

UNIVERSITATEA OVIDIUS DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**SEMNIFICAȚIA CLINICĂ ȘI PROGNOSTICĂ A
DETERMINĂRIILOR IMUNO –
HEMATOLOGICE ȘI A MARKERILOR
INFLAMATORII LA PACIENȚII HIV POZITIV**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Rugină Sorin

Doctorand: Stan Irina

CONSTANȚA

CUPRINS

CAPITOLUL I. HIV – DATE EPIDEMIOLOGICE	1
CAPITOLUL II. FIZIOPATOLOGIA ANEMIEI LA PACIENȚII HIV	2
II.1 CARACTERISTICI CLINICE ALE ANEMIEI ÎN INFECȚIA CU HIV	2
II.2 CAUZE DE ANEMIE LA PACIENȚII HIV	2
CAPITOLUL III. INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE	4
III.1 RAPORTUL CD4/CD8	4
CAPITOLUL IV. SISTEMELE ABO ȘI RH: ANTIGENE ȘI ANTICORPI REGULARI ȘI IMUNI	5
IV.1 REGULILE TRANSFUZIONALE DE COMPATIBILITATE SI IDENTITATE ABO SI RH	5
CAPITOLUL V. MARKERII DE INFLAMAȚIE.....	6
V.1 FIBRINOGENUL	6
V.2 PROTEINA C REACTIVĂ – INFORMAȚII GENERALE	6
CAPITOLUL VI. MATERIAL ȘI METODĂ.....	7
VI.1 PREZENTAREA METODELOR DE STUDIU	7
VI.1.1 Pentru evaluarea nivelurilor CRP (proteinei C reactive)	7
VI.1.2 Probele de fibrinogen.....	7
VI.1.3 Hemoleucograma	8
VI.1.4 Valoarea hemoglobinei:.....	8
VI.1.5 Efectuarea numărării limfocitelor T helper CD4, CD8.....	8
VI.1.6 Încărcătura virală HIV ARN cantitativ.....	8
VI.1.7 Produsele din sânge utilizate	9
VI.1.8 Pentru identificarea grupelor sangvine in sistemul ABO	9
VI.2 ANALIZA STATISTICĂ.....	10
CAPITOLUL VII. REZULTATE.....	11
VII.1 ANALIZA DESCRIPTIVĂ A LOTURILOR DE PACIENȚI	11
VII.1.1 Distribuția pe ani a cazurilor analizate	11
VII.1.2 Distribuția în funcție de lotul de studiu.....	11
VII.1.3 Distribuția pe ani în funcție de lotul de studiu	11
VII.1.4 Distribuția pacienților în funcție de durata internării.....	12
VII.2 STUDIUL FACTORILOR INFLAMATORII	12
VII.2.1 VSH	12

VII.2.2	<i>Proteina C reactivă</i>	13
VII.2.3	<i>Fibrinogen</i>	14
VII.3	HEMOGRAMA	15
VII.3.1	<i>Hemoglobina</i>	15
VII.4	ANALIZA INDICATORI INFECȚIE	16
VII.4.1	<i>ARN Viral</i>	16
VII.4.2	<i>CD4</i>	17
VII.4.3	<i>CD8</i>	19
VII.4.4	<i>Raport CD4/CD8</i>	20
VII.5	RELAȚIA ARN VIRAL – FACTORI INFLAMAȚIE	21
VII.5.1	<i>Relația ARN Viral – Fibrinogen</i>	21
VII.5.2	<i>Relația ARN Viral – Proteina C Reactivă</i>	21
VII.5.3	<i>Relația ARN Viral – VSH</i>	21
VII.6	TRANSFUZII	22
VII.6.1	<i>Număr transfuzii</i>	22
VII.6.2	<i>Distribuția în funcție de produsele transfuzate</i>	22
VII.6.3	<i>Analiză supraviețuire</i>	22
VII.6.4	<i>Analiză influență Hemoglobină – Deces</i>	22
VII.6.5	<i>Valori Hemoglobină în funcție de deces și transfuzie</i>	Error! Bookmark not defined.
VII.6.6	<i>Analiza comparativă a markerilor virali și deces</i>	24
CAPITOLUL VIII. DISCUȚII		26
CAPITOLUL IX. CONCLUZII		29

Capitolul I. HIV – Date epidemiologice

Date despre epidemiologia infecției HIV/SIDA la nivel mondial

De la primele 5 cazuri clinice descrise în 5 iulie 1981 de CDC în „Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR” (1, 2) și până la pandemia generată de virusul imunodeficienței umane, epidemiologia infecției HIV descrie un tipar unic. Creșterea exponențială a infecțiilor cu generare de cazuri secundare în aproape toate țările are la bază comportamentul uman, omul devenind vector în diseminarea infecției .

Epidemia HIV în România descrie, ca și cea mondială, o traiectorie interesantă: startul îl dă primul caz semnalat în România în 1985, se continuă cu următoarele 22 de cazuri consemnate și declarate la WHO înainte de decembrie 1989 și escaladează în următorul an cu declarația Ministerului Sănătății, ce număra 1168 de cazuri SIDA, dintre care 93.7% (1096 de cazuri) survenite în populația pediatrică, (cea mai mare parte - copii sub 4 ani). În cele trei declarații apare o discrepanță: deși primele cazuri menționate anterior în România proveneau din rândul persoanelor adulte, explozia epidemiologică afecta populația pediatrică (27).

Despre situația locală din Constanța a subtipurilor circulante nu existau foarte multe date publicate. Primul studiu care încerca să precizeze acest tip este cel din 1998, publicat de C. Apetrei (46), în care apare și situația cazurilor constănțene, lotul fiind mic: 34 de adulți și 8 copii.

Capitolul II. Fiziopatologia anemiei la pacienții HIV

În ciuda numeroaselor publicații cu privire la utilizarea adecvată a sângelui și a produselor de sânge, puțini iau în considerare în mod special rolul transfuziei în managementul HIV. Acest proiect își propune să realizeze o analiză a situațiilor întâlnite în managementul pacienților infectați cu HIV și a cazurilor în care pot fi indicate transfuzii de sânge sau produse din sânge la acești pacienți. Stadiul actual al cercetărilor, aflate încă în curs de aprofundare, arată că principiile hematologiei transfuzionale sunt aceleași pentru pacienții HIV-negativi ca și HIV-pozitivi (17). Incidența generală a anemiei în rândul pacienților seropozitivi variază de la 10% la pacienții asimptomatici până la 92% la indivizii cu SIDA. Deși rareori este o complicație cauzatoare de moarte a bolii HIV, anemia poate crește semnificativ morbiditatea la această populație. Recent au fost întreprinse mai multe încercări de evaluare a impactului negativ al anemiei la persoanele HIV seropozitive. Astfel, s-a raportat că pacienții cu HIV care suferă de anemie prezintă un risc semnificativ mai mare și un prognostic mai prost (54).

II.1 Caracteristici clinice ale anemiei în infecția cu HIV

Este de remarcat faptul că terapiile anti-anemice pot accelera evoluția bolii HIV. Infecția primară sau reactivarea agenților patogeni cunoscuți sau necunoscuți este încă o preocupare majoră asociată cu transfuziile de sânge și poate duce la un prognostic prost (54). În afară de asta riscul omniprezent al reacțiilor imunologice provenite din transfuziile alogene a demonstrat că are un efect imunomodulator prin reglarea imunității umorale și reglarea imunității celulare (55). Printre altele, există dovezi că transfuziile de sânge duc la scăderea limfocitelor T helper tip 1 și la creșterea T helper tip 2 prin creșterea producției de citokine, precum și creșterea numărului de celule CD8 și scăderea numărului de celule CD4 (56, 57).

Tratamentul anemiei la pacienții cu HIV poate necesita strategii de ajustarea ale terapiei antiretrovirale și pe cât posibil, continuarea acestei terapii nu trebuie influențată de apariției anemiei (60-62).

II.2 Cauze de anemie la pacienții HIV

Anemia nu este un diagnostic, iar managementul ei trebuie să se concentreze pe investigarea și tratarea cauzei principale, independent de statusul HIV. Anemia se referă la reducerea masei eritrocitare ceea ce se reflectă printr-un nivel al hematocritului si/sau

hemoglobinei scăzut. Este un semn clinic care reflectă un proces de boală de fond care necesită investigații și management adecvat, care este specific pentru procesul de bază. Anemia este comună unei game largi de patologii cu opțiuni terapeutice diverse. Prin urmare, tratamentul generic (de exemplu, transfuzie de sânge sau administrare de fier) fără a cunoaște cauza specifică este considerată o practică greșită (69).

Anemia poate apărea în orice stadiu al infecției HIV, iar 63-95% persoanele infectate vor dezvolta anemie în cursul bolii; în plus, incidența anemiei crește progresiv. Prezența anemiei este un indicator predictibil și reversibil de mortalitate HIV (54).

Capitolul III. Infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane

Patogenie și imunopatologie

*În etapele timpurie și medie ale infecției cu HIV, virusul se multiplică activ în ganglionii limfatici, încărcătura virală a acestora o depășește cu mult pe cea circulantă. Urmare a răspunsului imun celular T CD8+, după 2-4 luni, nivelul încărcăturii virale plasmatice scade de 10 - 100 de ori, ajunge la valori joase, relativ stabile timp de luni/ani de zile, ("set point", punct de echilibru, stabil), iar mărimea acestui nivel este predictivă pentru rata progresiei infecției (111, 112). Turnover-ul marcat al limfocitelor T CD4+ reușește să mențină ani de zile, chiar, o anume stare de echilibru între distrugere și producție, dar - *characteristic* - cu timpul, nivelul scade de la valorile normale la 200-300 celule/mm³ (imuno-depresia progresează) (113).*

III.1 Raportul CD4/CD8

Studii recente demonstrează afectarea timpurie în cadrul infecției HIV a celulelor T cu memorie de la nivelul țesutului limfoid asociat tubului digestiv (GALT). Astfel, într-o perioadă scurtă de timp de la infecție, 20% din celulele GALT CD4T sunt infectate și, dintre acestea, 80% sunt distruse prin citotoxicitate directă mediată de virus sau apoptoza Fas-mediata. În momentul atingerii nivelului maxim de viremie ~ 60% din celulele T CD4 de memorie sunt infectate. Trebuie menționat faptul că majoritatea celulelor T CD4 rezidă la nivelul GALT, iar numărul acestor celule aflate în circulație nu reflectă magnitudinea distrucției limfocitelor T la nivel digestiv. În lumina acestor date noi s-ar putea presupune că acea creștere inițială a încărcăturii virale reprezintă proliferarea exagerată și infectarea celulelor GALT CD4T, iar scăderea ulterioară a încărcăturii virale până la o anumită valoare de platou indică depleția majorității celulelor T CD4+ din organism (21).

Capitolul IV. Sistemele ABO și Rh: antigene și anticorpi regulari și imuni

Până în prezent sunt cunoscute aproximativ 400 de antigene eritrocitare diferite. La nivelul membranei eritrocitului, numărul determinanților antigenici și capacitatea acestora de a induce răspunsul imun variază de la antigen la antigen (17).

În serul unui bolnav neimunizat, pot apărea la 5-6 zile după o transfuzie incompatibilă, aloanticorpi față de antigenul absent pe eritrocitele sale, dar prezent pe eritrocitele donatorului, aloanticorpi care, în cazul unei noi transfuzii incompatibile, pot fi cauza unor accidente post-transfuzionale. Pentru acest motiv, testele de compatibilitate trebuie efectuate cu ser proaspăt, recoltat înaintea fiecărei transfuzii (17).

IV.1 Regulile transfuzionale de compatibilitate și identitate ABO și Rh

Regulile imunologice ale transfuziei și accidentele imunologice ale transfuziei se aplică conform ghidurilor internaționale și pacienților cu HIV în același mod (17).

Principalele reguli imunologice ale transfuziei sunt:

- Evitarea întâlnirii antigenelor eritrocitare ale donatorului cu anticorpii corespunzători la primitorului de sânge.
- Evitarea imunizării primitorului prin administrarea unui produs de sânge care să conțină antigene în plus față de sângele primitorului. Transfuzia izogrup este indicația prioritară. Transfuzia compatibilă non-izogrup, se face conform regulilor 1 și 2

În orice situație se poate administra CER/ ST O RH(D) compatibil, fără hemolizine; Selecția ST/CER în caz de proba de compatibilitate pozitivă (AGLUTINARE); Decizia se ia de către medicul curant, eventual consiliat de coordonatorul UTS.

Dacă transfuzia este vitală și nu se găsesc unități compatibile, se alege unitatea pentru care s-a obținut reacția pozitivă cea mai slabă la proba de compatibilitate ("cea mai puțin incompatibilă").

Capitolul V. Markerii de inflamație

V.1 Fibrinogenul

Fibrinogenul (factorul I al coagulării) este o glicoproteina dimerică cu greutate moleculară de aproximativ 340kD, prezentă în plasmă și în α -granulele plachetare. Este sintetizat în ficat la o rată de 1.7-5 g/zi (125). Fiecare din cele două subunități conține trei lanțuri polipeptidice: $A\alpha$, $B\beta$ și γ . Fibrinogenul are o structură trinodulară, domeniul central globular fiind denumit domeniul E, care cuprinde capetele N-terminale ale celor șase lanțuri polipeptidice, iar domeniile D conțin capetele C-terminale ale celor trei lanțuri. Timpul de înjumătățire al fibrinogenului este de 3-5 zile (122).

V.2 Proteina C Reactivă – informații generale

CRP este o proteină neglicozilată cu structură pentamerică care migrează electroforetic în apropierea zonei gamma. Este un reactant de fază acută care crește rapid, dar nespecific, ca răspuns la leziuni tisulare și inflamație, fiind un indicator mai sensibil și mai prompt decât VSH[74].

CRP este un “trigger” pro inflamator în sine deoarece stimulează producția monocitară de IL-1, IL-6 și TNF- α . Deși principala sursă de CRP este ficatul, date recente indică faptul că țesutul arterial poate produce atât CRP cât și proteine aparținând sistemului complementului (133). Nivelul CRP poate înregistra creșteri foarte mari (de 100 ori sau chiar mai mult) după traumatisme severe, infecții bacteriene, inflamații, intervenții chirurgicale sau proliferări neoplazice (134, 135).

Capitolul VI. Material și metodă

Design-ul studiului

În cadrul studiului am încercat atingerea obiectivelor printr-o analiză cât mai exhaustivă a datelor disponibile utilizând metode statistice consacrate. În analiza descriptivă am încercat compararea celor două loturi (transfuzati și netransfuzati) în funcție de performanța scorurilor biochimice cunoscute la fiecare lot de pacienți.

Prezenta lucrare este un studiu retrospectiv și am adunat informații de la 678 de spitalizări din cadrul Departamentului HIV pentru adulți, de la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța, între 2015 și 2017. Am analizat markeri inflamatori (proteina C reactivă și valoarea fibrinogenului), numărul CD4, CD8, (raportul CD4/CD8), încărcătura virală (ARN HIV1 cantitativ) pentru evaluarea stării clinice a pacienților cu HIV înainte și după administrarea produselor sanguine, împreună cu datele demografice (sex, vârsta, mediul urban/rural), comorbidități și testele de compatibilitate efectuate în momentul anterior transfuziei sanguine (test enzimatic, test salin și testul Coombs).

VI.1 Prezentarea metodelor de studiu

Echipamentele medicale utilizate pentru determinarea markerilor inflamatori, imuni și hematologici aparțin Laboratorului de analize medicale al Spitalului clinic de Boli infecțioase Constanța. Toate probele de sânge au fost recoltate sub precauții standard la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase din Constanța.

VI.1.1 Pentru evaluarea nivelurilor CRP (proteinei C reactive)

Sângele venos s-a recoltat într-un vacutainer fără anticoagulant cu/fără gel separator și testul s-a efectuat pe analizorul de chimie THERMO Conelab Prime 30i care utilizează ca metodă de măsurare principii colorimetrice și turbidimetrice cu moduri cinetice și punct final și un interval spectral (lungime de unda) de 340 - 800 nm. Valori de referință – <0.5 mg/dL

VI.1.2 Probele de fibrinogen

Au fost recoltate pe un vacutainer cu citrat de Na 0.105M (raport citrat de sodiu – sânge=1/9) și lucrate pe analizorul automat de coagulare Thrombalyzer Compact X utilizând o metodă fotometrică. Probele au fost aduse imediat la laboratorul de imunologie pentru prelucrare. Valori de referință adulți – 200-400 mg/dL.

VI.1.3 Hemoleucograma

Pentru hemoleucograma completă s-a utilizat sânge venos recoltat pe anticoagulant: EDTA tripotassium/dipotassium/disodium (vacutainer cu capac mov/roz – K3 EDTA), înainte și după administrarea produselor din sânge, valoarea hemoglobinei fiind cel mai important criteriu de administrare a sângelui. Pentru hemoleucograma cu formula leucocitară s-a folosit analizorul BC-5300 Auto Hematology Analyzer analizor semiautomat pe principiul citometriei în flux cu fluorescență utilizând un laser semiconductor cu focusare hidrodinamică eritrocitele fiind numărate de analizor în timpul trecerii acestora printr-un orificiu prin care sunt dirijate într-un singur rând printr-o metoda de focusare hidrodinamică.

VI.1.4 Valoarea hemoglobinei:

Metoda de determinare – Hb este determinată automat prin metoda fotometrică în urma conversiei în SLS-Hb cu ajutorul unui surfactant Sodium Lauryl Sulfate (117).

Valori critice – la Hb <5g/dL apare insuficiența cardiacă și poate surveni decesul – o concentrație de Hb >20 g/dL poate duce la blocarea capilarelor ca urmare a hemoconcentratiei (6)

VI.1.5 Efectuarea numărării limfocitelor T helper CD4, CD8

A fost efectuată cu ajutorul analizorului semi automat de la Beckman Coulter - Aquios CL care utilizează o tehnică de identificare de citometrie în flux (flowcitometrie). S-a încercat recoltarea în același moment al zilei al probelor de sânge datorită faptului că numărul absolut al populațiilor limfocitare este influențat de o serie de factori biologici, inclusiv hormoni, temperatură și mediul inconjurător. Studiile legate de variațiile circadiane au demonstrat o creștere progresivă a numărului de celule CD4+ în cursul zilei, în timp ce limfocitele CD8+ cresc doar în prima parte a zilei, fără a se modifica în cursul după-amiezii.

VI.1.6 Încărcătura virală HIV ARN cantitativ

Monitorizarea viremiei a fost necesară pentru a evalua răspunsul la tratament și durabilitatea supresiei virusologice. Ținta terapiei antiretrovirale, atât la pacienții „naivi” cât și la cei cu tratamente anterioare, este supresia HIV-ARN până la nivele nedetectabile. Viremia a fost determinată înaintea inițierii terapiei, după 2-8 săptămâni și apoi la intervale de 4-8 săptămâni până în momentul în care HIV-ARN a fost nedetectabil sau a scăzut considerabil (de obicei acest protocol se utilizează la prima prezentare sau luare în evidență). La 4 săptămâni de la începerea tratamentului trebuie să se obțină o scădere a viremiei cu cel puțin 1 log₁₀, iar după 16-24 săptămâni este necesar să se ajungă la valori nedetectabile.

În clinicile unde monitorizarea viremiei nu este disponibilă, folosirea numai a criteriilor clinice și eventual a numărării celulelor CD4 pozitive poate avea drept consecință lipsa identificării unei rezistențe la antivirale și continuarea unui tratament numai parțial eficient. Pregătirea prealabilă a pacientului nu a fost necesară, s-a recoltat sânge venos (minim 2 mL sânge) într-un vacutainer ce conține EDTA ca și anticoagulant și s-a separat plasma prin centrifugare. Probele de plasma sunt stabile 1 luna la -20°C. pentru determinarea încărcăturii virale s-a folosit metoda Real-time PCR (reacție de polimerizare în lanț cu detecție în timp real a produsului PCR acumulat, prin măsurarea fluorescenței emise (test cantitativ) probele fiind introduse în analizorul Conelab Prime 30i.

Valori de referință: HIV – 1 ARN: nedetectabil

Limita de detecție – 40 copii/mL4.

VI.1.7 Produsele din sânge utilizate

În funcție de tipul de deficit pentru acești pacienți au fost următoarele: sânge integral, concentrat eritocitar, masa eritocitară, afereza trombocitară, plasmă proaspăt congelată, sânge deleucocitat. Pentru administrarea produselor de sange s-au efectuat următoarele teste de compatibilitate: identificare grup în sistem ABO și Rh (folosindu-se trusa Diaclon ABO/Rh) prin două metode Beth Vincent și Simonin, Testul salin și Testul enzimatic.

Pentru depistarea prezenței sau absenței antigenelor A/B (ABO1/ABO2) pe hematii se utilizează anticorpi anti-A și anti-B de origine umană sau monoclonală dirijați contra antigenelor corepunzătoare. Grupajul ABO este incomplet fără proba serică, în care serul pacientului este testat cu hematii-test A1, A2, B și O. Expresia “Rh D pozitiv” sau “Rh D negativ” se referă la prezența sau absența pe hematii a antigenului Rh D. Pentru detectarea antigenului Rh D se utilizează un ser-test anti-D care poate fi de origine umană sau monoclonală.

Compatibilitate între primitor și donator există numai atunci când reacțiile sunt negative la toate aceste teste: Testul Enzimatic, Testul Coombs, Testul Salin.

VI.1.8 Pentru identificarea grupelor sangvine în sistemul AB0

Am folosit trusa Diaclon, testul salin și testul enzimatic al cărui prospect l-am atasat în Anexa 1:

Principiul după care s-a realizat compatibilizarea între punga de produs administrat și primitor fiind următorul, aplicat de Unitatea de transfuzii sangvine a Spitalului clinic de Boli

Infecțioase Constanța cu produse de sânge primite de la Centrul de transfuzii Județean Constanța:

Compatibilitate între primitor și donator există atunci când reacțiile sunt negative în toate testele: Testul Enzimatic, Testul Coombs Indirect, Testul Salin.

VI.2 Analiza Statistică

Datele au fost introduse în format electronic utilizând un tabel realizat în Microsoft Excel, ce a cuprins toate variabilele urmărite în cadrul studiului.

Datele au fost ulterior analizate cu ajutorul aplicațiilor ce permit analiza datelor, respectiv Microsoft Excel (utilizat în special pentru transformarea datelor – de exemplu, pe baza valorilor hemoglobinei – prin utilizarea formulelor a fost generată o nouă variabilă, denumită Status anemic). Pentru aplicarea testelor statistice și realizarea tabelelor, am utilizat aplicația IBM SPSS Statistics (136).

Pentru analiza statistică descriptivă, am calculat media, deviația standard, mediana, valoarea minimă și valoarea maximă.

În vederea comparării, am utilizat, în funcție de tipul de date, testele statistice recomandate. Astfel, pentru variabile continue, am utilizat, în situația în care datele aveau o distribuție normală, testul t (atunci când am comparat două categorii) sau testul ANOVA (atunci când au fost mai mult de două categorii), însoțit de analizele post-hoc în cazul în care rezultatul a fost semnificativ statistic.

În situația în care distribuția valorilor era diferită de o distribuție normală, am utilizat testele neparametric (Mann Whitney U sau Kruskal Wallis). Pentru a determina dacă o distribuție poate fi considerată normală sau nu, am aplicat testul Shapiro-Wilk împreună cu analiza vizuală a histogramei.

Pentru testarea asocierii, în cazul variabilelor calitative, am utilizat tabele de contingență și testul Chi-pătrat. În situația în care condițiile pentru aplicarea testului Chi-pătrat nu au fost întrunite am utilizat testul Fisher (acolo unde tabelul de contingență a fost de tipul 2x2, sau raportul de verosimilitate (Raport de verosimilitate)).

Pentru a descrie relația dintre diferitele variabile și o variabilă dependentă, dicotomală, am utilizat metodele regresiei logistice.

În toate situațiile, pentru a considera un rezultat semnificativ statistic am considerat un nivel $p \leq 0,05$.

Capitolul VII. Rezultate

VII.1 Analiza descriptivă a loturilor de pacienți

VII.1.1 Distribuția pe ani a cazurilor analizate

Studiul, realizat pe o perioadă de trei ani, între 2015 și 2017 cuprinde un număr de 678 de cazuri, repartizate relativ egal pe perioada celor trei ani de studiu.

VII.1.2 Distribuția în funcție de lotul de studiu

În ceea ce privește distribuția în funcție de lotul de studiu, majoritatea cazurilor analizate sunt reprezentate de situația în care tratamentul nu a implicat utilizarea produselor de sânge, acestea reprezentând peste 90% din situațiile întâlnite.

VII.1.3 Distribuția pe ani în funcție de lotul de studiu

Din punct de vedere a distribuției cazurilor din cele două loturi, pe ani (**Error! Reference source not found.**), nu există diferențe semnificative statistice, $p=0,961$ (**Error! Reference source not found.**). Acest rezultat indică faptul că proporția cazurilor și numărul acestora este relativ constant în timp, indicând astfel faptul că, în proiectarea cheltuielilor pentru serviciile de sănătate specifice se pot utiliza datele istorice pentru a realiza proiecții pentru perioada următoare.

VII.1.3.1 Distribuția pacienților în funcție de durata infecției și lotul de studiu

Comparând durata infecției în funcție de lotul de studiu, se constată faptul că, în cazul pacienților transfuzați, aceasta este semnificativ mai mică (8,54 ani respectiv 12,98 ani).

Grafic se poate observa faptul că, în cazul pacienților transfuzați două treimi dintre aceștia au fost diagnosticați în intervalul 0-9 ani (comparativ cu 31,38% în cazul celor netransfuzați). Iar în cazul celor netransfuzați, aproximativ jumătate au fost diagnosticați cu mai mult de 15 ani în urmă.

În urma analizei graficului și a testelor pentru testarea normalității distribuției datelor, am decis să utilizez în comparație testele parametrice, distribuțiile nefiind diferite semnificativ statistic de o distribuție normală.

Rezultatul testului T este semnificativ statistic, $p=0,002$. Astfel, diferența observată între cele două loturi din punct de vedere a duratei de evoluție a infecției este semnificativă

statistic, în cazul lotului de pacienți transfuzați această perioadă fiind semnificativ statistic mai mică.

VII.1.4 Distribuția pacienților în funcție de durata internării

În ceea ce privește durata internării, am constatat faptul că, în cazul lotului cu pacienți transfuzați durata medie a internării a fost de peste 14 zile, în timp ce în cazul lotului cu pacienți netranfuzați, durata medie a internării a fost de 9,24 zile. Rezultatul analizei statistice descriptive este disponibil în **Error! Reference source not found.**

Analiza grafică a distribuției în funcție de numărul zilelor de internare evidențiază faptul că, în cazul pacienților din lotul transfuzat există un procent mai mare de cazuri cu 10-19 zile de internare. De asemenea, se observă și existența unor cazuri extreme în cazul pacienților netranfuzați, cu internări ce au durat până la 59 de zile (fapt ce a dus la creșterea semnificativă a duratei medii de internare pentru acest lot, micșorând astfel diferența).

Distribuția datelor este diferită semnificativ statistic de o distribuție normală, astfel, pentru determinarea semnificației statistice au fost utilizate teste neparametrice.

Rangul mediu este mai mare în cazul pacienților transfuzați, fiind de 426,52 comparativ cu 327,58 în cazul pacienților netranfuzați.

Rezultatul este unul semnificativ statistic, $z=-2,896$, $p=0,004$.

VII.2 Studiul factorilor inflamatori

VII.2.1 VSH

VII.2.1.1 VSH la internare

În cazul vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), la momentul internării, am constatat faptul că există diferențe semnificative între cele două loturi. Astfel, în cazul pacienților transfuzați, valoarea medie a fost de 68,84 mm/h (SD 34,87) în timp ce, în cazul pacienților care nu au primit produse de sânge, valoarea medie a 38,76 mm/h (SD 31,97).

Așa cum se poate observa, modul în care valorile sunt distribuite este diferit între cele două loturi diferă/ În cazul lotului cu pacienți transfuzați, distribuția pare a fi una gaussiană, cu procente ridicate de cazuri în jurul valorilor de 60-70 mm/h, în timp ce, în cazul lotului cu pacienți netransfuzați, majoritatea pacienților au valori scăzute ale VSH, indicând astfel un sindrom inflamator mai puțin evident. În vederea determinării semnificației statistice a diferenței, în urma analizei privind normalitatea distribuției datelor, am utilizat testul Mann-Whitney U. Rezultatul este semnificativ statistic ($p<0,001$).

VII.2.1.2 *Evoluție valori VSH*

Din punct de vedere a evoluției valorilor VSH pe timpul internării, am constatat faptul că acestea s-au modificat, în medie în sens negativ (scăderea valorilor), cu o scădere medie de 10,69 mm/h (SD=36,79) în cazul lotului cu pacienți transfuzați, respectiv cu 3,98 mm/h (SD 17,59) în cazul lotului cu pacienți netransfuzați.

Din punct de vedere a distribuției valorilor, se observă faptul că lotul transfuzat prezintă o variabilitate mai mare a acestora, având situații cu scăderi mai mari (pornind în același timp de la valori mai mari ale VSH la internare), dar și situații în care VSH a crescut semnificativ. În cazul lotului cu pacienți netransfuzați, modificările au fost mai mici, mai ales în sens pozitiv, având în același timp scăderi comparabile cu cele observate în lotul cu pacienți transfuzați.

Pentru comparare, în urma analizei modului în care sunt distribuite valorile, și pe baza rezultatului testului Shapiro-Wilk (**Error! Reference source not found.**), am decis să utilizez teste parametrice în vederea realizării comparației.

Testul Levene este semnificativ statistic ($p < 0,001$), astfel, pentru comparație am utilizat testul T pentru varianțe neomogene. Rezultatul este unul nesemnificativ statistic ($p = 0,231$).

În studiu este redat modul în care au evoluat valorile VSH în funcție de valorile inițiale ale acestora. Se observă faptul că, în cazul pacienților transfuzați, panta de regresie este mai accentuată (pacienții cu valori mai ridicate ale VSH au avut modificări mai mari în sens negativ), aceste modificări fiind mai mici în cazul pacienților netransfuzați.

VII.2.2 Proteina C reactivă

VII.2.2.1 *Proteina C reactivă la internare*

Analizând rezultatele pentru Proteina C Reactivă (PCR), obținute la internare, am constatat faptul că, pentru lotul cu pacienți transfuzați, valoarea medie a PCR a fost semnificativ mai mare (61,03 vs 41,62 mg/L), fiind în ambele situații mult crescute. Un alt aspect observat este cel referitor la valoarea mediană, aceasta fiind de 54 mg/dL în cazul lotului cu pacienți transfuzați și de 18 mg/L în cazul lotului cu pacienți netransfuzați.

Grafic, se poate observa clar modul în care sunt distribuite valorile. În cazul lotului cu pacienți netransfuzați, majoritatea valorilor (56% sunt mai mici de 25 mg/L, și aproape 90% dintre valori mai mici de 100 mg/L), în timp ce în cazul măsurătorilor efectuate la pacienții din lotul celor transfuzați, se observă o distribuție a valorilor mai uniformă, doar 28,6% dintre acestea fiind pentru valori mai mici de 25 mg/L.

În cazul ambelor loturi, distribuția valorilor este diferită de o distribuție normală (testul Shapiro-Wilk semnificativ statistic și aspectul histogramei fiind edificator).

Astfel am constatat faptul că, rangul mediu pentru lotul cu transfuzii este semnificativ mai mare (416,04) comparativ cu cel pentru lotul netransfuzat (239,46), diferența observată fiind semnificativă statistic ($z=-2,59$, $p=0,01$).

VII.2.2.2 *Evoluție Proteina C Reactivă*

Evoluția PCR indică faptul că, valorile au scăzut în ambele situații, pentru lotul cu pacienți netransfuzati media modificării fiind de -19,29 mg/L (SD 35,94 mg/L), în timp ce pentru lotul cu pacienți transfuzati, modificarea medie a fost de -25,20 mg/L (SD 31,65 mg/L). Astfel, se poate constata o scădere mai mare a valorilor PCR în cazul pacienților transfuzati.

Din punct de vedere a distribuției valorilor modificărilor PCR, se poate observa un procent mai mare de pacienți cu modificări în intervalul -50 - -25 mg/L în cazul pacienților transfuzati.

În urma analizei datelor oferite de testul Shapiro-Wilk, împreună cu analiza graficului distribuției valorilor, am concluzionat faptul că acestea diferă semnificativ de o distribuție normală, astfel, pentru comparație am utilizat un test neparametric.

În cazul lotului cu pacienți netransfuzati, rangul mediu pentru valorile evoluției PCR este mare, rezultatul testului Mann Whitney U fiind unul semnificativ statistic ($p=0,022$). Astfel, se poate concluziona faptul că, în cazul lotului cu pacienți transfuzati, scăderea valorilor PCR a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul cu pacienți netransfuzati.

Este evidențiată relația dintre valorile inițiale ale PCR și evoluția acestora. Se observă o pantă de scădere mai accentuată în cazul lotului netransfuzat. Faptul că au existat modificări mai mici (în sensul scăderii valorilor PCR) este justificat de faptul că, mai ales în situația cazurilor cu valori relativ mici ale PCR s-au înregistrat creșteri.

VII.2.3 Fibrinogen

Pentru fibrinogen, la internare s-au identificat valori medii asemănătoare, acestea fiind de 323,92 mg/dl (SD 137,52 mg/dl) pentru lotul cu pacienți netransfuzati, respectiv 331,69 mg/dl (SD 140,72 mg/dl) pentru lotul cu pacienți transfuzati.

Analiza datelor referitoare la normalitatea distribuției acestora indică faptul că aceasta diferă semnificativ statistic de o distribuție normală (Shapiro-Wilk, p semnificativ statistic pentru ambele loturi), iar împreună cu analiza histogramelor (unde se observă faptul că distribuțiile sunt asimetrice), decizia de analiză ulterioară a fost pentru utilizarea testului neparametric Mann Whitney U.

În ceea ce privește rangul mediu, se observă faptul că, în cazul lotului cu pacienți transfuzați acesta este mai mare (348,37 respectiv 333,2).

Rezultatul testului Mann Whitney U este nesemnificativ statistic ($z=-0,453$, $p=0,65$), indicând astfel faptul că nu există o diferență semnificativă statistic din punct de vedere a valorilor fibrinogenului la momentul internării, între cele două loturi de studiu.

VII.3 Hemograma

VII.3.1 Hemoglobina

La momentul internării, lotul cu pacienți transfuzați a prezentat valori medii ale hemoglobinei semnificativ mai mici, media fiind de 10,63 g/dl (SD 2,11 g/dl) comparativ cu lotul de pacienți netransfuzați, pentru care valoarea medie a hemoglobinei a fost de 12,9 g/dl (SD 2,21 g/dl).

Din punctul de vedere a modului în care sunt distribuite cazurile, se observă faptul că în cazul pacienților transfuzați, valorile sunt în general mai mici, dar există aproximativ un sfert dintre cazuri ce prezintă valori normale ale hemoglobinei la momentul internării.

În cazul pacienților netransfuzați, aproximativ 30% prezintă valori sub limita normalului, dar mai puțin de 5% prezintă valori ale hemoglobinei mai mici de 8 g/dl.

Inspecția vizuală a histogramelor indică distribuții asemănătoare cu o distribuție gaussiană, iar testul Shapiro-Wilk confirmă faptul că distribuția, în cazul lotului cu pacienți transfuzați nu diferă semnificativ statistic de o distribuție normală, astfel am decis ca, pentru comparare, să utilizez testul t.

Testul T este semnificativ statistic ($p<0,001$), indicând faptul că diferența medie observată, de 2,28 g/dl între cele două loturi este semnificativă statistic.

VII.3.1.1 Evoluția valorilor hemoglobinei

În urma perioadei de internare și a intervențiilor medicale, se constată faptul că, în cazul pacienților din lotul celor transfuzați, valoarea medie a modificării hemoglobinei este de -0,1 g/dl, în timp ce, în cazul celor netransfuzați a existat o modificare medie de -1,5 g/dl.

Analizând graficele de distribuție, se poate observa faptul că, în cazul pacienților transfuzați, 50% dintre aceștia au prezentat modificări ale hemoglobinei cuprinse în intervalul (-1, +1 g/dl). În cazul pacienților netransfuzați a existat o modificare în sens negativ mai semnificativă, existând un procent mai mare de pacienți pentru care modificarea în sensul scăderii hemoglobinei a fost relativ accentuată.

Testul Shapiro-Wilk a fost semnificativ statistic pentru ambele loturi, fapt ce a condus, împreună cu analiza vizuală a histogramelor, către decizia de utilizare a testelor neparametrice pentru a determina semnificația statistică a modificărilor apărute.

Rangul mediu este mai mare în cazul lotului cu pacienți transfuzați, demonstrând astfel faptul că, modificarea hemoglobinei în sensul creșterii acesteia a fost mai semnificativă pentru pacienții din lotul celor transfuzați.

Rezultatul obținut este unul semnificativ statistic, ($z=-3,844$, $p<0,001$), indicând faptul că modificările observate și diferența între cele două loturi sunt semnificative statistic.

În cazul pacienților din lotul celor netransfuzați, se observă creșteri semnificative în cazul celor cu valori inițiale mici, și scăderi semnificative în cazul celor cu valori inițiale mari (linia de regresie are o pantă mai accentuată), comparativ cu modificările observate în cazul pacienților transfuzați, unde linia de regresie are o direcție mai apropiată de orizontală, indicând modificări mai mici ale hemoglobinei în cazul acestora, cu creșteri semnificative în rândul celor cu anemie medie și scăderi ușoare în cazul celor cu valori mai mari ale Hb.

VII.3.1.2 Distribuția pacienților în funcție de prezența anemiei

La momentul internării, din totalul cazurilor analizate, 27,1% au prezentat o formă de anemie.

VII.3.1.3 Distribuția pacienților în funcție de prezența anemiei și transfuzie

Din totalul pacienților cu valori ale hemoglobinei la internare ce indicau prezența anemiei, aproximativ 17% dintre aceștia au primit transfuzii cu produse de sânge, în timp ce, din rândul pacienților care la internare au prezentat valori considerate normale ale hemoglobinei, 2,8% au primit transfuzii cu produse de sânge.

VII.4 Analiza indicatori infecție

VII.4.1 ARN Viral

ARN viral, a prezentat valori medii semnificativ mai mari în cazul pacienților din lotul celor netransfuzați, cu valori medii de aproape două ori mai mari (2977928,05 respectiv 1640170,24).

În majoritatea cazurilor, valorile au fost mai mici de 5.000.000 copii/ml, valoarea maximă pentru pacienții din lotul celor netransfuzați fiind de aproape 7 milioane copii/ml, în timp ce, în cazul pacienților din lotul celor transfuzați au fost înregistrate două valori extreme,

una de aproape 20 mil copii/ml, iar una de aproape 30 mil copii/ml (Reprezentate ca valori extreme în cadru.

Se observă totodată, grafic, faptul că, odată îndepărtate valorile extreme (marcate prin steluțe negre în grafic), distribuția valorilor în cazul lotului cu pacienți transfuzați indică valori semnificativ mai mici pentru acest lot.

Din punct de vedere a normalității distribuției datelor, ținând cont de rezultatul testului Shapiro-Wilk, care indică faptul că distribuțiile valorilor ARN viral pentru cele două loturi diferă semnificativ statistic ($p < 0,001$ în ambele situații) de o distribuție normală, și ținând cont și de numărul semnificativ de cazuri cu valori de tip outlier, observate la unul dintre loturi, pentru comparație am decis să utilizez testele neparametrice.

Prin gruparea datelor în ordine crescătoare, se obține rangul pentru fiecare caz. Rangul mediu pentru cazurile de pacienți din lotul celor netransfuzați indică un rang mediu de 349,43, semnificativ mai mare comparativ cu rangul mediu pentru pacienții din lotul cu pacienți transfuzați, acesta din urmă fiind 134,80.

VII.4.1.1 Evoluția valorilor ARN Viral

Evoluția valorilor ARN viral prezintă o modificare medie în plus cu 412086,53 copii/ml în cazul pacienților din lotul cu pacienți netransfuzați, respectiv o scădere cu 282242,32 copii/ml în cazul pacienților din lotul cu pacienți transfuzați. Analizând valorile mediane ale modificărilor, se constată faptul că diferența este mai mică, mediana în cazul lotului netransfuzat este de 123459 copii/ml, în timp ce, pentru lotul transfuzat, mediana este foarte apropiată ca valoare, de 167920 copii/ml.

Grafic, se poate constata, de asemenea, modul extrem de apropiat în care valorile Evoluției ARN viral se prezintă. Astfel, dacă sunt ignorate valorile extreme (reprezentate în special de 2 valori ce indică modificări în sensul scăderii valorilor ARN viral mari, se va putea constata faptul că, diferențele în evoluție sunt foarte mici.

Pentru a determina dacă aceste diferențe sunt semnificative statistic, am aplicat, în urma deciziei de utilizare a testelor neparametrice, Testul Mann Whitney U:

În ceea ce privește rangul mediu, se constată faptul că valorile medii sunt apropiate, de 331,8 pentru lotul cu pacienți netransfuzați, respectiv 356,57 pentru lotul cu pacienți transfuzați.

Aceste diferențe sunt nesemnificative statistic, $p = 0,432$.

VII.4.2 CD4

Valoarea CD4 la internare indică valori medii relativ scăzute, acestea fiind de 304,62 pentru lotul cu pacienți netransfuzati, respectiv 235,5 pentru lotul cu pacienți transfuzati. Se observă astfel faptul că, în medie, pacienții din lotul transfuzat prezintă valori medii mai mici ale numărului de celule CD4.

Din punct de vedere a modului în care acestea sunt distribuite, se poate observa faptul că, în cazul lotului de pacienți netransfuzati există tendința ca un procent mai ridicat de pacienți să prezinte valori mai crescute ale CD4, astfel, procentul celor cu valori CD4 mai mari de 200 celule/mm³ este de 39,5% în cazul pacienților transfuzati, respectiv de 56,6% în cazul pacienților netransfuzati.

Se constată faptul că distribuția cazurilor diferă semnificativ de o distribuție normală (majoritatea cazurilor prezintă valori mici ale CD4, cu cozi lungi către valorile mai mari, distribuțiile având aspect de distribuții asimetrice, cu asimetrie pozitivă. Ca urmare a acestui aspect al histogramei și a rezultatelor evidențiate în **Error! Reference source not found.**, pentru determinarea semnificației statistice a diferențelor am utilizat testul Mann-Whitney U.

Rangul mediu este mai ridicat pentru pacienții din lotul celor netransfuzati, acesta fiind de 339,3 în cazul acestora, comparativ cu 272,32 în cazul celor transfuzati.

Diferențele observate sunt semnificative statistic, $p=0,038$. Acest rezultat indică faptul că, în cazul pacienților din lotul celor transfuzati, valorile CD4 au prezentat tendința de a fi mai mici, comparativ cu valorile măsurate în cazul pacienților netransfuzati.

VII.4.2.1 *Evoluția valorilor CD4⁺*

Din punct de vedere a evoluției valorilor CD4, am constatat faptul că valorile medii au crescut, semnificativ mai mult în cazul pacienților netransfuzati 338,72 respectiv 206 celule/mm³.

Grafic, se observă o distribuție omogenă a modului în care au evoluat valorile pentru pacienții din grupul celor netransfuzati, gradul de dispersie fiind unul mai mare în cazul acestora – SD 807,32 respectiv 678,8 celule/mm³. În cazul pacienților transfuzati, aproximativ un sfert dintre aceștia au prezentat creșteri cuprinse în intervalul 0 – 200 celule/mm³, reprezentând grupul cel mai însemnat. Tot în cazul pacienților transfuzati, scăderi s-au observat la 39,4%, în timp ce, în cazul pacienților netransfuzati, procentul pacienților pentru care s-au înregistrat scăderi este de doar 11,2%.

Distribuțiile în cele două cazuri diferă semnificativ de o distribuție normală, atât prin prisma rezultatului testului Shapiro-Wilk cât și evidențiat de histogramele pentru cele două loturi, în cazul pacienților transfuzați aceasta fiind asimetrică, iar în cazul pacienților netransfuzați, platicurtică.

Rangul mediu a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților netransfuzați 347,18 comparativ cu pacienții din lotul celor transfuzați, unde rangul mediu a fost de 141,32. Aceste valori indică o creștere semnificativ mai mică a valorilor CD4+ în cazul lotului cu pacienți transfuzați. Rezultatul este unul semnificativ statistic ($z=-6,368$, $p<0,001$).

VII.4.3 CD8

Analiza descriptivă a numărului de celule CD8 indică valori medii aproximativ egale pentru cele două loturi (**Error! Reference source not found.**).

Analiza histogramelor reprezentând distribuția valorilor CD8 pentru cele două loturi oferă o imagine a două distribuții asemănătoare, cuy procente cele mai mari de cazuri cuprinse în intervalul 400-600 celule/mm³.

Distribuțiile diferă astfel semnificativ statistic de curba normală de distribuție (test Shapiro-Wilk semnificativ statistic, distribuții cu asimetrie pozitivă), astfel pentru comparație am utilizat testul Mann-Whitney U.

Din punct de vedere a rangului mediu, diferențele sunt foarte mici între cele două loturi, rangul mediu fiind 334,69 pentru lotul cu pacienți netransfuzați, respectiv 348,91 pentru lotul cu pacienți transfuzați.

Rezultatul testului Mann-Whitney U (**Error! Reference source not found.**) este ne semnificativ statistic ($z=-0,44$, $p=0,66$), indicând faptul că între cele două loturi nu a existat, la momentul internării, o diferență semnificativă statistic a numărului de celule CD8.

VII.4.3.1 Evoluția valorilor CD8

În ceea ce privește evoluția numărului de celule CD8, am constatat faptul că, în cazul pacienților netransfuzați, valorile au crescut de peste patru ori mai mult (în medie cu 1037,84 celule/mm³) comparativ cu pacienții transfuzați unde creșterea medie a numărului de celule CD8 a fost de 239,65 celule/mm³.

Grafic, se observă diferențe semnificative ale modului în care a evoluat numărul de celule CD8. În cazul pacienților transfuzați se observă faptul că un procent semnificativ de pacienți (peste o treime) au prezentat scăderi ale numărului de celule CD8, iar în cazul în care s-au înregistrat creșteri, acestea au fost majoritar în intervalul 0 – 750 celule/mm³.

În vederea analizei statistice, am considerat că distribuția valorilor pentru evoluția numărului de celule CD8 nu respectă o distribuție normală (testul Shapiro-Wilk semnificativ statistic, distribuțiile asimetrice).

În ceea ce privește rangul mediu, acesta reflectă diferențele referitoare la valorile medii ale evoluției CD8 și are astfel valori de peste două ori mai mari în cazul pacienților netransfuzati.

Astfel, rezultatul Testului Mann Whitney U este unul înalt semnificativ statistic, $z=-6,284$, $p<0,001$, indicând o evoluție ce diferă semnificativ statistic între cele două loturi, existând o creștere mai mare în cazul pacienților netransfuzati.

VII.4.4 Raport CD4/CD8

Raportul CD4/CD8 mediu este subunitar, fiind de 0.504 pentru pacienții din lotul celor netransfuzati și mai mic, de 0,396 pentru pacienții din lotul celor transfuzati.

Valori supraunitare se întâlnesc la un procent foarte mic de pacienți, 5,3% în cazul lotului transfuzat și de 8,3% pentru pacienții din lotul de pacienți netransfuzati.

Distribuția cazurilor de asemenea oferă o imagine a statusului imunitar sever afectat în cazul pacienților transfuzati, aproximativ 45% dintre aceștia prezentând un raport mai mic de 0,25, comparativ cu aproximativ 27% în cazul pacienților din lotul celor transfuzati.

Datele nu respectă o distribuție normală, fapt ce impune utilizarea testelor neparametrice pentru determinarea semnificației statistice a diferențelor observate între cele două loturi.

Rangul mediu este semnificativ mai mare în cazul lotului de pacienți netransfuzati, acesta fiind de 339,68 comparativ cu 265,93, fapt ce indică existența unui număr mai mare de cazuri cu un o valoare mai ridicată a raportului CD4/CD8.

Diferența este semnificativă statistic, $z=-2,282$, $p=0,023$. Astfel, se poate concluziona că pacienții care au primit pe timpul internării produse de sânge au prezentat un raport CD4/CD8 semnificativ statistic mai mic comparativ cu pacienții care nu au primit produse de sânge.

VII.4.4.1 Evoluția raportului CD4/CD8

Evoluția raportului CD4/CD8 indică o ușoară creștere a raportului în cazul pacienților netransfuzati (creștere de 0,052) respectiv o ușoară scădere a raportului pentru pacienții transfuzati (-0,0166).

Analizând graficul distribuției modului în care a variat valoarea raportului CD4/CD8 se observă faptul că cele două histograme sunt foarte asemănătoare, în ambele situații

majoritatea valorilor fiind situate în intervalul 0 – 0,25, și cu câteva valori extreme de scădere a raportului (valori extreme în jurul a -1,5.

Nu s-au observat creșteri supraunitare în niciunul dintre loturi.

Ca urmare a modului în care sunt distribuite valorile, și luând în considerare rezultatul testului Shapiro-Wilk, am considerat că distribuția lor diferă de o distribuție normală.

Rangul mediu pentru evoluția CD4/CD8 prezintă valori apropiate, de 336,93 respectiv 302,11, indicând diferențe mici între cele două loturi. Acest lucru este confirmat de faptul că, rezultatul testului Mann-Whitney U este ne semnificativ statistic ($z = -1,065$, $p = 0,287$).

Astfel, în ceea ce privește evoluția valorilor raportului CD4/CD8 am constatat faptul că, între cele două loturi de studiu, respectiv lotul cu pacienți netransfuzăți și lotul cu pacienți transfuzăți, nu există diferențe semnificative statistic.

VII.5 Relația ARN Viral – Factori inflamație

VII.5.1 Relația ARN Viral – Fibrinogen

La momentul internării, am constatat faptul că, între valorile ARN viral și fibrinogen nu există o corelație semnificativă statistic ($p = 0,801$), nivelul de corelație fiind de -0,01, fapt ce indică practic o independență aproape totală a celor doi indicatori analizați.

VII.5.2 Relația ARN Viral – Proteina C Reactivă

Analiza relației dintre ARN viral și Proteina C Reactivă indică faptul că între cele două variabile analizate, pentru lotul de studiu analizat, nu există o relație liniară directă. Nivelul de corelație este -0,003 (o valoare extrem de mică, ce indică o independență mare a valorilor), iar $p = 0,937$, indicând lipsa semnificației statistice.

Grafic se constată faptul că, așa cum a reieșit și din analiza corelației, între cele două variabile nu se identifică o relație, acestea evoluând independent una față de cealaltă.

VII.5.3 Relația ARN Viral – VSH

Între valorile ARN Viral și VSH am constatat faptul că există o corelație liniară negativă, slabă ($r = -0,128$), semnificativă statistic ($p = 0,001$).

Astfel, se poate observa și grafic (**Error! Reference source not found.**) faptul că, valorile VSH tind să aibă o evoluție negativă (scădere) pe măsură ce valorile viremiei cresc.

VII.6 Transfuzii

VII.6.1 Număr transfuzii

Lotul pacienților transfuzați a fost reprezentat de cazuri. În **Error! Reference source not found.** sunt redate datele referitoare la numărul de transfuzii efectuate. Se observă faptul că marea majoritate (peste 85%) au primit o singură transfuzie de sânge sau produse de sânge, dar au existat și cazuri care au beneficiat de 2, 3 sau 4 transfuzii pe perioada internării.

VII.6.2 Distribuția în funcție de produsele transfuzate

Majoritatea cazurilor, peste 40% au primit C.E.R. fără alte produse. În **Error! Reference source not found.** sunt redate toate situațiile de transfuzie și tipurile de preparat utilizate (singure sau în combinație).

Cel mai des utilizat este C.E.R., acest tip de preparat fiind utilizat singur sau împreună cu alte tipuri de preparate la aproape jumătate dintre cazuri (46,6%). Ca frecvență a utilizării a urmat C.T.S. (20,7%) și P.P.C. cu 17,8%.

VII.6.3 Analiză supraviețuire

În analiza supraviețuirii, am ținut cont de decesele înregistrate pe perioada de studiu. Am constatat faptul că, în cazul pacienților transfuzați, durata medie de urmărire a fost semnificativ mai scurtă, motivul principal al acestui fapt fiind reprezentat de apariția evenimentului de deces în rândul acestora.

Se observă probabilitatea semnificativ mai mică de supraviețuire în cazul în care, pacientul infectat HIV a primit produse de sânge.

VII.6.4 Analiză influență Hemoglobină – Deces

Compararea valorilor hemoglobinei, la momentul internării, între pacienții care au supraviețuit pe perioada de desfășurarea a studiului și cei care au decedat, indică faptul că, valori medii mai mici ale hemoglobinei (10,61 g/dl) se asociază cu un risc mai mare de deces.

Grafic, se poate observa modul în care acestea sunt distribuite, având valori mai ridicate în cazul celor care nu au decedat, dar și o distribuție mai largă a valorilor, fapt obiectivat și prin deviația standard (2,21 pentru lotul supraviețuitorilor, respectiv 1,82 pentru cei care au decedat).

Din grafic se observă faptul că, pentru lotul supraviețuitorilor, există un număr semnificativ de outlier, fapt ce indică faptul că distribuția valorilor este diferită semnificativ de

o distribuție normală. Testul Shapiro-Wilk confirmă acest aspect, rezultatul fiind semnificativ statistic pentru ambele loturi de pacienți.

Testul neparametric Mann-Whitney U este semnificativ statistic ($p < 0,001$) (**Error! Reference source not found.**), rangul mediu pentru valorile hemoglobinei fiind semnificativ mai mic în cazul pacienților decedați (ceea ce reprezintă un număr mai mare de valori mai mici ale hemoglobinei).

VII.6.5 Relația dintre valorile hemoglobinei, transfuzii și riscul de mortalitate

În continuare am introdus în analiză și statutul de transfuzat al pacienților. Rolul este acela de a obține o mai bună înțelegere a modului în care, valorile hemoglobinei se asociază cu riscul de deces. Astfel, au fost create patru categorii de pacienți, prin gruparea în funcție de Deces (Nu/Da) și Transfuzie (Nu/Da).

Am observat faptul că, cele mai mari valori medii ale hemoglobinei, valori care de altfel se situează în intervalul de normalitate, au fost observate la pacienții netransfuzăți, care nu au decedat. Pentru celelalte trei categorii, valorile medii ale hemoglobinei au fost relativ egale, cuprinse în intervalul 10.469-10.658 g/dl.

Grafic se poate observa modul în care valorile hemoglobinei sunt distribuite pentru cele patru grupe de pacienți. Se observă, în cazul celor decedați, distribuții aproximativ identice. În cazul celorlalte loturi cu transfuzii am observat o distribuție largă a valorilor hemoglobinei, iar în cazul celor netransfuzăți, am observat o distribuție majoritară a valorilor hemoglobinei în intervalul de normalitate, existând și unele valori „anormale” în jos (pacienți cu valori anormal de mici ale hemoglobinei).

Pentru determinarea semnificației statistice a valorilor observate, am rulat testul ANOVA, urmat de o analiză post-hoc. Rezultatul testului ANOVA este semnificativ statistic, $p < 0,001$. Acest rezultat indică faptul că există diferențe semnificative statistice ale hemoglobinei între cele patru grupuri.

În urma analizei post-hoc, am constatat faptul că, diferențe semnificative statistice se înregistrează între grupul pacienților care nu au decedat și nu au fost transfuzăți și toate celelalte grupuri, cu diferite valori ale semnificației statistice.

Nu au fost observate diferențe semnificative statistice ale valorilor hemoglobinei între pacienții decedați și care nu au fost transfuzăți respectiv pacienții decedați care au fost transfuzăți.

În cazul pacienților cu status anemic, am analizat dacă există o asocieră între utilizarea produselor de sânge și supraviețuire. Rezultatul a indicat faptul că există o asocieră

semnificativă statistic, pacienții cu anemie care au primit transfuzii cu produse de sânge prezentând un risc semnificativ statistic mai mare de deces (OR 139,82 (IC 95% 38.28 – 510,66)).

O posibilă explicație a acestui rezultat este reprezentată de faptul că, în cazul celor care au decedat, valorile hemoglobinei au avut tendința de a fi mai mici. Se poate observa faptul că, pacienții cu anemie, care au supraviețuit fără a necesita transfuzii cu produse de sânge au prezentat valorile cele mai ridicate ale hemoglobinei. De asemenea, se poate observa faptul că, în cazul celor care au decedat și care au primit transfuzii de sânge, valorile hemoglobinei au fost mai ridicate comparativ cu ale celor care au fost transfuzați dar nu au decedat, sau a celor care au decedat, fără a primi transfuzii de sânge.

Diferențele observate sunt semnificative statistic ($p=0,001$)

Între grupuri, diferențe semnificative statistic se observă între pacienții anemici care nu au decedat și nu au fost transfuzați și cei care nu au decedat dar au fost transfuzați, și de asemenea între pacienții care nu au decedat și au fost transfuzați respectiv cei care au decedat și au fost transfuzați.

Aceste rezultate indică faptul că, pe lângă valoarea hemoglobinei, există și alți factori care influențează riscul de deces al pacienților.

VII.6.6 Analiza comparativă a markerilor virali și deces

VII.6.6.1 Analiza ARN Viral

Valorile ARN viral indică faptul că, pacienții din lotul celor care au supraviețuit au prezentat valori mai mari ale viremiei. În cazul celor decedați, majoritatea cazurilor au prezentat viremii sub 1.000.000 de copii/ml (trei sferturi dintre cazuri), dar au prezentat de asemenea și valori extreme, de peste 20.000.000 copii/ml (două cazuri).

În cazul pacienților care nu au decedat pe perioada studiului, viremiile acestora au fost relativ uniform distribuite, existând două vârfuri pentru intervalul 0 – 1.000.000 (un sfert dintre cazuri) și intervalul 3 milioane – 4 milioane cu un procent aproximativ egal. Valoarea maximă în cazul celor care au supraviețuit a fost de aproape 7 milioane copii/ml.

Datele nu sunt distribuite normal, testul Shapiro-Wilk este semnificativ statistic ($p<0,001$) pentru ambele grupuri, iar analiza histogramelor de asemenea indică faptul că modul în care sunt distribuite datele diferă de o distribuție normală.

Rangul mediu pentru ARN Viral este semnificativ mai ridicat în cazul pacienților care nu au decedat, susținând faptul că pacienții care au decedat, au prezentat, în general, valori ale viremiei mai mici.

VII.6.6.2 Analiza CD4

Valorile medii ale CD4 au fost de 304,29 (SD 234,61) pentru pacienții care au supraviețuit, respectiv de 242,84 (SD 214,71) pentru pacienții decedați. Se observă o mică diferență între cele două grupuri, în sensul în care, pacienții decedați au prezentat valori mai mici ale CD4.

Distribuția valorilor, oferă o imagine clară a modului în care sunt distribuite cazurile. Se observă faptul că, în cazul pacienților decedați, 60% au prezentat valori ale CD4 mai mici de 200, în timp ce, pentru pacienții care au supraviețuit, mai puțin de 45% au prezentat valori asemănătoare.

Cele două distribuții prezintă deviere la dreapta, fapt confirmat de testul Shapiro-Wilk, fiind semnificativ diferite de o distribuție normală.

Rangul mediu pentru CD4 la pacienții care au decedat este mai mic, acesta fiind de 282,79, comparativ cu rangul mediu pentru pacienții care au supraviețuit, în cazul acestora fiind de 340,88.

Rezultatul este unul nesemnificativ statistic, conform criteriului ales în cadrul acestei cercetări, valoarea lui p indicând o valoare limită, de 0,053. Această valoare nu atinge pragul definit pentru semnificația statistică, de $p < 0,05$.

VII.6.6.3 Analiza CD8

Numărul mediu de limfocite CD8 a fost de 657,17 (SD 380,59) pentru grupul pacienților ce au supraviețuit pe perioada studiului, respectiv 591,09 (SD 312,00) pentru grupul pacienților decedați.

Se observă faptul că aceste diferențe sunt relativ mici. Comparând valorile mediale, de 503 respectiv 491 se poate observa faptul că acestea sunt și mai apropiate.

Grafic se observă faptul că distribuțiile sunt asemănătoare, cu un vârf al frecvenței în intervalul 400 – 600. De asemenea, pentru ambele grupuri se observă faptul că valorile prezintă asimetrie de dreapta, cu valori extreme ce ajung la peste 1500 celule/mm³ pentru grupul pacienților decedați, respectiv 2000 pentru grupul pacienților supraviețuitori.

Distribuția astfel diferă semnificativ de o distribuție normală, fapt confirmat și de rezultatul testului Shapiro-Wilk (semnificativ statistic).

Analiza rangului mediu indică faptul că diferențele sunt mici, 338,43 respectiv 317,07. Astfel, se constată că nu există diferență semnificativă statistic ($z=-0,712$, $p=0,476$) a valorilor CD8 între cele două grupuri analizate.

Capitolul VIII. Discuții

Evaluarea numărului de limfocite CD4 și CD8, corelate cu valori ale hemoglobinei la cele două loturi de studiu au evidențiat faptul că, deși la momentul internării, diferențele observate au fost relativ mici (în cazul CD4) sau ne semnificative statistic (în cazul CD8), în urma administrării produselor sangvine, atât evoluția valorilor CD4 cât și evoluția valorilor CD8 au prezentat valori semnificativ statistic mai mici în cazul pacienților transfuzați. În cazul CD4, în urma transfuziilor de produse sangvine, aproximativ 40% dintre pacienți au prezentat scăderi ale acestora (comparativ cu momentul internării), în timp ce, pentru CD8, aproximativ 35% au prezentat scăderi. În cazul pacienților care nu au necesitat transfuzii sangvine, procentul celor care au prezentat valori mai mari ale CD4 respectiv CD8 este semnificativ statistic mai mare. Acest fapt este confirmat de faptul că transfuziile de sânge duc la scăderea limfocitelor T helper tip 1 și la creșterea T helper tip 2 prin creșterea producției de citokine, precum și creșterea numărului de celule CD8 și scăderea numărului de celule CD4 (56).

În studiul nostru corelația dintre încărcătura virală și administrarea de produse sangvine nu a fost demonstrată, chiar dacă în unele rapoarte internaționale s-a demonstrat că replicarea HIV poate fi stimulată prin compuși de sânge heterologi. Astfel, nu a fost identificată o diferență semnificativă statistic din punct de vedere a evoluției valorilor viremiei, în funcție de administrarea sau nu a produselor de sânge.

Mai mult de un sfert (27,1%) dintre pacienții adulți infectați cu HIV care au necesitat internare medicală acută la Spitalul de Boli Infecțioase erau anemici, un număr important dintre aceștia prezentând anemie severă sau care punea viața în pericol. Aproape o cincime dintre pacienții cu anemie au primit cel puțin o transfuzie de sânge.

Deși un studiu a constatat o creștere modestă a încărcăturii virale la pacienții infectați cu HIV transfuzați, semnificația clinică a creșterii mici a încărcăturii virale nu a fost determinată [20]. În studiile anterioare, se credea că leucocitele din produsele din sânge pot (1) activa direct rezervoarele celulare HIV, (2) duce la creșterea transcripției provirale, (3) pot provoca imunosupresie și (4) pot fi asociate cu o mortalitate mai mare. Între loturile cu pacienți transfuzați și netransfuzați, deși la momentul internării a existat o diferență semnificativă statistic, pacienții din lotul celor transfuzați prezentând valori semnificativ statistic mai mari ale viremiei, în urma tratamentelor efectuate nu s-a observat o evoluție care să difere semnificativ statistic între cele două loturi. În literatură sunt descrise situații în care a existat o

creștere modestă a încărcăturii virale la pacienții infectați cu HIV transfuzați, semnificația clinică a creșterii mici a încărcăturii virale nu a fost determinată (58). În unele studiile anterioare, se credea că leucocitele din produsele din sânge pot activa direct rezervoarele celulare HIV, fapt ce ar putea duce la creșterea transcripției provirale, pot provoca imunosupresie și pot fi asociate cu o mortalitate mai mare. Noi și alte studii suspectăm că relația dintre primirea transfuziei de sânge și riscul crescut de mortalitate raportat în studiile anterioare reflectă mai mult sau mai puțin un risc inerent mai ridicat de mortalitate în rândul pacienților cu HIV avansat care sunt susceptibili de a fi transfuzați în comparație cu cei care nu sunt. În acest fel, primirea unei transfuzii de sânge servește ca marker al riscului general de severitate și mortalitate a bolii. Prin urmare, supraviețuirea scăzută poate reprezenta pur și simplu o confuzie prin indicație.

Analiza datelor referitoare la riscul de deces în funcție de gradul bolii și status transfuzional a evidențiat faptul că nu există o asociere semnificativă statistic. În urma analizei datelor din lotul de pacienți studiat, am constatat faptul că nu există o asociere semnificativă statistic nici între stadiul bolii (clinic sau CDC) și riscul de deces (indiferent de prezența sau absența transfuziei sangvine).

Analiza diagnosticelor secundare ale pacienților internați a relevat faptul că, printre cele mai des întâlnite diagnostice secundare se numără starea toxică, candidoza oro-faringiană, și, cu o proporție de peste 11% TBC pulmonar (6.6%) respectiv TBC Pulmonar sechelar (5%). În plus, pacienții din studiul nostru au avut adesea boli avansate ale HIV cu infecție oportunistă sau disfuncție majoră a organelor. Astfel, malignitățile, deficiențele nutriționale și toxicitățile medicamentoase ar fi putut contribui în continuare la prevalența ridicată și severitatea anemiei.

Evaluarea relației dintre nivelul viremiei și nivelul biomarkerilor inflamatori a demonstrat faptul că, între viremie și Fibrinogen respectiv Proteina C Reactivă nu există o relație liniară, aceasta fiind însă identificată în cazul VSH. Cu toate acestea, și în cazul corelației Viremie – VSH, relația este una slabă, în sensul scăderii valorilor VSH odată cu creșterea valorilor Viremiei. Un studiu recent din cohorta ATHENA a constatat că nivelul scăzut (HIV ARN 50-400 de exemplare/ml) și nivelul ridicat de viremie (HIV ARN. 400 exemplare/ml) au fost asociate cu riscuri de deces de 1,6 ori și de 1,5 ori mai mari (respectiv) comparativ cu viremia nedetectabilă, dar asociațiile nu au atins semnificație statistică, iar studiul nu s-a ajustat pentru markerii inflamatori și de coagulare (137). În studiul de față, rezultatele indică faptul că nu există o relație semnificativă statistic între valorile viremiei și riscul de deces al pacienților.

Descoperirea noastră că încărcătura virală nu este corelată cu CRP, și fibrinogen a fost oarecum neașteptată. Datele provenite din studii mici de populații specifice de pacienți infectați cu HIV sugerează o posibilă asociere bazată pe alți indici de inflamație (138, 139).

În urma analizării datelor din acest studiu, referitoare la riscul de deces, am constatat faptul că principalul factor de risc identificat este reprezentat de prezența anemiei. Astfel, riscul de deces al pacienților infectați HIV crește odată cu scăderea valorilor hemoglobinei. În ceea ce privește asocierea transfuziei cu decesul, aceasta foarte probabil reprezintă un factor de confuzie, principala cauză fiind reprezentată de nivelul mic al hemoglobinei înregistrat la pacienții transfuzați.

În cadrul studiului de față, multi dintre pacienții transfuzați au murit la scurt timp după ce au primit o transfuzie, dar acești pacienți erau extrem de bolnavi, cu boală HIV avansată și multiple comorbidități. Am analizat cu atenție covariabilele care ar putea confunda relația dintre transfuziile de sânge și mortalitate și ne-am adaptat în consecință. Riscul de deces pentru pacienții transfuzați a rămas semnificativ crescut, chiar și în cazul în care, în cadrul modelului analizat au fost introduse Viremia, valorile CD4 și CD8, hemoglobina și vârsta pacienților. O posibilă explicație a acestui fapt este faptul că pacienții se prezentau la internare într-o stare de sănătate sever afectată, fapt ce a făcut ca intervențiile medicale, inclusiv cele reprezentate de transfuziile de produse sangvine să nu mai ofere beneficiul așteptat.

Chiar și după ce a făcut acest lucru, nu au existat dovezi care să sugereze că a existat o asociere independentă între transfuzia de sânge și o mortalitate mai mare. Studiile anterioare în care relația dintre transfuzie și supraviețuirea slabă a persistat, în ciuda ajustării pentru potențiali confundanți ar fi putut avea, de asemenea, o confuzie reziduală care este prezentă într-o oarecare măsură în toate studiile observaționale. Totuși, există studii care au susținut faptul că, riscul de mortalitate pe termen scurt a fost crescut la pacienții infectați cu HIV care au necesitat transfuzii (140, 141), fiind ridicate mai multe ipoteze privind acest rezultat.

Lipsa unui ghid care să ofere informații precise în privința deciziei de tratament prin intermediul transfuziilor cu produse de sânge în cazul pacienților infectați HIV. De asemenea, faptul că, în urma efectuării transfuziilor cu produse de sânge nu se constată o creștere a supraviețuirii acestor pacienți, utilizarea acestor metode, rămâne, deocamdată o soluție care nu beneficiază de un fundament științific real.

Capitolul IX. Concluzii

1. În cei trei ani cuprinși în baza de date, am descoperit că pacienții nu primesc complet beneficiile transfuziei datorită lipsei unei proceduri transfuzionale personalizată pacienților cu HIV, Ghidul național de transfuzii menționează doar ca pacientul HIV va fi tratat ca un pacient cu orice altă patologie. Totuși acești pacienți au nevoie de un ghid care să cuprindă toate nevoile lor diferite față de alte patologii.
2. Un impediment în administrarea corectă și la timp a transfuziei sangvine la acești pacienți a fost lipsa unei metode moderne de imuno-compatibilizare, acești pacienți primind târziu produsele de sânge datorită imposibilității unei determinări corecte de grup Rh, la acești pacienți imunodeprimați. În acest studiu pacienții cu valori scăzute ale hemoglobinei deși au primit transfuzie au avut un prognostic prost din cauza unei administrări tardive.
3. Pacienții care au decedat au prezentat în proporție mai mare, valori mici ale CD4 (<200), dar și o viremie în scădere (datorită modului de replicare al HIV), așadar studiul relevă faptul că riscul de deces al pacientului crește o dată cu scăderea valorii hemoglobinei dar prognosticul nu este influențat semnificativ statistic de scăderile progresive ale valorilor CD4, CD8 și viremie.
4. Riscul de deces la pacienții cu valori scăzute ale hemoglobinei este crescut semnificativ, indiferent de statusul imunologic.
5. Din analiza statistică se observă că pacienții necomplianți care au ajuns să primească produse sangvine sunt diagnosticați mai recent și au avut un prognostic rezervat, deși durata infecției a fost mai mică ceea ce înseamnă ca acestor pacienți li s-a instituit tardiv terapia prevăzută de protocolul transfuzional.
6. Pacienții cu multiple comorbidități au și valori scăzute ale hemoglobinei, iar administrarea tardivă a produselor sangvine, determină ca statusul anemic să fie o principală cauză de deces.
7. Dintre toți markerii de inflamație evaluați statistic, cea mai mare importanță a avut-o viteza de sedimentare a hematiilor, evidențiindu-se faptul că pacienții care nu au necesitat transfuzie sangvină, au un sindrom inflamator mai discret, fibrinogenul și proteina C reactivă.
8. Studiul efectuat, nu a putut preciza dacă pacienții au avut un sprijin adecvat pentru transfuzie, deoarece unii pacienți cu anemie nu au fost transfuzati și mulți dintre cei care au fost transfuzați au primit doar 1-2 unități de CER.. În plus, dificultățile medicilor curanți

în asigurarea stocurilor cu produse de sânge și costul ridicat al acestora ar fi putut influența la utilizarea tardivă a unor produse din sânge.

9. Disponibilitatea crescută a produselor din sânge poate duce la scăderea mortalității și a costurilor asistenței medicale. Prescrierea transfuziilor de sânge ar trebui să se bazeze pe orientările celor mai bune practici acolo unde sunt disponibile și sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua impactul ART asupra utilizării produselor din sânge (în special studii mari de cohortă ART), precum și strategii suplimentare pentru reducerea cerințelor de transfuzie de sânge atât la pacienții infectați cu HIV cât și la pacienții neinfecțati.
10. De asemenea considerăm necesară folosirea unor loturi cu aceleași criterii ca în studiul nostru și administrarea de factori umani de stimulare a seriei eritrocitare sau a coloniilor formatoare de granulocite (E-poetină alfa, Filgrastim, Pelgras) medicamente care (conform Anemia in HIV Infection – Clinical impact and Evidence – based Management strategies, Paul. A Volderbing Alexandra M. Levine etc) au dus la scăderea numărului de transfuzii, la îmbunătățirea calității vieții și un prognostic mai bun, deși în acest studiu nu a fost posibil (datorită costurilor ridicate).
11. Considerăm că rezultatele obținute în urma analizei bazei de date constituite pot să constituie un punct de plecare al unui subcapitol anexat Ghidului național de transfuzii sangvine.
12. Acești pacienți au nevoie de o echipă multidisciplinară și de o colaborare mai strânsă între infecționist, hematolog și medic de laborator, astfel încât timpul până la primire produsului de sânge să se reducă considerabil. Această echipă multidisciplinară poate elabora având la bază acest studiu, o procedură specifică de administrare a produselor de sânge la pacienții HIV pozitiv.

Bibliografie selectivă

1. Bartlett JG, Gallant JE. 2000-2001 Medical Management of HIV infections. Baltimore: Port City Press; 2000.
2. Frecvență absolută of Vaccine-Related and Therapeutic Injections—Romania, 1998. JAMA. 1999;281(21):1981-2.
3. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature. 1998;391(6667):594-7.
4. Paraschiv S, Foley B, Otelea D. Diversity of HIV-1 subtype C strains isolated in Romania. Infect Genet Evol. 2011;11(2):270-5.
12. UNAIDS. Global AIDS update 2016. Switzerland; 2016.
13. UNAIDS. More than 80 countries increase their domestic investments for AIDS by over 50% between 2006 and 2011 2011 [cited 2018. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2012/july/20120718prunaidreport/>
27. Hersh BS, Popovici F, Apetrei RC, Zolotusca L, Beldescu N, Calomfirescu A, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in Romania. Lancet. 1991;338(8768):645-9.
28. Ruta S, Cernescu C. Influence of social changes on the evolution of HIV infection in Romania. Int J Environ Stud. 2008;65(4):501-13.
48. Mbisa JL, Hue S, Buckton AJ, Myers RE, Duiculescu D, Ene L, et al. Phylodynamic and Phylogeographic Patterns of the HIV Type 1 Subtype F1 Parenteral Epidemic in Romania. AIDS Research and Human Retroviruses. 2012;28(9):1161-6.
49. Paraschiv S, Otelea D, Batan I, Baicus C, Magiorkinis G, Paraskevis D. Molecular typing of the recently expanding subtype B HIV-1 epidemic in Romania: evidence for local spread among MSMs in Bucharest area. Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 2012;12(5):1052-7.
46. Apetrei C, Necula A, Holm-Hansen C, Loussert-Ajaka I, Pandrea I, Cozmei C, et al. HIV-1 diversity in Romania. Aids. 1998;12(9):1079-85.
17. INHT Bucuresti. Ghidul National de utilizare terapeutica rationala a sangelui si a componentelor sanguine umane 2007.
54. O'Brien ME, Kupka R, Msamanga GI, Saathoff E, Hunter DJ, Fawzi WW. Anemia is an independent predictor of mortality and immunologic progression of disease among women with HIV in Tanzania. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40(2):219-25.

55. Zimring JC, Hudson KE. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):452-6.
56. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Arellano V, Adsuar A, Jiménez-Sánchez M, Corcia Y, et al. Influence of red blood cell transfusion on CD4+ T-helper celule immune response in patients undergoing cardiac surgery. *J Surg Res*. 2010;164(1):43-9.
57. Gafter U, Kalechman Y, Sredni B. Blood transfusion enhances production of T-helper-2 cytokines and transforming growth factor beta in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91(4):519-23.
58. Groopman JE. Impact of transfusion on viral load in human immunodeficiency virus infection. *Semin Hematol*. 1997;34(3 Suppl 2):27-33.
59. Volberding P. The impact of anemia on quality of life in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;185 Suppl 2:S110-4.
60. Parrish DD, Blevins M, Megazzini KM, Shepherd BE, Mohammed MY, Wester CW, et al. Haemoglobin recovery among HIV-1 infected patients on zidovudine-based antiretroviral therapy and other regimens in north-central Nigeria. *Int J STD AIDS*. 2014;25(5):355-9.
61. Moore RD, Forney D. Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(1):54-7.