

Hemodiyaliz Hastalarında HCV İnfeksiyonunun Trombosit Parametreleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Investigating Effects of Hepatitis C Virus on Platelet Parameters in Hemodialysis Patients

İdris Şahin¹, Lokman Eminbeyli², Funda Dolu³, Yasin Melek³, Hasan Güler³, Vechettin Öztürk³

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Tokat

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Van

³Van Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi, Van

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda hepatit C virüs (HCV) infeksiyonunun hemodiyaliz hastalarında trombosit parametreleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi ve Van Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodiyaliz Ünitelerinde gerçekleştirildi. Çalışmamızda hemodiyalize giren hepatit C pozitif ve negatif hastalarda trombosit sayıları, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve platekrit (PCT) değerleri karşılaştırıldı. Bunun yanında bazı biyokimyasal değerlerle trombosit parametreleri arasındaki korelasyon araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 76 (30 kadın, 46 erkek) anti-HCV (+) ve 66 (25 kadın, 41 erkek) anti-HCV (-), toplam 142 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması anti-HCV negatif grupta 42 ± 16 iken, anti-HCV pozitif grupta 44 ± 13 yıl idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm hemodiyaliz popülasyonumuzda trombositopeni oranı %43.6 (62/142) idi. Anti-HCV pozitif grupta ortalama trombosit sayısı 178 ± 73 000/mm³ iken, anti-HCV negatif grupta 219 ± 76 000/mm³ idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi. Anti-HCV pozitifliği ile trombositopeni arasında zıt yönlü bir ilişki vardı (Pearson korelasyon katsayısı, $r = -0.261$, $p < 0.001$). Anti-HCV pozitifliğinin ortalama trombosit hacmi üzerinde de anlamlı etkisi vardı. Anti-HCV (+) grupta MPV 8.27 ± 1.21 fl iken anti-HCV negatif grupta 7.60 ± 1.10 fl idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$).

Sonuç: HCV infeksiyonu, hemodiyaliz hastalarında trombosit sayısında anlamlı derecede düşmeye yol açmakta iken, MPV'de de anlamlı artışlara yol açmaktadır.

Anahtar sözcükler: KBY, hemodiyaliz, HCV, trombositopeni, MPV

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to investigate the effects of hepatitis C virus on platelet parameters in hemodialysis patients.

Materials and Methods: We included patients who received hemodialysis in Van region in Turkey. Platelet counts, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width and plateletcrit, anti-HCV antibodies were measured. Relations between anti-HCV antibodies and platelet parameters were investigated.

Results: We included a total of 142 patients, 76 anti-HCV antibodies positive (30 female, 46 male) and 66 negative (25 female, 41 male). Mean age was 42 ± 16 years in HCV (-) and 44 ± 13 in HCV (+) patients. There were no significant associations between age, gender in two groups. The ratio of thrombocytopenia was 43.6%. Platelet counts was 178 ± 73 000/mm³ in patients with anti-HCV positive and 219 ± 76 000/mm³ in anti-HCV negative. We found statistically significant differences between the two groups ($p < 0.0001$). Moderate thrombocytopenia was seen in 14.7% in anti-HCV(+) patients group and 3% in anti-HCV negative patients. There were negative correlations between anti-HCV (+) and low-platelet counts (Pearson correlation coefficient, $r = -0.261$, $p < 0.001$). Mean platelet volume was 8.27 ± 1.21 fl in patients with anti-HCV (+) and 7.60 ± 1.10 fl in anti-HCV (-). Statistically significant differences were found between the two groups ($p < 0.001$).

Conclusion: HCV infection can cause decreasing in platelet counts in hemodialysis patients. MPV increased in hemodialysis patients who were anti-HCV (+).

Keywords: ESRD, hemodialysis, HCV, thrombocytopenia, MPV

2006;15 (1) 37-42

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. İdris Şahin

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, 60100, Tokat

Tel: 0 (356) 212 95 00; Faks: 0 (356) 212 94 17; E-posta: sahinidris@hotmail.com

Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda trombosit sayısında hafif bir azalma vardır ve genellikle normalin alt sınırındadır. Ancak KBY’de asıl sorun trombosit fonksiyon bozukluğudur. Trombosit adezyonu ve agregasyonu bozulmuştur. KBY’de trombosit fonksiyon bozukluğu başta guanidinsüksinik asit olmak üzere fenol, üre ve prostoglandin gibi dolaşan üremik toksinlere bağlıdır (1). Bu durum karaciğer bozukluğu, sepsis, infeksiyon, doku hasarı ile daha belirgin hale gelmektedir (2). Trombositopeni hemodiyaliz hastalarının %25-50’sinde görülen bir durumdur. Yapılan çalışmalarda, trombosit sayısı üzerinde etkili tüm faktörler tam olarak ortaya konulamamıştır; ancak, trombositopeni gelişiminde anti-HCV pozitifliğinin de anlamlı etkisi olduğu bildirilmiştir (3).

Hepatit C virüsü (HCV), hemodiyaliz hastalarında en sık görülen viral hepatit etkenidir (4). Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV sıklığı azalma eğiliminde olmakla birlikte, Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı %2-63 arasında değişmektedir (5). Van yöresinde anti-HCV sıklığını daha önce yaptığımız bir çalışmada %42.8 olarak saptadık (4).

HCV infeksiyonu seyrinde hipersplenizm ve interferon tedavisine bağlı olmaksızın trombositopeni görülebilmektedir (6). HCV infeksiyonunda gelişen trombositopeninin, diğer viral infeksiyonlarda gelişen trombositopeniler gibi HCV infeksiyonunun otoimmün olayları tetiklemesinden kaynaklanabileceği veya trombositopenili hastalara yapılan kan transfüzyonları ile HCV infeksiyonunun bulaşmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. PCR tekniği ile yapılan çalışmalarda, trombositlerde HCV-RNA varlığı gösterilmiş, bu durumun virüsün trombositlere direkt sitopatik etkisinin olabileceği söylenmiştir (7). Kronik edinsel trombositopenisi olan hastaların %5-35’inde anti-HCV pozitifliğine rastlandığı bilinmektedir. Anti-HCV pozitif hastalarda trombositopeninin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu olgularda trombositopeni portal hipertansiyon ve splenomegali ile açıklanamamaktadır (8-10).

Hemodiyaliz tedavisinin ve HCV infeksiyonunun trombositopeni yapıcı etkisinin bilinmesine karşın, literatürde hemodiyaliz hastalarında HCV infeksiyonunun trombositler üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle bu çalışmada, hemodiyalize giren hastalarda anti-HCV

pozitifliğinin trombosit parametreleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Van Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi’nde hemodiyalize giren 142 hasta alındı. Tüm olgulara haftada 3 kez 4 saat standart bikarbonat hemodiyalizi uygulanmaktaydı. Tüm hastalar hemodiyalize standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinle alınmakta idi. Çalışma sırasında aktif kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca bilinen hematolojik hastalığı olan olgular ile çeşitli nedenlerle anti-trombositler ilaç (aspirin, klopidogrel, vs.) kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Trombosit parametreleri ile parathormon (PTH), ferritin, albümin, kalsiyum-fosfor çarpımı (CaxP), serum aspartat transferaz (AST), serum alanin transferaz (ALT), serum gama-glutamil transferaz (GGT), serum alkalin fosfataz (ALKP), total kolesterol (TK), trigliserid, kalsiyum (Ca), fosfor (P) değerleri arasındaki korelasyon araştırıldı. Trombosit sayısı ve indeksleri otomatik tam kan sayım cihazı yardımı ile ölçüldü. Tam kan sayımı Beckman Coulter LH 750 Analyzer (Beckman, ABD) cihazı ile gerçekleştirildi. Trombosit sayısının 100 000-150 000/mm³ olması hafif, 50 000-100 000/mm³ olması orta derecede, 50 000/mm³’ten düşük olması ise ağır trombositopeni olarak kabul edildi.

Hastaların serum albümin, AST, ALT, GGT, ALKP, total kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor testleri Hitachi Modular PP (Hitachi, Tokyo, Japonya) otoanalizöründe otomatik olarak çalışıldı. Serum PTH, ferritin değerleri Immulyte 1000 (BIODPC, Los Angeles, ABD) cihazında kemilünisens metodu ile Immulyte 1000 (BIODPC, Los Angeles, ABD) marka ticari kitlerle çalışıldı Anti-HCV tayini “Microparticle Enzyme Imunoassay” (Abbott AxSYM System) yöntemi ve Abbott AxSYM marka 3. kuşak ELISA kiti kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda student-t, Pearson korelasyon analizi ve chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel işlemler SPSS for Windows vs 10.0 isimli bilgisayar programı yardımı ile gerçekleştirildi. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Van Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde hemodiyalize giren, yaş ortalaması 43.6 ± 14.9 olan 87'si erkek, 55'i kadın 142 hasta dahil edildi. Olgularımızın 76'sında (%53.3) anti-HCV (+) idi. KBY popülasyonumuzda trombositopeni oranı %43.6 (62/142) idi. Hastalarımızda hafif ve orta

düzeydeki trombositopeni oranları Tablo I'de sunulmuştur. Tablo II'de anti-HCV pozitif ve negatif olgular karşılaştırılmış, hemodiyaliz süresi, ortalama trombosit sayısı ve MPV değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Anti-HCV pozitif grupta ortalama trombosit sayısı daha düşük iken MPV değeri daha yüksek ve hemodiyaliz süresi daha uzundu. Tablo III'te ise trombosit sayısı ile trombosit para-

Tablo I. Hastaların bazı demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Ortalama \pm standart sapma	Alt-üst sınır
Olgu sayısı/cinsiyet	55 K / 87 E	
Yaş (yıl)	43.6 ± 14.9	15-76
KBY süresi (ay)	46 ± 36	5-225
Hemodiyaliz süresi (ay)	35 ± 28	2-135
AST (IU/mL)	29 ± 14	5-89
ALT (IU/mL)	28 ± 35	7-282
ALKP (IU/mL)	305 ± 284	57-2064
GGT (IU/mL)	30 ± 46	3-358
HCV (+) hasta oranı (%)	53.5	
Albümin (g/dL)	3.76 ± 0.42	2.60-4.80
PTH (pg/mL)	606 ± 526	1-2500
Trombosit (/mm ³)	197 ± 77	52-399
MPV (fl)	7.95 ± 1.20	5.70-11.0
PCT	0.152 ± 0.05	0.120-0.321
PDW	16.8 ± 6.3	14.9-18.6

Tablo II. Anti-HCV (+) ve anti-HCV (-) hastalarda bazı demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

İncelenen parametre	Anti-HCV (-)	Anti-HCV (+)	P değeri
Olgu sayısı	66	76	
Cinsiyet (K/E)	25/41	30/46	0.847
Yaş (yıl)	42 ± 16	44 ± 13	0.605
HD süresi (ay)	20 ± 15	48 ± 31	0.0001
Trombosit sayısı (/mm ³)	219 ± 76	178 ± 73	0.001
Trombosit sayısı <150 000 olgular ve oranı (%)	29/66 (%43.9)	33/76 (%43.4)	0.343
Trombosit sayısı <100 000 olgular ve oranı (%)	2/66 (%3)	11/76 (%14.7)	0.068
MPV (fl)	7.60 ± 1.10	8.27 ± 1.21	0.001
PDW	16.8 ± 0.60	16.9 ± 0.67	0.256
PCT	0.159 ± 0.056	0.145 ± 0.046	0.093
Albümin	3.74 ± 0.46	3.78 ± 0.39	0.574
Ferritin	671 ± 442	798 ± 536	0.133

Tablo III. Hemodiyaliz hastalarında trombosit sayısı ve MPV ile bazı laboratuvar değerlerinin korelasyonu (Pearson ve Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır) *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Karşılaştırılan parametre	Korelasyon katsayısı	P değeri
Trombosit sayısı-PTH	-0.147	0.085
Trombosit sayısı-albümin	0.015	0.857
Trombosit sayısı-ALT	-0.063	0.459
Trombosit sayısı-ferritin	-0.161	0.057
Trombosit sayısı-MPV	-0.377	0.0001
Trombosit sayısı-PDW	-0.202	0.035
Trombosit sayısı-PCT	0.850	0.0001
MPV-PTH	0.212	0.013
MPV-albümin	0.056	0.513
MPV-ALT	0.181	0.033
MPV-ferritin	0.020	0.814
MPV-PDW	0.055	0.569
MPV-PCT	-0.094	0.273

metreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanırken; MPV ile ALT ve PTH değerleri arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tartışma

HCV enfeksiyonu seyrinde hepatik tutulumun yanı sıra ekstrahepatik tutulum da sık olarak görülebilmektedir. Ekstrahepatik tutulumun dolaşan immün komplekslere veya sitotoksik T hücrelerine bağlı olabileceği söylenmişse de, patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. HCV enfeksiyonunun seyri sırasında görülen hematolojik ekstrahepatik tutulumlarından biri de trombositopenidir (11,12). Nagamine ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, HCV enfeksiyonu olan hastaların %41'inde (151/368) trombositopeni görüldüğünü bildirmişlerdir (6). Literatürde, HCV enfeksiyonunun hemodiyaliz hastalarında trombosit sayısı ve parametreleri üzerine etkisini araştıran sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada, Ando ve arkadaşları (3) HCV enfeksiyonunun trombositopeni gelişimi için önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, hemodiyalize giren hastalardan anti-HCV pozitif olanlarda anti-HCV negatif olanlara göre daha belirgin trombositopeni saptandı (bkz. Tablo II).

KBY'de trombositlerde çok sayıda biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Bu değişiklikler baş-

lıca normalden az trombosit granül içeriği, platelet α -granül ve β -tromboglobülin salınımında bozulma, serotonin ve ADP'de azalma, cAMP'de artma, tromboksan A2 oluşturma yeteneğinin bozulmasıdır. Ayrıca hemodiyaliz esnasında pıhtılaşmayı önlemek amacı ile kullanılan heparin trombositleri aktive etmekte, bazen de immünolojik yolla trombositopeniye yol açabilmektedir (13). Güz ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, HD hastalarında trombositopeni oranını %33.5 olarak bulmuşlardır. Kendi hemodiyaliz hastalarımızın %43.6'sında (62/142) trombositopeni saptadık. Bu oran Güz ve arkadaşlarının (3) sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Anti-HCV (+) hastalarda genellikle hafif veya orta derecede trombositopeni görülmektedir. Garcia-Suarez ve arkadaşları (8), HCV (+) hastaların çok az bir kısmında ağır trombositopeni görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda olgularımızın hiçbirinde ağır trombositopeniye rastlamadık (bkz. Tablo II).

Güz ve arkadaşları (3) yaptıkları çalışmada, farklı diyaliz membranlarının trombosit sayısı üzerine etkilerinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, çalışmamızda diyaliz membran tiplerinin trombositler üzerine etkisini dikkate almadık.

HCV enfeksiyonunun trombositopeniye yol açtığı bilinmektedir; ancak, hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun trombositopeni ile ilişkisini

araştıran fazla çalışma yoktur. Bu konuda rastlanan az sayıda çalışmadan biri de ülkemizde, Güz ve arkadaşları (3) tarafından yapılmıştır. Bahsedilen çalışmada HCV pozitifliğinin trombositopeni gelişiminde en önemli faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada anti-HCV (+) hastalarda trombositopeni oranı %51.7 iken, anti-HCV negatif hastalarda %28.8 idi. Her iki grup arasındaki fark ileri derecede anlamlı idi. Çalışmamızda trombositopeni oranları anti-HCV pozitif ve negatif hastalarda birbirine yakın iken, trombosit sayıları her iki grupta anlamlı derecede farklı idi (Tablo II).

Çalışmamızda, HCV (+) hastalarda özellikle ALT değerleri ile MPV arasında istatistiksel olarak zayıf ama anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Olguların ALT değerleri artmakta iken, MPV değerleri de artmaktadır. Bu da karaciğer hasarı olan olgularda trombosit yıkımının daha belirgin olabileceğini, dolayısıyla MPV'nin hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda, rasgele yöntemli, geniş serili başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

HCV pozitif hastalarda trombositopeni ile anti-kardiyolipin antikör pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hatta bu olguların splenektomiden çok iyi yarar gördükleri belirtilmektedir (11). Çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarında antikardiyolipin antikörleri ile trombositopeni arasındaki ilişkiyi araştırmadık. Özellikle hemodiyaliz hastalarında bu konuda çalışmaya rastlanmamıştır.

Trombosit sayısı ile ortalama trombosit hacmi (MPV) arasında zıt yönlü bir ilişki, başta miyeloproliferatif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta gözlenmiştir. Çalışmamızda da trombosit sayısı ile MPV arasında zıt yönlü bir ilişki vardı. MPV, trombosit dağılım genişliği (PDW) ve platekrit (PCT) rutin testlerde kullanılmasına karşın bunların ayırıcı tanıdaki rolleri belli değildir (14). Çalışmamızda HCV enfeksiyonunun PDW üzerine etkisi saptanmazken, PCT üzerine negatif yönlü bir etkisi saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun muhtemelen trombosit sayısındaki azalmadan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Ando ve arkadaşları (5) yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz hastalarında trombosit sayısının diğer renal replasman tedavilerine göre azaldığını bildirmişlerdir. Özellikle de HCV (+) hastalarda bu durumun daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Hemodiyaliz hastalarında megakaryopoezdeki bozukluğun HCV (+) hastalarda HCV (-) hastalardan

daha belirgin olduğu bildirilmiştir (5). Sonuçlarımız, Ando ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamızda, PTH değerleri ile MPV arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin direkt olarak PTH kaynaklı mı olduğu konusunda bir kanıya varılamamıştır. Çünkü HCV pozitif hastalarda genellikle hem hemodiyaliz süresi uzun, hem PTH düzeyleri yüksek, hem de trombositopeniye bağlı olarak MPV değerleri yüksek bulunmuştur. Trombosit sayısı ile PTH arasında zıt yönlü, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın bir ilişki vardı. Bu durumun sekonder hiperparatiroididen mi, yoksa uzun hemodiyaliz süresinden mi kaynaklandığı konusunda kesin bir kanıya varamadık. Bu konuda kesin karar vermek için geniş serili, rasgele yöntemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak HCV enfeksiyonu, hemodiyaliz hastalarında trombosit sayısında azalmaya yol açarken, MPV'de de anlamlı artışlara yol açmaktadır. İlave olarak, PCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar saptanırken, HCV pozitifliğinin PDW üzerine etkisi saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds), İç Hastalıkları, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2003, ss: 1298-1308.
2. Levin NW, Ronco C. Complications during dialysis: common clinical problems during dialysis. In: Nissenson AR, Fine RN (Eds), Dialysis Therapy, 3rd edition, Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, 2002; pp: 171-179.
3. Güz G, Göloğlu Z, Ergin P, Torun D, Anarat R, Özbek N, Özdemir N, Noyan T, Haberal M. Hemodiyaliz hastalarında trombositopeni gelişiminde etkin faktörler. 17. Ulusal Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 5-9 Haziran 2000, P107, s:143.
4. Sahin I, Arabaci F, Sahin HA, Ilhan M, Ustun Y, Mercan R, Eminov L. Hepatitis C viral infection increased hematocrit levels in hemodialysed patients. Clin Nephrol 2002;60:401-404.
5. Ando M, Iwamoto Y, Suda A, Tsuchiya K, Nihei H. New insights into the thrombopoietic status of patients on dialysis through the evaluation of megakaryopoiesis in bone marrow and endogenous thrombopoietin levels. Blood 2001;97(4): 915-921.
6. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takegi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. J Hepatol 1996;24:135-140.
7. Silva M, Li X, Cheinquer H, et al. HCV-associated idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Gastroenterology 1992; 102:A889.
8. Garcia-Suarez J, Burgaleta C, Hernanz N, Albarran F, Toba-ruela P, Alvarez-Mon M. HCV-associated thrombocytopenia.

- nia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha 2b-interferon therapy. *Br J Haematol* 2000;110:98-103.
9. Linares M, Pastor E, Hernandez E, Montagud M, Blanquer A. Autoimmune thrombocytopenia and hepatitis C virus infection. *Am J Hematol* 1996;53:284.
 10. Pawlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, Deforges L, Duval J, Dhumeaux D, Bierling P. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol* 1995;23: 635-639.
 11. Topalak Ö, Batur Y. HCV enfeksiyonu ve hematolojik değişiklikler. *Güncel Gastroenteroloji* 1998;2:55-63.
 12. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: A multifaceted disease. *Ann Intern Med* 1995;123:615-620.
 13. Boccardo P, Noris M, Remuzzi G. Complication during dialysis: prevention and therapeutic management of bleeding in dialysis patients. In: Nissenson AR, Fine RN (Eds), *Dialysis Therapy*, 3rd edition, Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, 2002; pp: 190-194.
 14. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clinical Chemistry* 1997;43:1072-1076.