştırılması.....	18
Tablo 7. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların yaş, izlem süresi, tanı süresi, ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı, plazma HIV-RNA düzeyi, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, lökosit sayısı, ve hemoglobin düzeyi açısından karşılaştırılması.....	19
Tablo 8. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların ek hastalık, ek ilaç kullanma, malignite, kemoterapi, tüberküloz, antitüberküloz tedavi, CMV enfeksiyonu, trimetoprim sülfametaksazol profilaksisi, azitromisin profilaksisi, flukonazol profilaksisi ve fırsatçı enfeksiyon öyküsü açısından karşılaştırılması.....	20
Tablo 9. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların anti-HCV, HBsAg, anti-Delta ve VDRL pozitifliği açısından karşılaştırılması.....	21

1. GİRİŞ

Hematolojik anormallikler insan immün yetmezlik virus (HIV) enfeksiyonunun en sık görülen komplikasyonları arasında yer almaktadır. Tüm kan hücre serilerinde görülebilen bu anormallikler HIV ile enfekte olgularda sık bir ölüm nedenidir (1). Bu sitopenilerin her birinin sıklığı, olgular asemptomatik enfeksiyondan ileri evre hastalık ve edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromuna (AIDS) ilerledikçe artma eğilimindedir (2-6). Trombositopeni diğer sitopenilerden bağımsız olarak HIV enfeksiyonunun her evresinde ortaya çıkabilmektedir (7-9). Karma antiretroviral tedaviden (kART) önce, HIV ile enfekte olgularda trombositopeni (<150.000 trombosit/ μ l) yaklaşık %5 ile %30 oranında saptanmıştır (10-16). Trombositopeni, AIDS'e ilerleme ve ölüm için kötü bir prognostik belirteç olarak tespit edilmiştir (14,17). Trombositopeni için düşük CD4+ T lenfosit sayısı, kontrolsüz HIV replikasyonu, damar içi madde kullanımı, siyah ırk, anemi ve hepatit C virus (HCV) koenfeksiyonu ile artmış bir risk mevcuttur. Karma ART alan olgularda ise tespit edilebilir düzeyde plazma HIV-RNA, HCV koenfeksiyonu ve siroz trombositopeni ile ilişkili önemli birer bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (18).

Bu çalışmada, HIV ile enfekte olgularda trombositopeni sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. İkincil olarak da, bu olgularda trombositopeni sıklığı ile ilişkili etmenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV/AIDS ile İlişkili Hematolojik Anormallikler

Hematolojik anormallikler, HIV enfeksiyonunun en sık görülen komplikasyonları arasında yer almaktadır. Tüm kan hücre serilerinde görülebilen bu anormallikler HIV ile enfekte olgularda sık bir ölüm nedenidir. HIV ile ilişkili hematolojik anormalliklerin sıklığı, virus replikasyon düzeyine bağlı gibi görünmektedir. Viremi düzeyinin yüksek olduğu AIDS olgularında bu komplikasyonlar daha sık gözlenmektedir (1).

HIV enfeksiyonu ile ilişkili en sık görülen hematolojik komplikasyonlar sitopenilerdir. Anemi, nötropeni ve trombositopeni HIV enfeksiyonunun tedavisiz doğal seyrinde daha sık görülmektedir. Bu sitopenilerin her birinin sıklığı, olgular asemptomatik enfeksiyondan ileri evre hastalık ve AIDS'e ilerledikçe artma eğilimindedir (2-6). Akut HIV enfeksiyonu sırasında da lökopeni ve trombositopeni görülebilecek bulgular arasında yer almaktadır (19).

Karma ART'ın kullanıma girmesiyle HIV enfeksiyonu ve maligniteler de dahil olmak üzere pek çok HIV ile ilişkili fırsatçı komplikasyonun beklenen doğal seyri değişmiş bulunmaktadır. Ancak, HIV'in baskılanması tüm bu komplikasyonları eşit olarak etkilememiştir. HIV ile enfekte olguların daha uzun süre sağ kalımı yeni komplikasyonların gelişmesine izin verebilmektedir. Ayrıca, kART kullanımının kendisi de hematolojik toksisitelere yol açmaktadır (20).

HIV ile enfekte olgularda en sık görülen hematolojik anormallik anemidir. Anemi görülme sıklığı hastalığın ilerlemesi ile güçlü bir ilişki içerisindedir. Genellikle eşlik eden miyelosupresif ilaçların neden olduğu ya da şiddetlendirdiği nötropeni ise HIV enfeksiyonunun ileri evrelerinde daha sık görülmektedir. Trombositopeni, düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve ileri yaş ile ilişkilendirilmiştir (4,21,22). Kemik iliği anormallikleri, HIV enfeksiyonunun tüm evrelerinde tespit

edilmiştir ancak, ileri evre olgularda daha sık olarak bildirilmektedir. AIDS olgularının kemik iliğinde bildirilen bu morfolojik anormallikler karakteristik fakat özgül olmayan bulgulardır (23).

Lenfosit, monosit ve makrofajların HIV ile enfeksiyonunun, sitokin üretimindeki anormallikleri indükleyerek hematopoezi etkilediği düşünülmektedir. Buna ek olarak, ilaçlar, enfeksiyonlar ve maligniteler nedeniyle oluşan miyelosupresyon, HIV ile enfekte olgularda sitopeni gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sitopeniler, HIV/AIDS ile ilişkili morbiditede önemli bir rol oynamaktadır ve yaşam kalitesi üzerine de büyük bir etkiye sahiptir. Çünkü HIV/AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyon ve malignitelere yönelik tedavilere de engel teşkil etmektedirler. Ayrıca bakteriyel enfeksiyon riskini arttırabilmektedirler.

Koagülasyon bozuklukları ise HIV enfeksiyonunda daha az sıklıkta görülmekte ancak önemli bir morbidite nedeni olabilmektedir (24).

2.2. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopeni

HIV'in keşfinden de önce, trombositopeni ilk olarak AIDS ile ilişkili bulunmuştur (25). Karma ART'den önce, HIV ile ilişkili trombositopeni (<150.000 trombosit/ μ l), HIV ile enfekte olgularda yaklaşık %5 ile %30 oranında saptanmıştır (10-16). Trombositopenik HIV ile enfekte olguların %40'ında ise HIV enfeksiyonunun ilk bulgusu olarak görülmektedir (4,8).

HIV ile enfekte olgularda belirgin AIDS gelişiminden birkaç yıl önce trombositopeni gelişebilmektedir. İleri evre HIV enfeksiyonunda şiddetli trombositopeni sıklıkla eklenen sitopeniler ile ilişkilidir (25). Trombositopeni, granülositopeni ve anemi ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir. Trombositopeninin şiddeti ve sıklığı HIV enfeksiyonunun seyriyle paralel gibi görünmektedir. Ancak, trombositopeni diğer sitopenilerden bağımsız olarak HIV enfeksiyonunun her evresinde ortaya çıkabilmektedir (7-9). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde trombositopeninin (<50 000 trombosit/ μ l) bir yıllık insidansı, asemptomatik HIV ile

%1.7, CD4+ T lenfosit sayısı ile tanımlanan AIDS ile %3.1 ve AIDS tanımlayıcı bir hastalık ile %8.7 oranında bulunmuştur (14).

Trombositopeni, HIV ile enfekte olgularda AIDS'e ilerleme ve ölüm için kötü bir prognostik belirteç olarak tespit edilmiştir (14,17). Karma ART döneminde bile bu olgularda kanamaya yatkınlık yaratan ve tedavi gerektiren düzeyde trombositopeni sıklıkla görülmektedir. Trombositopeni için düşük CD4+ T lenfosit sayısı, kontrolsüz HIV replikasyonu, damar içi madde kullanımı, siyah ırk, anemi ve HCV koenfeksiyonu ile artmış bir risk mevcuttur. Karma ART alan olgularda tespit edilebilir düzeyde plazma HIV-RNA, HCV enfeksiyonu ve siroz trombositopeni ile ilişkili önemli birer bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (18).

2.3. HIV/AIDS İle İlişkili Trombositopeninin Etyolojisi

HIV ile enfekte olgularda olası trombositopeni etyolojileri immün aracılı yıkım, trombotik trombositopenik purpura (TTP), bozulmuş hematopoez ve ilaçların toksik etkilerini içermektedir (26). Bu olgularda iki tip trombositopeni oluşabilmektedir: primer otoimmün HIV ile ilişkili trombositopeni (en sık nedendir) ve sekonder trombositopeni (örneğin araya giren bir enfeksiyon veya ilaç reaksiyonu nedeniyle) (14,17). HIV ile ilişkili otoimmün trombositopeni saptanan bir olguda kART başlandığında trombositopeni genellikle düzelmektedir (27,28). Ayrıca, kART'ın kesilmesi ile ilişkili tekrarlayan trombositopeniler de rapor edilmiştir (29). Bazen HIV ile ilişkili ciddi trombositopeni kART'a rağmen devam edebilir (30). Öte yandan, antiretoviral ilaçlar da trombositopeniye neden olabilmektedir. Bu etki delavirdin, didanozin, indinavir, lamivudin, nelfinavir, nevirapin, sakinavir, ritonavir ve zidovudin ile bildirilmiştir (20,31). Yine de, genellikle trombositopeni, kemik iliğinde normal/artmış megakaryosit sayısı ve artmış trombosit ile ilişkili immünglobulin düzeyi ile birlikte görülen nispeten daha izole bir hematolojik anormallik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularda genellikle immün trombositopenik purpura (ITP) olarak adlandırılan klinik sendrom bulunmaktadır (26).

Kronik immün trombositopenik purpura (CITP), artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretimi ile ortaya çıkan üç aydan daha uzun süren immün trombositopeniyle karakterizedir. CITP, primer bir otoimmün hastalık (idiopatik trombositopenik purpura) ya da altta yatan bir dizi bozukluğa sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Sekonder CITP ile ilişkili olarak sık görülen durumlar lenfoproliferatif bozukluklar ve diğer otoimmün kollajen vasküler hastalıklar olarak sayılabilir. Ayrıca, CITP bazı kronik enfeksiyonlar ile de ilişkilendirilmiştir. HIV enfeksiyonu ve immün trombositopeni arasındaki ilişki 20 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda, *Helicobacter pylori* ve HCV'nin CITP'nin daha sık nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (25).

Kemik iliğini ilgilendiren herhangi bir enfeksiyon, neoplastik durum veya jeneralize miyelosupresyona neden olabilen herhangi bir ilaç, HIV ile enfekte olgularda trombositopeni nedeni olabilmektedir. Bu olgular aynı zamanda HIV enfeksiyonuyla ilişkisi olmayan alkol kullanımı, ilaç etkileri (heparin, kinidin), splenomegali ve karaciğer hastalığı gibi nedenlerle de trombositopeni gelişimine yatkın olabilirler (26). HIV ile enfekte olgularda heparin kaynaklı trombositopeni de daha sık görülebilmektedir (32). HIV ile enfekte olgularda trombositopeni etyolojisi Tablo 1'de özetlenmiştir (20). HIV ile enfekte trombositopenik olgular değerlendirilirken her zaman tüm bu olasılıklar göz önünde bulundurulmalıdır (26).

Tablo 1. HIV ile enfekte olgularda trombositopeni etyolojisi

<p>Azalmış Üretim:</p> <p>İlaçlar: Trimetoprim-sülfametaksazol, Pentamidin, Primetamin, Gansiklovir, Flukonazol, İnterferon alfa, Rifabutin, Klaritromisin, Didanozin, Amfoterisin B, İndinavir, Ritonavir, Delavirdin, Nelfinavir</p> <p>Eksiklikler: Folat, Vitamin B₁₂</p> <p>Enfeksiyonlar: HIV, Parvovirus B19, <i>Mycobacterium avium complex</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Bartonella henselae</i> (baziller anjiomatozis)</p> <p>Neoplaziler: Non Hodgkin lenfoma (NHL)</p> <p>Çeşitli nedenler: Önceden var olan durumlar</p>
<p>Artmış Kayıp:</p> <p>İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)</p> <p>Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)</p> <p>Hipersplenizm</p> <p>Enfeksiyonlar</p> <p>Hemofagositoz</p> <p>Siroz</p> <p>İlaçlar: Sakinavir, İnterferon alfa</p>

2.4. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopeninin Patofizyolojisi

HIV ile ilişkili trombositopeninin en sık nedeni yaklaşık %30 oranında görülen ITP olarak bilinmektedir. ITP ileri evre HIV enfeksiyonu olan olgularda biraz daha sık olmakla birlikte, genellikle HIV enfeksiyonunun erken döneminde ortaya çıkmaktadır. ITP, AIDS'in diğer belirtilerinden önce ortaya çıkabilir. ITP'nin olağan formunun aksine HIV ile ilişkili ITP erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. HIV ile enfekte olgularda ITP'nin genellikle trombosit ile ilişkili IgG, IgM, C3, C4 ve dolaşan immün komplekslerin yüksek seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu polietilen glikol presipitabl serum immün kompleksler, platelet glikoprotein IIIa (GPIIIa)'daki 18 amino asitlik peptid dizisine karşı yüksek afinitesi olan IgG'ler içermektedirler. Bu antikolar, HIV glikoprotein 120 tarafından indüklenip daha sonra GPIIIa ile reaksiyona giriyor olabilir. Trombositopenik olmayan HIV ile enfekte olgularda da bu antikolar bulunabilmektedir. Ek olarak, HIV ile enfekte olgularda anti-GPIIIa-antikoların F(ab') parçalarına karşı IgM üreten CD5+ B lenfosit sayısı da artmıştır. Bu anti-idiotipik antikoların varlığı yüksek trombosit sayısı ile ilişkilidir. Ancak HIV ile enfekte olgularda dolaşımdaki anti-GPIIIa'yı nötralize etmek için yeterli anti-idiotipik antikolar daha fazla üretilmemekte ve bunun sonucu olarak ITP meydana gelmektedir (20).

HIV enfeksiyonu ile ilişkili izole trombositopeni iyi tanımlanmış bir durumdur. Kemik iliğinde megakaryositlerin sayısının normal ve trombosit ilişkili antikoların artışı ile ilişkili izole trombositopeninin bulguları, HIV ile ilişkili trombositopeninin, otoimmün trombositopeninin bir formu olduğunu önermeye yol açmıştır. Ancak, trombositopenik olan ve olmayan HIV ile enfekte olgularda trombosit ilişkili immünglobülinlerin artışı özgül olmayan bir bulgudur. Ayrıca, idiopatik trombositopenik purpura olgularındaki bulguların aksine HIV ile enfekte olgularda trombosit spesifik antijenler için bu immünglobülinlerin hiçbir özgüllüğü bulunmamaktadır. HIV ile ilişkili trombositopenide megakaryositlerin morfolojik anormallikleri de tanımlanmıştır. Ayrıca bu olgularda megakaryosit progenitörlerinin sayısının da azaldığı görülmüştür. Ancak bu bulgular klasik ITP'de bulunmamaktadır (33).

Enfeksiyon ile ilişkili ITP'nin patofizyolojisi çeşitli immünolojik yollar yanı sıra trombosit yıkımını hızlandıran ve/veya trombosit üretimini azaltan immünolojik olmayan mekanizmaları da içermektedir. Bu kronik enfeksiyonlar ile ilişkili CITP tanısı trombositopeninin diğer potansiyel nedenlerini de göz önünde bulundurmaya gerektirmektedir. Örnek olarak, HCV enfeksiyonu ile görülen trombositopeni, trombopoetin hepatic üretiminde azalma ve/veya hepatic sirozun neden olduğu splenik trombosit sekestrasyonu sonucu olabilir. Ancak, altta yatan enfeksiyonun başarılı bir şekilde tedavisi sonucu trombosit sayısının artması, enfeksiyöz ajanın kendisi ile trombositopeni gelişimi arasındaki ilişki açık bir şekilde göstermektedir. Bu nedenle, enfeksiyon ile ilişkili ITP'nin yönetimi için tanı ve tedavi algoritması, primer, yani idiopatik trombositopenik purpuradan önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir (25).

2.5. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopeniye Tanısal Yaklaşım

Trombositopeni saptanan HIV ile enfekte olgularda, anemi saptanan olgularda da olduğu gibi, genel bir değerlendirme ile bu anormalliğin yaygın nedenleri araştırılmalıdır. Sitotoksik ilaç, alkol ya da uyuşturucu ile ilgili etkileri tanımlamak için, fırsatçı enfeksiyonlar ya da lenfoma varlığını araştırmak için kemik iliği biyopsisi incelenmelidir. Mantar veya mikobakteriler gibi fırsatçı enfeksiyonlar, kemik iliğinde megakaryosit sayısında azalmaya ve dolayısıyla trombosit üretiminde azalmaya neden olabilir. Portal hipertansiyonlu karaciğer hastalığı nedeniyle oluşan dalak sekestrasyonu, ilaca bağlı ITP, lenfoma ilişkili ITP, TTP ya da dissemine intravasküler koagülasyon da dahil olmak üzere periferik trombosit yıkımının nedenleri de araştırılmalıdır.

Trombosit ilişkili immünglobulin veya immün komplekslerin bulunması, HIV ile ilişkili ITP tanısını güçlendirir ancak tanı için gerekli değildir. Çoğu hematolog ITP kuşkusunu olan bir olguda kemik iliği incelenmesinin yararlı olduğunu ancak gerekli olmadığını düşünmektedir. Kemik iliğinde normal/artmış megakaryosit sayısı olması tanı ile uyumlu bir bulgudur. Klinik uygulamada, olgularda bilinen HIV

enfeksiyonu olması, nispeten iyi korunmuş immün fonksiyonlar olması (yüksek CD4+ T Lenfosit sayısı ve özgeçmişinde fırsatçı enfeksiyon öyküsü olmaması) ve izole bir hematolojik anormallik olarak trombositopeni saptanmasıyla daha geniş kapsamlı laboratuvar testlerine gereksinim duyulmadan HIV ile ilişkili ITP tanısı konulabilmektedir. HIV ile ilişkili ITP olan olguların çoğunda spesifik bir tedavi gerekli olmadığı için, bu tanısal klinik yaklaşım uygundur (26).

2.6. HIV/AIDS ile İlişkili Trombositopenide Tedavi

HIV ile ilişkili ITP'de tedavi, tekrarlayan burun kanaması, dişeti ya da subkonjonktival kanama veya gastrointestinal kanama gibi klinik olarak anlamlı semptomları olan olgular için gerekli olmaktadır (14). HIV ile ilişkili trombositopeni saptanan olguların yaklaşık %8'inde hemorajik bir olay görülmektedir. Trombosit sayısı 30 000/ μ l'nin altında ve olgu semptomatik olmadıkça, tedavi genellikle gerekli değildir. Hemofili veya başka bir nedenle koagülopatisi olan olgularda ise yüksek kanama riski nedeniyle trombosit sayısı 50 000/ μ l'nin altında ise tedavi gerekli olmaktadır (20).

HIV ile enfekte olmayan olgularda ITP'nin tedavisi için, kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar, zayıflatılmış androjen olan danazol, intravenöz immünglobulin (IVIG) infüzyonu, plazmaferez, interferon alfa ve splenektomi değişik derecelerde başarı ile kullanılmaktadır. Bu tedavilerin çoğu, aynı zamanda HIV ile ilişkili ITP'nin tedavisi için de kullanılmaktadır ancak, tedavi başarısı daha düşüktür. Buna karşılık zidovudin ve interferon alfa tedavisi antiretroviral aktivite sağlarken, eş zamanlı olarak trombosit sayısını da artırabilir. Bu nedenle, bu ajanlar HIV ile ilişkili ITP tedavisinde cazip seçeneklerdir (26).

HIV ile ilişkili CİTP genellikle klasik ITP'de kullanılan terapötik girişimlere cevap verir. Prednizon tedavisi ile olguların yarısından fazlasında önemli bir yanıt (>100 000 trombosit/ μ l) elde edilir. Ancak prednizon tedavisi kesildikten sonra olguların az bir kısmında trombosit sayısı 50 000/ μ l'nin üzerinde

korunabilmektedir. HIV enfeksiyonu ile ilişkili immün baskılanmada kortikosteroid kullanımı ile ilgili ilk kaygılara rağmen, kısa süreli prednizon tedavisinin herhangi bir zararlı etkisi görülmemiştir. Ancak, kortikosteroidler ile uzun süreli tedaviden kaçınılması ve tüberküloz, sitomegalovirus (CMV), hepatit C gibi diğer koenfeksiyonların kortikosteroid tedavisi başlanmadan önce ekarte edilmesi önerilmektedir. Daha ağır trombositopeni olgularında IVIG ve anti-RhD'nin trombosit sayısını arttırmada eşit etkinlikte olduğu ancak anti-RhD ile daha uzun süreli yanıt elde edildiği gösterilmiştir. Splenektominin HIV ile ilişkili dirençli ITP olgularında etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Splenektomiden sonra, splenik havuzdan dolaşıma yeniden dağılım olması nedeniyle periferik kan CD4+ T lenfosit sayısında geçici bir artış görülmektedir, ancak olguların immünolojik durumunda bir düzelme olmamaktadır.

HIV ile ilişkili trombositopeni olgularının yaklaşık %18 kadarı kendiliğinden remisyona girmektedir. Remisyona girmeyenlerde etkin tedavi seçeneği şimdiye kadar zidovudin olmuştur. Son çalışmalar kART'm da eşit derecede etkili olduğunu göstermektedir (20). Etkin antiretroviral tedaviler ile, HIV ile ilişkili CITP dahil birçok HIV ile ilişkili sitopeninin düzeldiği görülmüştür (25).

HIV ile ilişkili trombositopeni saptanan olgular için standart kART kullanılabilir. Trombositopeni tedavisinde kART rejimlerinin etkinliğine dair ileriye dönük, randomize kontrollü çalışmalar bulunmamasına rağmen, küçük vaka serileri kART'm trombositopeniyi düzeltmede etkili olabildiğini göstermiştir. Aralıklı antiretroviral tedavi kullanılan olgularda ise trombosit sayısında azalma olduğu saptanmıştır (34-37). Normalde kemik iliğine toksik bir ilaç olan zidovudin monoterapisi ile HIV ile ilişkili CITP olgularının %60 ile %70'inde trombosit sayısının arttığı görülmüştür (25,33). Zidovudin tedavisi başladıktan sonraki 12 hafta içinde olguların %30'undan fazlasında trombosit sayısının arttığı gösterilmiştir (38). Zidovudin'in trombosit sayısını hangi mekanizma ile arttırdığı ise bilinmemektedir. Eğer HIV-RNA'yı baskılamak için en etkili antiretroviral rejimi ile trombositopeni düzelmiyor ise, tedaviye zidovudin eklenmesi düşünülmelidir (24).

2.7. HIV/AIDS ile İlişkili Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura, ateş, nörolojik fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize bir klinik sendromdur. Trombosit ve endotel arasındaki anormal etkileşimin klinik ve patolojik bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Doku biyopsi örneklerinde mikrovasküler hiyalin trombüs bulunması tanıyı destekler (26).

TTP, nadir ama çok ciddi bir komplikasyondur. The Collaborations in HIV Outcomes Research/US kohortu kART döneminde TTP insidansının sadece 0.009/100 hasta yılı olduğunu ve ileri evre HIV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (39). TTP, klinik olarak çeşitli organlarda trombosit trombüsü oluşumuna neden olan, bir çok sistemi tutan bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda trombositopeni, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği, ateş ve nörolojik anormallikler (ajitasyon, oryantasyon bozukluğu, baş ağrısı, erken ve geç fokal defisitler, nöbet, koma) meydana gelmektedir. Laboratuvar bulguları, düşük trombosit sayısı (5000-100 000/ μ l), hemolitik anemi (yüksek indirekt bilirubin ve yüksek laktat dehidrogenaz), periferik yaymada parçalanmış kırmızı kan hücreleri (şistositler ve sferositler), azotemi ve nörolojik fonksiyon bozukluklarını kapsamaktadır. Tedavisiz mortalite %50-80 oranında iken, erken tanı ve tedavi ile mortalite %10'dan daha azdır. TTP, erken ve ileri evre HIV enfeksiyonu, malignite, kemoterapi ve gebelik ile ilişkilendirilmiştir. TTP'ye neden olan başlıca ilaçlar olarak kinin, tiklopidin ve siklosporin sayılabilir. HIV enfeksiyonunda gerçek TTP sıklığı bilinmemektedir. Bin dokuz yüz seksen dokuz ile iki bin yılları arasında izlenen TTP tanısı almış 326 erişkin olgu arasında, HIV enfeksiyonu nokta prevalansı %0.3 olarak tespit edilmiştir (40). TTP immün rekonstitüsyon (yeniden yapılanma) sırasında bir olguda tarif edilmiştir (41).

TTP patogeneğinde Von Willebrand faktör cleaving proteaz (ADAMTS13) eksikliği suçlanmıştır (42). ADAMTS13 eksikliği, idiopatik TTP'li olguların büyük bir kısmında tanımlanmıştır ancak sekonder TTP'de nadirdir. Ciddi ADAMTS13 eksikliği olan ve olmayan olgularda ise benzer tedavi yanıt oranları ve sağkalım tespit edilmiştir. Buna karşılık, ciddi ADAMTS13 eksikliği olan olgularda TTP'nin

relaps riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (43). ADAMTS13 aktivitesine ilişkin heterojenite HIV ile ilgili TTP patogenezinde henüz tanımlanmamış diğer faktörlerin de önemli olabileceğini desteklemektedir (44-46).

Plazma infüzyonu, exchange transfüzyonlar, antiplatelet ilaç tedavisi, kortikosteroidler ve splenektomi TTP tedavisinde değişik derecelerde başarı ile kullanılmış olmasına rağmen, plazmaferez genellikle standart tedavi olarak kabul edilir. HIV ile ilişkili TTP olgularının çoğu antiplatelet ajanlar, kortikosteroidler ya da her ikisi ile birlikte ve plazmaferez ile başarıyla tedavi edilmiştir (26).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 2006–Ocak 2012 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde HIV enfeksiyonu tanısı ile izlemi yapılan 95 olgu geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Olgulara HIV enfeksiyonu tanısı ELISA yöntemi ile saptanan anti-HIV pozitifliğinin yanı sıra Western-blot doğrulama testinin pozitif olması sonucunda konulmuştur. Olgulara ait veriler hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları taranarak elde edilmiştir. Olguların sınıflandırılması Centers of Disease Control and Prevention (CDC) önerileri doğrultusunda yapılmıştır (47). Olguların izlem ve tedavileri güncel kılavuzlar temel alınarak planlanmıştır.

Olguların cinsiyeti, damar içi madde kullanma ve düzenli alkol kullanma öyküsü, olası bulaş yolu, izlem süresi, tanı süresi, tedavi süresi, izlem süresi başındaki yaşı, ilk başvuru sırasındaki CD4+ T lenfosit sayısı, plazma HIV-RNA düzeyi, trombosit sayısı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, hemogloblin düzeyi, var olan ve izlem sırasında gelişen hastalık, malignite, fırsatçı enfeksiyon, koenfeksiyon ve antiretroviral tedavi ve diğer tedavi öyküsü değerlendirilmiştir. Ayrıca izlem süresi başında ve izlemleri süresince trombositopeni saptanan olguların trombositopeni süresi, trombositopeni saptandığı sıradaki yaşı, tahmin edilen trombositopeni nedeni, eşlik eden anemi, nötropeni, lökopeni olup olmadığı, trombositopeni saptandığı sıradaki CD4+ T lenfosit sayısı ve plazma HIV-RNA düzeyi, kanama bulgusu olup olmadığı ve trombositopeniye yönelik tedavi öyküsü değerlendirilmiştir. Anemi için hemogloblin eşik değeri erkeklerde 13.0 g/dl, kadınlarda 12.0 g/dl ve gebelerde 11.0 g/dl (48), trombositopeni için trombosit eşik değeri 150 000/μl (49), lökopeni için lökosit eşik değeri 4000/μl ve nötropeni için ise nötrofil eşik değeri 1500/μl olarak alınmıştır (50).

Araştırmada elde edilen veriler SPSS for Windows 15.0 paket programına aktarılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların

(sıklık dağılımları, ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi ve bağımsız örneklem T testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Geriye dönük olarak değerlendirilen HIV ile enfekte 95 olgunun izlem süresi başında ortalama yaşı 39.4 ± 11.2 (16-71) yıl, ortalama izlem süresi 50.9 ± 46.3 (1-216) ay ve ortalama tanı süresi 58.4 ± 53.2 (1-228) aydı. Olguların 76 (%80)'sı erkek ve 19 (%20)'u kadındı. En sık saptanan olası bulaş yolu %62.1 (n=59)'lik oranla hetetoseksüel cinsel temastı. Olguların %23.2 (n=22)'sinde eşcinsel temas ve %4.2 (n=4)'sinde parenretal bulaş olası bulaş yolu olarak tanımlandı. On olguda (%10.5) olası bulaş yolu saptanamadı. Olguların dokuzunda (%9.5) damar içi madde kullanma öyküsü ve onunda (%10.5) düzenli alkol kullanma öyküsü tanımlandı. Yetmiş dokuz (%83.2) olguya HIV enfeksiyonu tanısı ilk başvuru sırasında konulmuştur. CDC kriterlerine göre izlem süreleri boyunca yapılan değerlendirmede olguların %45.3 (n=43)'ü AIDS olarak tanımlanmıştır. Olguların %72.6 (n=69)'sı kART almaktaydı ve %27.4 (n=26)'ü kART almıyordu. Olguların ortalama kART süresi 38.7 ± 42.9 (0-146) aydı. İlk başvuruda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı 318 ± 256 (0-1380) hücre/mm³, ortalama plazma HIV-RNA düzeyi ise $228\ 382 \pm 677\ 579$ (0-5 730 000) kopya/ml idi.

Fırsatçı enfeksiyon öyküsü ve malignite saptanan olguların oranı sırasıyla %14.7 (n=14) ve %6.31 (n=6) bulunmuştur. Olguların %61.1 (n=58)'inde ise CDC kriterleri dışında kalan eşlik eden hastalıklar saptanmıştır. Olgularda CDC kriterlerine göre tespit edilen klinik hastalıkların dağılımı Tablo 2'te, CDC kriterleri dışında kalan eşlik eden hastalıklar ve saptanan malignitelerin dağılımı ise sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir. İzlem sırasında altı (%6.3) olgu kaybedilmiştir. Ölüm nedeni olarak iki olguda ileri evre HIV enfeksiyonu ve birer olguda Non Hodgkin lenfoma, akciğer kanseri, rektal skuamöz hücreli karsinom ve karaciğer sirozu saptanmıştır. Ölümle sonuçlanan altı olgunun beşinde (%83.3) trombositopeni saptanmıştır.

Tablo 2. HIV ile enfekte 95 olguda CDC kriterlerine göre klinik hastalıkların dağılımı

	n	%
Klinik Kategori A		
Asemptomatik HIV enfeksiyonu	46	48.40
Primer HIV enfeksiyonu	1	1.05
Toplam	47	
Klinik Kategori B		
Basiller anjiomatozis	1	1.05
Orofaringeal kandidiyazis	14	14.73
Pelvik inflamtuvar hastalık	1	1.05
Servikal karsinoma in situ	1	1.05
Herpes zoster	6	6.31
Periferik nöropati	4	4.21
Toplam	27	
Klinik Kategori C		
Özofagial kandidiyazis	4	4.21
CMV enfeksiyonu	7	7.36
Kaposi sarkomu	2	2.10
Tüberküloz	13	13.68
Toksoplazma ensefaliti	4	4.21
Lenfoma	2	2.10
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi	4	4.41
Toplam	36	

Tablo 3. HIV ile enfekte 95 olguda CDC kriterleri dışında kalan eşlik eden hastalıkların dağılımı

Hastalık	n (%)	Hastalık	n (%)
Hipotiroidi	1 (1.05)	Benign prostat hipertrofisi	1 (1.05)
Tiroid nodülü	2 (2.10)	Myoma uteri	1 (1.05)
Hiperlipidemi	6 (6.31)	Rektit	2 (1.05)
Hipertansiyon	7 (7.36)	Anal kondilom	1 (1.05)
Hepatosteatoz	6 (6.31)	Kronik servisit	2 (2.10)
Peptik ülser	4 (4.21)	Majör depresif bozukluk	8 (10.50)
Hiatus hernisi	1 (1.05)	Uyum bozukluğu	4 (4.21)
Tip 1 diyabetes mellitus	1 (1.05)	Antisosyal kişilik bozukluğu	2 (2.10)

Tablo 3 Devam. HIV ile enfekte 95 olguda CDC kriterleri dışında kalan eşlik eden hastalıkların dağılımı

Karaciğer sirozu	3 (3.15)	Panik bozukluk	1 (1.05)
Timik hiperplazi	1 (1.05)	Paranoid tip şizofreni	1 (1.05)
Zidovudin'e bağlı periferik nöropati	1 (1.05)	Bruselloz	1 (1.05)
Epilepsi	1 (1.05)	Anti-HCV pozitifliği	5 (5.26)
Atraknoid kisti	2 (2.10)	HBsAg pozitifliği	5 (5.26)
İskemik serebrovasküler olay	1 (1.05)	Anti-Delta pozitifliği	2 (2.10)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4 (4.21)	VDRL pozitifliği	9 (9.47)
Asbestoz	1 (1.05)	Steven Johnson sendromu	1 (1.05)
Lomber disk hernisi	2 (2.10)	Psöriazis	2 (2.31)

Tablo 4. HIV ile enfekte 95 olguda saptanan malignitelerin dağılımı

	n	%
Kaposi sarkomu	2	2.11
Non Hodgkin lenfoma	1	1.05
Gastrik lenfoma	1	1.05
Akciğer kanseri	1	1.05
Rektal skuamöz hücreli karsinom	1	1.05
Toplam	6	6.31

Bu çalışmada değerlendirilen HIV ile enfekte 95 olguda trombositopeni sıklığı %35.8 (n=34) olarak bulunmuştur. İzole trombositopeni saptanan olgular, tüm olguların %11.6 (n=11)'sı, trombositopeni ve anemi birlikteliği saptanan olgular tüm olguların %7.4 (n=7)'ü ve trombositopeni ve nötropeini birlikteliği saptanan olgular ise tüm olguların %1.1 (n=1)'ini oluşturmaktadır. Pansitopeni ise tüm olgularda %15.8 (n=15) oranında saptanmıştır. Olguların %24.2 (n=23)'sinde en düşük trombosit sayısı 100 000/ μ l'nin altında, %10.5 (n=10)'inde ise 50 000/ μ l'nin altında

saptanmıştır. Trombositopeni saptanan 34 olgunun %47.1 (n=16)'inde trombositopeninin üç aydan daha uzun sürdüğü, %11.8 (n=4)'inde kanama bulgusu saptandığı görülmüştür. Beş (%14.7) olguda trombositopeni nedeniyle taze donmuş plazma kullanılmıştır. Trombositopeni saptanan olguların %52.9 (n=18)'unda ilk başvuruda, ilk tanı sırasında ise tüm olguların %16.8 (n=16)'inde trombositopeni olduğu saptanmıştır. İlk başvuruda trombositopeni saptanmayan 77 olgu içerisinde izlem sırasında trombositopeni gelişen olgu sayısı 16 (%20.7)'ydi. Karma ART almaktayken trombositopeni gelişen olgu sayısı 12 (%12.9)'ydi. İzlem sırasında trombositopeni gelişen olguların %68.7 (n=11)'si kART almaktaydı. Karma ART alan olgularda trombositopeni oranı ise %18.8 (n=13) olarak bulunmuştur. Trombositopeni saptanan 34 olguda en sık tahmin edilen trombositopeni nedeni %64.7 (n=22)'lik oranla HIV/AIDS olmuştur. Altı (%17.6) olguda trombositopeni nedeni tahmin edilememiştir. Tablo 5'de trombositopeni saptanan HIV ile enfekte 34 olguda tahmin edilen trombositopeni nedenleri görülmektedir.

Tablo 5. Trombositopeni saptanan HIV ile enfekte 34 olguda tahmin edilen trombositopeni nedenleri

	n	%
HIV/AIDS	22	64.70
Karaciğer sirozu	3	8.80
Antiretroviral tedavi	1	2.95
Akut hepatit C	1	2.95
Kemoterapi	1	2.95
Tahmin edilemeyen	6	17.65
Toplam	34	100.00

Trombositopeni saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırıldığında cinsiyet, olası bulaş yolu, alkol ve damar içi madde kullanma öyküsü sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$); ancak klinik kategorisi AIDS olan veya kART almamış olgularda trombositopeni daha sık bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 6).

Trombositopeni saptanan grupta yaş daha küçük, izlem ve takip süresi daha uzun, ilk başvuruda CD4+ T lenfosit, nötrofil, lökosit ve trombosit sayısı ile hemoglobin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ancak, gruplar arasında yaş, tanı süresi, tedavi süresi, izlem süresi, ilk başvuruda plazma HIV-RNA düzeyi, trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve hemoglobin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır

($p>0.05$). İki grupta plazma HIV-RNA düzeyi ise benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Trombositopeni saptanan grupta ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı ve trombosit sayısının daha düşük olması anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların cinsiyet, olası bulaş yolu, damar içi madde kullanma öyküsü, alkol kullanma öyküsü, klinik kategori ve kART kullanma öyküsü açısından karşılaştırılması

	Trombositopeni		p değeri
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kadın (n=19)	4 (21.1)	15 (78.9)	p>0.05
Erkek (n=76)	30 (39.5)	46 (60.5)	
Olası bulaş yolu			
Heteroseksüel cinsel temas (n=59)	18 (30.5)	41 (69.5)	p>0.05
Homoseksüel cinsel temas (n=22)	8 (36.4)	14 (63.6)	
Parenteral (n=4)	1 (25.0)	3 (75.0)	
Bilinmiyor (n=10)	7 (70.0)	3 (30.0)	
Damar içi madde kullanma öyküsü			
Var (n=9)	3 (33.3)	6 (66.7)	p>0.05
Yok (n=86)	31 (36.0)	55 (64.0)	
Alkol kullanma öyküsü			
Var (n=10)	4 (40.0)	6 (60.0)	p>0.05
Yok (n=85)	30 (35.3)	55 (64.7)	
Klinik kategori			
HIV enfeksiyonu (n=52)	12 (23.1)	40 (76.9)	P<0.05
AIDS (n=43)	22 (51.2)	21 (48.8)	
Karma ART kullanma öyküsü			
Var (n=69)	13 (18.8)	56 (81.2)	P<0.05
Yok (n=26)	21 (80.8)	5 (19.2)	

Benzer şekilde, izlem sırasında trombositopeni saptanan olgular (n=16) ve trombositopeni saptanmayan olgular (n=61) karşılaştırıldığında ilk grupta ilk başvuruda trombosit sayısı daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, 222 ± 48 $120/\mu\text{l}$ ve 248 ± 62 $381/\mu\text{l}$; $p<0,05$). İzlem sırasında trombositopeni gelişen olgularda ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı 231 ± 185 hücre/ mm^3 ve trombositopeni saptanmayan olgularda ise 364 ± 270 hücre/ mm^3 'tür. İzlem sırasında trombositopeni gelişen olgularda ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısının daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 7. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların yaş, izlem süresi, tanı süresi, ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı, plazma HIV-RNA düzeyi, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, lökosit sayısı, ve hemoglobin düzeyi açısından karşılaştırılması

	Trombositopeni saptanan olgular (n=34)	Trombositopeni saptanmayan olgular (n=61)	p değeri
Yaş, yıl	37.8±11.0	40.2±11.3	p>0.05
İzlem süresi, ay	60±56	45±39	p>0.05
Tanı süresi, ay	71±61	51±46	p>0.05
İlk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/mm³	236±207	364±270	p<0.05
İlk başvuruda plazma HIV-RNA düzeyi, kopya/ml	226 438±487 745	229 465±767 093	p>0.05
İlk başvuruda trombosit sayısı, hücre/μl	157 976±73 321	248 131±62 381	p<0.05
İlk başvuruda nötrofil sayısı, hücre/μl	3368±1894	3590±1255	p>0.05
İlk başvuruda lökosit sayısı, hücre/μl	5417±2724	6260±1863	p>0.05
İlk başvuruda hemoglobin düzeyi, g/dl	12.4±3.1	13.1±2.4	p>0.05

Trombositopeni saptanan ve saptanmayan olgular HIV/AIDS dışı ek hastalık, kART dışı ilaç kullanma, fırsatçı enfeksiyon, tüberküloz ve antitüberküloz tedavi, malignite, kemoterapi, CMV enfeksiyonu, trimetoprim-sülfametaksazol, azitromisin ve flukonazol profilaksisi kullanma öyküsü açısından karşılaştırıldığında, trombositopeni saptanan grupta tüberküloz öyküsü ve trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsünün daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 8). Buna karşın, diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 8. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların ek hastalık, ek ilaç kullanma, malignite, kemoterapi, tüberküloz, antitüberküloz tedavi, CMV enfeksiyonu, trimetoprim sülfametaksazol profilaksisi, azitromisin profilaksisi, flukonazol profilaksisi ve fırsatçı enfeksiyon öyküsü açısından karşılaştırılması

		Trombositopeni		p değeri
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Ek hastalık öyküsü	Var (n=58)	23 (39.7)	35 (60.3)	p>0.05
	Yok (n=37)	11 (29.7)	26 (70.3)	
Ek ilaç kullanma öyküsü	Var (n=45)	20 (44.4)	25 (55.6)	p>0.05
	Yok (n=50)	14 (28.0)	36 (72.0)	
Malignite öyküsü	Var (n=6)	3 (50.0)	3 (50.0)	p>0.05
	Yok (n=89)	31 (34.8)	58 (65.2)	
Kemoterapi öyküsü	Var (n=3)	2 (66.7)	1 (33.3)	p>0.05
	Yok (n=92)	32 (34.8)	60 (65.2)	
Tüberküloz öyküsü	Var (n=13)	8 (61.5)	5 (38.5)	p<0.05
	Yok (n=82)	26 (31.7)	56 (68.3)	
Anti TBC tedavi öyküsü	Var (n=12)	7 (58.3)	5 (41.7)	p>0.05
	Yok (n=83)	27 (32.5)	56 (67.5)	
CMV enfeksiyonu öyküsü	Var (n=7)	5 (71.4)	2 (28.6)	p>0.05
	Yok (n=88)	29 (33.0)	59 (67.0)	
Trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü	Var (n=35)	17 (48.6)	18 (51.4)	p<0.05
	Yok (n=60)	17 (28.3)	43 (71.7)	
Azitromisin profilaksisi kullanma öyküsü	Var (n=17)	8 (47.1)	9 (52.9)	p>0.05
	Yok (n=78)	26 (33.3)	52 (66.7)	
Flukonazol profilaksisi kullanma öyküsü	Var (n=20)	7 (35.0)	13 (65.0)	p>0.05
	Yok (n=75)	27 (36.0)	48 (64.0)	
Fırsatçı enfeksiyon öyküsü	Var (n=14)	6 (42.9)	8 (57.1)	p>0.05
	Yok (n=81)	28 (34.6)	53 (65.4)	

Trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü olanlarda ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, 108 ve 443 hücre/mm³; $p<0,05$). Tüberküloz öyküsü olan olguların ilk başvuruda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı tüberküloz öyküsü olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, 187 ve 339 hücre/mm³; $p<0.05$).

Gruplar ayrıca anti-HCV, HBsAg, anti-Delta ve VDRL pozitifliği açısından karşılaştırılmıştır. Anti-HCV pozitifliği trombositopeni saptanan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$), diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Trombositopeni saptanan (n=34) ve saptanmayan (n=61) HIV ile enfekte olguların anti-HCV, HBsAg, anti-Delta ve VDRL pozitifliği açısından karşılaştırılması

		Trombositopeni		p değeri
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Anti-HCV	Pozitif (n=5)	5 (100.0)	0 (0.0)	p<0.05
	Negatif (n=90)	29 (32.2)	61 (67.8)	
HBsAg	Pozitif (n=5)	1 (20.0)	4 (80.0)	p>0.05
	Negatif (n=90)	33 (36.7)	57 (63.3)	
Anti-Delta	Pozitif (n=2)	1 (50.0)	1 (50.0)	p>0.05
	Negatif (n=93)	33 (35.5)	60 (64.5)	
VDRL	Pozitif (n=9)	3 (33.3)	6 (66.7)	p>0.05
	Negatif (n=86)	31 (36.0)	55 (64.0)	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hematolojik anormallikler, HIV enfeksiyonunun doğal seyirinde morbidite ve mortaliteye neden olan en sık komplikasyonlardandır. Bu komplikasyonlar AIDS olgularında daha sık görülmektedir. İleri evre HIV enfeksiyonu olan olgularda trombositopeni genellikle eklenen sitopeniler ile ilişkilidir. Ancak trombositopeni diğer sitopenilerden bağımsız olarak HIV enfeksiyonunun her evresinde ortaya çıkabilmektedir (1,7-9,25).

Karma ART döneminden önce, HIV ile enfekte olgularda trombositopeni (<150 000 trombosit/ μ l) yaklaşık olarak %5-30 oranında saptanmıştır (10-16). Bu oran HIV enfeksiyonunda %5-15, AIDS olgularında ise %20-45 olarak bildirilmiştir (15). Dokuz ülkeden 1571 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, kART başlangıcında CD4+ T lenfosit sayısı 300 hücre/mm³'ün altında, akut hastalığı ve fırsatçı enfeksiyonu olmayan olgular arasında trombositopeni (<125 000 trombosit/ μ l) oranı %7.2 bulunmuştur. Bu oranın ülkeler arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. İlâveten, trombositopeninin coğrafi dağılımı, nötropeni ve aneminin coğrafi dağılımından farklı bulunmuştur. Trombositopeni Brezilya ve Hindistan'da, anemi ve nötropeni ise Güney Afrika'da daha sık saptanmıştır. Çalışmacılar tüm olgularda trombositopeni ve nötropeni birlikteliğini %2.2, trombositopeni ve anemi birlikteliğini %0.9 ve pansitopeni oranını ise %0.3 olarak saptamışlardır (51). Hindistan'dan bildirilen kART alan olguların da dahil edildiği çalışmada ise HIV ile enfekte olgularda trombositopeni (<150 000 trombosit/ μ l) oranı benzer (%7) bulunmuştur (52). Karma ART döneminde ise HIV enfeksiyonu ve AIDS olgularında trombositopeni (<150 000 trombosit/ μ l) oranı sırasıyla %9.2 ve % 21.2 olarak bildirilmiştir (10). Ülkemizde 1986-2000 yılları arasında iki hastanede izlenen HIV ile enfekte toplam 108 olguda trombositopeni (<150 000 trombosit/ μ l) oranı %16.6 olarak bildirilmiştir (53). Bizim çalışmamızda HIV ile enfekte 95 olguda trombositopeni (<150 000 trombosit/ μ l) oranı %35.8 saptanmıştır. Olgular HIV enfeksiyonu ve AIDS olarak gruplandırıldığında ise bu oran sırasıyla %23.1 ve %51.2

bulunmuştur. Bu oranlar önceki çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksektir. Olgularımızda trombositopeninin nötropeni ile ve anemi ile birlikteliği ve pansitopeni oranları ise sırasıyla %1.1, %7.4 ve %15.8 bulunmuştur. Kanada, İtalya ve Kore'den bildirilen çalışmalarda HIV ile enfekte olgularda trombosit sayısı 100 000/ μ l'nin altında olanların oranı sırasıyla %26, %10.9 ve %2.4'tür (11,54,55). Kanada ve İtalya'dan bildirilen çalışmalarda bu olgularda trombosit sayısı 50 000/ μ l'nin altında olanların oranı ise sırasıyla %3 ve %5.3 bulunmuştur (11,54). Bizim çalışmamızda ise trombosit sayısı 100 000/ μ l'nin altında olan olguların oranı benzer (%24.2) olmakla birlikte, 50 000/ μ l'nin altında olan olguların oranı ise daha yüksek (%10.5) bulunmuştur. Çalışmamızda tüm olgular dikkate alındığında izole trombositopeni oranı %11.6'dır. Bu oran İtalya'dan bildirilen çalışmadakinden (%8.8) daha yüksektir (11). Literatürdeki mevcut çalışmalara bakıldığında trombosit eşik değeri azaldıkça trombositopeni oranlarının da azaldığı görülmektedir. Ayrıca, trombositopeni oranındaki farklılıklar çalışmaya alınan grupların heterojenitesinden kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak, farklı ülkelere bildirilen oranların birbirinden belirgin farklılık göstermesi ırksal özelliklerin de trombositopeni sıklığını etkilediğini düşündürmektedir.

HIV ile enfekte olgularda damar içi madde kullanımı önemli bir sorundur. Çeşitli çalışmalarda, HIV ile enfekte damar içi madde kullanıcılarında trombositopeninin daha sık görüldüğünü gösterilmiştir (11,13,18,56). Bunun olası nedenleri bu olgularda HCV koenfeksiyonunun daha sık görülmesi, tedaviye uyumun daha az olması, damar içi kullanılan maddelerin toksik etkileri ve ilaç etkileşimleri olabilir (13,57). Bu grupta trombositopeni oranı İran ve İsviçre'den sırasıyla %78.9 ve %9 olarak bildirilmiştir (58,59). Hollanda'dan bildirilen bir çalışmada ise HIV ile enfekte olan ve olmayan damar içi madde kullanıcılarında trombositopeni oranı sırasıyla %36.7 ve %8.7 bulunmuştur. Çalışmacılar damar içi madde kullanma öyküsü ile trombositopeni sıklığının arttığını ancak yakın zamanda yapılan enjeksiyonların trombositopeni sıklığı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda damar içi madde kullanma öyküsü olanlarda trombositopeni oranı önceki çalışmalarla benzer olarak yüksek (%33.3) bulunmuştur. Ancak, olgularımızda damar içi madde kullanma ve ayrıca alkol kullanma öyküsü ile trombositopeni sıklığı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Homoseksüel olgu grubuna bakıldığında, The Multicenter AIDS Cohort Study grubu AIDS kategorisinde olmayan HIV ile enfekte homoseksüel ve biseksüel toplam 1611 erkek olguda trombositopeni oranını %6.7 olarak bildirmişlerdir (16). İsviçre'den bildirilen bir çalışmada ise HIV ile enfekte homoseksüellerde trombositopeni oranı %3 bulunmuştur (59). Hollanda'dan bildirilen çalışmada HIV ile enfekte olan ve olmayan homoseksüellerde bu oran sırasıyla %16.7 ve %3.3'dür (13). Bizim çalışmamızda olası bulaş yolu homoseksüel temas olarak saptanan olgularda trombositopeni oranı bu çalışmalardan oldukça yüksek (%36.4) bulunmuştur. Ancak olgular olası bulaş yolu açısından karşılaştırıldığında trombositopeni sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde Kore'den bildirilen çalışmada trombositopeni sıklığı ile bulaş yolu arasında ilişki saptanmadığı görülmüştür (55).

Finazzi ve arkadaşları HIV ile enfekte hemofiliyalarda trombositopeni ($<100\ 000$ trombosit/ μ l) oranını yaklaşık %11 bulmuşlardır (60). Bir başka çalışmada ise bu oran %34.5 bulunmuştur (61). Bizim çalışmamızda ise hemofiliyak olgu bulunmamaktaydı.

HIV ile enfekte olguların cinsiyete göre değerlendirildiği bazı çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre trombositopeninin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (10,11,51). Ancak bir çalışmada trombositopeni sıklığının cinsiyete göre anlamlı fark göstermediğini bildirilmiştir (55). Bizim çalışmamızda erkek ve kadın olgularda trombositopeni oranları sırasıyla %39.5 ve %21.1 olarak bulunmuştur ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

HIV ile enfekte olgular, yaş ile trombositopeni arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde, literatürde farklı sonuçlar bildirildiği görülmektedir (10,14,55,56,58,62). Bir çalışmada HIV ile enfekte olgularda yaşın 45'in üzerinde olmasıyla trombosit sayısının $50\ 000/\mu$ l'in altında olması arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (10). Başka bir çalışma HIV ile enfekte olgularda ileri yaşla birlikte trombositopeni görülme sıklığının arttığını bildirmiştir (56). Bir diğer çalışmada 10 yıllık kümülatif trombositopeni sıklığı HIV ile enfekte çocuk ve erişkinlerde sırasıyla %27 ve %43 olarak saptanmıştır (62). Buna karşın, HIV enfeksiyonu kategorisindeki 472 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ise

trombositopeni sıklığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmektedir (55). İran'dan bildirilen ve büyük çoğunluğu erkek olgulardan oluşan çalışmada da HIV ile enfekte olguların yaşı ile trombositopeni sıklığı arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (58). Bizim çalışmamızda trombositopeni olan ve olmayan olguların izlem başlangıcındaki yaş ortalaması (sırasıyla, 37.8 ve 40.2) arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca olguların izlem ve tanı süresi ile de trombositopeni sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuç, olasılıkla olguların izlem ve tanı süresi ile enfeksiyon süresinin örtüşmediğini akla getirmektedir. Olgularımızda ilk başvuruda ortalama CD4+ T lenfosit sayısının 318 hücre/mm^3 olması bunu desteklemektedir. Bu da olguların HIV enfeksiyonunun ileri evrelerinde tanı alıyor olması anlamına gelmektedir. Çalışmamızda saptanan yüksek trombositopeni oranları bu nedenle olabilir.

HIV enfeksiyonunun evresi trombositopeni sıklığını ve şiddetini etkilemektedir. Çeşitli çalışmalar AIDS olgularında HIV enfeksiyonu olan olgulara göre daha sık trombositopeni saptandığını göstermiştir (11,14,15,27,55,56). İngiltere'den bildirilen bir çalışmada ileri evre HIV enfeksiyonu olan olgularda trombositopeni ($<100 \text{ 000 trombosit/}\mu\text{l}$) oranı %30 bulunmuştur (15). AIDS olgularının değerlendirildiği bir çalışmada ise trombositopeni ($<150 \text{ 000 trombosit/}\mu\text{l}$) oranı %59 bulunmuştur (23). ABD'de trombositopeninin ($<50 \text{ 000 trombosit/}\mu\text{l}$) bir yıllık insidansı asemptomatik HIV enfeksiyonu ile %1.7, CD4+ T lenfosit sayısı ile tanımlanan AIDS ile %3.1 ve AIDS tanımlayıcı bir hastalık ile %8.7 oranında bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda olgular HIV enfeksiyonu ve AIDS olarak gruplandırıldığında trombositopeni oranları sırasıyla %23.1 ve %51.2 bulunmuştur. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda, AIDS olgularında trombositopeninin daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p<0.05$). Bu veriler eşliğinde, özellikle izlem sırasında trombositopeni gelişiminin HIV enfeksiyonunun progresyonuna işaret eden bir bulgu olabileceği söylenebilir.

Benzer şekilde, çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, CD4+ T lenfosit sayısı azaldıkça trombositopeni sıklığında artış görülmektedir (10,14,18,63,64). Ancak Hindistan'dan bildirilen çalışmada HIV ile enfekte olgularda CD4+ T lenfosit sayısı ile trombositopeni arasında korelasyon saptanmamıştır (52). Bizim çalışmamızda trombositopeni olan olguların ilk başvuruda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı

trombositopeni saptanmayan olgulara göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, 236 ve 364 hücre/mm³; p<0.05) . İzlem sırasında trombositopeni saptanan olgularda ilk başvuruda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı 231 hücre/mm³tür ve bu sayı trombositopeni saptanmayan olgulardakinden (364 hücre/mm³) düşük bulunmuştur (p<0.05). Benzer şekilde, izlem sırasında trombositopeni saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırıldığında ise ilk grupta ilk başvuruda ortalama trombosit sayısının daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla, 222 000 ve 248 000/μl; p<0,05). Bu bulgulara göre, ilk başvuru sırasında CD4+ T lenfosit ve trombosit sayısı daha düşük olan HIV ile enfekte olguların izleminde trombositopeni gelişmesi açısından daha dikkatli olmak ve kART ve diğer tedaviler planlanırken trombositopeni gelişme riskini göz önünde bulundurmak gerektiği söylenebilir.

Plazma HIV-RNA düzeyi arttıkça trombositopeninin daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (28,65). Ayrıca kART alan hastalarda da plazma HIV-RNA düzeyi ile trombositopeni sıklığının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (18,63). Ancak De Santis ve arkadaşları trombositopeni dahil hematolojik parametreler ile plazma HIV-RNA düzeyi arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (64). Aynı şekilde, bir başka çalışmada da plazma HIV-RNA düzeyi ile trombosit sayısı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (55). Bizim çalışmamızda da trombositopeni olan ve olmayan olguların ilk başvuruda ortalama plazma HIV-RNA düzeyi (sırasıyla, 226 000 ve 229 000 kopya/ml) benzer bulunmuştur (p>0.05).

Çalışmamızda CD4+ T lenfosit sayısı ve AIDS ile trombositopeni sıklığının arttığı gösterilmesine rağmen, fırsatçı enfeksiyon öyküsü olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında trombositopeni sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p>0.05). İlâveten olgularımızda HIV/AIDS dışı ek hastalık, kART dışı ilaç kullanma, malignite, kemoterapi öyküsü, CMV enfeksiyonu, azitromisin ve flukonazol profilaksisi kullanma öyküsü olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında trombositopeni sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Ancak tüberküloz öyküsü saptanan 13 olguda trombositopeni oranı %61.8 bulunurken, tüberküloz öyküsü saptanmayanlarda bu oran %31.7 bulunmuştur. Tüberküloz öyküsü saptanan grupta trombositopeninin daha sık olduğu görülmüştür (p<0.05). Buna karşın gruplar arasında antitüberküloz tedavi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Tüberkülozda akut faz reaksiyonuna yanıt

olarak çoğunlukla trombositoz görülmektedir. Ancak, daha nadir olarak trombositopeni de görülebilmektedir (66). Ayrıca tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlardan izoniyazid, rifampisin, rifabutin, etambutol ve etiyonamidin de trombositopeniye neden olabildikleri bilinmektedir (67-70). Olgularımızın hiç birinde tüberküloz veya tüberküloz tedavisine bağlı trombositopeni gelişimi saptanmamıştır. HIV/AIDS olgularında görülen diğer fırsatçı enfeksiyonlardan farklı olarak tüberküloz, HIV enfeksiyonunun seyri sırasında herhangi bir dönemde görülebilmektedir. Genel olarak, akciğer tüberkülozu gelişen HIV ile enfekte olgularda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı sıklıkla 500 hücre/mm³'ün üzerindedir (71). Ancak bizim çalışmamızda tüberküloz öyküsü olan olguların ilk başvuruda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı tüberküloz öyküsü olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, 187 ve 339 hücre/mm³; p<0.05). Bu bulgu, tüberküloz öyküsü olan olgularımızda daha sık trombositopeni saptanmasını açıklayabilir. HIV ile enfekte tüberküloz olgularında trombositopeni sıklığına ilişkin literatüre ulaşamamıştır. HIV ile enfekte olgularda tüberkülozun trombositopeni sıklığına ilişkin etkisini anlamak için daha kapsamlı ve prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Olgular trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü açısından gruplandırıldığında; trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü olan 35 olguda saptanan %48.6'lık trombositopeni oranı, trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü olmayan 60 olguda saptanan %28.3'lük orandan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Beklenildiği üzere, trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü olanlarda ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı diğer olgulardan daha düşüktür (sırasıyla, 108 ve 443 hücre/mm³; p<0,05). İlacın kendisinin de trombositopeniye nedeni olduğu bilinmektedir (20). Bu nedenle bu grupta daha sık trombositopeni saptanmasının ilacın direkt etkisi ile mi yoksa HIV enfeksiyonunun daha ileri evrede olmasıyla mı ilişkili olduğunu ayırt etmek güçtür. Ancak olgularımızın hiç birinde trombositopeni nedeni trimetoprim-sülfametaksazole bağlanmamıştır. Bu nedenle bu grupta trombositopeni olasılıkla daha düşük CD4+ T lenfosit sayıları ile ilişkilidir.

Karma ART alan olgulara bakıldığında, üç aydan uzun süren trombositopeni (<100 000 trombosit/μL) oranı yaklaşık %3 bulunmuştur (18). Prospektif bir

çalışmada ise kART alan olguların 96 haftalık izleminde %9.8 oranında trombositopeni ($<150\ 000$ trombosit/ μl) geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada aralıklı tedavi grubunda ise bu oran %25.4 olarak bulunmuştur (63). Bir başka çalışmada ise trombositopeni ($<100\ 000$ trombosit/ μl) saptanan olgularda kART başlanması ile trombositopeninin tüm olgularda düzeldiği bildirilmiştir (55). Karma ART'nin trombositopeni dahil tüm sitopenilere karşı düzeltici etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (28,36). Karma ART ile olguların çoğunda üç ay içerisinde trombosit sayısında artış görüldüğü ve bu etkinin kART'da seçilen ilaçlar ve tedavi başlangıcındaki trombosit değerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (36). Ayrıca, özellikle HIV ile ilişkili trombositopeni öyküsü olan olgularda olmak üzere, kART'ın kesintiye uğramasının trombositopeni gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (29,63). Buna karşın, antiretroviral ilaçlardan delavirdin, didanozin, indinavir, lamivudin, nelfinavir, nevirapin, sakonavir, ritonavir ve zidovudin de trombositopeniye neden olabilmektedir (20,31). Bizim çalışmamızda kART kullananlarda trombositopeni oranı önceki çalışmalardan daha yüksek (%18.8) bulunmuştur. Bu bulgu olgularımızın HIV enfeksiyonunun ileri evrelerinde kART başlandığını akla getirmektedir. Bu da, kART alan ve almayan grupta önceki çalışmalara göre daha yüksek trombositopeni sıklığı saptanmasının nedeni olabilir. Karma ART alan ve almayan olgular karşılaştırıldığında, ikinci grupta trombositopeni çok daha yüksek (%80.8) saptanmıştır ($p<0.05$). Bu bulgu önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Hiçbir olgumuzda aralıklı tedavi planlanmamıştır. Ancak iki olguda tedaviye uyumun iyi olmamasından dolayı tedavinin kesintiye uğraması nedeniyle trombositopeni geliştiği görülmüştür. Bu iki olguda trombositopeni geliştiğinde trombositopeni nedeni olabilecek herhangi bir fırsatçı enfeksiyon, malignite ve ek hastalık gelişmemesi ve ek ilaç kullanımının olmaması nedeniyle trombositopeni nedeni HIV/AIDS olarak değerlendirilmiştir. İzlem sırasında yalnız bir olguda trombositopeni nedeni olabilecek diğer nedenlerin tespit edilmemesi ve kART başlanmasını takiben trombositopeni gelişmesi nedeniyle trombositopeni kART'a bağlanmıştır. Bu olgu trombositopeni geliştiği sırada abakavir, didanozin ve lopinavir/ritonavir tedavisi almaktaydı. Tedavi rejimi tenofovir, emtrisitabin ve lopinavir/ritonavir şeklinde yeniden düzenlendiğinde

trombositopeninin düzeldiği görülmüştür. Literatür eşliğinde değerlendirildiğinde bu olguda trombositopeninin didanozine bağlı olduğu düşünülmüştür (20,31).

Marks ve arkadaşları kART alan olgularda kontrolsüz HIV replikasyonu, HCV koenfeksiyonu ve sirozun trombositopeni için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (18). HCV koenfeksiyonu olan HIV ile enfekte olgularda trombositopeniye daha sık rastlandığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (13,57). Bir çalışmada ise kART başlangıcında değerlendirilen olgularda HBsAg pozitifliği trombositopeni için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (51). Bizim çalışmamızda bir olguda trombositopeni akut HCV enfeksiyonuna bağlanmıştır. Birer olgu kronik HCV enfeksiyonu, kronik delta hepatiti ve alkolik hepatite bağlı olmak üzere toplam üç olgu karaciğer sirozu tanısı almıştır. Bu olguların üçünde de trombositopeni saptanmıştır. Anti-HCV pozitifliği tespit edilen beş olgunun hepsinde trombositopeni saptanmıştır. Trombositopeni saptanan grupta anti-HCV pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Trombositopeni saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anti-Delta ve HBsAg pozitifliği açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Bir çalışmada AIDS kategorisinde yer almayan ve kART başlanmamış olgular VDRL negatif, VDRL 1/32 titrenin altında pozitif ve VDRL 1/32 ve üzerinde pozitif olanlar olmak üzere üç gruba ayrılarak trombositopeni sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmacılar bu üç grup arasında trombositopeni sıklığı açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (55). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde trombositopeni olan ve olmayanlarda VDRL pozitifliği açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Bu bulgulara göre, bu konuda daha kapsamlı ve prospektif çalışmalar bildirilene kadar HIV ile enfekte olgularda eşlik eden özellikle HCV başta olmak üzere koenfeksiyonların trombositopeni sıklığını arttırabileceği olguların izleminde göz önünde bulundurulmalıdır.

HIV ile enfekte olgularda trombositopeni ile karşımıza çıkabilecek bir diğer neden de nadir ama çok ciddi bir komplikasyon olan TTP'dir. HIV ile enfekte olgularda TTP sıklığının 0.009/100 hasta yılı olduğu ve ileri evre hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). TTP, erken ve ileri evre HIV enfeksiyonu, malignite, kemoterapi ve gebelik ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, HIV enfeksiyonunda gerçek TTP sıklığı bilinmemektedir (40). Bizim çalışmamızda TTP olgusu saptanmamıştır.

Çeşitli çalışmalar HIV ile enfekte olgularda trombositopeninin mortaliteyi arttırdığını göstermiştir (14,17,72). Ancak bazı çalışmalar trombositopeninin HIV enfeksiyonunun prognozunu etkilemediğini bildirmişlerdir (73-75). Aksine başka bir çalışmada ise trombosit sayısının artışı ile AIDS'e ilerleme ve ölüm riskinin arttığını bildirilmiştir (63). Bizim çalışmamızda izlem sırasında kaybedilen altı olgunun beşinde trombositopeni saptanmış olması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, HIV ile enfekte 95 olguda ortalama 50.9 aylık izlem süresinde trombositopeni sıklığı %35.8 bulunmuştur. HIV enfeksiyonu ve AIDS olgularında bu oran sırasıyla %23.1 ve %51.2 bulunmuştur. Karma ART alan ve almayan olgularda ise trombositopeni sıklığı önceki çalışmalardakinden daha yüksek (sırasıyla, %18.8 ve %80.8) bulunmuştur. İlk başvuruda trombositopeni saptanan ve izlem sırasında trombositopeni gelişen olguların ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı ve trombosit sayısı trombositopeni saptanmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur. İlk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı trombositopeni saptanan grupta daha düşük olması ancak trombositopeni ile izlem ve tanı süresi arasında ilişki bulunmaması, olgularımızın HIV enfeksiyonunun daha ileri evrelerinde tanı almış olabileceklerini düşündürmektedir. Ayrıca kART alan olgularda da literatüre göre daha yüksek trombositopeni oranları saptanmış olması bu sonucu destekler niteliktedir. Çalışmamızda, tüberküloz ve trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü olanlarda trombositopeni daha sık saptanmıştır. Trombositopeni saptanan grupta ayrıca anti-HCV sıklığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Genel olarak olgularımızda trombositopeni sıklığı literatür verilerine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonucun çalışmamızdaki olguların heterojenitesine ve ayrıca ırksal özelliklere de bağlı olabileceği düşünülmüştür.

ÖZET

İnsan İmmün Yetmezlik Virusu ile Enfekte Olgularda Trombositopeni Sıklığı ve İlişkili Etmenlerin Araştırılması

Bu çalışmanın temel amacı HIV ile enfekte olgularda trombositopeni sıklığını belirlemektir. İkincil olarak da, bu olgularda trombositopeni sıklığı ile ilişkili etmenlerin araştırılması amaçlanmıştır. Ocak 2006–Ocak 2012 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu tanısı ile izlemi yapılan 95 olgu geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bu olgularda ortalama 50.9 aylık izlem süresinde trombositopeni sıklığı %35.8 bulunmuştur. HIV enfeksiyonu ve AIDS olgularında bu oran sırasıyla %23.1 ve %51.2 bulunmuştur. Karma ART kullanma öyküsü olan ve olmayanlarda ise sırasıyla %18.8 ve %80.8 bulunmuştur.

Trombositopeni olan ve olmayan olgularda cinsiyet, olası bulaş yolu, damar içi madde kullanma ve alkol kullanma öyküsü, yaş, izlem süresi, tanı süresi, ilk başvuruda plazma HIV-RNA düzeyi, nötrofil sayısı, lökosit sayısı, ve hemoglobin düzeyi, HIV/AIDS dışı ek hastalık, ek ilaç kullanma, malignite, kemoterapi, antitüberküloz tedavi, CMV enfeksiyonu, azitromisin profilaksisi, flukonazol profilaksisi ve fırsatçı enfeksiyon öyküsü, HBsAg, anti-Delta ve VDRL pozitifliği açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Trombositopeni saptanan grupta, tüberküloz ve trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi kullanma öyküsü, anti-HCV pozitifliği daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). İlk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı daha düşük olanlar, kART kullanma öyküsü olmayanlar ve AIDS olgularında trombositopeni daha sık saptanmıştır ($p<0.05$).

İlk başvuruda trombositopeni saptanan ve izlem sırasında trombositopeni gelişen olguların ilk başvuruda CD4+ T lenfosit sayısı ve trombosit sayısı trombositopeni saptanmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Genel olarak olgularımızda trombositopeni sıklığı literatür verilerine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgunun çalışmamızdaki olguların heterojenitesine ve ayrıca ırksal özelliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: AIDS, HIV, Trombositopeni

SUMMARY

Investigation of the Frequency of Thrombocytopenia and Associated Factors in the Cases Infected with Human Immunodeficiency Virus

The primary aim of this study was to determine the frequency of thrombocytopenia in cases infected with HIV. The second purpose was to determine the factors associated with the frequency of thrombocytopenia in these cases. Ninety five HIV infected cases followed between January 2006 and January 2012 were retrospectively evaluated.

The mean duration of follow up was 50.9 months and the frequency of thrombocytopenia was 35.8%. The rates of thrombocytopenia in HIV infected and AIDS cases were 23.1% and 51.2%, respectively. Regarding combination ART, rates of thrombocytopenia were 18.8% and 80.8% in cases with and without a history of cART, respectively.

When cases with and without thrombocytopenia were compared, there were no significant differences regarding gender, possible modes of HIV transmission, history of intravenous drug or alcohol use, age, duration of follow-up and duration since diagnosis, plasma HIV-RNA level, neutrophil count, leukocyte count, hemoglobin level at admission, comorbidities unrelated to HIV/AIDS and drugs used for their treatment, history of malignancy, chemotherapy, treatment for tuberculosis, CMV infection, azithromycin prophylaxis, fluconazole prophylaxis, opportunistic infections and HBsAg, anti-Delta and VDRL seropositivity ($p>0.05$). In cases with thrombocytopenia, factors related with thrombocytopenia were history of tuberculosis, presence trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis, anti-HCV seropositivity, AIDS diagnosis, no history of cART and lower CD4 + T lymphocyte count at presentation ($p<0.05$).

Both the CD4+ T lymphocyte count and the platelet count at presentation were significantly lower in cases who had thrombocytopenia at presentation and who developed thrombocytopenia during the follow up period than cases without thrombocytopenia ($p<0.05$).

In general, in our study, the frequency of thrombocytopenia was higher than the earlier reports in literature. This finding might be due to the heterogeneity of the population studied and also to racial factors.

Key Words: AIDS, HIV, Thrombocytopenia

KAYNAKLAR

1. Kirchhoff F, Silvestri G. Is Nef the elusive cause of HIV-associated hematopoietic dysfunction? *J Clin Invest*, 118(5):1622-5, 2008.
2. Zon LI, Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Semin Hematol*. 25(3):208-18, 1988.
3. Moses A, Nelson J, Bagby GC Jr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood*. 91(5):1479-95, 1998.
4. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood*. 91(1):301-8, 1998.
5. Mitsuyasu RT. Clinical uses of hematopoietic growth hormones in HIV-related illnesses. *AIDS Clin Rev*. 189-212, 1993-1994.
6. Fangman JJ, Scadden DT. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *Curr Hematol Rep*. 4(2):95-102, 2005.
7. Evatt BL. HIV Infection and thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 4(2):149-53, 2005.
8. Pechere M, Samii K, Hirschel B. HIV-related thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 328(24):1785-6, 1993.
9. Miguez-Burbano MJ, Jackson J Jr, Hadrigan S. Thrombocytopenia in HIV disease: clinical relevance, physiopathology and management. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 3(4):365-76, 2005.
10. Sloand EM, Klein HG, Banks SM, Vareldzis B, Merritt S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol*. 48(3):168-72, 1992.
11. Rossi G, Gorla R, Stellini R, et al. Prevalence, clinical, and laboratory features of thrombocytopenia among HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 6(2):261-9, 1990.
12. Peltier JY, Lambin P, Doinel C, Courouce AM, Rouger P, Lefrere JJ. Frequency and prognostic importance of thrombocytopenia in symptom-free HIV-infected individuals: a 5-year prospective study. *AIDS*. 5(4):381-4, 1991.
13. Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, von dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol*. 82(3):615-9, 1992.
14. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ciesielski CA. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 14(4):374-9, 1997.
15. Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH, et al. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol*. 66(3):337-40, 1987.
16. Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB, et al. Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann Intern Med*. 107(4):474-80, 1987.

17. Pearce CL, Mack WJ, Levine AM, et al. Thrombocytopenia is a strong predictor of all-cause and AIDS-specific mortality in women with HIV: The women's interagency HIV study. *Blood*. 104:569A–570A, 2004.
18. Marks KM, Clarke RM, Bussel JB, Talal AH, Glesby MJ. Risk factors for thrombocytopenia in HIV-infected persons in the era of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 52(5):595-9, 2009.
19. Primary HIV Infection. Guide for HIV/AIDS Clinical Care, HRSA HIV/AIDS Bureau. 101-4, 2011.
20. Volberding PA, Baker KR, Levine AM. Human immunodeficiency virus hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 294–313, 2003.
21. Lopaciuk S. Thrombocytopenia associated with HIV infection. *Acta Haematol Pol*. 24(2 Suppl 1):33-9, 1993.
22. Murphy PM, Lane HC, Fauci AS, Gallin JI. Impairment of neutrophil bactericidal capacity in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 158(3):627-30, 1988.
23. Frontiera M, Myers AM: Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *West J Med*. 147(2):157-60, 1987.
24. Richard D. Moore. Hematologic Disorders In HIV-Infected Patients. [internet] Clinical Care Options. [erişim 29 Temmuz 2012] http://www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Management%20of%20Specific%20Disease%20States/ch35_Hematologic.aspx
25. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 212-8, 2008.
26. Donald W. Hematologic Manifestations of HIV. [internet] HIV InSite. Knowledge Base Chapter, 1998 Feb. [erişim 29 Temmuz 2012] <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-04-01-09>
27. Carbonara S, Fiorentino G, Serio G, et al. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J Infect*. 42(4):251–6, 2001.
28. Servais J, Nkoghe D, Schmit JC, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 28(3):221–5, 2001.
29. Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 37(5):723–5, 2003.
30. Ndagijimana JM, Kroll H, Niehues T. Severe HIV-associated thrombocytopenia despite effective highly active antiretroviral therapy in a vertically infected child. *AIDS*. 16(5):802-3, 2002.
31. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 358(9290):1322–7, 2001.
32. Thompson GR 3rd, Lawrence VA, Crawford GE. HIV infection increases the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Infect Dis*. 45(10):1393-6, 2007.
33. Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, et al. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 327(25):1779-84, 1992.
34. Piketty C, Gilquin J, Kazatchkine MD. Successful treatment of HIV-related thrombocytopenia with didanosine (ddI). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 7(5):521-2, 1994.

35. Maness LJ, Blair DC, Newman N, Coyle TE. Elevation of platelet counts associated with indinavir treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 26(1):207-8, 1998.
36. Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 341(16):1239-40, 1999.
37. Tozzi V, Narcisco P, Sebastiani G, Frigiotti D, D'Amato C. Effects of indinavir treatment on platelet and neutrophil counts in patients with advanced HIV disease. *AIDS*. 11(8):1067-8, 1997.
38. Oksenhendler E, Bierling P, Ferchal F, Clauvel JP, Seligmann M. Zidovudine for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 110(5):365-8, 1989.
39. Becker S, Fusco G, Fusco J, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis*. 39 Suppl 5:267-75, 2004.
40. Benjamin M, Terrell DR, Vesely SK, et al. Frequency and significance of HIV infection among patients diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Infect Dis*. 48(8):1129-37, 2009.
41. Mounzer K, Dinardo A, Goldstein K. Thrombotic thrombocytopenic purpura during immune reconstitution. *AIDS*. 21(18):2559-60, 2007.
42. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 354(18):1927-35, 2006.
43. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 112(1):11-8, 2008.
44. Gunther K, Garizio D, Nesara P. ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 47(9):1710-6, 2007.
45. Malak S, Wolf M, Millot GA, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol*. 68(3):337-44, 2008.
46. Park YA, Hay SN, Brecher ME. ADAMTS13 activity levels in patients with human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathy and profound CD4 deficiency. *J Clin Apher*. 24(1):32-6, 2009.
47. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 41(RR-17):1-19, 1992.
48. World Health Organization (WHO). Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control. A Guide for Program Managers. Geneva, Switzerland. 2001.
49. Warkentin TE, Kelton JG. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism, In Philadelphia HR, Livingstone EC (eds). *Hematology: basic principles and practice*. s2305-25, 2005.
50. Aydoğan Ö. Lökopeni. İliçin G, Ünal S, Biberöglu K, Akalın S, Süleymanlar G, (eds). *Temel İç Hastalıkları*, I. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, s1264-70, 1996.
51. Firmhaber C, Smeaton L, Saukila N, et al. Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas. *Int J Infect Dis*. 14:e1088–e1092, 2010. Epub 2010 Oct 18.
52. Dikshit B, Wanchu A, Sachdeva RK, Sharma A, Das R. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals. *BMC Blood Disord*. 9:5, 2009.

53. Güven GS, Çakır B, Tezcan S, et al. HIV/AIDS hastalarında yaşam süresi üzerine olan faktörlerin incelenmesi: iki merkezden 15 yıllık takip sonuçları. *HIV/AIDS*. 7(4):119-26, 2004.
54. Ambler KL, Vickars LM, Leger CS, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol*. 2012:910954, 2012. Epub 2012 May 28.
55. Choi SY, Kim I, Kim NJ, et al. Hematological manifestations of human immunodeficiency virus infection and the effect of highly active anti-retroviral therapy on cytopenia. *Korean J Hematol*. 46(4):253-7, 2011. Epub 2011 Dec 27.
56. Kouri YH, Borkowsky W, Nardi M, Karpatkin S, Basch RS. Human megakaryocytes have a CD4 molecule capable of binding human immunodeficiency virus-1. *Blood*. 81(10):2664-70, 1993.
57. Ciernik IF, Cone RW, Fehr J, Weber R. Impaired liver function and retroviral activity are risk factors contributing to HIV-associated thrombocytopenia. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 13(14):1913-20, 1999.
58. Alaei K, Alaei A, Mansoori D. Thrombocytopenia in HIV-infected patients, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 8(6):758-64, 2002.
59. Jost J, Tauber MG, Luthy R, Siegenthaler W. HIV-associated thrombocytopenia. *Schweiz Med Wochenschr*. 118(6):206-12, 1988.
60. Finazzi G, Mannucci PM, Lazzarin A, et al. Low incidence of bleeding from HIV-related thrombocytopenia in drug addicts and hemophiliacs: implications for therapeutic strategies. *Eur J Haematol*. 45(2):82-5, 1990.
61. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 75(6):1267-72, 1990.
62. Eyster ME, Rabkin CS, Hilgartner MW, et al. Human immunodeficiency virus-related conditions in children and adults with hemophilia: Rates, relationship to CD4 counts and predictive value. *Blood*. 81(3):828-34, 1993.
63. Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 52(5):531-7, 2009.
64. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*. 15(12):e808-11, 2011 Dec. Epub 2011.
65. Rieg G, Yeaman M, Lail AE, Donfield SM, Gomperts ED, Daar ES; Hemophilia Growth and Development Study (HGDS). Platelet count is associated with plasma HIV type 1 RNA and disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 23(10):1257-61, 2007.
66. Marchasin S, Wallerstein RO, Aggeler PM. Variations of the platelet count in disease. *Calif Med*. 101:95-100, 1964.
67. Rothfi eld TG, Bierer WF, Garfi eld JW. Isoniazid induction of antinuclear antibodies. *Ann Intern Med*. 88:650-2, 1978.
68. Chan ED, Chatterjee D, Iseman MD, Heifets LB. Pyrazinamide, ethambutol, ethionamide and aminoglycosides. In: Tuberculosis, William N. Rom, Stuart M. Garay (eds), 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004;773-89.
69. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 167: 603-62, 2003.

70. World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361.
71. McShane H. Co-infection with HIV and TB: double trouble. *Int J STD AIDS*. 16(2):95-100, 2005.
72. Johannessen A, Naman E, Ngowi BJ, et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infect Dis*. 8:52, 2008.
73. Galli M, Musicco M, Gervasoni C, et al. No evidence of a higher risk of progression to AIDS in patients with HIV-1-related severe thrombocytopenia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 12(3):268-75, 1996.
74. Holzman RS, Walsh CM, Karpatkin S. Risk for the acquired immunodeficiency syndrome among thrombocytopenic and nonthrombocytopenic homosexual men seropositive for the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med*. 106(3):383-6, 1987.
75. Karpatkin S. HIV-1-related thrombocytopenia. *Baillieres Clin Haematol*. 3(1):115-138, 1990.

