

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ
HEMATOLOJİ KLİNİĞİNE TROMBOTİK
MİKROANJİOPATİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN
ETYOLOJİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PLAZMA DEĞİŞİMİNİN
TEDAVİDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE HİDAYET

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ALİ ERKURT

MALATYA- 2018

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ
HEMATOLOJİ KLİNİĞİNE TROMBOTİK
MİKROANJİOPATİ TANISI İLE BAŞVURAN
HASTALARIN ETYOLOJİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PLAZMA DEĞİŞİMİNİN
TEDAVİDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE HİDAYET

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ALİ ERKURT

MALATYA- 2018

TEŞEKKÜRLER

Tıp Fakóltesi ve devamında İç Hastalıkları eğitim hayatım boyunca çatısında bulunmaktan mutluluk ve gurur duyduğum İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi camiasından ayrılacak olmanın hüznü içinde olduğumu belirtmek isterim.

Tezimin her aşamasında destek ve bilgi birikimini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT hocama, öğrencileri olarak hiçbir zaman bizi geri çevirmeyen, her karşılaştığımız problemde bize destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN hocama başta olmak üzere, eğitim hayatım sürecinde bilgilerini bizimle paylaşan, bu yolda bize klavuz olan bütün İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim. Dostluk deyince ilk aklıma gelen arkadaşlarım Uzm. Dr. Hacı Bayram BERKTAŞ, Uzm. Dr. Fırat Daętekin ve Dr. Feyza FIRAT’a tezimin yazım aşamasında vermiş oldukları desteklerden dolayı teşekkür ederim.

Beni iyi ve doğru bir birey olmam doğrultusunda yetiştiren ve eğitim hayatımda hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen annem ve babam, her zorlukta ve her yokuşta elimden tutarak beni yeniden ayağa kaldıran diğer yarım, eşim Şiho HİDAYET ve varlığı ile yeten minik bebeğim Elif Naz’ım, iyiki varsınız, inşallah hep olursunuz. Herşey sizinle daha bir anlamlı.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TMA	:	Trombotik Mikroanjiopati
MAHA	:	Mikroanjiopatik hemolitik anemi
TTP	:	Trombotik trombositopenik purpura
HÜS	:	Hemolitik Üremik Sendrom
TPD	:	Terapötik plazma değişimi
STEC-HÜS	:	Shiga toksini aracılı hemolitik üremik sendrom
EBV	:	Ebstein barr virüsü
HİV	:	Human immun yetmezlik virüsü
SLE	:	Sistemik lupus eritematozus
DİK	:	Disemine intravasküler koagülopati
Kİ	:	Kemik iliği
CMV	:	Sitomegalovirus
SSc	:	Sistemik skleroz
AFS	:	Antifosfolipit sendromu
vWF	:	von Willebrand Faktör
SSS	:	Santral sinir sistemi
WBC	:	Lökosit
PT	:	Protrombin zamanı
aPTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ADAMTS13	:	A Disintegrin and Metalloprotease with a Thrombospondin type 1 motif, member 13
ABY	:	Akut böbrek yetmezliği
CFH	:	Kompleman faktörü H

MCP	:	Membran kofaktör proteini
TM	:	Trombomodulin
CFI	:	Kompleman faktörü I
CFB	:	Kompleman faktör B
MAC	:	Membran atak kompleks
DITMA	:	İlaç kaynaklı TMA
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
MMACHC	:	Metilmalonik asidüri ve homosistein C
CBC	:	Tam kan sayımı
LDH	:	Laktat dehidrojenaz
MMA	:	Metilmalonik asit
vWF-CP	:	von Willebrand factor-cleaving protease
GİS	:	Gastrointestinal sistem
GÜS	:	Genitoüriner sistem
RES	:	Retikülo-endotelyal-sistem
TB	:	Total bilirubin
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALT	:	Alanın aminotransferaz
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
TDP	:	Taze donmuş plazma
NGF	:	Nerve Growth Factor
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
DB	:	Direk bilirubin
BUN	:	Kan üre nitrojen

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo.1. TMA'nın etyolojik sınıflandırılması	3
Tablo 2. TTP'nin sınıflandırılması	15
Tablo 3. HELLP Sendromunda araştırmacılar arasında tanı kriterlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 4. Tennessee'nin HELLP sınıflandırması.....	21
Tablo 5. Mississippi'nin HELLP sınıflandırması	21
Tablo 6. TPD'nin kullanıldığı hastalıklar ve uzaklaştırılan maddeler	28
Tablo 7. Plazma değişiminin komplikasyonları	36
Tablo 8. TMA hastalarının etyolojisine göre dağılımı	37
Tablo 9. Bölgemizdeki TMA nedenleri ve sıklık sıralaması	39
Tablo 10. TMA'lı hastaların TPD öncesi laboratuvar değerleri	40
Tablo 11. TMA'lı hastaların TPD sonrası laboratuvar değerleri.....	41
Tablo 12. TMA'lı hastaların TPD öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin p değerleri	42
Tablo 13. Trombosit sayılarının ortalama ve standart sapması	43
Tablo 14. AST sayılarının ortalama ve standart sapması	44
Tablo 15. ALT sayılarının ortalama ve standart sapması	44
Tablo 16. LDH sayılarının ortalama ve standart sapması.....	45
Tablo 17. Kreatinin değerlerinin ortalama ve standart sapması	45
Tablo 18. Grupların mortalite oranları.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. TMA şüpheli hastaya yaklaşım	10
Şekil 2. TMA tanı ve tedavi algoritması.....	12
Şekil 3. vWF ve trombosit agregasyonu	14
Şekil 4. TTP tedavi ve takip algoritması.....	19



ÖZET

GİRİŞ

Trombotik Mikroanjiopati (TMA); mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve mikrotrombüslerin yol açtığı iskemik doku hasarı ile karakterize bir hastalık grubudur. TMA'daki mikrotrombüsler trombosit agregatlarından meydana gelir. Periferik yaymada şiştosit varlığı, mekanik hemolize bağlı laboratuvar bulguları (non-immün hemolitik anemi, laktat dehidrojenaz artışı, indirek bilirubin artışı, haptoglobulin azalması ve retikülositoz) ve rutin koagülasyon parametrelerinin normal olması TMA tanısını destekler. TMA primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer grupta; Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS), sekonder grupta ise; gebelik, otoimmün hastalıklar, malignite, kemik iliği transplantasyonu ve bazı ilaçların kullanımı yer almaktadır. Plazmaferez, hastanın plazmasının ayrıştırılıp yerine taze donmuş plazma, albümin, kriopresipitat, hidroksietilstarch gibi replasman sıvılarının konulması işlemidir. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı, plazmanın tedavi amaçlı değişimi işlemidir.

Çalışmamız da hastanemize trombositopeni ve MAHA ile başvurup TMA tanısı alan hasta grubunda etyolojik sınıflandırmayı yapmayı ve bu hastaların hepsine uyguladığımız TPD'nin laboratuvar parametrelerinde iyileşme ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

METOD

Çalışmamızda 2009-2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde laboratuvar ve periferik yayma değerlendirmesi ile TMA tanısı konulan 85 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalara iki yollu diyaliz katateri takılarak TPD tedavisi uygulandı. TPD tedavisi öncesi ve sonrası tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri incelendi.

BULGULAR

TMA etyolojik sınıflandırmasında bölgemizde en sık HELLP sendromu, ikinci TTP, üçüncü yılan sokması ve en az oranda da atipik HÜS'e rastlandı. Hastaların hepsine TPD tedavisi uygulandı. Bu dört etyolojik sınıf içinde HELLP sendromu, TTP

ve yılan sokmasında tedavide TPD uygulaması, prognoz üzerinde etkili laboratuvar parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağlamıştır ($p<0.05$). Atipik HÜS'te ise TPD'nin laboratuvar parametreleri üzerine etkinliğine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmedi ($p>0.05$). TPD uygulanan dört hastalık grubunun mortalite oranları incelendiğinde HELLP Sendromunda %9.7, TTP'de %21.7, atipik HÜS'te %27.3 ve yılan sokması %0 olarak bulundu.

TARTIŞMA

TMA etyolojik nedenleri bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bölgemizde TMA grubu hastalar sık oranda bulunup, etyolojide özellikle en sık HELLP sendromu olmakla birlikte TTP ve yılan sokmasına da sık olarak rastlanmaktadır. Trombositopeni ve MAHA ile başvuran hastalarda TMA akla gelmeli ve etyolojisi en kısa sürede tespit edilmelidir. Ancak TMA etyolojisinin kesinleşmesini beklemeden mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkisi olması nedeniyle bir an önce TPD tedavisi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Trombotik mikroangiopati, Terapötik plazma değişimi, TTP, HELLP sendromu, Yılan Sokması, Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

SUMMARY

INTRODUCTION

Thrombotic Microangiopathy (TMA); microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) is a disease group characterized by ischemic tissue damage caused by thrombocytopenia and microthrombi. The microthromboses in TMA come from platelet aggregates. Presence of schistocytes in peripheral blood smear, laboratory hematological anemia (non-immunohemolytic anemia, increased lactate dehydrogenase, indirect bilirubin increase, decreased haptoglobin and reticulocytosis) and normal routine coagulation parameters support TMA diagnosis. TMA is divided into two groups, primer and secondary. In the primer group; Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) were observed in the second group; pregnancy, autoimmune diseases, malignancy, bone marrow transplantation and the use of certain medicines. Plasmapheresis is the process of separating the patient's plasma and replacing it with replacement liquids such as fresh frozen plasma, albumin, cryoprecipitate, hydroxyethylstarch. Therapeutic plasma exchange (TPD) is the process of therapeutic substitution of the plasmid in which allogeneic plasma is used as the replacement fluid.

In our study, we aimed to make an etiological classification in the patient group who received TMA diagnosis with thrombocytopenia and MAHA in our hospital and evaluate TPD's effect on the improvement of laboratory parameters and mortality.

METHOD

In our study, between 2009-2017, in Inonu University Medicine Faculty Hematology Clinic, 85 patients with TMA diagnosed with laboratory and peripheral blood smear examined retrospectively. TPD treatment was performed by attaching a two-way dialysis catheter to the patient. Complete blood count and biochemical parameters were examined before and after TPD treatment.

BULGULAR

In the etiological classification of TMA, in our region, HELLP syndrome was found the most frequently, second TTP, third snake bite and atypical HUS. TPD treatment was applied to all patients. In these four etiological classes, TPD treatment in HELLP syndrome, TTP and snake bite is effective on prognosis and statistically significant improvement in laboratory parameters ($p < 0.05$). In the case of atypical HUS, no statistically significant improvement was observed when the efficacy of TPD on laboratory parameters ($p > 0.05$). When the mortality rates of the four disease groups treated with TPD were examined, it was 9.7% in HELLP Syndrome, 21.7% in TTP, 27.3% in atypical HUS and 0% in snake bite.

DISCUSSION

Etiologic causes of TMA show regional differences. In our region, TMA group patients are frequently found and although it is especially seen the most HELLP syndrome in etiology, TTP and snake bite are also common. In patients presenting with thrombocytopenia and MHA, TMA should be suspected and the etiology should be established as soon as possible. However, TPD treatment should be started as soon as possible because of the positive effect on mortality and morbidity without waiting for the definitive TMA etiology.

Key words: Thrombotic microangiopathy, Therapeutic plasma exchange, TTP, HELLP syndrome, Snake bite, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VIII
İÇİNDEKİLER.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ	2
2.1.1. TMA'nın tanımı	2
2.1.2. TMA'nın sınıflandırılması	3
2.1.3. TMA patofizyolojisi	4
2.1.4. TMA'nın laboratuvar incelemesi	8
2.1.4. TMA'nın tanısı	9
2.1.5. TMA'da tedavi	11
2.2. TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA.....	13
2.3. HELLP SENDROMU	20
2.4. ATİPİK HÜS.....	22
2.5. YILAN SOKMASI	26
2.6. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ	28
2.6.1. Aferez sınıflaması.....	29
2.6.2. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	30
2.6.3. Aferezde vasküler giriş sorunu.....	31
2.6.4. Damar yolu değerlendirilmesi ve seçimi	31
2.6.5. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler	32
2.6.6. Plazma değişiminde kullanılan replasman sıvıları	35
2.6.7. Plazma değişimi komplikasyonları	36
3. MATERYAL VE METOD	37

4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR.....	54



1. GİRİŞ VE AMAÇ

TMA; MAHA, trombositopeni ve mikrotrombüslerin yol açtığı iskemik doku hasarı ile karakterize bir hastalık grubudur. Periferik yaymada şiştosit varlığı, mekanik hemolize bağlı laboratuvar bulguları ve rutin koagülasyon parametrelerinin normal olması TMA tanısını klinik olarak kuvvetle destekler. TMA, primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer grupta; TTP ve HÜS, sekonder grupta ise gebelik, otoimün hastalıklar, malignite, kemik iliği transplantasyonu ve bazı ilaçların kullanımı yer almaktadır. Primer TMA, TPD tedavisi, antikompleman tedavisi ve/veya destek tedavisi ile acil tedavi edilmelidir. Sekonder TMA da ise altta yatan nedenin tedavisi yapılmalıdır (1). Plazmaferez tedavisi hastanın plazmasının ayrıştırılıp yerine taze donmuş plazma, albümin, kriopresipitat, hidroksietilstarch gibi replasman sıvılarının konulması işlemidir. TPD ise replasman sıvısı olarak daha çok allojenik plazmanın kullanıldığı, plazma değişiminin tedavi amacıyla kullanılması işlemidir. İlk kez 1902’de Fransa ve 1914’de Rusya’da uygulanmıştır (2,3).

Bu çalışmada trombositopeni ve MAHA ile başvuran ve TMA tanısı alan hastalarda bölgemizdeki etyolojik sınıflandırmayı yapmayı ve bu hastaların hepsinde uyguladığımız TPD tedavisinin laboratuvar parametreler ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

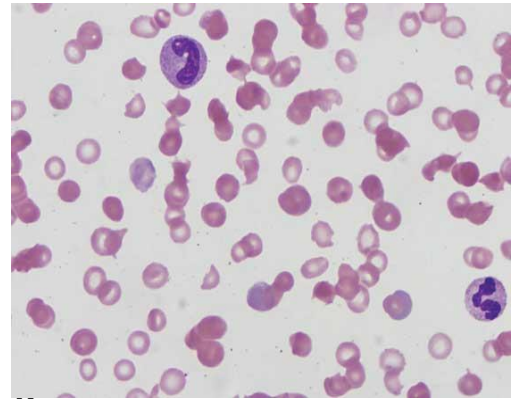
2.1. TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ

TMA damar duvarında (özellikle arteriol veya kapillerlerde) kalınlaşma, subendotelyal birikim sonucu intraluminal trombus (komplet / parsiyel) oluşumu ile karakterize bir hastalık grubudur. Endotel hücrelerinde şişme, parçalanma, intimal genişleme ve hücre proliferasyonu, tromboz olsun veya olmasın mikrovasküler stenoz veya oklüzyona neden olur (4). TMA, MAHA, trombositopeni ve mikrotrombüslerin çeşitli dokularda yol açtığı iskemik doku hasarı ile karakterizedir. Periferik yaymada fragmente eritrosit yani şistosit varlığı, mekanik hemolize bağlı laboratuvar bulguları (non-immün hemolitik anemi, laktat dehidrojenaz artışı, indirek bilirubin artışı, haptoglobulin azalması ve retikülositoz) ve rutin koagülasyon parametrelerinin normal olması TMA tanısını kuvvetle destekler (1). MAHA ise trombositlerin aktivasyonu ve tüketimine bağlı olarak trombositopeni ve mikrosirkülasyondaki eritrosit yıkımı ile karakterize bir hastalık grubudur. Tüm MAHA'lara bir TMA neden değildir, ancak neredeyse tüm TMA'lar MAHA ile birliktedir. TMA hematolojik bir acildir (5,6).

2.1.1. TMA'nın tanımı

TMA, kliniko-patolojik bir tanıdır. Trombositopeni, anemi ve periferik yaymada fragmentasyon (şistosit) tanı koymak için yeterlidir (1). (Resim.1)

Periferik yaymada %1 veya %1'den fazla şistosist patolojik olup TMA'yı düşündürür (7,8).



esim.1. Trombositopeni ve fragmentasyon ile karakterize periferik yayma

2.1.2. TMA'nın sınıflandırılması

TMA, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır (9,10).

Tablo.1. TMA'nın etyolojik sınıflandırılması

PRİMER TMA	SEKONDER TMA
TTP	Malign hipertansiyon
Konjenital Edinsel	Gebelikle ilişkili TMA; eklampsi, pre-eklampsi, HELLP Sendromu
	İlaçlar(Kalsinörin inh., Kinin, Tiklodipin vb.) ve toksinler (yılan zehiri vb.)
HÜS	Maligniteler
STEC-HÜS	Enfeksiyonlar (EBV, HIV, İnfluenza, parvovirüs vb.)
Atipik HÜS	Otoimmün hastalıklar(SLE)
	DİK
	Metabolik nedenler (kobalamin C eksikliği)
	Transplantasyon (Kİ, solid organ vb.)

TTP: Trombotik trombositopenik purpura, HÜS: Hemolitik üremik sendrom, STEC HÜS: Shiga toksini aracılı hemolitik üremik sendrom, TMA: Trombotik mikroangiopati, EBV: Ebstein barr virüsü, HIV: Human immun yetmezlik virüsü, SLE: Sistemik lupus eritematozus, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, Kİ: Kemik iliği

Primer TMA nedenleri; TTP ve HÜS olup altta yatan nedene bağlı olmadan spontan olarak ortaya çıkarlar. TTP'nin insidansı erişkinlerde 3/1.000.000'dür (11). HÜS'ün insidansı çocuklarda 3/100.000'dür (12).

Sekonder TMA nedenleri olarak gebelik (HELLP sendromu), otoimmün hastalıklar, malignite, kemik iliği transplantasyonu veya bazı ilaçların kullanımı sayılabilir. Tedavisi de altta yatan nedeni düzeltmeye yönelik olmalıdır (13,14). Sekonder TMA nedenlerinden gebelik ile ilişkili TMA ağır preeklampsi ve HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve düşük trombosit değeri) olup gebelikte ve postpartum dönemde ortaya çıkar. MAHA ve trombositopeni ile

karakterizedir (15). Sekonder nedenlerden SLE de kalıtsal veya kazanılmış TTP'yi tetikleyebileceği için primer TTP'den ayrımı önemlidir. Şiddetli hipertansiyonda MAHA ve trombositopeni ile seyredebilir. Böbreklerde TMA'nın karakteristik patolojik özelliklerine neden olabilir. Bu hastalarda kan basıncının kontrolü en kritik aşamadır. Sistemik enfeksiyonlardan bakteriyel endokardit, HIV, Sitomegalovirus (CMV), Riketsiyoz, sıtma, babesia gibi paraziter hastalıklar ve sistemik aspergilloz MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (16). Herhangi bir sistemik malignite MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (17). Sistemik romatizma hastalıklardan; SLE, sistemik skleroz (SSc, skleroderma) ve antifosfolipid sendromu (AFS) hem immün hem de immün olmayan mekanizmalarla MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (18). Otolog veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli olan hastalar, Kİ ablasyon rejimleri (maruz kalınan radyasyon, yüksek doz kemoterapi) veya immunosupresif ilaçlar MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (19). Organ nakli sonrası yine tedavide kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve transplante böbreklerin akut reddi MAHA ve trombositopeniye neden olmaktadır. DİK birçok klinik durumda gelişebilir. Primer TMA ile ayrımının yapılması gerekir. Plazma fibrinojen konsantrasyonu ve D-dimer de dahil olmak üzere pıhtılaşma testleri DİK'te anormal olmakla birlikte, primer TMA sendromlarında rutin koagülasyon parametrelerini normaldir. Son olarak B12 vitamini eksikliği ve diğer hematolojik bozukluklar trombositopeni ve inefektif eritropoezle eritrosit morfolojisinde hasar yaparak MAHA'ya neden olabilir (20,21).

2.1.3.TMA patofizyolojisi

TMA'nın alt grup hastalıklarının patofizyolojisi farklıdır. Sekonder TMA allta yatan nedene bağlıyken, primer TMA nedenlerinden TTP, ADAMTS 13 enziminin daha çok otoantikörlara, nadiren de genetik mutasyonlara bağlı şiddetli eksikliğinden, STEC HÜS (Tipik HÜS) ise ishal sonrasında ortaya çıkmaktadır. Daha nadir formu olan atipik HÜS alternatif kompleman yolu hasarına karşı anormal konakçı yanıtı ile ilişkilidir (22).

Primer TMA, küçük arteriyol ve kılcal damarların subendotelyal alanlarında ve endotelyal hücrelerinde şişme sonucu oluşan damar duvar kalınlaşması ve trombositlerden oluşan mikrotrombüsler ile karakterize bir hastalık grubudur. Bu değişiklikler, özellikle küçük damarlarda damar lümenini yok edebilir ve hiyalin oklüzyonuna neden olabilir. DİK'in patofizyolojisinin aksine, primer TMA'larda

trombüs, eritrositler ve fibrinden ziyade trombosit ve von willebrand faktöründen (vWF) oluşur. TMA'nın benzer histolojik bulguları sekonder TMA nedenleri olan malign hipertansiyon, SLE, SSc, AFS ve böbrek transplant reddi gibi diğer bozukluklarda da görülebilir. Böbrek, santral sinir sistemi ve hematolojik tutulum TMA'nın spesifik etkilediği organlardır (5,6).

Böbrek tutulumu: Tüm primer TMA sendromları için tipiktir. Şiddetli akut böbrek yetmezliği (ABY) TTP'de nadir görülürken, diğer primer TMA nedenlerinde sık görülmektedir. Böbrekte patolojik değişiklikler arasında glomerüler arteryollerde trombüs görülmektedir. Üriner bulgular nonspesifik olup hematüri, hemoglobüri ve/veya proteinüri içerebilir. Böbreklerdeki bu patolojik değişiklikler tüm TMA'lar için benzerdir (23).

Santral sinir sistemi (SSS): Primer TMA sendromlarından herhangi birinde SSS tutulumu olabilir. Nörolojik bulgular hafif baş ağrısı, geçici konfüzyon, şiddetli tonik-klonik nöbetler, inme ve/veya koma olabilir. Fokal anormallikler, bir kola veya yüzün eline veya yanına lokalize olmuş uyuşma veya zayıflık, geçici afazi veya görme bozukluğu atakları şeklinde olabilir. Nörolojik bulgular en sık TTP'li hastalarda görülür (6,7).

Hematolojik bulgular: TTP ve diğer primer TMA sendromlarında benzerdir. Karakteristik ve sabit hematolojik özellikler; MAHA ve trombositopenidir. MAHA, mikrosirkülasyonda trombosit açısından zengin trombüsün sirkülasyonu ile oluşan mekanik eritrosit parçalanmasından kaynaklanır. Periferik kan yaymasında fragmantasyon olarak kendini gösterir. Trombositopeni ise mikrosirkülasyonda oluşan mikrotrombüslerde trombosit tüketimine bağlı oluşur. Trombositopeni, primer TMA sendromlarının çoğunda hafif veya orta derecede olabilir, ancak TTP'li hastalarda tipik olarak şiddetli olup trombosit sayısı çoğunlukla $<10,000/\mu\text{L}$ 'dir. TMA'da Kİ değerlendirmesi (aspirasyon/biyopsi) yapılmaz. Primer TMA'nın klinik özellikleri net değilse ve sistemik malignite gibi alternatif bir teşhisden şüpheleniliyorsa Kİ değerlendirmesi yapılmalıdır. Primer TMA'larda lökosit (WBC) sayısı normaldir. Lökositoz veya lökositopeni mevcutsa daha çok sekonder TMA nedenleri olan miyelodisplazi, sistemik malignite veya megaloblastik anemi gibi başka bir bozukluk düşünülmelidir. TTP ve diğer primer TMA'larda koagülasyon anormallikleri nadirdir. Bu, primer TMA'ları diğer yaygın MAHA ve trombositopenik hastalıklardan, özellikle de koagülasyon anormallikleri ile giden DİK ile ilişkili sistemik enfeksiyon veya malign

olaylardan ayıran önemli bir klinik özelliktir. DİK, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, artmış D-dimer ve azalmış fibrinojen ile karakterizedir. TTP nadiren DİK'e ilerleyebilir (6,7,17).

TTP patofizyolojisi: Klinik olarak ADAMTS13 <%10 (a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif, member 13) aktivite seviyesine sahiptir. ADAMTS 13 proteazının azalmış aktivite seviyesi disintegrin A ve metalloproteazın ciddi eksikliğine neden olmaktadır. Metalloproteaz, vWF'ü parçalayan proteinin metale bağımlı enzimatik alanını belirtir. Katalitik aktivitesi çinko metali ve kalsiyum iyonları tarafından kolaylaştırılır. Disintegrin A, trombositler ile endotel hücreleri arasındaki etkileşimleri içerebilen hücre-hücre etkileşimlerini engelleyen proteinin alanını belirtir (6). ADAMTS13, vWF parçalama proteazı olarak tanımlanan bir plazma proteazdır. vWF endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve plazmaya salınır. ADAMTS 13, vWF multimerlerini parçalayarak küçük arteriol ve kapillerler de büyük vWF multimerlerinin birikimini önler. Proteaz aktivitesi düştüğünde, büyük vWF multimerleri endotel yüzeyinde zincir oluşturarak birikir. vWF multimerlerinin oluşturduğu tıkaçta trombositler toplanır ve primer olarak böbrek olmak üzere vücudun çeşitli organlarında mikrotrombüsleri oluşturur (24). ADAMTS 13 öncelikle karaciğer satellit hücrelerinde sentezlenmekte olup endotel hücreleri ve megakaryositler tarafından da sentezlenebilir (24,25). TTP de primer olarak böbrek olmak üzere SSS, kalp, pankreas, tiroid, adrenal bezler, bağırsak mukozası ve diğer dokularda anormallikler ortaya çıkabilir. Akciğerler genel olarak TTP'li hastalarda iskemik hasardan korunmaktadır (26). TTP pentadı; trombositopeni, şistositik anemi, nörolojik bozukluk, böbrek yetmezliği ve ateştir. TTP pentadı hastaların sadece % 5'inde mevcuttur (7).

Hemolitik Üremik Sendrom patofizyolojisi: Primer TMA'nın ikinci nedeni olan HÜS iki kısımda incelenir.

1-Shiga toksini aracılı hemolitik üremik sendrom (STEC-HÜS)

2-Kompleman aracılı hemolitik üremik sendrom (Atipik HÜS)

STEC-HÜS, çocukluk çağındaki HÜS vakalarının çoğundan sorumludur. Vakaların çoğunu beş yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Ancak STEC-HÜS nadirde olsa yetişkinlerde de görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da, organizma tipik olarak başta O157:H7, O111 veya O104:H4 serotipleri olmak üzere

Escherichia Coli'den oluşmaktadır. Asya'da ise shiga toksini üreten Shigella türleri daha yaygın neden olmaktadır. Shiga toksinleri, böbrek epitel hücrelerine (podositler ve glomerül hücreleri), böbrek mezangial hücrelerine ve vasküler endotel hücrelerine doğrudan zarar verir. Çoğu vakada sporadik olmasına rağmen, salgınlara da neden olabilir. Enfeksiyon kaynağını, uygun olmayan şekilde hazırlanmış gıdalar, özellikle sığır eti oluşturmaktadır. Tanısı toksin üreten bir bakteriye bağlı ishal prodromunun, ardından MAHA, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği (ABY) karakteristik üçlünün başlaması ile konmaktadır (27).

Atipik HÜS, bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olan, hücre zarında bir gözenek oluşturarak hedef hücrelerin parçalanmasına neden alternatif kompleman yolunun görevini yapmaması ve endotel hasarı oluşturması ile karakterizedir. Atipik HÜS alternatif kompleman yolağının inaktivasyonunu teşvik eden regülatör proteinler olan kompleman faktörü H (CFH), membran kofaktör proteini (MCP-CD46), trombomodulin (TM), kompleman faktör I (CFI) aktivasyonunun engellenmesi ile veya yolağının aktivasyonunu hızlandıran kompleman faktör B (CFB), C3 proteinlerinin fonksiyon kazanım mutasyonları ile vasküler endotel ve böbrek hücreleri de dahil olmak üzere hücre membranlarında membran atak kompleks (MAC) bileşenlerinin inaktivasyonunu engelleyerek, MAC'nin kontrolsüz aktivasyonu ile oluşur. Bir diğer neden ise CFH oto-antikorlarının varlığıdır (7,28-30).

İlaç kaynaklı TMA(DITMA) patofizyolojisi: İki farklı kategorisi vardır (31).

1- İmmün aracılı mekanizma: Bazı trombositler, nötrofiller, endotel hücreleri ve/veya diğer hücrelerle reaksiyona giren ilaç bağımlı antikorlar immün aracılı TMA'ya neden olabilir. **Kinin**, bağışıklık aracılı TMA'nın en yaygın ve en iyi tarif edilen etyolojisidir. Gemsitabin, oksaliplatin ve ketiapin de immün aracılı TMA'ya neden olabilir.

2- Doz bağımlı, toksisite aracılı mekanizma: Birçok ilaç hücrede direk hasara neden olarak toksisiteye bağlı veya doz bağımlı TMA sendromlarına neden olabilir. Bunlar, zehir etkisi yaratacak dozlarda veya yasadışı bir ilacın neden olduğu akut bir tabloda olabileceği gibi, haftalarca veya aylarca süren ilaç tedavisinden sonra ortaya çıkan kronik bir tabloda olabilir. Doz bağımlı, toksisite aracılı ilaca bağlı TMA, temelde dört sınıf ilaçtan kaynaklanır. Bunlar; kemoterapötik ajanlar (gemsitabin ve mitomisin

gibi), immünosüpresif ajanlar (siklosporin ve takrolimus gibi), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri (Sirolimus ve Bevacizumab), uyuşturucu veya yasadışı ajanlardan (oksimorfon ve kokain gibi) oluşmaktadır.

Metabolizma aracılı TMA patofizyolojisi: Hücre içi vitamin B12 (kobalamin) metabolizması bozukluklarından oluşmaktadır (32). Genetik bozukluklar olup metilmalonik asidüri ve homosistein C (MMACHC) geninde mutasyon mevcuttur. Plazma homosistein seviyeleri belirgin şekilde yüksek, plazma kobalamin seviyeleri normal, metionin seviyeleri düşük olup, idrar metilmalonik asidürü mevcuttur (33). Bu testler, açıklanamayan TMA'lı bireyler için uygundur (33,34).

Koagülasyon aracılı TMA patofizyolojisi: Pıhtılaşma ile ilgili proteinlerin kalıtsal yetersizliği TMA'ya neden olabilir. Trombomodulin, plazminojen ve diaçilgliserol kinaz epsilon kodlayan genlerdeki mutasyonlar ile ilişkili hastalıklardır (35).

2.1.4. TMA'nın laboratuvar incelemesi

Aşağıda TMA'nın tanı ve takibinde kullandığımız laboratuvar testlerini inceledik.

- 1- Tüm hastalarda günlük tam kan sayımı- CBC (anemi ve trombositopeni takibi için) , laktat dehidrojenaz (LDH, hemoliz ve organ hasarının yoğunluğunu izlemek için), serum kreatinin (renal disfonksiyonun şiddetini ve ilerlemesini izlemek için) bakılmalı, böbrek hasarı olan hastalar için günlük idrar çıkışı takibi yapılmalıdır.
- 2- ADAMTS 13 aktivitesi: Sistemik hastalığı olmayan MAHA ve trombositopenisi olan tüm hastalarda, TTP olasılığını değerlendirmek için ADAMTS13 aktivitesi ölçülmelidir. Ancak tanısal doğruluğu kesin değildir (36,37).
- 3- Gayta tetkiki: Belirli bir sistemik hastalığı olmayan, enfeksiyöz ishal ve şiddetli karın ağrısı olan, MAHA ve trombositopenili hastalarda dışkı kültürü yapılmalıdır. STEC-HÜS şüphesinde dışkı kültüründe veya polimeraz zincir reaksiyon testlerinde toksin testleri yapılmalıdır (38).
- 4- Homosistein ve metilmalonik asit (MMA) testi: TTP ve STEC-HÜS tanı testleri negatif olan, MAHA ve trombositopenili tüm hastalar (yani ADAMTS13 aktivitesi ≥ 10 olan ve Shiga toksini üreten enterik enfeksiyon bulgusu olmayan hastalar) serum

homosistein ve MMA ölçümünü kullanarak kobalamin C eksikliği açısından test edilmelidir (32,34).

5- Kompleman mutasyon testleri: ADAMTS 13 aktivitesi %10 altında değilse ve diğer nedenlere bağlanamazsa atipik HÜS açısından kompleman mutasyon analizi yapılmalıdır. Kompleman faktörlerinin azaltılmış seviyeleri, CFH oto-antikorlarının varlığı atipik HÜS tanısında yardımcıdır (35).

6- Böbrek biyopsisi: TMA'yı, hipotansiyon veya ilaç toksisitesinin neden olduğu akut tübüler nekroz gibi ABY'nin diğer nedenlerinden ayırmak ve yetmezliğin nedeninin TMA'ya bağlı olduğunu saptamada yararlıdır. Fakat arteriolar veya kılcal damarlarda kalınlaşma, endotel ödemi veya dekolmanı, fibrin veya trombosit açısından zengin trombüs gibi histopatolojik bulguları nonspesifiktir (1).

7- Non-immün hemolitik anemi laboratuvar değerleri: Retikülositoz, indirek hiperbilirubinemi, düşük haptoglobin seviyesi ve direk coombs testi negatiftir.

8- Koagülasyon testleri, DİK gibi şiddetli hastalık tabloları dışında negatiftir.

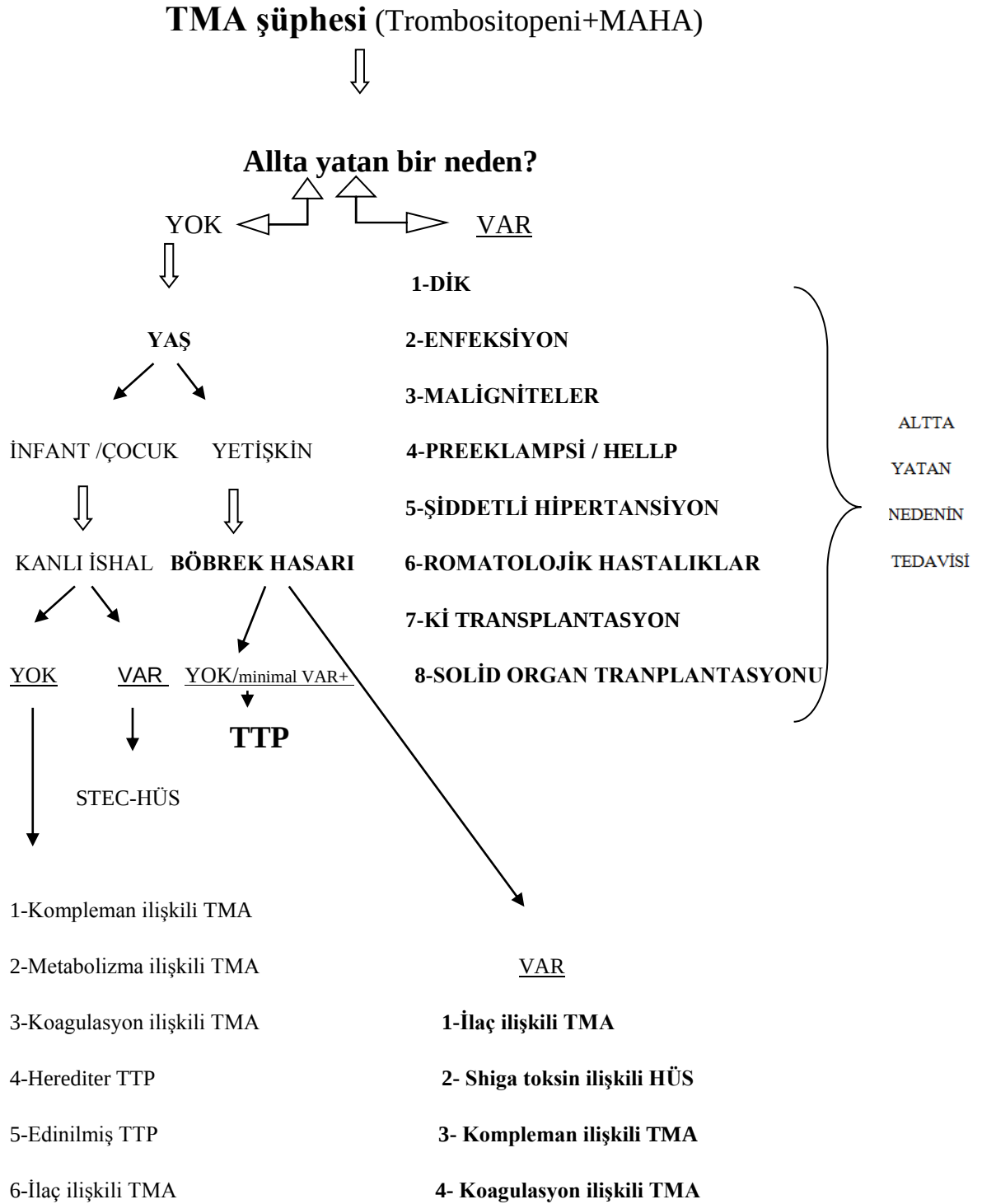
9- Diğer: TMA hastalarında; serum kreatinin, idrar proteini, karaciğer enzimleri, troponin düzeyi izlenmeli ve elektrokardiografi değerlendirmeleri yapılmalıdır (7,13).

2.1.4. TMA'nın tanısı

Tanıda ilk yapılması gereken hastadan dikkatli öykü alınıp (özellikle gebelik, ilaç maruziyeti, enfeksiyonlar), detaylı fizik muayene yapılmasıdır. İzlenmesi gereken basamaklar (Şekil 1) de algoritma halinde belirtilmiştir. Algoritmada dikkat edilecek olursa bizi tanıya götüren en önemli özellikler neden olan bir hastalık, hastanın yaşı ve böbrek hasarıdır. İlk adım, hastanın periferik kan yayması incelenerek MAHA ve trombositopeniyi doğrulamaktır. MAHA mevcut değilse, pansitopeni ile ilişkili diğer akut sistemik hastalıklar dikkate alınmalıdır.

Tanı primer TMA da TTP tanısına erken ve doğru karar verip TPD tedavisini erken başlamak ve atipik HÜS'te kalıcı böbrek hasarı gelişmeden anti-kompleman tedavi başlamak böylece de mortalite ve morbiditeyi emgellemek için önemlidir (6).

Şekil 1. TMA şüpheli hastaya yaklaşım



George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Eng J Med 2014; 371:654' den modifiye edilmiştir (6).

2.1.5. TMA'da tedavi

Primer TMA acil tedavi gerektirir. Sekonder TMA'nın tedavisi ise altta yatan hastalığın tedavisidir. Primer TMA'lı hastalarda tedavi yaklaşımı için önemli 3 basamak vardır.

- 1- Hastanın acil TPD ihtiyacı var mı ?
- 2- Hastaya anti-kompleman tedavisi verilmelimi dir ?
- 3- Başka tedavi seçenekleri var mı ?

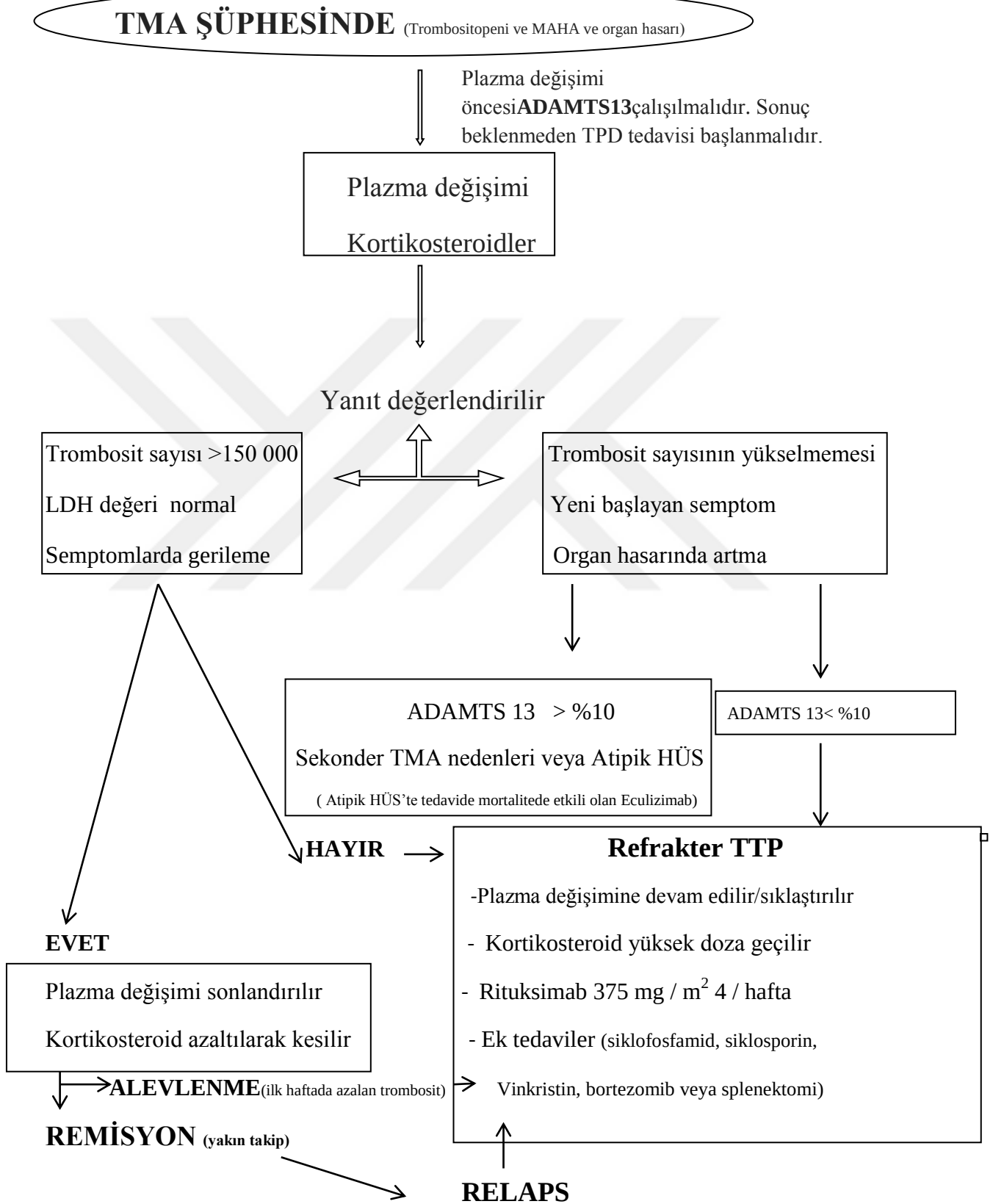
Şiddetli anemi, trombositopeni, fragmente eritrositler mevcutsa (böbrek yetmezliği olmayan veya az düzeyde olan) hastanın TTP olduğundan şüphelenilmeli ve acilen TPD tedavisi başlatılmalıdır. TPD'nin başlatılması başka bir hastaneye transfer gerektirebileceği için gecikmenin olacağı olgularda, plazma infüzyonu geçici bir önlem olarak etkili olabilir. TTP ön tanılı hastada TPD tedavisi başlandığında, glukokortikoidler de rutin olarak uygulanır. TPD'ye verilen cevap, trombosit sayısının normalleştirilmesi ile değerlendirilir. Hastanın iki gün boyunca normal bir trombosit sayısına varsa TPD tedavisi durdurulur. Bununla birlikte, TPD durdurulduğunda ilk haftada azalan trombosit sayısı alevlenme olarak değerlendirilir (7,39,40).

Atipik HÜS'lü hastalarda C5 monoklonal antikoru olan Eculizumab tedavisinde düşünülmelidir. Kompleman aracılı TMA şüphesi olduğunda, Eculizumab mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır (Tercihen 24-48 saat içinde). Amaç, geri dönüşümsüz böbrek hasarını sınırlamaktır. Eculizumab tedavisi altında hastada meningokok enfeksiyonu riski artar ve bu nedenle Eculizumab'a başlamadan önce meningokok aşılması gereklidir. Aşı riski azaltır, ancak meningokok enfeksiyonu riskini ortadan kaldırmaz. Aşılama yapıldıktan sonra iki hafta boyunca hastalara antibiyotik verilir. Bazı klinisyenler eculizumab devam ettiği sürece profilaktik antibiyotiklerin kullanımını önermektedir (22,41).

Geriye kalan primer TMA'lar destekleyici bakım ile yönetilir. Ağır veya semptomatik anemi için kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonu yapılır. Ağır trombositopeni (trombosit sayısı <20.000/mikroL), açık kanamalı hastalar, ciddi invaziv bir prosedür gerektiren ciddi trombositopenisi (trombosit sayısı <50.000/mikroL) olan hastalar için trombosit transfüzyonu yapılır. STEC-HÜS'te tedavi olarak destekleyici tedavi yapılır (Sıvı tedavisi, eritrosit süspansiyon desteği) (42). Antimikrobiyal tedavi bakteri kökenine ve antibiyotik sınıfına bağlı olarak hastalığı kötüleştirebilir. Plazma değişimine nadiren ihtiyaç duyulur (43).

Şekil 2. TMA tanı ve tedavi algoritması

(Donald M. Arnold MD MSc, Christopher J. Patriquin MD MSc, Ishac Nazy PhD. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. CMAJ 2017;189:153-9'den modifiye edilmiştir) (10)



2.2. TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

TTP ilk olarak Moschowitz tarafından 1924 yılında MAHA, trombositopeni, hemiparezi ve ateşi olan bir hastada tanımlanmıştır. Hasta kısa sürede mortal seyretmiş olup otopsisinde de terminal arteriyollerde hyalin trombüslerine rastlanmıştır (44). 1947 yılında Singer ve ark tarafından bu durum TTP olarak adlandırıldı. TTP, MAHA ve trombositopeni ile karakterizedir. Bu iki klinik tabloya sıklıkla ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği eşlik eder. TTP’de tedavisiz olgular hemen daima fatal seyreder. Yoğun TPD tedavisi ile akut mortalite %25’in altına indirilmiştir (44,45).

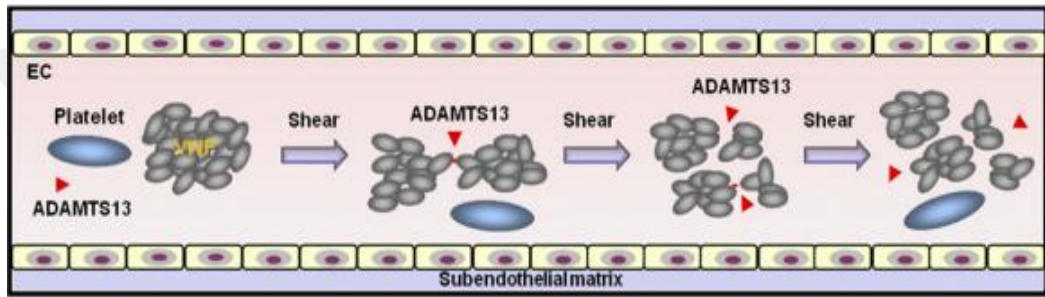
Epidemiyolojik veriler oldukça az olmakla birlikte demografik özelliklerini incelediğimizde kadınlarda (%75) ve siyah ırkta (%36 olup normal siyah nüfusa göre 7 kat yüksek) daha sık görülmektedir (46-48). En sık 3. veya 4. dekatta olmakla birlikte çocuklar, gebeler, yaşlılarda etkilenebilir. Kuzey Amerika’da insidansı giderek artmaktadır (49). Hastalığın farkındalığının artması, başka bir nedenle açıklanamayan MAHA ve trombositopenin tanı için yeterli kabul edilmesi, TTP kliniği benzeri sekonder TMA nedenlerinden yüksek doz kemoterapi, Kİ ve solid organ transplantasyonu uygulamalarındaki artışlara bağlı olarak bu oranların daha da yükselmesi beklenmektedir. TPD tedavisi ile mortalitenin azalmasıyla kronik TTP olgu sayısı artmaktadır (44,45,50,51).

TTP’de karakteristik lezyonlar, yaygın arterioller ve kapiller gibi mikrodolaşımda trombosit ve vWF’den zengin mikrotrombüslerdir. Venler genellikle tutulmaz. Primer olarak böbrek ve beyin olmak üzere birçok organ dolaşımı etkilenmekte olup multiorgan yetmezliği ile seyredebilir. Oluşan mikrotrombüslerde DİK’ ten farklı olarak vWF ve trombositten zengin, eritrosit ve fibrinden fakir birikim vardır. Temel olay endotel hasarı veya trombosit fonksiyonlarında artma sonucu endotel-trombosit ilişkisindeki dengenin tromboz lehine bozulmasıdır. TTP’li hasta plazması kültür ortamında endotel hücre apoptozuna neden olabilmektedir (52). Endotel hasarını takiben TTP gelişmesinde vWF anomalilerinin anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (53-55). vWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen multimerik bir glikoproteindir. Polimerizasyon sonucu çok büyük multimerler haline gelir ve alfa granülleri ile Weibel Palade cisimciklerinde depolanır. Subendotelyal vWF özellikle endotel zedelenmesi bölgelerine trombositlerin adezyonu için gereklidir. Bu adezyon trombosit GP Ib/9 reseptörleri ile olmaktadır. Plazmaya sekrete edilen vWF kısa süre içinde daha küçük multimerlere yıkılır. Çok büyük vWF multimerleri trombositleri

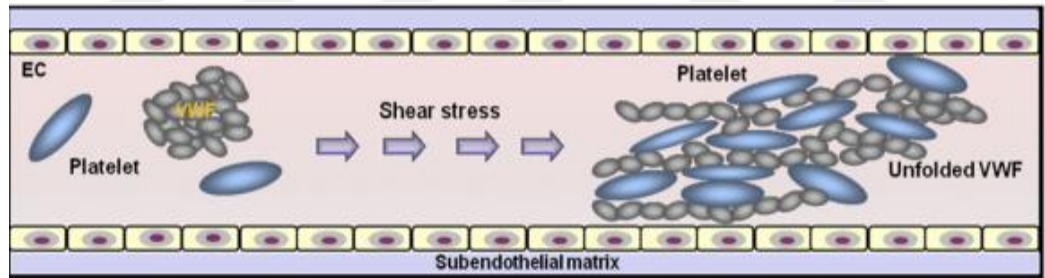
direkt olarak aglütine edebilmektedir. Hasara uğrayan endotelden fazla miktarda vWF açığa çıkması veya endotelden aşırı salgılanma sonucu proteaz enzim kapasitesinin aşılması veya kişide bu enzim aktivitesi yetersiz olması TTP'ye neden olabilir (54,56).

Konjenital TTP'de vWF multimerlerini parçalayan proteazın yapım kusuru vardır. Hastalarda 9q34 geninde mutasyonların varlığı gösterilmiştir (57). Kazanılmış TTP'de ise bu proteazı inhibe eden antikörler bulunur (58). Bu proteaz ADAMTS ailesine ait olan (59), karaciğerde sentezlendiği bilinen von willebrand factor cleaving protease VWF- CP ya da ADAMTS 13 olarak isimlendirilen bir enzimdir (60,61).

Şekil 3. vWF ve trombosit agregasyonu (1)



A: vWF ve ADAMTS 13 normal fonksiyonları



B: vWF ve ADAMTS 13 bozulmuş fonksiyonları ile oluşan mikrotrombüsler

ADAMTS 13 eksikliği yapan durumlar:

1- Anti ADAMTS 13 otoantikoru veya kalıtsal ADAMTS 13 eksikliği: TTP vakalarının yaklaşık %95'i kazanılmış TTP olup, ADAMTS13'e karşı inhibitör bir otoantikorun oluşması nedeniyle oluşmaktadır (6,62). Genç kadınlarda ve siyah ırkta artmış riske sahiptir (48). SLE veya diğer otoimmün hastalıklar ile daha fazla görülür ancak etkilenen hastaların çoğunda altta yatan bir romatolojik veya immünolojik hastalık bulunmamaktadır (11,63). ADAMTS 13 otoantikorunun titresi tedavi cevabı ve prognoz için önemlidir. Yüksek inhibitör titreleri ile hastalığın nüksetmesi ve/veya hayatta kalma oranının azalması arasındaki korelasyon vardır. ADAMTS 13 geninde mutasyonlar ise

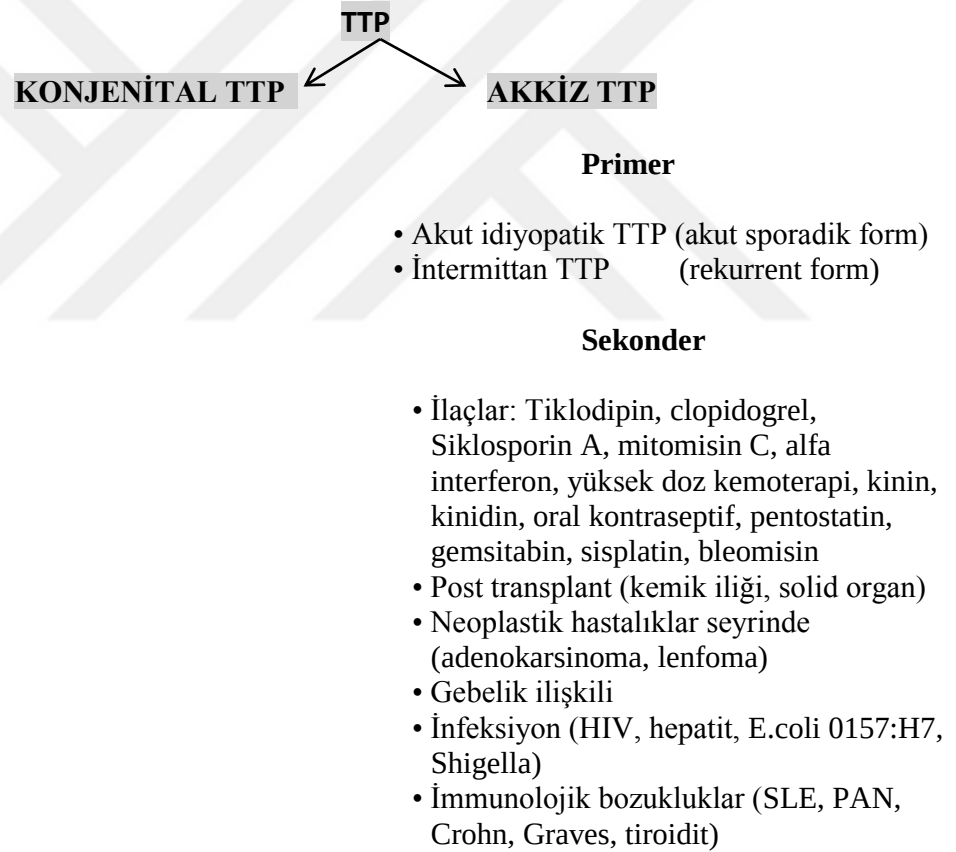
kalıtsal TTP'ye neden olmaktadır. Kalıtsal TTP, kazanılmış TTP'den daha az görülmektedir (64).

2- ADAMTS 13 aktivitesi gebeliğin son iki trimesterinde düşer (65,66).

3- vWF'nin yüksek seviyeleri ile endotel hücrelerinden vWF'nün salınmasına neden olan desmopressin tedavisi alan sağlıklı bireylerde ADAMTS 13 aktivitesi azalmaktadır (67).

4-Şiddetli hemolitik anemi veya kan örneğindeki hemoliz ADAMTS 13 aktivitesinin laboratuarda ölçülmesine müdahale edebilir ve ciddi yetersizlik izlenimi verebilir (68).

Tablo 2. TTP'nin sınıflandırılması



TTP'nin kliniği; MAHA, trombositopeni, ateş, nörolojik semptomlar, böbrek fonksiyon bozukluğu pentadı şeklindedir. TTP pentadı eskiden %40 oranında görülmekte iken artık TPD tedavisinin kullanıma girmesi ile %5 oranında görülmektedir. Nedeni açıklanamayan trombositopeni, periferik yaymada fragmentasyon, Coombs negatif hemolitik anemi varlığı tanı için yeterlidir. Birçok olguda TTP belli bir sebep olmadan akut olarak başlar ve tek bir atak şeklinde seyreder

(akut sporadik form). İntermittan TTP olan tekrarlayan ataklar tüm TTP'lerin %10–20'sini oluşturur. Olguların büyük kısmı idiyopatikdir (51,69-75).

TTP'nin teşhisinde mortal seyrettiği için ivedi davranıp TPD tedavisine ve glukokortikoid tedavisine hemen başlanmalıdır. ADAMTS 13 aktivite testi, klinik tanı için önemli bir yardımcıdır, ancak bu testin sonuçlarını beklerken tedavinin geciktirilmemesi gerekir. TTP teşhisi konmuş ve tedavisi başlanmış olan kişilerde, diğer primer TMA ve sistemik hastalıkları düşündürecek semptomların olması durumunda sürekli olarak olası diğer nedenleri düşünmek gerekmektedir.

Tanı değerlendirmesi yapılırken MAHA ve trombositopeni mevcutsa TTP'den şüphelenilerek bazı testler yapılmalıdır. Tam kan sayımı (trombositopeni ve anemi için), retikülosit sayımı (eritrosit yıkımındaki artışa bağlı yükselir), periferik yayma (fragmente eritrositler ve trombositopeni için bakılır), koagülasyon testleri (fibrinojen, D-dimer, PT ve aPTT normal olup DİK'ten ayırımı için), BUN, kreatin, karaciğer fonksiyon testleri, LDH (çok yüksek olur), bilirübin (hemoliz artışına bağlı indirek bilirubin artışı olur), serum haptoglobulin seviyesi (azalmıştır), kan grubu (acil plazma temini için), direk antiglobulin testi (Coombs testi negatiftir), ADAMTS 13 aktivitesi ve inhibitör testi yapılmalıdır (76).

İdeal ADAMTS 13 aktivite testi, plazmada veya serumda transfüzyon veya TPD tedavisi başlatılmadan önce yapılmalıdır. Böylece bu müdahalelerle aktivite arttırılmaz (64). Şiddetli ADAMTS 13 eksikliğinde bir veya iki TPD tedavisinden sonra bile ADAMTS 13 aktivitesinin <%10'un altında olduğunu gösteren çalışmalar vardır (77). TTP'si olmayan bazı bireylerin aktivitesi <%10 olabileceği gibi, bazı TTP'li bireylerin aktivitesi $\geq$ %10 olabilir. Bu nedenle sonuç klinik ile birlikte değerlendirilmelidir. Hastalığın nüksetmesini teşhis etmek için ADAMTS 13 aktivitesi yerine hastanın semptomları ve trombosit sayıları kullanılmaktadır (78).

Tanı için MAHA ve trombositopeni olmazsa olmaz bulgulardır. Bunlara bağlı başlangıç semptomları yorgunluk, dispne, peteşi veya diğer kanamalar olabileceği gibi genel şikayetler ile de başvurabilirler. Olguların %25'inde trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ altındadır. Hastaların %90'ında trombositopeniye bağlı mukokutanöz kanama semptomları vardır. En sık görülen kanama semptomları epistaksis, hematüri, gastrointestinal sistem (GİS) ve genitoüriner sistem (GÜS) sistem kanamalarıdır. DİK'ten farklı olarak koagülasyon testleri (PT, aPTT, fibrinojen) genellikle normaldir.

D-Dimer hafif yüksek olabilir. Uzun süren doku iskemilerinden sonra TTP'de sekonder DİK gelişebilir. Lökosit sayısı normal veya artmıştır. Hemogloblin genellikle 10 gramın altında olup retikülosit sayısı yüksektir. Hemoliz ve doku iskemilerine bağlı olarak LDH 1, 2 yanında LDH 5 de artmıştır ve düzeyi çoğunlukla 1000 U/L'nin üzerindedir. Hatta LDH düzeyi normal hastalarda TTP tanısına kuşku ile bakılmalıdır. Coombs testi sıklıkla negatiftir. Hemoliz şiddeti ile orantılı olarak serum indirekt bilürubin ve idrarda ürobilinojen artmıştır. Periferik yaymada tipik eritrosit parçacıkları (eritrosit fragmantları, şistositler) ve miğfer hücreleri, mikrosferositler görülür. Bu hücreler retikülo-endotelyal-sistem (RES) sinüzoidlerin duvarlarındaki ince aralıklardan geçemez ve makrofajlar tarafından tutulup ekstravasküler hemoliz gelişir (79).

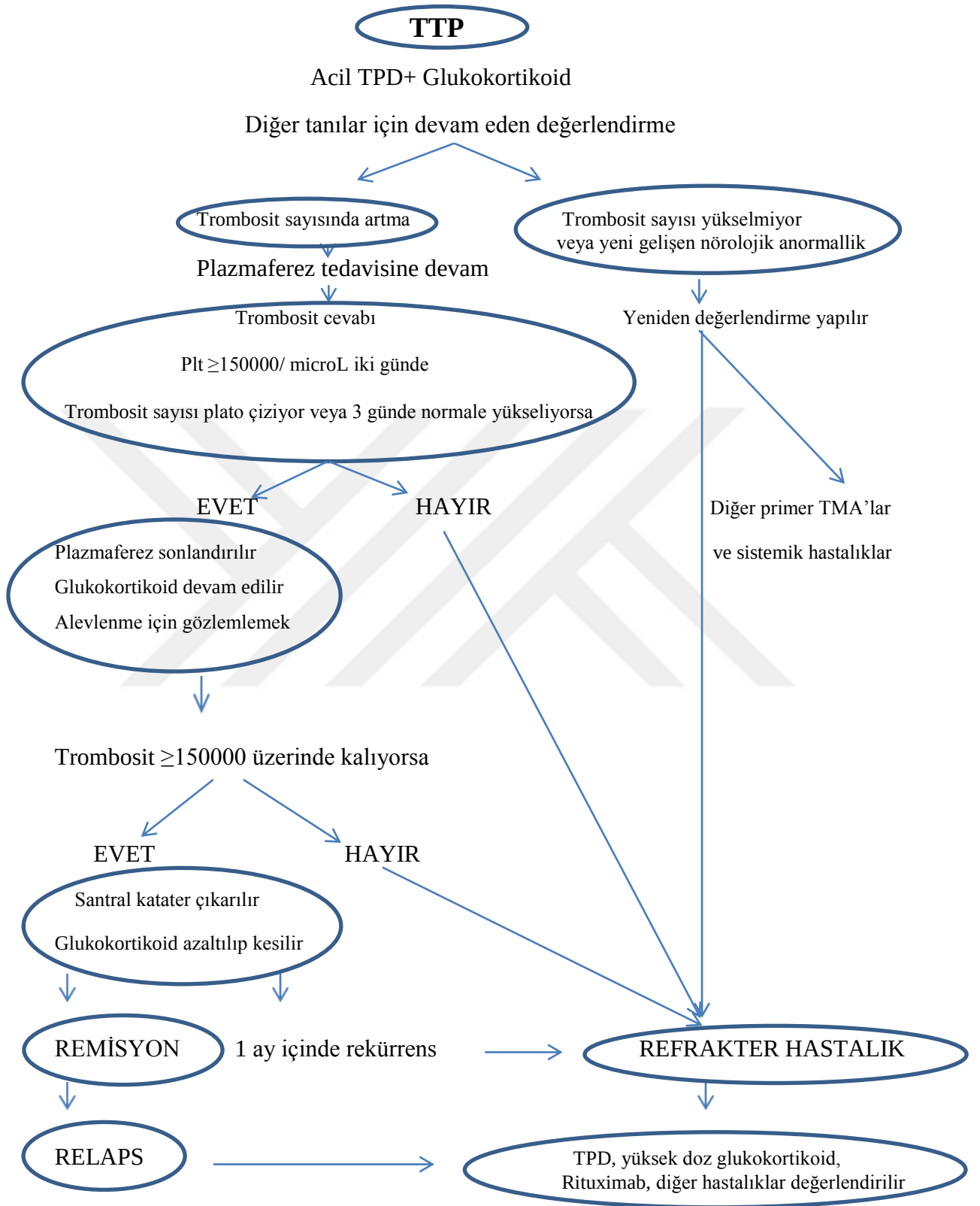
TTP'yi diğer primer TMA'lardan ayıran doku biyopsisinde spesifik bulgu yoktur. Tanıda önemli olan klinik bulgulardır. En yaygın bulgular böbrek ve santral sinir sistemindedir. Tanı anında MAHA ve trombositopeniye en sık baş ağrısı ve konfüzyon olmak üzere görme, konuşma bozuklukları, parezi, plejileri, konvülziyon ve koma gibi nörolojik bulgular eşlik eder. %20 hastada nörolojik belirtiler bulunmaz. Ciddi nörolojik semptomlara rağmen beyin CT ve MRI bulguları genellikle normaldir (6,78). Özellikle kazanılmış TTP'de GİS etkilenip karın ağrısı, bulantı, kusma veya diyare görülebilir. Kalp tutulumu görülebilir. Göğüs ağrısı (%22), aritmi, ani kalp krizi, miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok ve/veya kalp yetmezliği bildirilmiştir. Pankreas, tiroid, adrenal bezler gibi diğer organlar da etkilenebilir. Akciğer tutulumu ise nadirdir. Hastalık farkındalığının artması nedeniyle hastalar daha erken tanı almakta ve ateş daha az oranda bildirilmektedir (%30) (26). TTP'nin atipik prezentasyonu nadirde olsa bildirilmiştir. Bu atipik prezentasyonlar TPD tedavisine iyi cevap verirler (80-84).

TTP acil tedavi edilmediği takdirde nörolojik bozukluk, kardiyak iskemi, geri dönüşsüz böbrek yetmezliği ve mortalitenin yaygın olduğu ilerleyici bir hastalıktır (83). Etkin bir tedavinin olmadığı 1980 öncesinde ölüm oranı yaklaşık olarak %90'ı (44,85). TPD tedavisi ile mortalite %20'ye kadar düşmüş olup, TPD tedavisine glukokortikoid ve CD20'ye karşı oluşan kimerik monoklonal antikor olan Rituximab tedavisinin eklenmesi ile bu oran daha da azalmıştır (86). TPD tedavisini başlatıp başlatmamaya karar vermek, TPD uygulaması için deneyimli bir merkez bulmak ve hastayı bu merkeze nakletmek, ne zaman TPD'e ilave tedaviler ekleneceği ve bir yanıt ortaya çıktığında TPD'nin ne zaman sonlandırılacağı gibi TPD kullanımıyla ilgili çeşitli zorluklar vardır.

Aşağıdaki algoritmada da belirtildiği gibi klinik ve laboratuvar olarak TTP'den şüphelendiğinde mortal seyrettiği için acilen TPD tedavisine başlanılmalıdır. Plazma infüzyonu, TPD'yi ayarlarken geçici bir önlem olarak kullanılabilir. Tüm hastalara glukokortikoid verilmelidir. Rituximab ise uygun hastalarda haftada bir kez 375 mg/m² 4 hafta boyunca verilir. TPD ve glukokortikoid tedavisine trombosit sayısı normal ($\geq 150,000/\text{mikroL}$) olana kadar ve normalleştikten sonra en az 2-3 gün süreyle devam edilir. TPD tedvisi yakın gözetim altında kesilirken, glukokortikoidler 2-3 haftada azaltılarak kesilir (87-89).

TPD tedavisi durdurulduğunda hastaların yaklaşık %15 ile %20'sinde hastalığın tekrar alevlenmesine rastlanır. Alevlenme yaygın olarak trombosit sayısının azalması ve nadiren yeni nörolojik semptomların gelişmesiyle kendini gösterir. Bu nedenle, santral ven kateteri TPD'yi durdurduktan sonra 5-7 gün daha yerinde tutulmalıdır. Ayrıca hastaların yaklaşık %20-25'inde remisyon sonrası hastalığın nüksettiği, ancak ilk birkaç yıl içinde olduğu görülmektedir. Bu, özellikle iyileşmeden sonraki ilk yıl boyunca yakın izlemenin mantığını ortaya koymaktadır. Glukokortikoidlerin ve rituksimabın artan kullanımıyla bu yüzdelerin her ikisi de azalmaktadır. Refrakter hastalık ise TTP'nin tanısına güvenin yüksek olduğu, ancak hastalığın TPD'ye yanıt vermediği hastalarda düşünülmelidir. Trombosit sayısının artmaması, kliniğin kötüleşmesi, yeni bir nörolojik bozukluk veya diğer semptomların gelişmesi durumunda teşhis yeniden değerlendirilir. Tekrar değerlendirme sonucu tanı olarak TTP den şüpheleniliyorsa refrakter hastalığı düşünmek gerekir. TPD başlattıktan sonra, devam terapi ile ilgili kararların ADAMTS 13 aktivitesine dayanmasını öneren çalışmalar varsada yukarıda da belirttiğimiz gibi tedavi kararının temel olarak klinik kriterlere (örn. nörolojik semptomlar) ve özellikle trombosit sayısına dayanması gerekmektedir. Trombosit sayısı hastalık yanıtının en güvenilir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (90,91).

Şekil 4. TTP tedavi ve takip algoritması (George JN. Blood 2010;116:4060-9'dan geliştirilmiştir) (7).



2.3. HELLP SENDROMU

HELLP sendromu, hemoliz (H-Hemolysis), karaciğer enzim yüksekliği (EL-Elevated Liver Enzymes) ve trombositopeniyi (LP-Low platelet Count) içeren bir tablo olup ağır preeklampsi ve eklampsi hastalarının %5-10'unda görülmektedir (92). Weinstein, Sibai ve ark., Martin ve ark. isimli araştırmacıların üçüde, trombosit sayısının 100.000/ μ L'nin altında olması gerektiğini önermelerine rağmen, hemoliz ve karaciğer enzim değişiklikleri konusunda farklılıklar ortaya koymaktadırlar (92-97). Magann ve ark. yaptıkları 12 yıllık bir tarama sonucunda HELLP sendromu insidansını %0.11 olarak bulmuşlardır (98).

Tablo 3. HELLP Sendromunda araştırmacılar arasında tanı kriterlerinin karşılaştırılması

	WEINSTEIN	SİBAİ ve ark.	MARTİN ve ark.
Hemoliz	Belirtilmemiş	Anormal periferik yayma LDH>600 TB>1.2	Hemotokritte düşme LDH>164 Kanama diyatezi
Karaciğer enzim yüksekliği	Belirtilmemiş	AST>70	AST>48 ALT>24
Trombositopeni	<100.000/mm ³	<100.000/mm ³	<100.000/mm ³

TB: Total bilirubin, LDH: Laktat dehidrojenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

HELLP sendromundaki hemoliz mikroanjiopatik hemolitik anemidir. Eritrositler endotelial hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar ve bu da periferik yaymaya sferositler, şistositler ve burr hücreleri olarak yansır. MAHA'nın birçok nedeni bulunmakta olup ayırıcı tanıda TTP, HÜS, eklampsi, preeklampsi, gebeliğin yağlı karaciğeri ve DİK düşünülmelidir. Yükselmiş karaciğer enzimlerinin hepatik sinüoitlerdeki fibrin depozitlerine sekonder, kan akımındaki yavaşlamayla oluştuğu düşünülür. Oluşan obstrüksiyon, periportal nekroza hatta ciddi vakalarda intrahepatik hemorajiye, subkapsüler hematoma ve rüptüre neden olur. Trombositopeni ise trombositlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır (99).

HELLP sendromu olan hastalarda genellikle nonspesifik bulgular vardır. %90 hastada genel halsizlik, yorgunluk görülmektedir. %36-86 arasında değişen oranlarda

bulantı, epigastrik ağrı veya sağ üst kadrın ağrısından yakınmaktadırlar (92). 1/3'ünde başağrısı, bulanık ve çift görme gibi görme ile ilgili bozukluklar görülebilir (96). Hastaların çoğunda hipertansiyon görülmesine rağmen %15'inde hipertansiyon olmayabilir. Proteinürinin derecesi, hastalığın ciddiyetini yansıtmayabilir. HELLP sendromlu olguların %9'unda spot idrarda proteinüri yalnızca bir pozitifdir ve %6'lık bir grupta ise proteinüri saptanmamaktadır (91). Fizik muayenede; ödem ve hiperrefleksi gibi ek bulgular görülebilir (96).

HELLP sendromu tanısında esas üç parametre: Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısıdır. Hemoliz için; kanda artmış bilirubin seviyesi ($\geq 1,2$ mg/dl, artmış plazma LDH seviyesi (≥ 600 U/l), azalmış haptoglobulin düzeyi, Coombs testi negatifliği ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistosit, anizositoz, burr hücre görülmesi anlamlıdır. Ayrıca azalmış haptoglobulin seviyesi hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir (100). Serum transaminaz değerleri 4000 seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha düşük seviyelerde seyredabilmektedir. Trombosit seviyesi üç araştırmacı içinde $<100.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmektedir (96). Bu üç ana bulgu dışında DİK mevcut değilse PT, aPTT ve fibrinojen seviyeleri normaldir. Sonuç olarak HELLP sendromu tanısında en önemli kriterin trombosit sayısı olduğu söylenebilir (99).

HELLP sendromunda iki ayrı sınıflandırma bulunmaktadır. Bunlar:

1-Tennessee sınıflandırması: Bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar (101).

Tablo 4. Tennessee'nin HELLP sınıflandırması

Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi
Yükselmiş AST seviyesi (70 U/l)
$100.000 / \text{mm}^3$ den az trombosit

2- Mississippi'nin sınıflandırması. Trombosit sayısı esastır (102).

Tablo 5. Mississippi'nin HELLP sınıflandırması

Sınıf 1. Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ ve aşağısı
Sınıf 2. Trombosit sayısı $51.000-100.000/\text{mm}^3$ arası
Sınıf 3. Trombosit sayısı $101.000-150.000/\text{mm}^3$ arası

HELLP sendromunda tedavide en önemli nokta doğumdan önce hastayı klinik olarak stabil duruma getirmektir (103). Kliniği hafif olan hastalarda HELLP sendromunda fetal gelişim için 34. haftaya kadar yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulayıp bekleme önerilmektedir (104,105). Kliniği ağır seyreden hastalarda ise kortikosteroid tedavisi ile en fazla 24-48 saat fetal akciğer matürasyonunun hızlandırılıp doğumun yapılması gerekmektedir (106). Sezaryan öncesi mutlaka trombosit sayısının 50.000/mL olması gerekmektedir. Gerekirse transfüzyon yapılmalıdır. DİK tablosu geliştirse taze donmuş plazma (TDP) verilebilir (107). Hastaların büyük çoğunda doğum sonrası 24 saat içinde trombosit sayısı normale döner, ancak daha az vakada doğumdan sonrada trombosit sayısındaki düşüş devam edebilir (106). Doğum sonrası 72 saatten uzun süren HELLP sendromunda plazma değişimin etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak uzamış HELLP sendromu ile birlikte multiorgan yetmezliği görülen gebelerde plazma değişimi aynı derecede etkili olmayabilir (97).

Mortalite oranı maternal %0-4 arasındayken, ağır preeklampside %20, eklampside %10'a kadar çıkmaktadır. HELLP sendromunun %70'i doğum öncesi, %30'u doğumdan sonra tanı alır. Perinatal mortalitede görülmekte olup, esas olarak doğumdaki gestasyonel yaşla ilişkilidir (108). HELLP sendromu, maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ve hızla kötüleşebilen bir tablodur (109). Erkurt ve ark. 2015 yılındaki çalışmasında trombosit sayısı 50.000 nin altında başvuran Mississippi sınıflandırılması class I olan grupta TPD tedavisi yapılan hastalarda, TPD nin mortaliteyi anlamlı derece iyileştirdiğini bildirmiştir. ASFA-2016 rehberinde de bu çalışma ile class I HELLP sendromu tedavisinde TPD Kategori III olarak önerilmiştir (110).

2.4. ATİPİK HÜS

HÜS, MAHA, trombositopeni ve ABY'nin eşzamanlı olarak oluşması olarak tanımlanır (12). HÜS'ün en yaygın nedeni STEC-HÜS'tür. STEC-HÜS daha çok Shiga toksini üreten *Escherichia coli* daha az da *Shigella dysenteriae* tip 1 enfeksiyonundan kaynaklanır. STEC-HÜS dışında gelişen vakalar kompleman disregülasyonundan kaynaklanıp, atipik HÜS olarak adlandırılır. Kompleman disregülasyonundan (atipik HÜS) kaynaklanan primer nedenler ve enfeksiyonlar (Shiga toksini üreten *Escherichia coli*, *Streptokok pneumoniae*, HIV), kanserli veya solid organ nakli yapılan hastalarda

ilaç toksisitesi, nadiren gebelik veya otoimmün bozukluklarda (örn: SLE) görülen sekonder sebepler diye HÜS iki sınıfa ayrılmıştır (111,112).

Komplement aracılı HÜS, nadir görülen bir hastalık grubudur (113). Atipik HÜS, alternatif kompleman yolağının düzenleyici genlerinin mutasyonlarından (CFH, CFI veya CD46) veya efektör bir gendeki mutasyondan (CFB veya C3) kaynaklanır. Bu mutasyonlar ile alternatif yolda kesintisiz membran atak kompleks aktivasyonu ile oluşmaktadır (114,115). Bu kesintisiz MAC aktivasyonu renal endotel hasarına yol açarak koagülasyon kaskadının ve trombotik mikroanjiopatinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Atipik HÜS çoğunlukla bu gen mutasyonlarından kaynaklanır (30,116,117). Kompleman aracılı HÜS hastalarının %6-10'unun etyolojisinde kompleman proteinleri için kullanılan antikorlar bildirilmiştir (118). Kompleman proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, atipik HÜS vakalarının %50-%60'ını oluşturmaktadır. Birden fazla mutasyon bir arada olabilir (30,114,116,119,120). Bunlar:

- Komplement faktörü H (CFH, %20-30)
- CD46 veya membran kofaktör proteini (%5-15)
- Komplement faktörü I (CFI, %4-10)
- Komplement faktörü 3 (C3, %2-10)
- Komplement faktörü B (CFB,%1-4)
- Trombomodulin geni (THBD, %3-5)

CFH gen mutasyonuna uğrayan hastalar kötü prognoza sahiptir, hastaların çoğu ilk yılında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) veya ölümle sonuçlanmaktadır. CD46 mutasyonları barındıran az sayıda hasta ise SDBY'ne ilerlememektedir, ancak nüks sıktır (121).

Kompleman aracılı HÜS tanısı MAHA, trombositopeni ve ABY klasik triad bulgularının klinik sunumuna veya kompleman proteinlerin gen mutasyonlarına veya kompleman antikorlara bağlı olarak alternatif kompleman disregülasyonunun bağlı gelişir. Taranması gereken genler, CFH, CD46, CFI, C3, CFB, THBD, kompleman faktör H reseptör 1, kompleman faktör H reseptör 5'i içerir (115). Tanı koymak zordur, çünkü bu genetik testler yaygın değildir. Pozitif aile öyküsü, önceki HÜS atağı olması,

ilk altı ile oniki ay arasında ya da gebelik ya da doğum sonrası ortaya çıkan hastalarda tarama düşünülmelidir (112).

Hastalarda destekleyici tedavi verilir. Destekleyici tedaviye ek olarak, kompleman aracılıklı HÜS'nin yönetimi aşağıdakileri içerebilir: (115)

1-Plazma değişimi veya infüzyonu

2-Eculizumab, terminal kompleks kaskadını bloke eden bir C5'e monoklonal antikor

3-Böbrek veya kombine böbrek-karaciğer transplantasyonu

Destekleyici terapi, klinik olarak belirtilen anemi için kırmızı kan nakli, kritik kanamalara ya da invaziv bir prosedüre ihtiyaç duyan hastalar için trombosit transfüzyonu, uygun intravasküler hacim sağlamak ve elektrolit anormalliklerini düzeltmek / önlemek için uygun sıvı ve elektrolit yönetimi, nefrotoksik ilaçları veya HÜS etyolojisinde rol oynayan ilaçları durdurmak, semptomatik üremi, azotemi (kan üre azotu>80mg/dL), aşırı sıvı yüklenmesi veya tıbbi tedaviye dirençli elektrolit anormallığı olan hastalarda diyaliz tedavisinin başlaması, yeterli beslenme sağlanmasını içermektedir (112).

TPD tedavisi, Eculizumab kullanıma girmeden önce atipik HÜS atağı sırasında hastaların birinci basamak tedavisiydi. Birkaç gün içinde geri dönüşsüz böbrek lezyonları gelişebileceği için non-infeksiyöz HÜS'ün şüphelenildiği komplike test ve genotiplendirme sonuçlarını beklerken mümkün olduğunca çabuk ampirik TPD tedavisi başlanmalıdır (113,122,123). Plazma tedavisi, birkaç hafta veya aylarca devam ettirilir, çünkü kompleman genotiplendirmenin tamamlanması biraz zaman alabilir. Bununla birlikte, kompleman aracılıklı HÜS hastalarının sadece yaklaşık yarısı hem renal (normal veya iyileşmiş böbrek fonksiyonu) hem de tam hematolojik iyileşme (hemoliz bulgusu ve normal trombosit sayısı yok) ile plazma tedavisine cevap verecektir (30). Cevap vermeyen hastalarda Eculizumab'a geçilmesi önerilir. Bu strateji tam böbrek iyileşmesi için en iyi tercihtir. Bununla birlikte, tam remisyonda olan ve kateter komplikasyonları olmaksızın plazma tedavisi altında normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalar veya plazma intoleransı olmayan hastalar bu tedavide kalabilirler (112). TPD tedavisine verilen cevap, etkilenen kompleman bileşenine bağlı olarak değişir (117,124). TPD tedavisine yanıt genellikle yetersizdir. CD46 eksikliğine sahip hastalarda ek bir fayda sağlamaz; çünkü CD46, transmembran bir proteindir ve bu hastaların çoğu TPD tedavisi olmadan tam olarak iyileşir (30,121). TPD tedavisine yanıt

vermeyen CFH, CFI veya C3 genlerinde mutasyona sahip hastalar SDBY'ne ilerleme eğilimindedir (124).

Ecilizumab atipik HÜS tanısı alan hastalarda C5'e karşı humanize monoklonal bir antikor olup birinci basamak tedavidir. Veriler gözlemsel olmasına rağmen, ciddi kompleman aracılı HÜS'lü hastalarda (örneğin, CFH ve CFI mutasyonları gibi SDBY riski altındaki hastalarda) Ecilizumab' ın kullanımı önerilmektedir. Bununla birlikte bu tedavinin maliyetinin, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri olan hastalar için yılda 400.000 USD ve 300.000 EURO aralığında olduğu tahmin edilmektedir (125,126). Eğer maliyet bir sorun değilse plazma tedavisi atipik HÜS için başlangıç tedavisi olmakla birlikte başvurunun ilk 48 saati içinde mümkün olan en kısa zamanda C5 monoklonal antikor tedavisine başlanmalıdır (127). Ecilizumab, kompleman proteini C5'e bağlanır ve böylece bölünmesini engeller ve böylece terminal kompleman bileşenleri C5a ve MAC C5b-9'un üretimini engeller. Bu da kompleman aracılı HÜS hastalarında ortaya çıkan terminal kompleman aktivasyonunun azalmasına neden olur, böylece endotel hasarını ve trombozu ve daha sonra böbrek yaralanmasını azaltır. Ecilizumab intravenöz infüzyon olarak uygulanır (128). Kompleman blokajının değerlendirilmesinde Ecilizumab tedavisi sırasında kompleman aktivitesinin izlenmesi gerekmekte ve mevcut testler arasında bir CH50 ve Wieslab Komplement Sistemi (fonksiyonel klasik ve alternatif tamamlayıcı yolların nitel tayini için bir enzim immunoassay) bulunmaktadır (115). CH50, tam bir süpresyon için <10% olmalıdır. Yaygın olarak bulunmasa da, Ecilizumab kan seviyesi tedaviyi izlemenin en uygun yolu gibi görünmektedir. Tam remisyonda olan hastalarda Ecilizumab tedavisi kesilebilir. Bununla birlikte, bazı hastalar nüks edebilir, bu yüzden devam eden yakın izlem gereklidir. Ecilizumab tedavisi yeniden başlatılabilir, çünkü nükseden hastalar tedavinin tekrar başlatılmasına yanıt verirler. Ecilizumab'ın bırakılmasından sonra relaps riski genetik mutasyona bağlı olarak farklılık göstermektedir (129).

Böbrek transplantasyonunun sonucu zayıftır, çünkü hastalık hastaların %50'sinde tekrarlar ve greft reddi tekrarlayan hastaların %90'ında görülür (117,124 ,130-132). Çalışmalar koruyucu terapi (örn. Ecilizumab tedavisi) olmaksızın tek başına böbrek transplantasyonunun, CFH, CFI veya C3 mutasyonlarına bağlı atipik HÜS'lü hastalar için bir seçenek olmadığını ileri sürmektedir (117). Aynı mutasyonların canlı vericide bulunmadığından emin olmak için genetik test yapılmalıdır. Kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu karaciğerde sentezlenen proteinler olan CFH, CFI, CFB ve C3 mutasyonları bulunan hastalarda iyileştirici tedavi olabilir (133,134).

2.5. YILAN SOKMASI

Dünya genelinde 2.500-3.000 kadar yılan türü olduğu tahmin edilmektedir (135). Bunlar içinde de zehiri hayati tehlike oluşturan yılanlar tüm yılanların %8'ini oluşturmaktadır (136). Dünya Bankası Küresel Projesi 2005 çalışmasında, dünyada en çok yılan ısırmasına bağlı mortalite ve morbidite Güney Asya, Güney Doğu Asya ve Sahra-altı Afrika olarak belirlenmiştir (137). Türkiye'de 41 tür yılan bulunmaktadır. Bunların 28'i zehirsiz, 13'ü zehirlidir. Zehirli yılanlar 5 ana gruba ayrılır;

1-Colubridae

2-Elapidae

3-Hydrophylidae

4-Viperidae (Engerekgiller)

5-Atractaspidae'dır.

En sık karşılaşılan tür Viperidae (Engerekgiller) grubu yılanlardır (138,139).

Yılan zehirinin içeriği türden türe farklılık göstermektedir. Yılanın yaşına, mevsime ve sıcaklığa göre değişebilir. Kuru zehirin %90'ından fazlası proteinlerden oluşmakta olup bunlar çoğunlukla enzimler, enzimatik olmayan polipeptidler, toksinler ve toksik olmayan Nerve Growth Factor (NGF, Rita Levi-Montalcini ve Stanley Cohen tarafından keşfedildi) gibi proteinlerdir (140). Zehir genellikle sarımsı veya beyazımsı bir sıvı olup, içinde az çok katı cisimler de bulunur. Yapışkan olan bu sıvı, sudan biraz daha ağırdır. Yılan zehiri %70 su, % 30 proteinden oluşmaktadır. Zehirde aynı zamanda; fosfolipaz, asetilkolinesteraz, hyaluronidaz, kollejenaz, RNA ve DNA'az, lökotrienler, antibakterisidin, nörotoksinler, prokoagülant, antikoagülant, kardiotoksin, hemotoksin ve bazı elektrolitler bulunur. Ayrıca zehir ısırık bölgesinde sitolitik enzimler yoluyla kinin, histamin ve serotonin salınımına yol açar. Bunların dışında, proteolitik ve hemolitik faktörler, aminoasit oksidanlar ve diğer enzimler de bulunmaktadır (141). Zehir yılanın dişlerinden vücut içine kan dolaşımı sistemi ve daha çokta lenf dolaşım sistemi ile yayılır (135). Isırılan bölge %90-98 oranında ekstremiteler olmakla beraber, en tehlikeli bölge baş ve gövde ısırıklarıdır. Zehir, sitotoksik, miyotoksik, hemorajik, fibrinolitik, nörotoksik etkiye sahiptir (138,142).

Hastada sistemik veya lokal bulgular olabilir. Lokal bulgu olarak ödem, hematoma, gangrenöz lezyonlar olup sistemik bulgular da ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, hafif sarılık, delirium, konvulziyon, koma olabilir. Ölüm genellikle 6-48 saat içinde gelişen sekonder enfeksiyonlar, DİK, nörotoksisite, ABY, kafa içi kanama nedeniyle olur. Laboratuvar tetkikleri ilerleyici anemi, lökositoz, trombositopeni, hipofibrinojenemi, koagülasyon testlerinde bozukluk, proteinüri, azotemi şeklinde karşımıza çıkmaktadır (143).

Hasta acil servise geldiğinde klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmeli (142).

1.Sıvı Tedavisi

2-Tetanoz profilaksisi

3-Yara yeri bakımı

4-Sık aralıklarla muayene (Özellikle lokal doku bulguları, kanama diatezi bulguları yönünden)

5-Gereken hastalarda antibiyotik (Özellikle yanlış ilk yardım; kesi, emme gibi)

6-Antivenom (Antivenom endikasyonu olan hastalara verilmeli, zehirlenme bulgusu olmayan hastalara verilmemelidir). Antivenin (veya antivenom) zehirli (venomlu) ısırıkların ve sokmaların tedavisinde kullanılan biyolojik üründür. Antivenin hedeflenen zehirin az bir miktarda at, koyun, keçi veya tavşan gibi hayvanlara enjeksiyonu sonucunda enjekte edilen hayvanın zehirin aktif molekülü karşısında ürettiği antikordan elde edilir. Antiveninin prensibi temel olarak Louis Pasteur'ün geliştirdiği aşıya dayanır. Ancak antivenomda bağışıklığı tetikleme işlemi doğrudan hastada yapılması yerine, işlem konak hayvanda yapılır ve hiperimmunize serum hastaya transfüze edilir. Antiserumun intravenöz yoldan uygulanması gerekir.

7-Antivenoma gereken yanıt yoksa ve klinik bulgular antivenoma rağmen kötüleşiyorsa taze donmuş plazma veya TPD tedavisi uygulanır.

8-Yılan ısırılmasına bağlı olarak anjiyoödem, dil ödemi, bradi/taşiaritmi ve bronkospazm olabilir ve mortal seyredebilmekte olup tedavisinde metilprednisolon kullanılmaktadır.

2.6. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Aferez kelimesi; ayırmak, güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen Yunanca kökenli bir kelimedir. **Plazmaferez**; hastanın plazmasının ayrıştırılıp yerine taze donmuş plazma, albümin, kriopresipitat, hidroksietilstarch gibi replasman sıvılarının konulması işlemidir (2). **TPD** ise replasman sıvısı olarak daha çok allojenik plazmanın tedavi amacıyla kullanıldığı değişim işlemidir. İlk kez 1902’de Fransa ve 1914’de Rusya’da uygulanmıştır (3). Ancak TPD’nin başlangıcı olarak 1960’da Hiperviskozite Sendromu’nun tedavisinde Solomon ve Fahey’in bu yöntemi kullanması kabul edilmektedir (144).

TPD tedavisi esas olarak bazı hastalıkların patogeneğinde etkin olan plazma bileşenlerini ayrıştırarak hastaya verdiği zararı azaltmayı veya bu zararı bir ölçüye kadar geri döndürmeyi amaçlamaktadır. Plazmada hastalık patogeneğinden sorumlu olan bazı proteinler; monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto/allo antikorlar ve toksinlerdir. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesi ve farklı işlemler için kullanılabilmesidir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda; donörden kan alma işlemi sürekli iken, aralıklı akım yönteminde donör kanı cihaza yüksek hacimlerde aralıklar ile alınıp santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır (145).

Tablo 6. TPD’nin kullanıldığı hastalıklar ve uzaklaştırılan maddeler (145)

Uzaklaştırılan maddeler	TPD kullanılan hastalıklar
İmmüngloblinler	Hiperviskosite sendromu, Waldenstrom makrogloblinemisi, Multipl myelom
Otoantikorlar	Myastenia graves, Anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı, SLE, sistemik vaskülitler, Faktör VIII inhibitörleri, TTP
Lipoproteinler	Hiperkolesterolemiler
Dolaşan immünkompleksler	İmmünkompleks glomerülonefritleri, SLE, sistemik vaskülitler, akut greft rejeksiyonları
Protein bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi, Amanita phalloides toksinleri

Bununla birlikte TPD'nin yeni kullanıma girmiş olduğu hastalıklar (146,147):

- 1) Plazma bileşenlerinin seçici olarak ayrıştırılması (Plazmamodülasyon, Plazma Filtrasyon): Seçici ayrıştırma işleminde kullanılan sistemler; ultrafiltrasyon, kaskad filtrasyon, kriyofiltrasyon, immünadsorbsiyon (Stafilokokkal protein-A agaroz (immünosorba) kolon, Stafilokokkal protein-A silika (prosorba) kolon)
- 2) LDL'nin seçici ayrıştırılması
- 3) Safra asitlerinin seçici olarak uzaklaştırılması
- 4) Sırs, Sepsis ve Mods

2.6.1. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

1-Uygulanan kişiye göre (144,145) :

A-Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitoferez (Sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (TPD ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavi (Lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B-Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

2-Aferez tipine göre (144,145):

1- Sitoferez

a)Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b)Trombositoferez

c)Eritrositoferez

d)Fotoferez

2- Plazmaferez (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

2.6.2. Aferez cihazları çalışma yöntemleri

1- Manuel yöntem

Tam kan
Plazmaferez
Granülositaferez

2- Otomatik yöntem

Santrifügasyon
Devamlı akım
Aralıklı akım
Filtrasyon
Adsorbsiyon

Santrifüj Tekniği: Bu yöntemde santrifüj sırasında merkez kaç kuvvetinin oluşması ile kanın komponentlerine ayrılması ve özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması, hafiften ağıra doğru sıralanmasına dayanmaktadır. Bu maddeler hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Kan alındıktan sonra komponent ayrımının yapılacağı santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Her cihazın kendisi için geliştirdiği değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (seperation chamber), tübüler kaskak gibi farklı isimler ile adlandırılmaktadırlar. Santrifüj yönteminde aralıklı akım tekniği (intermittan akım) ve devamlı akım tekniği ile yapılır (144,145,148).

Filtrasyon Tekniği: Filtrasyon tekniği ile yapılan aferezde komponentleri birbirinden ayırmak için küçük delikleri (por) olan yarı geçirgen bir membran bulunur. Kanın en küçük komponentlerini (genellikle plazma) daha büyük komponentlerden (genellikle hücresel komponentler) ayırmak için kullanılır.

Filtrasyon-santrifügasyon kombinasyonu ve adsorbsiyon tekniğide aferez işlemlerinde kullanılmaktadır. Aferez işlemi öncesi bazı hesaplamalar yapılmalıdır. Aferez cihazları bu hesaplamaları otomatik olarak yapmaktadır.

Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

$$\text{TOPLAM KAN HACMİ} = [70 \text{ ml}] \times [\text{Vücut Ağırlığı (kg)}]$$

$$\text{TOPLAM PLAZMA HACMİ} = [1 - \text{Hematokrit}] \times [\text{Toplam Kan Hacmi}]$$

Aferez işlemlerinde kullanılan diğer hacim hesapları:

Total Eritrosit Hacmi (TEH): Hematokrit X toplam kan hacmi

İşlem sırasındaki hematokrit: $[(TEH - \text{ekstrakorporeal eritrosit hacmi}) / TKH] \times 100$

Aferez işlemleri, her cihaz için özel olarak üretilmiş, steril, tek kullanımlık setler ile yapılmaktadır. Bu işlemler sırasında hasta veya donörün geniş çaplı bir toplar damarına girilir.

Kan, hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığı ile alınmakta ve antikoagulan bir solüsyon (genellikle; asit-sitrat-dekstroz) ile sabit bir oranda karıştırılarak sistemde kanın pıhtılaşması önlenmektedir. Hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu veya sitrata aşırı duyarlılık varsa antikoagulasyon işleminde heparin kullanılabilir. Aferez cihazları otomatik olmakla birlikte sürekli takip edilmesi, antikoagulan akış hızı, antikoagulan/tam kan oranı, tam kan akış hızı, plazma akış hızı, komponent toplama hızı, santrifüj hızı, işlenen toplam kan hacmi, işlem süresi dikkatle değerlendirilmelidir. Yapılan işlem tipine ve hasta/donöre göre bu özellikler değişmektedir. Yine de bu ayrıntılara dikkat edilmesi, kayıtların düzenli olarak tutulması, güvenli ve etkili bir sonuç sağlayabilmektedir (144,145,148).

2.6.3. Afereзде vasküler giriş sorunu

Bütün aferez işlemlerinde cihaza, hastaya ve prosedüre uygun kan akımı sağlanması gereklidir. Erişkinlerde yapılan işleme ve kullanılan replasman sıvısına göre değişmek üzere genellikle kan akım hızı 60-150 mL/dk'dır. Vasküler giriş yolunun uygunluğu, akım hızında yaratacağı değişiklikler ile işlem süresini etkiler (144,145,148).

2.6.4. Damar yolu değerlendirilmesi ve seçimi

Terapötik aferez işlemlerinde enfeksiyon, santral venöz kateterde tromboz ve kanama riski nedeniyle mümkün olduğunca periferik venlerin kullanılması tercih edilmektedir. TPD'de hastanın periferik venöz damarları yeterli değilse santral venöz kateter gibi diğer seçenekler değerlendirilmelidir. Öncelikli olarak antekubital yerleşimli olan medial kubital, sefalik ve basilik venler hem alış hem de dönüş yolu olarak tercih edilir. Bu damarlara 16–18 G (gauge) çelik ince duvarlı iğneler takılarak 120 mL/dk'ya varan akım hızları elde edilebilir. Bu damarlar içinde basilik ven, ön kolun medial (ulnar) kenarı boyunca uzanmakta olup antekübital bölgedeki en geniş çaplı (6–8 mm) vendir. Sefalik ven ise genişliği daha dar olmasına rağmen (4–6 mm),

yüzeyel seyrettiği için rahat palpe edilebilir. Hastanın hematokrit değerine göre (viskozite göstergesi) iğne boyutu seçilmelidir. İğne çapı azaldıkça ve uzunluğu arttıkça, ters orantılı olarak vasküler direnç (kateter içi) artacağı için yüksek hematokrite (plazma vizkozitelsi yüksek) sahip olgularda 16–17 G iğneler ile 70 mL/dk’ya yakın kan akım hızı sağlanabilirken normal veya düşük hematokritli olgularda ise 18 G bir iğne ile 110 mL/dk kan akım hızı sağlanabilir. Aynı zamanda eğer işlem sık ve çok sayıda uygulanacaksa santral venöz damarlar tercih edilmelidir (144,145,148).

2.6.5. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler

Uygulanacak TPD sayısı ve sıklığının ne kadar olacağı açık olarak hesaplanmamıştır. Bu karar, hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verilerine göre verilir. Genel olarak, dolaşan immün kompleksler, myeloma proteinleri, Ig G ve Ig M tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi gerekebilir. Plazma değişimi süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum gözönüne alınarak, kademeli olarak azaltılarak kesilir. TTP ve Guillain-Barre sendromu gibi akut durumlarda ise günlük plazma değişimi yapılmalıdır ve TPD hastanın kliniği düzelene, hastalığın akut fazı geçene kadar yapılmalıdır. TPD sıklığı ve değiştirilecek olan plazma volümü, doktorun vereceği karara bağlıdır ve hastadan hastaya değişebilir (149,150). Bir maddenin intravasküler kompartmandaki miktarı; o maddenin plazma konsantrasyonu ve plazma volümü yardımı ile bulunabilir. Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler biliniyorsa;

Plazma değişim miktarı= plazma volümü x konsantrasyonu” formülü ile hesaplanabilir. Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılmaktadır ve çözünebilen maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilir (145,149,151).

TPD’nin esas amacı büyük hacimlerde hasta plazmasının uzaklaştırılıp, yerine uygun replasman sıvılarının aferez cihazı ile konması işlemidir. TPD ile plazmada bulunan ve hastalık patogeneğinde rol oynayan maddeler olan monoklonal proteinler, kriyoglobulin, immünkompleksler, lipoproteinler, otoantikorlar, alloantikorlar ve toksinlerin plazma seviyelerinde düşüş sağlanmış olur. TPD’nin amacı bir maddenin

uzaklaştırılması olmakla birlikte plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları (2,3,144,145,148):

- 1-Eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması
- 2-İnflamatuvar mediatörlerin ortamdan uzaklaştırılması
- 3-İmmünregülasyonun güçlendirilmesi
- 4-Retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi olarak sıralanabilir.

Tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır:

- 1-İşlenen kan hacmine
- 2-Her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine
- 3-Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına
- 4-Hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına (152).

TPD işlemi için genel kabul TTP gibi istisnalar dışında (trombosit sayısının normal seviyelere ulaşana kadar ardışık üç veya dört gün boyunca her gün) seansların 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her TPD işlemi öncesinde tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Bu değerlendirme tedaviye olan yanıtın yeterliliği değerlendirilmesi için önemlidir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik, böbrek hastalıklarında, hiperlipidemilerde, ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. TPD işlemi en yaygın TTP, myastenia gravis ve Guillain-Barre sendromunda kullanılmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP olmakla birlikte, HELLP sendromlu vakalarında da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Plazma değişimi endikasyonları Amerika Kan Bankaları Birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika Aferez Derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri ayrılmıştır. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır (152). Amerika Kan Bankaları Birliği (American Association of Blood Banks: AABB)'ne göre:

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulundu (153).

En son ASFA'nın 2007 yılında yaptığı TPD uygulanan hastalık kategorileri sınıflamasında değişiklikleri ile son şekli aşağıdaki gibi olmuştur (144,145). Buna göre; Kategori I: Standart tedavi olarak kullanılır. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, kriyoglobulinemi, Goodpasture sendromu, myastenia gravis, trombotik trombositopenik purpura, hiperviskosite sendromları, paraproteinemik polinöropati (IgG/IgA), Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiatrik bozukluklar (Sydenham köresi).

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi olarak kullanılır. Mantar zehirlenmeleri, ANCA-ilişkili hızlı ilerleyen glomerülonefrit, ABO uyumsuz renal transplantasyon, ABO uyumsuz hematopoietik kök hücre transplantasyonu, renal transplantasyon (antikor aracılıklı rejeksiyon, HLA desensitizasyonu), multipl skleroz (akut santral sinir sistemi demiyelinizasyon hastalığı), Lambert-Eaton miyastenik sendromu, Rasmussen ensefaliti, paraproteinemik polinöropati (IgM), gebelikte eritrosit alloimmünizasyonu, refsum hastalığı (fitanik asit depo hastalığı).

Kategori III: Refrakter hastalıkta denenebilir. Katastrofik antifosfolipid sendromu, pemfigus vulgaris, myeloma sekonder akut böbrek yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği, hipertrigliseridemik pankreatit, ilaç zehirlenmeleri, multipl skleroz (kronik ilerleyici tip), akut dissemine ensefalomyelit, fokal segmental glomerüloskleroz, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, idiyopatik hemolitik üremik sendrom (transplant ilişkili mikroanjiyopati), koagulasyon faktör inhibitörleri, post transfüzyon purpura, skleroderma, ABO uyumsuz karaciğer transplantasyonu, kalp ve akciğer transplant rejeksiyonu.

Kategori IV:Kontrollü çalışmalarla etkisiz bulundu.

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan Kan Bankası Birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin %45'ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir (149).

2.6.6. Plazma değişiminde kullanılan replasman sıvıları

Plazma değişimi işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, volüm eksikliği yapmasını önlemek için yerine konulmasıdır. Bunun için taze donmuş plazma, albümin, kriopresipitat ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır (151,154).

Albümin: Birçok merkezde kullanılmaktadır. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır (154,155).

Taze donmuş plazma (TDP): Trombosit agregasyonunu inhibe eden bir protein sağladığı için özellikle TTP/HÜS'te tercih edilmektedir. TDP kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Ucuz ve idamesinin kolay olması en önemli avantajıdır. Bununla beraber komplikasyon sıklığı albuminden daha fazla olup sitrata karşı alerjik reaksiyon ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyon riski yüksektir. Plazma bileşenlerine karşı antikor gelişimi nedeniyle uzun süreli kullanımı sınırlandırılmalıdır. Bu plazma proteinlerinin bazıları fibrinojen, Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII, Protein C ve Protein S'dir. Terapötik plazma değişiminde en sık kullanılan replasman sıvısıdır (156).

Kriopresipitat: TDP'nin +4°C'de eritilerek süpernatanın ayrılmasıyla elde edilir, -20°C'de 1 yıl saklanabilir. Kriopresipitat içerisinde FVIII, FXIII, fibrinojen ve fibronektin bulunur. Kriopresipitat FVIII eksikliği, von Willebrand hastalığı, hipofibrinojenemi tedavisinde kullanılır. Bir ünite kriopresipitat en az 80 Ü FVIII, 150 mg fibrinojen ve yaklaşık 15 mL plazma içermelidir. Kriyosüpernatant plazma ise TDP'nin +4°C'de eritilerek kriopresipitattan ayrılması ile elde edilmekte olup özellikle refrakter TTP vakalarında kullanılmaktadır (151,154).

Hidroksietilstarch: 450,000 kD ağırlığında bir moleküldür. Eskiden albümine ek olarak kullanılırken artık tek başına kullanılmaktadır. Albumine göre en önemli avantajı fiyatı olup dezavantaj olarak ürtikeryal ve pruritik ataklar daha fazla görülmektedir. Aynı zamanda 24 saat içinde 200 mL/kg'dan daha fazla kullanılırsa Faktör VIII ile etkileşerek koagülopatiyeye sebep olabilir. Nadirde olsa baş ve sırt ağrılarına rastlanır ve eliminasyon yarı ömrü çok uzundur (151,154).

2.6.7. Plazma değişimi komplikasyonları

Terapötik aferez uygulamalarında %10 oranında komplikasyon gelişebilir. Komplikasyon görölme sıklığı, taze donmuş plazma kullanıldığında albumin kullanımına göre daha fazladır (%20). En sık karşılaşılan problemler; sitrat tarafından indüklenen reaksiyonlar olup bunlar parmak ve dudaklarda uyuşma, bulantı, göğüste sıkışma hissidir. Anaflaktik reaksiyonlar gibi daha ciddi komplikasyonlar ise hem taze donmuş plazma hem de diğer replasman sıvılarının kullanımında ortaya çıkar. Daha az sıklıkla, özellikle anemik hastalara hafif-orta derecede hipotansiyon gelişebilir. Volüm replasmanı ve plazma ile kanın reinfüzyon hızı arttırılarak hipotansiyon kontrol altına alınabilir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına %0.03- 0.05 olarak saptanmıştır.

Tablo 7’de komplikasyonlar sunulmuştur (150,151). Terapötik aferez işlemi sırasında göröllebilen ölümler işlemin kendisinden çok altta yatan hastalık nedeniyledir.

Tablo 7. Plazma değişiminin komplikasyonları

Vasküler girişe bağlı komplikasyonlar; katater ile ilgili sorunlar
Farmakodinamik değişiklikler, ilaçların uzaklaştırılması
Sitrat etkileri ; metabolik alkaloz ,hipokalsemi ,hipokalemi vb.
Dolaşımsal problemler, hipotansiyon
İnfeksiyonlar
Mekanik hemoliz ve teknik yetersizlikler
Allerjik reaksiyonlar ve respiratuar distres
Aferez süresince fatalite

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda 2009-2017 tarihleri arasında Trombotik mikroanjiopati ile başvuran HELLP sendromu, TTP , Atipik HÜS ve Yılan sokması tanısı alıp terapötik plazma değişimi yapılan hastalar alındı. TMA tanısı koymak için gerekli ön koşul olarak tam kan sayımında trombositopeni ve periferik yaymada fragmente eritrositlerin- şistosit görülmesi esas alındı. Teknik yetersizlikten dolayı tanı anında ADAMTS13 düzeyi çalışılmadı. Hastalara klinik ve laboratuvar olarak TMA tanısı konuldu. Hastaların hepsinin terapötik plazma değişimine cevap vermesi ile tanı teyit edildi.

Çalışmaya toplam 85 hasta katıldı. **1.Gruba** HELLP sendromu tanısı ile takipli (31 kadın, 0 erkek hasta) 31 hasta alındı. **2.Gruba** TTP ile takipli (14 kadın, 9 erkek) 23 hasta katıldı. **3.Gruba** atipik HÜS ile takipli (6 kadın, 5 erkek) 11 hasta alındı. **4.Gruba** ise yılan sokması tanısı ile (3 kadın, 17 erkek) olacak şekilde 20 hasta dahil edildi.

Tablo 8. TMA hastalarının etyolojisine göre dağılımı

	KADIN	ERKEK	TOTAL	YAŞ
HELLP	31	0	31	31,0
TTP	14	9	23	40,7
Atipik HÜS	6	5	11	39,5
Yılan Sokması	3	17	20	49,5

Çalışmaya alınan hastalar trombotik mikroanjiopatili olup, plazma değişimi yapılan hastalardan seçildi. Terapötik plazma değişimi yapılabilmesi için hastalara iki lümenli geçici diyaliz katateri takıldı. Çoğunlukla internal juguler ven, daha az olarak femoral ven kullanıldı. Plazma değişim işlemleri klinik, laboratuvar ve periferik yayma bulguları takip edilip karar verildi. Bir seansta kullanılacak plazma hacmi: Tahmini plazma volümü= $0,07 \times (\text{kg}) \times (1 - \text{hemotokrit})$ formülüyle hesaplandı. İşlem öncesi hipokalsemi ve allerjik reaksiyonları önlemek amacıyla bir ampul kalsiyum glukonat ve bir ampul deksametazon yapıldı. Trombosit sayısı $150.000/\mu\text{L}$ ' nin üzerine çıkana kadar

ve LDH normal düzeye inene kadar günlük terapötik plazma değişimi işlemi gerekirse iki seans olarak yapıldı. Terapötik plazma değişimi işleminde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanıldı. Spectraoptia marka plazma değişimi cihazı ile ortalama her hastaya üçer kez terapötik plazma değişimi yapıldı.

İstatistik: Hastaların yaş, plazma değişimi öncesi ve sonrası Hgb değerleri, lökosit, trombosit sayısı, AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, PT, aPTT, INR, LDH düzeyleri değerlendirildi. Hastaların tam kan sayım işlemi (CBC), Beckman Coulter Immage (Beckman Coulter, California, USA) cihazında empadans yöntemi ile; Hgb fotometrik yöntemle, lökosit alt grupları ise lazer yöntemi ile; serum BUN, keratinin, AerosetAbbott (AbbottLaboratories, Minnesota, USA) cihazı spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Değerler SPSS 17.0'a kaydedildi. Nicel değişkenlere ilişkin veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minMax) olarak, nitel değişkenlere ilişkin veriler ise sayı ve yüzde(%) olarak sunuldu. İstatiksel değerlendirme nicel değişkenlerin normal dağılım göstermediği ShapiroWilk normallik testi ile saptandı ($p<0.05$). Plazma değişimi öncesi ve sonrası değişiminin test edilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Plazma değişiminin genel sağkalıma etkisinin gruplar arasındaki ve genel hasta popülasyonundaki değerlendirilmesinde Kaplan Meier ve Longrank testi kullanıldı. Nitel değişkenlere ilişkin istatistiksel değerlendirme Monte Carlo Ki Kare yöntemi ile yapıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2009-2017 tarihleri arasında. trombositopeni ve periferik yaymada fragmente eritrositler ile başvuran 85 hasta dahil edildi. Hastaların hepsine TPD tedavisi uygulandı. 4 hasta grubumuz olup 1. Grup HELLP sendromu, 2. Grup TTP, 3. Grup atipik HÜS, 4. Grup yılan sokması hastalarından oluşmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen TMA tanılı hastalar içinde en sık HELLP sendromuna rastlanmış olup, bölgemizdeki etyolojik sınıflandırması Tablo.9’da verildi.

Tablo 9. Bölgemizdeki TMA nedenleri ve sıklık sıralaması

Hastalık adı	Hasta sayısı / yüzdesi
1- HELLP Sendromu	31 / 36.5
2- TTP	23 / 27.1
3- Yılan sokması	20 / 23.5
4- Atipik HÜS	11 / 12.9

HELLP Sendromu, TTP, atipik HÜS ve yılan sokması hastalarımızı 4 grup halinde Tablo 10’ da TPD tedavisi başlamadan, Tablo 11’de TPD tedavisi bittikten sonra HGB, WBC, trombosit, INR, APTT, PT, AST, ALT, LDH, TB, direk bilirubin (DB), kreatin, kan üre nitrojen (BUN) değerleri ile, Tablo 12’ de ise TPD öncesi ve TPD sonrası istatistiksel olarak anlamlılıklarına göre irdeledik.

Tablo 10. TMA'lı hastaların TPD öncesi laboratuvar değerleri

TPD öncesi	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
HGB (g/dl)	10.4 (7.7–34.0)	8.9 (5-12.8)	8.6 (6.1–11.6)	12.4 (6.6–18.8)
WBC (10⁹)	13.5 (7.7-34.0)	11.8 (3.8-73)	10.3 (1.40-20.9)	14.1 (3.6–25)
Trombosit (10³)	64 (10–279)	23 (5-103)	72 (9-338)	78 (9-276)
INR	1.0 (0.8–2.30)	1.1 (1–2.9)	1.1 (0.78–1.6)	1.2.(0.9–2.1)
aPTT (sn)	30.4 (23.4-200)	26.6 (11.6-41)	31.7 (24-45)	28.45 (12.6-300)
PT (sn)	12.1 (9.1–26.2)	13.5 (11-31)	12.3 (8.9-15.6)	14.15 (10.4–22.8)
AST (U/L)	198 (19-6235)	79 (21–2052)	26 (17-122)	19 (33-13)
ALT (U/L)	122 (11-2927)	33 (13-1086)	26 (7-122)	21.5 (11-59)
LDH (U/L)	1061 (254-12235)	1682 (455-4589)	548 (315-1995)	309 (152-637)
TB (mg/dl)	1.42 (0.2-46)	3.24 (0.63–7.15)	1.25 (0.52–4.84)	0.56 (0.33–5.02)
DB (mg/dl)	0.56 (0.1-30)	0.58 (0.24–3.10)	0.48 (0.10–1.11)	0.22 (0.1-30)
Kreatin (mg/dl)	1.0 (0.4–6.0)	1.45 (0.5-8)	1.46 (0.64-16)	0.76 (0.42–2.26)
BUN (mg/dl)	17 (5-100)	36 (6-93)	48 (6.8-125)	18 (10-32)

Tablo 11. TMA'lı hastaların TPD sonrası laboratuvar değerleri

TPD sonrası	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
HGB (g/dl)	10 (5-15)	10.2 (6.9–13.5)	8.6 (6.1–11.6)	9.4 (4–18.8)
WBC (10⁹)	11 (4-25)	9.4 (3–29.9)	10.3 (1.4-20.9)	12.4 (1.4–738)
Trombosit (10³)	168 (26-463)	187 (7-629)	72 (9-338)	58 (5-336)
INR	1.0 (0.8-1.6)	1.1 (0.9-1.6)	1.1 (0.78-1.6)	1.1 (0.78-2.9)
aPTT (sn)	29.4 (16.6–91.6)	25.1 (20-67)	31.7 (24.7-45)	29 (11.6-300)
PT (sn)	11.9 (8.8–104.7)	13 (9.9-19.3)	12.3 (8.9–15.6)	14.1 (10.4–22.8)
AST (U/L)	31 (11-327)	21 (10-1575)	26 (17-122)	33 (13-95)
ALT (U/L)	35 (6-111)	82.8 (11-405)	26 (7-62)	21.5 (11-59)
LDH (U/L)	285 (190-1086)	290 (163-1984)	548 (315-1995)	309 (152-637)
TB (mg/dl)	0.86 (0.12–5)	0.6 (0.1-14.5)	1.25 (0.52–4.84)	0.56 (0.33–5.02)
DB (mg/dl)	0.34 (0.1-4)	0.26 (0.05–8.16)	0.48 (0.1–1.11)	0.22 (0.1–0.7)
Kreatin (mg/dl)	0.7 (0.5-6.92)	0.88 (0.64-4.96)	1.46 (0.64-16)	0.76 (0.42–2.26)
BUN (mg/dl)	19 (7-125)	21 (4.1-89)	48 (6.8-125)	18 (10-3)

Tablo 12. TMA' lı hastaların TPD öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin p değerleri

TPD öncesi ve sonrası anlamlı farklılık	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
WBC	0.007	0.330	0.790	0.191
HGB	0.778	0.163	0.533	0.52
Trombosit	<0.001	<0.001	0.075	0.002
INR	0.965	0.175	0.865	0.011
aPTT	0.336	0.773	0.386	0.668
PT	0.530	0.093	0.128	0.008
AST	<0.001	0.002	0.657	0.925
ALT	<0.001	0.394	0.306	0.001
LDH	<0.001	<0.001	0.155	0.324
TB	0.004	0.001	0.534	0.15
DB	0.001	0.006	0.894	0.19
Kreatin	0.344	0.016	0.286	0.387
BUN	0.018	0.555	0.477	0.640

HELLP sendromlu hastalarda WBC, trombosit, AST, ALT, LDH, TB, DB, BUN laboratuvar değerleri incelendiğinde TPD tedavisi öncesi ve sonrası değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p değeri <0.05).

TTP hastalarında mevcut tedavi ile trombosit, AST, total bilirubin, direk bilirubin, LDH, kreatinin laboratuvar değerleri incelendiğinde TPD tedavisi öncesi ve sonrası değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p değeri<0.05).

Yılan sokması ile takipli hastalarda hemoglobin, trombosit, INR, PT, ALT, TB, DB laboratuvar değerleri incelendiğinde TPD tedavisi öncesi ve sonrası değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p değeri<0.05).

Atipik HÜS hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılan laboratuvar değerlerinin hiç biri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri>0.05).

İşlemlle ilgili en fazla görülen komplikasyon üşüme ve titremeydi. İşlemlle ilgili ciddi komplikasyon görülmedi. Morbidite ve mortalite üzerinde önemli olan trombosit sayısı, AST, ALT, LDH ve kreatin değerleri aşığıdaki tablolarda ayrıntılı incelenmiştir.

1-Trombosit Sayısı

Tablo 13. Trombosit sayılarının ortalama ve standart sapması

	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
TPD öncesi	64 (10–279)	23 (5-103)	72 (9-338)	78 (9-276)
TPD sonrası	168 (26-463)	187 (7-629)	199 (2.6-436)	157 (5-336)
P değeri	<0.001	<0.001	0.075	0.002

Plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası trombosit değerleri Wilcoxon Signed Ranks ile karşılaştırıldığında artış izlenmiştir. Bu artış HELLP, TTP ve yılan sokmasında istatistiksel olarak anlamlıyken (p <0.05) , atipik HÜS'te anlamsız bulundu (p >0.05)

2- Aspartat aminotransferaz (AST)

Tablo 14. AST sayılarının ortalama ve standart sapması

	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
TPD öncesi	198 (19-6235)	79 (21-2052)	26 (17-122)	19 (33-13)
TPD sonrası	31 (11-327)	21 (10-1575)	26 (17-122)	33 (13-95)
P değeri	<0.001	0.002	0.657	0.925

AST düzeyi plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası değerleri Wilcoxon Signed Ranks ile karşılaştırıldığında, AST düzeyinde azalma olup bu azalma HELLP, TTP de istatistiksel olarak anlamlıyken ($p < 0.05$) , atipik HÜS ve Yılan Sokması'nda anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

3- Alanin aminotransferaz (ALT)

Tablo 15. ALT sayılarının ortalama ve standart sapması

	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
TPD öncesi	122 (11-2927)	33 (13-1086)	26 (7-122)	21.5 (11-59)
TPD sonrası	35 (6-111)	82.8 (11-405)	26 (7-62)	21.5 (11-59)
P değeri	<0.001	0.394	0.306	0.001

ALT düzeyi plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası değerleri Wilcoxon Signed Ranks ile karşılaştırıldığında, ALT düzeyinde azalma olup bu azalma HELLP ve yılan sokmasında istatistiksel olarak anlamlıyken ($p < 0.05$), atipik HÜS ve HELLP'te anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

4- Laktat Dehidrojenaz (LDH)

Tablo 16. LDH sayılarının ortalama ve standart sapması

	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
TPD öncesi	1061 (254-12235)	1682 (455-4589)	548 (315-1995)	309 (152-637)
TPD sonrası	285 (190-1086)	290 (163-1984)	548 (315-1995)	309 (152-637)
P değeri	<0.001	<0.001	0.155	0.324

LDH düzeyi plazmaferez öncesi ve plazmaferez sonrası değerleri Wilcoxon Signed Ranks ile karşılaştırıldığında, LDH düzeyinde azalma olup bu azalma HELLP, TTP de istatistiksel olarak anlamlıyken ($p < 0.05$), atipik HÜS ve yılan sokmasında anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

5-Kreatinin değeri

Tablo 17. Kreatinin değerlerinin ortalama ve standart sapması

	HELLP Sendromu	TTP	Atipik HÜS	Yılan Sokması
TPD öncesi	1.0 (0.4–6.0)	1.45 (0.5-8)	1.46 (0.64-16)	0.76 (0.42–2.26)
TPD sonrası	0.7 (0.5-6.92)	0.88 (0.64-4.96)	1.46 (0.64-16)	0.76 (0.42–2.26)
P değeri	0.344	0.016	0.286	0.387

Kreatinin düzeyleri plazmaferez öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında azalma izlenmiş olup bu azalma TTP’de istatistiksel olarak anlamlıyken ($p < 0,05$), yılan sokması, atipik HÜS ve HELLP’te anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

SAĞ KALIM ANALİZLERİ

Genel sağkalım oranları

85 hastanın tümü sağkalım analizine dahil edildi. 11 hasta (% 12.94) plazma değişim uygulaması devam ederken öldü.

Tablo 18. Grupların mortalite oranları

	Ölen sayısı	%	Yaşayan sayısı	%	Toplam sayı	%
HELLP	3	9.7	28	90.3	31	100.0
TTP	5	21.7	18	78.3	23	100.0
Atipik HÜS	3	27.3	8	72.7	11	100.0
Yılan Sokması	0	0.00	20	100.0	20	100.0

HELLP Sendromu olan 31 hastanın 3'ü (mortalite oranı %9.7), TTP olan 23 hastanın 5'i (mortalite oranı %21.7), atipik HÜS olan 11 hastanın 3'ü (mortalite oranı %27.3) mortal seyretti. Yılan sokması olan 20 hastamız olup mortalite ile karşılaşılmadı.

5. TARTIŞMA

TMA, trombositopeni, anemi ve periferik yaymada fragmantasyon (şistosit) ile karakterizedir. Periferik yaymada %1 veya %1'den fazla şistosit görülmesi patolojiktir ve TMA'yı düşündürür (7,8). Primer TMA nedenleri; TTP ve HÜS olup spontan olarak ortaya çıkar. Sekonder TMA ise HELLP sendromu, otoimmün hastalıklar, malignite, Kİ transplantasyonu ve ilaçlardır (13,14).

TMA etyolojik sınıflandırmasına yönelik literatürde Hodgkins ve ark. ile Barbour ve ark.'nın yapmış olduğu iki çalışma olup, bu çalışmalar pediatrik yaş grubunu değerlendirmektedir. Çalışmamız erişkin yaş grubu TMA hastalarında yapıldı ve TMA'nın erişkin yaş grubu etyolojik değerlendirmesi literatürde henüz bildirilmemiştir. Pediatrik yaş grubunda TMA'nın en sık nedeni TTP, STEC-HÜS olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda en sık TMA nedeni HELLP sendromu olup (%36.5), ikinci TTP (%27.1), üçüncü yılan sokması (%23.5) dördüncü ise atipik HÜS (%12.9) olarak tespit edildi. Hodgkins ve ark ile Barbour ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmalarla kıyaslandığında etyolojik sıralamanın farklı olmasında HELLP sendromunun erişkin yaş grubunda görülen bir hastalık olmasının etkisi olabilir. TTP literatür ile uyumlu olarak sık rastlanmakta olup, ikinci sırada yer almaktadır. Çalışmamızda üçüncü sıklıkla yılan sokması görülmekte olup zehirlenmeye bağlı sekonder bir TMA nedeninin bu sıklıkta görülmesi beklenen bir durum değildir. Bunda merkezimizin TPD tedavisi için bir bölge merkezi olması, tarım ve hayvancılığın yaygın olması ve zehirli bir yılan olan Viperidae (Engerekgiller) türü zehirli yılan türünün doğal yaşam alanında bulunması etkilidir. Çalışmamızda etyolojide en az rastlanan hastalık grubu atipik HÜS'dür (%12.9). Atipik HÜS 4. sırada bulunmasına rağmen nadir bir hastalık olması nedeniyle küçümsenmeyecek bir orandır. Bunda kliniğimizin atipik HÜS ile ilgili bilgi ve deneyim birikiminin yeterli olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Yine literatürde STEC-HÜS daha sık görülmekteyken, çalışmamız erişkin yaş grupta olması nedeniyle STEC-HÜS'e rastlanmamıştır. Barbour ve ark. çalışmasında TMA'nın etiyolojik sınıflamasının geliştirilmesi gerektiğini, bu gelişmenin prognoz ve tedavi için iyi bir klavuz sunacağını belirtmişlerdir. Bizde etyolojik değerlendirmenin tanıyı hızlandırıp, mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda TMA ile başvuran ve TPD tedavisi uygulanan hastalar olsada tüm TMA ile başvuran hastalarda da benzer sonuçlar elde edeceğimizi düşünmekteyiz (157,158). Literatürde daha çok primer TMA olduğu bildirilse de çalışmamızda merkezimizin TPD uygulamasında referans hastane (yaklaşık

3500/yıl) olması, bölgemizde tarım ve hayvancılığın yaygın olması ve engerekgiller türü zehirli yılanın yaşam alanı olması nedeniyle daha çok oranda (%60) sekonder TMA görülmektedir.

HELLP sendromu, hemoliz (H-Hemolysis), karaciğer enzim yüksekliği (EL-Elevated Liver Enzymes) ve trombositopeniyi (LP-Low Platelet Count) içeren bir tablo olup ağır preeklampsi ve eklampsi hastalarının %5-10'unda görülmektedir (92). Martin ve ark. çalışmalarında HELLP Sendromunda trombositopeni, AST ve LDH değerlerini hastalığın gidişatı ve sınıflandırması açısından en önemli kriterler olarak belirtmişlerdir (159). Çalışmamızda %36.5 ile en sık rastladığımız HELLP sendromunda TPD öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerini karşılaştırdık. Martin ve ark. gibi özellikle trombositopeni, AST ve LDH değerleri başta olmak üzere, WBC, ALT, TB, DB ve BUN laboratuvar değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p<0.05$). Martin ve ark'nın yaptığı çalışmada HELLP Sendromunda mortalite oranı %3.2, Sibai ve ark'nın yaptığı çalışmada mortalite oranı %1.1, genel literatürde ise %1-25 arasında belirtilmektedir (96,159). Çalışmamızda ise 31 hastanın 3'ü (%9.7) mortal seyretmiş olup mortalitemizin yüksek olmasının nedeni, diğer tedavilere cevap vermeyen ve kurtarma tedavisi olarak TPD tedavisi yapılan terminal dönemdeki hastaların olması olarak düşünülebilir. Eser ve ark. HELLP sendromunda TPD tedavisinin yoğun bakım için kalış süresini kısaltması ve mortaliteyi azaltması nedeniyle önemli tedavi basamağı olduğunu bildirmişlerdir (160). Erkurt ve ark. 2015 yılındaki çalışmasında trombosit sayısı 50.000 nin altında başvuran Mississippi sınıflandırması class I olan grupta TPD tedavisi yapılan hastalarda, TPD nin mortaliteyi anlamlı derece iyileştirdiğini bildirmiştir. ASFA 2016 rehberinde de bu çalışma ile class I HELLP sendromu tedavisinde TPD Kategori III olarak önerilmiştir (110).

TTP, MAHA ve trombositopeni ile karakterizedir. Bu iki kliniğe ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği eşlik edebilir. Tedavisiz olgular hemen daima fatal seyreder (44,45). TTP vWF multimerlerini parçalayan ve karaciğerden sentezlenen bir proteaz olan ADAMTS 13 mutasyonu veya bu proteazı inhibe eden antikorlara bağlı, arterioller ve kapiller gibi mikrodolaşımda oluşan trombosit ve vWF'den zengin mikrotrombüslerle karakterizedir. TTP acil tedavi edilmediği takdirde ilerleyici nörolojik bozukluk, kardiyak iskemi, SDBY ve mortalitenin yaygın olduğu bir hastalıktır (85). Çalışmamızda %27.1 ile ikinci sıklıkla TTP tespit edildi. Hastaların TPD öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında prognoz üzerinde olumlu

etkisi olan trombosit ve LDH değerleri başta olmak üzere AST, ALT, TB, DB, Kreatin, BUN değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Scull-M ve ark yaptığı çalışmada TPD uygulamasının TTP tedavisinin temel dayanağı olduğunu ve mortaliteyi %90'dan %10-20 arasına düşürdüğünü, Pereira ve arkadaşları da TPD'nin başlamasındaki gecikmenin, önlenabilir erken mortaliteye neden olduğunu belirtmiştir (13,161). Gürkan ve arkadaşları ise 7 yıllık takiplerinde mortalite oranını %44–46 olarak belirtilmiştir (162). Çalışmamızda ise 23 hastanın 5'i mortal seyretmiş olup mortalite oranı %21.7'dir. Literatüre göre mortalite oranımızın yüksek olmasının nedeni, üçüncü basamak hastane olmamızdan dolayı hastaların kliniğimize hastalığın geç safhasında gelmesine bağlanabilir. Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB), Amerikan Aferez Derneği (ASFA) ve İngiliz Hematoloji birliğinin önerisinde TTP de standart başlangıç tedavisi olarak plazma hacminin 1-1,5 katı değiştirilerek TPD uygulanması ve tedavide tüm hastalara steroid de eklenmesi önerilmektedir. Yine İngiliz kılavuzlarına göre trombosit sayısının $>150.000/\text{mm}^3$ çıktıktan 2 gün sonra ya kadar işleme devam edilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda da TPD'yi 1:1 volüm ile tüm hastalarımıza uyguladık ve tüm hastalara 1 mg/kg'dan glukokortikoid başlayıp, trombosit değerlerini takip ederek $>150.000/\text{mm}^3$ çıkınca TPD tedavisini kademeli olarak sonlandırdık. TTP' de TPD tedavisi başlanmaması durumunda mortalitesinin çok yüksek olması nedeniyle, hastalara ADAMTS 13 düzeyi gönderilip hemen TPD tedavisi başlanmalıdır. ADAMTS 13 düzeyi gelene kadar devam edilmelidir. Düzey düşük gelirse devam edilmeli, normal yada yüksek gelirse TPD tedavisi kesilmelidir (163,164).

Dünya genelinde 2.500-3.000 kadar yılan çeşidi olduğu tahmin edilmektedir (135). Türkiye'de 41 tür yılan bulunmaktadır. Bunların 28' i zehirsiz, 13' ü zehirlidir. Zehirli yılanlar 5 ana gruba ayrılır. Bunlar Colubridae, Elapidae, Hydrophylidae, Viperidae (Engerekgiller), Atractaspididae' dir. Ülkemizde ve bölgemizde en sık karşılaşılan tür Viperidae (Engerekgiller) grubu yılanlardır. TPD esas olarak bazı hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerini vücuttan uzaklaştırarak hastaya verdiği zararı azaltmayı veya bu zararı bir ölçüye kadar geri döndürülmeyi amaçlamaktadır. Plazmada hastalık patogenezinde sorumlu olan bazı proteinler; monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto/allo antikorlar ve toksinlerdir (147). Çalışmamızda %23.5 ile üçüncü sıklıkla yılan sokması tespit edildi. Hastaların TPD öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında prognoz üzerinde etkin olan özellikle trombosit, PT, aPTT değeri başta olmak üzere

ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). TPD, diyaliz veya hemoperfüzyonla tam olarak alınamayan proteinlere bağlı toksinleri uzaklaştıran bir tekniktir. Yılan zehirlenmesinde de toksinler hemostatik sistemde birçok farklı proteine bağlandığından dolayı TPD tedavisi ile zehirlerin yok edilmesinde fayda sağlamaktadır (165,166). Çalışmamızda da yılan sokması ile başvuran 20 hastamız TPD tedavisi ile başarılı olarak tedavi edildi. Merkezimize daha önce yılan sokması ile başvuran ve TPD tedavisi yapılmayan 2 hastamız mortal seyretti. Bu durum özellikle ilk 6 saate başvuran yılan sokması vakalarında en az 3 seans plazmaferaz tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Kısacası, antivenom ve agresif destekleyici bakım ile düzelmeyen hastalarımızda TPD tedavisinin laboratuvar ve klinik iyileşme sağladığını, toksinleri ve inflamatuvar mediatörleri ortadan kaldırarak ekstremitte kurtarma stratejileri ve hematolojik sorunların tedavisinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

HÜS, MAHA, trombositopeni ve ABY'nin eşzamanlı olarak oluşması olarak tanımlanır (12). HÜS'ün en yaygın nedeni STEC-HÜS'tür. STEC-HÜS daha çok Shiga toksini üreten *Escherichia coli* daha az da *Shigella dysenteriae* tip 1 enfeksiyonundan kaynaklanır. STEC-HÜS dışında gelişen vakalar kompleman disregülasyonundan kaynaklanıp, atipik HÜS olarak adlandırılır. Atipik HÜS, alternatif kompleman yolunun genetik bozukluklarından kaynaklanmaktadır (7,28,29). Çalışmamızda %12.9 ile dördüncü sıklıkla atipik HÜS tespit edildi. Hastaların TPD öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda bakılan HGB, WBC, trombosit, INR, aPTT, PT, AST, ALT, LDH, TB, DB, Kreatin, BUN değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Son yapılan çalışmalar göstermiştir ki, Eculizumab tedavisi atipik HÜS tedavisine yaklaştımı değiştirmiştir. Tanı konur konmaz Eculizumab tedavisine başlanmazsa SDBY ve mortalite kaçınılmazdır. Bu nedenle artık Eculizumab atipik HÜS tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir (167). Campistol ve ark. da yapmış oldukları çalışmada insan C5 monoklonal antikoru olan Eculizumab'a erken başlanmasının atipik HÜS ile takipli hastalarda TMA sürecini durdurup iyileştirmekte, aynı zamanda SDBY'ne ilerlemesini engelleyeceğini belirtmektedirler (168). Çalışmamızda da 11 hastamızda benzer sonuçlara ulaştık. TMA tanısı koyup TPD ve glukokortikoid tedavisi başladığımız 3 hastamızı Eculizumab başlayamadan kaybettik. Bunda hastaların bize ulaştığında terminal dönemde olmaları etkilidir. 6 hastamıza da TMA tanısı koyup, TPD ve glukokortikoid tedavisi başladık. Bu 6 hasta bize hastalıklarının daha erken saftasında gelmiş olup, Eculizumab tedavisini başladığımız

için mortaliteden korumuş olduk. Fakat bu hastalarda ilacı başlayana kadar SDBY gelişmesi nedeniyle geri dönüşümsüz böbrek hasarından koruyamadık. 11 hastanın son ikisinde de atipik HÜS ile ilgili kliniklerimizin deneyimleri arttika, TPD ve glukokortikoid tedavisine ek olarak, Eculizumab tedavisini olabilecek en kısa zamanda başladığımız için erken Eculizumab tedavisi ile hastayı mortaliteden ve SDBY'den korumuş olduk. Bu nedenle, tek başına TPD ve glukokortikoid verdiğimiz hastalarda laboratuvar iyileşmenin sağlanamaması ve mortal seyretmesi, Eculizumab başlanan hastalarda mortalitenin olmaması ve hatta erken başlanan hastalarda SDBY' den koruması nedeniyle atipik HÜS için ilk tedavinin morbidite ve mortalite üzerinde etkili olan Eculizumab olduğunu, TPD değişiminin SDBY gelişmesini engellememesi ve mortaliteyide sadece geciktirmesi nedeniyle Eculizumab tedavisi yanına destekleyici bir tedavi olarak uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Özetle, TMA etyolojik nedenleri bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bölgemizde TMA grubu hastalara sık oranda rastlanmakta olup, etyolojide özellikle en sık HELLP sendromu olmakla birlikte TTP ve yılan sokmasına da sık olarak rastlanmaktadır. Trombositopeni ve MAHA ile başvuran hastalarda TMA akla gelmeli ve etyolojisi en kısa sürede tespit edilmelidir. Ancak TMA etyolojisinin kesinleşmesini beklemeden mortalite üzerinde olumlu etkisi olması nedeniyle bir an önce TPD tedavisi başlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1.Tedavisinde TPD uygulanan TMA hastalarının etyolojik sınıflandırmasında HELLP sendromu %36.5, TTP %27.1, yılan sokması %23.5, atipik HÜS %12.9 oranında tespit edildi.

2-Sekonder TMA nedenlerinden bir tür zehirlenme çeşidi olan yılan sokmasına Viperidae (Engerekgiller) ailesinin doğal yaşam alanında olmamızdan dolayı üçüncü sıklıkla rastlandı.

3-Sekonder TMA, primer TMA'dan daha fazla görüldü.

4-HELLP sendromlu hastalarda TPD uygulaması ile özellikle prognoz göstergesi olarak bilinen trombositopeni, AST ve LDH başta olmak üzere, WBC, ALT, TB, DBve BUN laboratuvar değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

5-TTP hastalarında TPD uygulaması ile prognoz üzerinde olumlu etkisi olan özellikle trombosit, LDH değerleri başta olmak üzere AST ,ALT , TB, DB, BUN ve kreatin laboratuvar değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

6-Yılan sokmasında TPD uygulaması ile prognoz üzerinde olumlu etkisi olan özellikle trombosit, PT, aPTT değerleri başta olmak üzere ALT laboratuvar değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

7-Atipik HÜS hastalarında TPD uygulaması istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bakılan HGB, WBC, trombosit, INR, APTT, PT, AST, ALT, LDH, TB, DB, Kreatin, BUN parametrelerinin istatistiksel incelemesinde anlamsız olarak bulundu ($p>0.05$).

8-TPD uygulaması laboratuvar olarak incelendiğinde HELLP Sendromu, TTP, yılan sokması hastalarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), atipik HÜS hastalarında ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

9-TPD uygulanan dört hastalık grubunun mortalite oranları incelendiğinde de HELLP Sendromunda %9.7, TTP'de %21.7, atipik HÜS'te %27.3 ve yılan sokması %0 olarak bulundu.



KAYNAKLAR

1. Tsai HM. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 2013;126:200-9.
2. Agishi T. Spectrum of blood purification. *Prog Med* 1985;134:861-4.
3. Huestis DW, Bove JR, Busch S. *Practical Blood Transfusion*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company. 1981:315-72.
4. Remuzzi G, Ruggenti P, Bertani T. Thrombotic microangiopathies, in *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, edited by Tisher CC, Brenner BM, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994;1154.
5. Laszik ZG, Kambham N, Silva FG. Thrombotic Microangiopathies. In: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, Jennette JC, D'Agati VD, Olson JL, et al. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2014.
6. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654.
7. George JN. How I treat Patients With Thrombotic Thrombocytopenic purpura: *Blood* 2010;116:4060-9.
8. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004;75:18-21.
9. Copelovitch L, Kaplan BS. The thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*.2008;23:1761-7
10. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2017;189:153-9
11. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long- term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013;122:2023-9.
12. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035-50.

13. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.
14. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
15. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher* 2001;16: 202.
16. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011; 86:743.
17. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25:908.
18. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R12.
19. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011; 118: 1452.
20. Chhabra N, Lee S, Sakalis EG. Cobalamin deficiency causing severe hemolytic anemia: a pernicious presentation. *Am J Med* 2015; 128: e5.
21. Dimond A, George JN, Hastings C. Severe vitamin B-12 deficiency in a child mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 420.
22. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81.
23. Sethi S, Fervenza FC. Pathology of renal diseases associated with dysfunction of the alternative pathway of complement: C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 416.
24. Zander CB, Cao W, Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 452.

25. Shelat SG, Ai J, Zheng XL. Molecular biology of ADAMTS13 and diagnostic utility of ADAMTS13 proteolytic activity and inhibitor assays. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 659.
26. Nokes T, George JN, Vesely SK, et al. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2014; 92: 156.
27. Maki DG. Don't eat the spinach controlling foodborne infectious disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1952.
28. Makou E, Herbert AP, Barlow PN. Functional anatomy of complement factor H. *Biochemistry* 2013; 52: 3949.
29. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 622.
30. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J AmSocNephrol* 2010; 5: 1844.
31. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015; 125: 616.
32. George JN. Cobalamin C deficiency-associated thrombotic microangiopathy: uncommon or unrecognised? *Lancet* 2015; 386: 1012.
33. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 119.
34. Grangé S, Bekri S, Artaud-Macari E, et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet* 2015; 386: 1011.
35. Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 55.

36. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol* 2015; 171: 836.
37. Hassan S, Westwood JP, Ellis D, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol* 2015; 171: 830.
38. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073-86.
39. Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 551.
40. Peyvandi F, Mannucci PM, Valsecchi C, et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol* 2013; 88: 895.
41. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84-93.
42. Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, et al. *Escherichia coli* O 157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr* 1994;125 :519-26.
43. Slavicek J, Puretic Z, Novak M, et al. The role of Plasma exchange in the treatment of severe forms of hemolytic-uremic syndrome in childhood. *Artif Organs* 1995; 19: 506-10.
44. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma Infusion In the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-397.
45. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987; 24: 147.

46. Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, et al. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol* 2010; 85: 844.
47. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; 142: 819.
48. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1676.
49. Török TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *Am J Hematol* 1995; 50: 84-90.
50. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831-46.
51. James NG. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96: 1223-1229.
52. Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas Induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997; 89: 1224-1234.
53. McCrae RK, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Hematology. Basic Principles and Practice*. 3rd edition. Eds: Churchill Livinstone, New York 2000; 2126-35.
54. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307: 1432-1435.
55. Moake JL. von Willebrand factor in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin LabSci* 1998; 11: 362-4.

56. Furlan M, Rombles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87: 4223-4234.
57. Furlan M, Rombles R, Solenthaler M, et al. Acquired deficiency of von Willebrand factor - cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 2839-2846.
58. Tsal HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585-1594.
59. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloproteinase involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; 276: 41059–41063.
60. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, et al. Purification of human von Willebrand factor cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98: 1662-1666.
61. Soejima K, Mimura N, Hiurashima M, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood; possibly, the von Willebrand factor - cleaving protease? *J Biochem* 2001; 130: 475-480.
62. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014; 5: 15.
63. Coppo P, Busson M, Veyradier A, et al. HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 856.
64. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115: 1500.
65. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98: 2730.
66. Sánchez-Luceros A, Farías CE, Amaral MM, et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1320.

67. Reiter RA, Knöbl P, Varadi K, et al. Changes in von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity after infusion of desmopressin. *Blood* 2003; 101: 946.
68. Studt JD, Kremer Hovinga JA, Antoine G, et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood* 2005; 105: 542.
69. Kwaan HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987; 24: 71-81.
70. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M, et al. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2002; 100: 778-785.
71. Veyradier A, Obert B, Houllier A, et al. Specific von Willebrand factor- cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98: 1765-1772.
72. Bell WR, Hayden GB, Paul MN, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Eng J Med* 1991; 325: 398-403.
73. Rock AG. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura (review). *Br J Haematol* 2000; 109: 496 -507.
74. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-44.
75. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome in the cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999; 25: 217-221.
76. George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion* 2015; 55 :11

77. Wu N, Liu J, Yang S, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015; 55: 18.
78. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Advances* 2017; 1: 590.
79. Griffin D, Al-Nouri ZL, Muthurajah D, et al. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur? *Transfusion* 2013; 53: 235.
80. George JN, Chen Q, Deford CC, et al. Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency. *J Clin Apher* 2012; 27: 302.
81. Downes KA, Yomtovian R, Tsai HM, et al. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident. *J Clin Apher* 2004; 19: 86.
82. Sarode R. Atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. *J Clin Apher* 2009; 24: 47.
83. Imanirad I, Rajasekhar A, Zumberg M. A case series of atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2012; 27: 221.
84. Tsai HM, Shulman K. Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003; 70: 18.
85. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 139.
86. Som S, Deford CC, Kaiser ML, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion* 2012; 52: 2525.
87. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; 118: 1746.

88. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125: 3860.
89. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; 136: 451.
90. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, et al. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163: 514.
91. George JN. ADAMTS13: what it does, how it works, and why it's important. *Transfusion* 2009; 49: 196.
92. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159.
93. Sibai BM, Taslimi MM, eI-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-9.
94. Martin JN, Files JC, Blake PG, et al. Plasma Exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 126-37.
95. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 657-60.
96. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6.
97. Martin JN, Files JC, Blake PG, et al. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1107-25.
98. Martin JN, Thigsen BD, Rose CH, et al. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 830-4.

99. Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60: 829-36.
100. Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1267.
101. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, et al. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-4.
102. Martin JN, Rinehart BK, May WL. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 1373-84.
103. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-91.
104. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: Heparin or dexamethasone. *Throm Res* 2001; 102: 99-105.
105. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148-53.
106. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 381-9.
107. Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP Syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28: 249-260.
108. S. Oğuz Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt, 11. Baskı, Hacettepe Taş 2005.
109. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
110. Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52: 194-8.

111. Loirat C, Frémeaux- Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.
112. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 15.
113. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148: 37.
114. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676.
115. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91: 539.
116. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1283.
117. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 41.
118. Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 591.
119. Noris M, Remuzzi G. Genetic abnormalities of complement regulators in hemolytic uremic syndrome: how do they affect patient management? *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 2.
120. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554.

121. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392.
122. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012; 41: e115.
123. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687.
124. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 126716.
125. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009; 373: 759.
126. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97: 1666.
127. Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, et al. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 563.
128. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 2015; 125: 3253.
129. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 50.
130. Noris M, Bresin E, Mele C et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *GeneReviews*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/> (Accessed on April 15, 2013).
131. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1095.

132. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 23.
133. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 3337.
134. Niaudet P. Living donor kidney transplantation in patients with hereditary nephropathies. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 736.
135. Baran İ, Başoğlu M. Türkiye Sürüngenleri, Kısım 2, Yılanlar Ege Üniversitesi. Basımevi, İzmir, 1998; 9-25.
136. Baran İ, Atatür MK. Türkiye Herpefaurası (Kurbağa Ve Sürüngenler), Çevre Bakanlığı, Ankara, 1998; 181-203.
137. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PloS Med*, 2008; 5: e218.
138. Buyuk Y, Kocak U, Yazıcı YA, et al. Yılan ısırığına bağlı ölüm. *Türkiye Klinikleri J Foren Med* 2007; 4: 127-30.
139. Zehirli Hayvan Isırma ve Sokmaları. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yonelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. Ankara, 2007; 14359.
140. Koh DCI, Armugam A, Jeyaseelan K. Snake venom components and their applications in biomedicine''. *Celluler and Moleculer Life Siences*. 2006; 63: 330-3041.
141. Kurtoğlu K. Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi, Erciyes Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, 1992; 533-539.
142. Reading CJ. Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *J Accid Emerg Med* 1996; 13: 346-5.
143. Okur Mİ, Yıldırım AM, Köse R. Türkiye' de zehirli yılan ısırıkları ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2001; 21: 528-532.

144. Barnes A. Hemapheresis perspectives. In: Kolins J, Jones JM (eds). Therapeutic Apheresis. Arlington. Virginia: American Association of Blood Banks 1983: 1-13.
145. Volkin RL, Starz TW, Winkelstein A, et al. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentration with plasma exchange. Transfusion 1982; 22: 54-58.
146. J Clin Apher. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis 2007; 22: 106-75.
147. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim C, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk, Winters JL; American Society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis.
148. Arslan Ö. 26th National Congress of Hematology. Scientific meeting of congress. Therapeutic plasma exchange. October Ankara; 1998: 197-203.
149. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillian-Barre Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillian-Barre Syndrome: Role of replacement fluids. Ann Neurol 1987; 22: 753.
150. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement. Removal and recovery of normal plasma constituents. Blood 1980; 56: 1055-1059.
151. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical Guideline to Transfusion Medicine. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001; 293-311.
152. Weinstein E. Basic Principles of Therapeutic Blood Exchange. In: McLeod B, Price TH, Drew MJ, et al, (eds). Apheresis: Principles and Practice, 1st ed. Maryland: AABB Press, 1997; 271.
153. Drew MJ. Therapeutic plasma Exchange in hematologic disease and dysproteinemias. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). Apheresis: Principles and Practice. 2nd edition, AABB press Bethesda, MD 2003; 345-373.

154. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood Exchange. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). Apheresis: Principles and Practice. AABB Press, Bethesda, MD 2003, pp. 295-320 Aferez teknolojisi esasları. Ulusal hemaferes Kongre Kitapçığı. I Ulusal Hemaferes Kongresi 2003; 295-320.
155. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, et al. Plasma Exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162: 126-37.
156. McMaster P, Shann F. The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. Pediatric Critical Care Medicine 2003; 4: 2-7.
157. Hodgkins KS, Bobrowski AE, Lane JC, et al.. Am J Nephrol 2012; 35: 394-400.
158. Barbour T, Johnson S, Cohn S, et al. Clinical Grand Rounds: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome . Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 2673-2685.
159. Martin JN Jr, Blake PG, Lowy SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? Obstet Gynecol 1990; 76: 737.
160. Bulent Eser, Muhammet Guven, Ali Unal, et all. The Role of Plasma Exchange in HELLP Syndrome. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2005; 11: 211–217.
161. Pereira A., Mazzara R., Monteagudo J., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. Annals of Hematology 1995; 70: 319–323.
162. Gürkan E, Başlamışlı F, Güvenç B. Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single center experience of 29 cases Clinical and laboratory haematology 2005; 27: 121-125.
163. Smith JW, Weinstein R. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and American Society for Apheresis. Transfusion 2003; 43: 820.
164. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol 2003; 120: 556-73.

165. Yildirim C., Bayraktaroğlu Z., Gunay N., et al. The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of poisoned and snake bite victims: an academic emergency department's experiences. *J Clin Apheresis* 2006; 21: 219-223.
166. Szczepiorkowski M., Winters JL., Bandarenko N., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis *J Clin Apheresis* 2010; 25: 83-177.
167. Verhave JC, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 131-41 (<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu235>).
168. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33: 27-45.