

ALFA TALASEMİ TAŞIYICISI HIV POZİTİF BİR HASTADA ZİDOVUDİN TEDAVİSİNDEN SONRA HIZLI GELİŞEN ANEMİ

RAPID DEVELOPMENT OF ANEMIA IN A HIV-POSITIVE PATIENT WITH ALPHA-THALASSEMIA AFTER ZIDOVUDINE THERAPY

Akif ALTINBAŞ¹, Gülşen ÖZKAYA², Yahya BÜYÜKAŞIK³, Serhat ÜNAL²

ÖZET: İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ile enfekte kişilerde nadir olmayan anemi, hem virusun doğrudan etkisi ile, hem de tedavide sık olarak kullanılan zidovudin gibi ilaçların yan etkisi olarak görülebilmektedir. Bu raporda zidovudin içeren HAART (Highly active anti-retroviral therapy) protokolü altında hızla anemi gelişen bir HIV pozitif hasta sunulmuştur. Mayıs 2003 tarihinden beri HIV pozitifliği nedeniyle tedavisiz takip edilen 26 yaşında bir erkek hastada, hemoglobin, hematokrit, eritrosit dağılım indeksi (RDWI), demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeylerinin normal olmasına karşın, ortalama eritrosit hacmi (MCV)'nin düşük, eritrosit sayısının yüksek olması ve Akdeniz ülkesinde yaşaması nedeniyle talasemi taşıyıcılığı düşünülmüş, ancak bu dönemde herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Hastanın takibi sırasında, CD4⁺ T hücre sayısının 443/mm³ ve HIV serum yükünün 1.330.000 kopya/ml olduğunun tespit edilmesi üzerine zidovudin, lamivudin ve indinavir içeren HAART protokolü başlanmıştır. Tedaviden önce 14.5 gr/dL olan hemoglobin düzeyi, tedaviden iki ay sonra 12.9 gr/dL'ye, dördüncü ayda ise 9.9 gr/dL'ye düşmüştür. Hemoliz bulgusu olmayan hastada serum folik asit düzeyi normal olmasına rağmen, hücresel düzeyde bir folik asit eksikliği olduğu öngörülerek folik asit replasmanı yapılmış, zidovudin kesilmeksizin ya da dozu azaltılmaksızın anemi kısa sürede düzelmiştir. Bu bulgular olgumuzda, alfa talasemi taşıyıcılığının kolaylaştırdığı ilaca bağlı bir anemi tablosunun geliştiğini düşündürmüştür. Sonuç olarak, özellikle Akdeniz ülkelerinde olmak üzere HIV pozitif kişilerde meydana gelen aneminin ayırıcı tanısında talasemi de göz ardı edilmemelidir.

Anahtar sözcükler: HIV, zidovudin, anemi, alfa-talasemi taşıyıcısı.

ABSTRACT: Anemia, which may develop due to direct effect of the virus or indirect effect of zidovudine a widely used antiviral agent for the treatment, is not an uncommon complication in human immunodeficiency virus (HIV) infections. In this report, a 26 years old male HIV positive patient who developed rapid anemia in the HAART (Highly active anti-retroviral therapy) protocol including zidovudine, was presented. The patient has been followed since May 2003 without anti-retroviral therapy. He was diagnosed as alpha-thalassemia trait, because of the low mean red blood cell volume (MCV), high red blood cell count and living in an Mediterranean country. However, no

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara. (akifa@hacettepe.edu.tr)

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Ünitesi, Ankara.

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi, Ankara.

treatment for thalassemia had been given in this period, since the other laboratory findings [hemoglobin, hematocrit, red cell distribution width index (RDWI), iron and iron binding capacity, transferrin saturation and ferritin levels] were normal. During the follow-up of patient, HAART protocol with zidovudine, lamivudine and indinavir, was started depending on the findings of low CD4⁺ T-cell count (443/mm³) and high HIV serum load (1.330.000 copies/ml). In the second month of the therapy the hemoglobin level decreased to 12.9 gr/dL, and then to 9.9 gr/dL in the fourth month, while it was 14.5 gr/dL before anti-retroviral therapy. Although the patient had no hemolysis findings, and his serum folic acid level was normal, folbiol treatment was initiated with the possibility of the presence of folic acid deficiency at cellular level. Anemia resolved with folic acid replacement without discontinuation of zidovudine or a reduction in dosage. It was thought that the presence of alpha-thalassemia co-morbidity has facilitated the development of anti-retroviral-induced anemia in this patient. As a result, it is concluded that thalassemia should be considered in the differential diagnosis of anemia in HIV positive patients, especially for the ones from Mediterranean countries.

Key words: HIV, zidovudine, anemia, alpha-thalassemia trait.

GİRİŞ

Anemi, HIV seropozitif kişilerde sık gelişen bir tablo olmasına karşın, çok faktörlü etyolojisi nedeniyle ayırıcı tanısının yapılması oldukça zordur. HIV pozitif hastaların tedavisinde sıklıkla tercih edilen zidovudin kullanımı sırasında da yan etki olarak ortaya çıkabilir. Tedavi dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile bu durumun önüne geçilebilmektedir.

Özellikle Akdeniz ülkelerinde HIV pozitif kişilerde meydana gelen aneminin ayırıcı tanısında talaseminin göz ardı edilmemesi gereğinin vurgulanması amacıyla bu raporda, zidovudin içeren HAART (Highly active anti-retroviral therapy) protokolü altında anemi gözlenen HIV pozitif bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Mayıs 2003 tarihinden beri HIV pozitifliği nedeniyle tedavisiz takip edilen 26 yaşında bir erkek hastanın, merkezimizde yapılan laboratuvar testlerinde; serum hemoglobin düzeyi 14.5 gr/dL, hematokrit düzeyi %46.1, eritrosit sayısı $6.88 \times 10^6/\text{qL}$, ortalama eritrosit hacmi (Mean corpuscular volume; MCV) 67.0 fL (referans değer: 82-98 fL) ve kırmızı kan hücre dağılım (Red cell distribution width; RDW) indeksi %14.8 (referans değer: %11.5-14.5) olarak tespit edilmiştir. Serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur. Hastada MCV düzeyinin düşük, eritrosit sayısının yüksek, RDW indeksinin normal olması ve Akdeniz ülkesinde yaşıyor olması nedeniyle hastada talasemi taşıyıcılığından şüphe edilmiş, ancak serum hemoglobin elektroforezinde de hemoglobin A2 düzeyinde bir artış görülmemiştir. Hastaya bu dönemde talasemi taşıyıcılığına yönelik herhangi bir tedavi uygulanmamıştır.

Hastanın takibi sırasında serum CD4 hücre sayımının 443/mm³ ve HIV serum yükünün 1,330,000 kopya/ml olarak saptanması üzerine zidovudin, lamivudin ve indinavir içeren HAART protokolü başlanmıştır. İki ay sonra hemoglobin

seviyesi 12.9 gr/dL'ye, dördüncü ayda ise 9.9 gr/dL'ye düşmüştür. Gaitada gizli kan tespitine yönelik "guaiac" testi üç kez tekrar edilmiş ve negatif sonuç alınmıştır. Serum bilirubin, laktat dehidrogenaz, vitamin B12 ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır. Olası bir hemolizin tespiti amacıyla yapılan direk ve indirek Coombs testleri negatif olarak belirlenmiştir. Kanda parvovirus B19 DNA'sı, polimeraz zincir reaksiyonu ile negatif bulunmuştur. Serum folik asit düzeyi normal olmasına rağmen hastaya folik asit (Folbiol®) tedavisi başlanmış ve zidovudin kesilmeksizin ya da dozu azaltılmaksızın tedavinin dördüncü ayında hemoglobin seviyesi 12.4 gr/dL'ye yükselmiştir.

TARTIŞMA

Anemi, HIV-1 enfeksiyonlarında sık olarak karşılaşılan bir sorundur¹. HIV seropozitif kişilerde anemi insidansı, asemptomatik kişilerde %10, AIDS gelişen hastalarda ise %92'dir². HIV enfeksiyonu, çeşitli mekanizmalar ile anemiye yol açabilmektedir. Bunlar arasında; hematopoez üzerine etkili sitokinlerin salınması, eritropoetin düzeyinin azalması, *Mycobacterium avium* kompleks ve parvovirus B19 fırsatçı enfeksiyonları, zidovudin, gansiklovir ve trimetoprim/sülfametoksazol gibi myelosüpresif ilaçların kullanılması ve myelofibrozis/myelodisplazi sayılabilir³⁻⁶. Nadir görülen diğer nedenler ise, B12 vitamin eksikliği ve kırmızı kan hücrelerinin otoimmün harabiyetidir⁷.

Anemi, zidovudinin oldukça iyi bilinen ve sık görülen bir yan etkisidir⁸. Zidovudin tedavisi başladıktan 2-4 hafta sonra anemi gelişebilmekte, ancak tedavi kesilmesi ile birlikte 4-6 hafta içinde hemoglobin düzeyi tekrar normal sınırlara yükselmektedir. Yapılan çalışmalar, 1500 mg/gün zidovudin tedavi dozu ile yaklaşık bir yıl sonra aneminin ortaya çıktığını göstermektedir^{9,10}. Zidovudin ile ilişkili aneminin, timidin monofosfat fosforilasyonunun engellenmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir⁸. Lamivudin gibi, HIV pozitif hastalarda kullanılan bir çok ilacın da zidovudin serum düzeyini artırdıkları göz önüne alınarak, zidovudin ile ilişkili toksisiteye sebebiyet vermeyecek ilaç kombinasyonlarının tercih edilmesi önerilmektedir.

Globin zincir sentez defekti ile karakterize bir hastalık olan talasemi özellikle Akdeniz toplumlarında görülmektedir¹¹. Türkiye'de beta talasemi prevalansının ortalama %2.6 olduğu (talaseminin sık görüldüğü Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesinde %4.3) tahmin edilirken¹³, alfa talasemi taşıyıcılığı konusunda net bir veri mevcut değildir. Klinik olarak sorun yaratmayacak düzeyde anemi ile seyreden talasemi taşıyıcılığı, en sık karşılaşılan talasemi formudur. Sunduğumuz olgu, anti-retroviral tedavi başlanmadan önce asemptomatik seyreden bir alfa talasemi taşıyıcısıdır. Zidovudin ve lamivudinin birlikte uygulanması ile hemoglobin düzeyi, dört ay gibi kısa bir süre içinde 14.5 gr/dL'den 9.9 gr/dL'ye düşmüştür. Ancak bilindiği gibi yine de, yeni ortaya çıkan bir anemi durumunda, zidovudinin yan etkisi düşünülmeden önce altta yatan diğer faktörler araştırılmalıdır¹⁴.

Talasemilerde ortaya çıkan anemi, genellikle hemolizli ve azalmış kırmızı kan hücre üretimine bağlı olmaktadır. Sunulan olguda ise, serum laktat dehidrogenaz düzeyi ve periferik kan yayması normal sınırlarda olup, retikülosit sayımı da

%1.3 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında, zidovudin ve lamivudinin kolaylaştırdığı, alfa talasemi taşıyıcılığına bağlı bir anemi ile karşılaşıldığı kanısına varılmıştır. Alfa talasemi komorbiditesi nedeniyle hücresel düzeyde bir folik asit eksikliği olduğu düşünülerek, serum folik asit düzeyi normal sınırlarda olduğu halde folbiol tedavisi başlanmış ve tedavinin dördüncü ayında anti-retroviral tedavi kesilmeksizin hemoglobinin düzeyi 12.4 gr/dL'ye yükselmiştir. Benzer olarak, serum folik asit düzeyi normal sınırlarda olsa dahi, kırmızı kan hücre yapım-yıkım döngüsünün yüksek olduğu hematolojik hastalıklarda da folbiol tedavisine şans verilmesi gerektiği düşünülmüştür. Sonuç olarak, özellikle Akdeniz ülkelerindeki hekimlerin, aneminin ayırıcı tanısında talasemiye göz ardı etmemeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Doukas MA. Human immunodeficiency virus associated anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76: 699-709.
2. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematological manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). *Br J Haematol* 1987; 66: 251-6.
3. Zauli G, Re MC, Visani G, et al. Evidence for a human immunodeficiency virus type-1 mediated suppression of uninfected hematopoietic (CD34+) cells in AIDS patients. *J Infect Dis* 1992; 166: 710-6.
4. Zauli G, Davis BR, Re MC, Visani G, Furlini G, LaPlaca M. Tat protein stimulates production of transforming growth factor-beta 1 by bone marrow macrophages: a potential mechanism for human immunodeficiency virus-1-induced hematopoietic suppression. *Blood* 1992; 80: 3036-43.
5. Maciejewski JP, Weichold FF, Young NS. HIV-1 suppression of hematopoiesis in vitro mediated by envelope glycoprotein and TNF-alpha. *J Immunol* 1994; 153: 4303-10.
6. Camacho J, Poveda F, Zamorano AF, Valencia ME, Vázquez JJ, Arnalich F. Serum erythropoietin levels in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol* 1992; 82: 608-14.
7. Volberding P. Consensus Statement: Anemia in HIV infection-current trends, treatment options, and practice strategies. Anemia in HIV Working Group. *Clinical Ther* 2000; 22: 1004-1020.
8. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, AZT Collaborative Working Group. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 317: 192-7.
9. Moore RD, Forney D. Anemia in HIV infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 54-7.
10. Semba RD, Shah N, Vlahov D. Improvement of anemia among HIV-infected injection drug users receiving highly-active anti-retroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 315-9.
11. Weatherall DJ, Clegg JB (eds). *The Thalassemia Syndromes*. 4th ed. 2001, Blackwell Science, Oxford, UK.
12. Gills PS, Rarick M, Brynes RK, Causey D, Loureiro C, Levine AM. Azidothymidine associated with bone marrow failure in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1987; 107: 502-5.
13. <http://www.bsm.gov.tr/acsap/talasemi01.asp?sira=20>
14. Tseng A, Conly J, Fletcher D, Keystone D, Salit I, Walmsley S. Precipitous declines in hemoglobin levels associated with combination zidovudine and lamivudine therapy. *CID* 1998; 27: 908-9.