



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

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURADA TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ UYGULAMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Koray GÜL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Birol GÜVENÇ**

ADANA-2018



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

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURADA TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ UYGULAMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Koray GÜL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Birol GÜVENÇ**

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan sayın danışman hocam, Hematoloji BD. öğretim üyesi Prof. Dr. Birol GÜVENÇ başta olmak üzere yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tez sürecinde desteğini bir an olsun esirgemeyen Uzm. Bio. Ferda Tekin TURHAN ile Arife DEMİR'e velayatımın tüm anında, yetişmemde büyük emeği olan kıymetli aileme teşekkürlerimi sunarım.

Koray GÜL

ADANA-2018

İÇİNDEKİLER



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Mikroanjiopatinin morfolojik özellikleri.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 2.	TTP hastalarında etyolojik faktörler.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 3.	PLASMIC skora sistemi.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 4.	Trombotik trombositopenik purpurada tedavi yaklaşımı	Error! Bookmark not defined.
Tablo 5.	Plazma değişiminin komplikasyonları	Error! Bookmark not defined.
Tablo 6.	TTP’de takip parametreleri.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 7.	TPD’de teorik etkinlik.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 8.	Bir plazma hacmi TPD sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler	Error! Bookmark not defined.
Tablo 9.	TPD’de önerilen işlem yoğunluğu ve sıklığı.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 10.	Terapötik Aferez için yeni tanı bir hastayı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken genel konular	Error! Bookmark not defined.
Tablo 11.	Aferez komplikasyonlarında şiddetin değerlendirilmesi	Error! Bookmark not defined.
Tablo 12.	Komplikasyon riskini azaltmada önemli faktörler	Error! Bookmark not defined.
Tablo 13.	Hematolojik/Biyokimyasal/İmmünolojik Analizler	Error! Bookmark not defined.
Tablo 14.	Gilcher’in “Beşler Kuralı”	Error! Bookmark not defined.
Tablo 15.	Uygulanan kürlerde ilk seans giriş ve son seans çıkış parametreleri	Error! Bookmark not defined.
Tablo 16.	Refrakter ve remisyon yanıtı olan hastalarda birinci kür giriş ve çıkış değerlerinin karşılaştırılması	

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1. Mikroanjiopatik hemolitik anemilerde şistosit ve azalmış plateletlerError! Bookmark not defined.
- Şekil 2. TTP hastalarının eritrosit morfolojileri.....Error! Bookmark not defined.
- Şekil 3. TTP'nin tarihsel süreci.....Error! Bookmark not defined.
- Şekil 4. TTP nin aHÜS ten ayırıcı tanısında izlenen algoritm ve kendilerine ait tedavi modaliteleri.Error! Bookmark not defined.
- Şekil 5. Santrifüj sonrası kan komponentleriError! Bookmark not defined.
- Şekil 6. Yıllara Göre Plazmaferez Sayısı6
- Şekil 7. Plazmaferez İşlemlerinde Damaryolu Kullanımı Error! Bookmark not defined.
- Şekil 8. Plazmaferez İşlemlerinde Komplikasyon Oranı Error! Bookmark not defined.
- Şekil 9. Tam Anında Klinik Bulgular Error! Bookmark not defined.
- Şekil 10. Birinci kür yanıt durumu..... Error! Bookmark not defined.
- Şekil 11. PLASMIC skor dağılımına göre birinci kür yanıt durumu. Error! Bookmark not defined.
- Şekil 12. Nörolojik bulgu durumuna göre birinci kür yanıt durumlarıError! Bookmark not defined.
- Şekil 13. Şuur durumuna göre birinci kür yanıt durumları
..... Error! Bookmark not defined.
- Şekil 14. İkinci kür yanıt durumu..... Error! Bookmark not defined.
- Şekil 15. Kan bileşeni transfüzyonu..... Error! Bookmark not defined.
- Şekil 16. Steroid ve immüsupresif tedavi alan hastalar
..... Error! Bookmark not defined.
- Şekil 17. Steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda birinci kür yanıt durumuError! Bookmark not defined.
- Şekil 18. İmmüsupresif tedavi alan ve almayan hastalarda birinci kür yanıt durumları.... Error! Bookmark not defined.
- Şekil 19. Birinci kürde rituksimab verilen hastalarda yanıt durumlarının dağılımı Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Aplastik anemi
AAV-8	: Adeno associated virüs-8
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin amino transferz
ANA	: Anti nükleer antikor
ANTI DNA	: Anti çift sarmal deoksiribonükleik asit antikor
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST	:Aspartat amino transferaz
BUN	: Kan üre azotu
CBC	: Tam kan sayımı
DIC	: Disseminated intravascular coagulation
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
ELISA	: Enzyme linked immüno sorbent assay
fL	: Femto litre
FRET	: Florans rezonans enerji transferi
gr	: Gram
HELLP	: Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
ICSH	: International Council for Standardization in Haematology
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
L	: Litre
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MAHA	: Mikroanjiopatik hemolitik anemi
mg	: Miligram
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PD	: Plazma değişimi

PTZ : Protrombin zamanı
SLE : Sistemik lupus eritematozus
TMA : Trombotik mikroanjiopati



TPD	: Terapötik plazma değişimi
TPH	: Toplam plazma hacmi
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
ULvWF	: Ařırđ büyük von willebrand faktör
vWF	: von willebrand faktör
vWF-CP	: von willebrand faktör kesici proteaz
WAA	: Dünya Aferez Birliği



ÖZET

Amaç: Trombotik trombositopenik purpura (TTP) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği nadir ve fatal seyreden bir hastalıktır. TTP tedavisinde Terapötik plazma değişimi (plazmaferez) standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada plazmaferezin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi ve sonuçları değerlendirildi.

Yöntem ve gereçler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları hematoloji bölümü, dahiliye yoğun bakım ünitesi ve diğer servis ve yoğun bakım ünitelerinde, 2009–2017 yılları arasında TTP tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan her plazmaferez işleminden önce ve sonra; periferik yayma, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, LDH, AST, ALT düzeyleri bakıldı. Hastalar cinsiyet, yaş, tanı ve işlem tarihleri, aferez uygulama sıklığı ve sayısı, tedavi yanıtları, işlem esnasında gelişen komplikasyonlar açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya toplam 47 hasta alındı. Hastaların E/K oranı 23/24 (% 48,9/51,1) ve yaş ortalaması 39±14,5 bulundu. Yanıt durumu 14 hastada (%29,8) refrakter, iki hastada relaps (%4,3), 12 hastada alevlenme (%25,5), 19 hastada (%40,4) remisyon olarak belirlendi. 14 hastanın eksitus olduğu gözlemlendi ve mortalite oranı literatüre göre daha yüksek bulundu (%10). Hastaların %4,3' relaps idi ve literatüre göre daha düşük bulundu. Hastaların remisyon oranı (%40,4) ülkemizde yapılmış çalışmalarla benzer literatüre göre daha düşük bulundu(%80). Steroid tedavisinin yanıt durumunda olumlu sonuçlar verdiği gözlenirken immünsüpresif tedavinin de relaps yanıtlarını azalttığı gözlemlendi ve bu sonuçlar literatürle benzer bulundu.

Sonuç: Terapötik aferez, TTP hastalığında standart tedavidir. Terapötik plazmaferez tedavisi ile TTP hastalarında mortalite oranı azalmıştır. Terapötik plazmaferez tedavisine dirençli vakalarda steroid tedavisi ve immünsüpresif tedavi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu çalışmada terapötik plazmaferez, steroid ve immünsüpresif tedavi kombinasyonu ile elde edilen olumlu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değere sahiptir.

Anahtar kelimeler: Trombotik Trombositopenik Purpura, Terapötik Plazma Değişimi, steroid, immünsüpresif tedavi, rituksimab

ABSTRACT

Objective: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and fatal disease with microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, neurological findings and renal failure. Therapeutic plasma exchange (plasmapheresis) in TTP therapy is accepted as a standard treatment method. In this study, the effect of plasmapheresis on clinical and biochemical parameters and its results were evaluated.

Materials and Methods: Patients diagnosed with TTP between 2009-2017 were enrolled in Çukurova University Faculty of Medicine internal medicine hematology department, internal medicine intensive care unit and other service and intensive care units. Before and after each plasmapheresis procedure; peripheral blood smear, whole blood count, BUN, creatinine, LDH, AST, ALT levels were evaluated. Patients were evaluated retrospectively in terms of gender, age, diagnosis and treatment history, frequency and number of apheresis application, treatment response, complications during the procedure.

Results: A total of 47 patients were included in this study. The M / F ratio of the patients was 23/24 (48.9% / 51.1%) and the mean age was 39 ± 14.5. The response status was defined as refracture in 14 patients (29.8%), relapse in 2 patients (4.3%), exacerbation in 12 patients (25.5%) and remission in 19 patients (40.4%). 14 patients has been died and the mortality rate was higher than the literature (10%). 4.3% of the patients were relapsed and were found to be lower than the literature. The patients' remission rate (40.4%) was lower than similar literature (80%). Steroid therapy showed positive results in response, whereas immunosuppressive treatment decreased relapsed responses and these results were similar to the literature.

Conclusion: Therapeutic apheresis is the standard treatment for TTP disease. The mortality rate in TTP patients has decreased with therapeutic

plasmapheresis treatment. Successful results are obtained with steroid treatment and immunosuppressive treatment in cases resistant to therapeutic plasmapheresis treatment. The positive results obtained with the combination of therapeutic plasmapheresis, steroids and immunosuppressive therapy in this study are statistically significant.

Key words: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Therapeutic Plasma, Exchange, steroid, immunosuppressive treatment, rituximab



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), TMA ların mikroanjiopatik hemolitik anemi, derin trombositopeni ve von Willebrand faktör kesici proteaz ADAMTS13 ün(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1 motifs; 13rd member of the family) ciddi yetersizliği ile karakterize formudur. Nörolojik, kardiyak, gastrointestinal ve renal sistemle ilgili son organ hasarına bağlı semptom ve bulgular görülebilir^{12,13}. ADAMTS13 eksikliği genellikle şiddetlidir (< %10) ve ADAMTS13'e karşı gelişen otoantikordardan (kazanılmış TTP) veya kodlayan gendeki biallel mutasyonlardan kaynaklanır (herediter TTP). ADAMTS13 eksikliği kalıtsal olabilir (tüm vakaların % 5-10) ya da ADAMTS13'e karşı gelişen IgG tipi otoantikorlar nedeniyle olabilir (tüm vakaların % 90)¹⁴. ADAMTS13, vWF multimerlerinin ayrıştırılması için gereklidir^{16,12}.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk olarak 1924 yılında Dr. Eli Moschowitz tarafından ateş, anemi, halsizlik ile hastaneye başvuran ve sonradan paralizi ve koma tablosu gelişen 16 yaşındaki bir kızda tanımlanmıştır; otopside kalbin, böbreğin, ve karaciğerin arteriol ve kapillerlerinde yaygın hyalin trombüs olduğu gösterilmiştir fakat orta boy damarların ekilenmediği gözlenmiştir⁴¹.

Günümüzde trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi (artmış laktat dehidrogenaz, düşük seviyede hemoglobin ve haptoglobulin, fragmente eritrositler) varlığı TTP tanısından şüphelenmek için yeterli görülmektedir^{43,44}. MAHA ve trombositopeni olan her olgu aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanılar dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir⁶⁰.

TTP'de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD); tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır(THD). Terapötik plazma değişimi(TPD), idiopatik TTP'nin genel mortalitesini neredeyse % 10'un altına düşürmüştür. TTP tanısı konduğunda TPD, acil olarak başlatılmalıdır. TPD hemen yapılamıyorsa, TPD başlatılana kadar plazma infüzyonları verilebilir⁸⁰. Her PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma

kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD'nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (20-40 ml/kg/gün) geçici yarar sağlayabilir⁶⁰.

Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkana, LDH normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek PD tedavisine devam edilmelidir. PD ile birlikte, genellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Nörolojik düzelme klinik yanıtın ilk bulgusudur; koma ve hemiparezi gibi kritik nörolojik bulgularda düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir. İlaça bağlı ya da Shiga toksin ilişkili TTP genellikle PD ile hemen düzelir ve alevlenmeler nadirdir. Etyolojisi saptanamayan hastalar PD'ye yanıt değişkendir. Trombosit sayısının iki gün üst üste normal değerlerde kaldığının görülmesinden sonra PD hastanın durumuna göre kademeli olarak azaltılarak kesilir⁶⁰.

Bazı hastalarda 4-7 günlük plazma değişimine rağmen trombosit sayısı artmayabilir ya da sürekli plazma değişimine rağmen başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir. Bazen tabloya yeni nörolojik bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir⁶⁰. Kortikosteroidler sıklıkla 1 mg/kg/gün'de yardımcı olarak kullanılır; bununla birlikte, etkinliklerini kanıtlayan kesin denemeler yapılmamıştır⁸⁰. Standart doz kortikosteroide (1 mg/kg/gün) yanıt alınamayan hastalara yüksek doz metilprednisolon (1 g/gün) 3 gün boyunca verilebilir^{4,90,91,92}. Rituksimab, genellikle refrakter veya nükseden TTP'yi tedavi etmek için kullanılmaktadır ve son çalışmalar rituksimabın başlangıç TPE ile yardımcı ajan olarak dahil edilmesini tarif etmektedir. Rituksimab hemen CD20 taşıyan lenfositlere bağlandığı için, infüzyon ve TPE arasında 18-24 saatlik bir aralık pratikte kullanılır. Diğer yardımcı maddeler arasında siklosporin, azatioprin, vinkristin ve diğer immünosupresif ajanlar bulunur⁸⁰. Rituksimab 375mg/m²/hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile

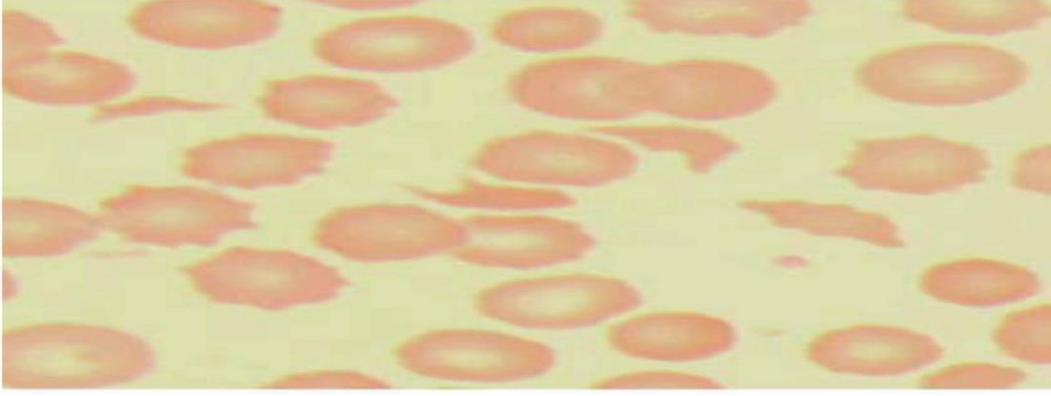
klirik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir. Plazma değişimine dirençli olgular immunosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunosupresif tedavi siklofosfamid veya vinkristin (2 mg İV/hafta 2-14 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seenekdir⁶⁰.

Ocak 2009–Ocak 2017 yılları arasında, TF Balcalı Hastanesi Dahiliye Hematoloji, Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) ve diğer dahiliye kliniklerinde, klinik ve laboratuvar bulguları ile Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) tanısı konulan hastalara Terapötik Plazma Değişimi yapılması amaçlandı. Bu alışmada, TTP’li hastalarda plazmaferezin ve ayrıca steroid/immnsupresif tedavinin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi ve bu işlemlerin etkinliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalara yapılacak toplam plazmaferez işlem sayısı ve seans aralığı, hastaların klinik ve labarotuvan yanıtına göre belirlendi. Bu amaçla, trombosit sayısı ve LDH düzeyi ile ateş ve şuur durumu gibi klinik bulgular günlük olarak takip edildi. İşlemlere; trombosit sayısı 150.000/mm³’n üzerine çıkana ve LDH düzeyi (normal düzeye) 500U/L’nin altına düşene kadar günlük olarak devam edilmesi planlandı. Tüm işlemlerde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılması ve her işlemde hastanın bir toplam plazma hacmi kadar plazma değiştirilmesi planlandı. Bu retrospektif çalışmada, TTP’li hastalarda plazmaferez uygulamasının, klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelenecektir. Aynı zamanda, plazmaferez ile kullanılan steroid, immünsüpresif ve taze donmuş plazma replasmanı ile alınan klinik yanıtlar korele edilecektir.

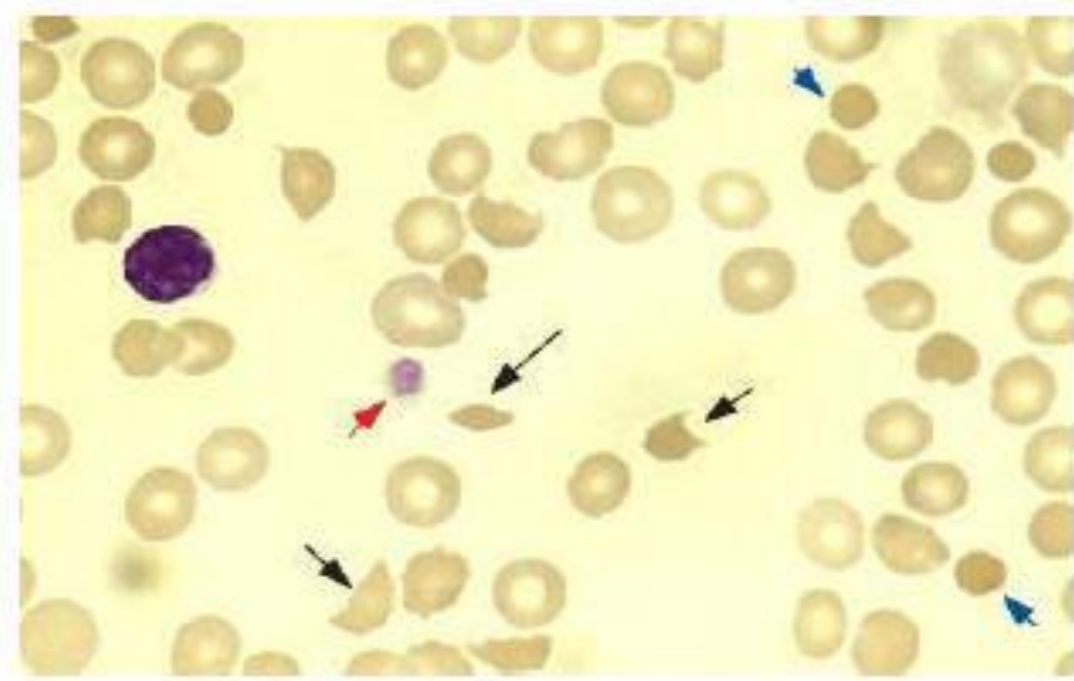
2. GENELBİLGİLER

2.1. Trombotik Mikroanjiopatiler

Trombotik mikroanjiopatiler (TMA), trombositopeni, belirgin parçalanmış eritrositler ve hemolize ait laboratuvar bulguları ile kanıtlanmış mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) ve arteriol ve kapillerde yaygın trombüs ile karakterize, son organ hasarına yol açan heterojen bir grup hastalıktır^{1,2}. TMA, süreç olarak mikrosirkülasyonda plateletten ve fibrinden zengin trombüse yol açan, endotel hücrelerine karşı gelişen patolojik bir uyarıyla başlar. Plateletler trombüs içinde tüketilir, kısmen obstrükte olan damarların yarattığı shear stres ile eritrositler fragmanate olur (şistosit) ve bu durum trombositopeni ve anemiye yol açar³. TMA, patolojik bir terimdir ve çoğu kez intralüminal trombüs formasyonu ve endotelyal hasar ile birlikte olan oklüziv mikrovasküler ya da makrovasküler hastalığı tanımlar. TMA'yı tanımlayacak spesifik bir durum olmamasına rağmen klinik olarak trombositopeni ve MAHA ile açıklanır. Bu yüzden TMA'nın altta yatan nedenini bulmak için ileri araştırmalar gereklidir. MAHA'nın başlangıçta platelet ve/veya fibrinden zengin trombüs boyunca geçen kırmızı kan hücrelerinin mekanik destrüksiyonuna yol açan intravasküler koagülasyon sonucu olduğu belirtilmiştir^{4,5}. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS), TMA'ların iki prototip hastalığıdır ve bu iki hastalık uzun yıllar birbiri yerine kullanılmış ve klinik özellikleri ile ayırt edilmeye çalışılmıştır. Bugünkü bilgilerimiz her iki hastalığın kendilerine ait etyolojileri ve patogenezi olduğu şeklindedir^{6,7,8}. Bununla birlikte dissemine intravasküler koagülasyon(DIC), bazı ilaçlar ve enfeksiyonlar, komplike kemik iliği transplantasyonu, gebelik, vaskülit, HELLP sendromu (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets) ve malign hipertansiyon da TMA'ya neden olabilir^{1,9}. Dissemine intravasküler koagülasyonda trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi görülmesine rağmen pıhtılaşma faktörlerinin ve fibrinojenin tüketimi ile artmış protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile sonuçlanan koagülopati baskındır. TTP ve HÜS'te karakteristik olarak PTZ ve aPTT normaldir¹.



Şekil 1.mikroanjiopatik hemolitik anemilerde şistosit ve azalmış plateletler¹



Şekil 2. TTP hastalarının eritrosit morfolojileri

Kısa kırmızı ok: İri trombosit
Uzun siyah ok: Helment hücresi
Kısa siyah ok: Miğfer hücresi
Mavi ok: Mikrosferosit

Trombotik mikroanjiopati nedenleri¹⁰:

1. TTP

- Herediter TTP: ADAMTS-13 te mutasyonlar
- Akkiz TTP: ADAMTS-13 e karşı otoantikörler

2. HÜS

- Enfeksiyon ilişkili HUS: shigatoxin üreten E. Coli, shigella, pnömokok vd.

- Atipik HÜS: Kompleman aktivasyonu, platelet aktivasyonu ve bilinmeyen etyoloji

3. *Diğer TMA sebepleri*

- İlaçla indüklenen: kalsinörin inhibitörleri
- Kemoterapi ilişkili: gemsitabin, mitomisin and anti-VEGF tedavisi
- Transplantasyon ilişkili: solid organ ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu
- Malignensi ilişkili: Metastatik meme, akciğer ve mide kanserleri
- Enfeksiyonlar: HIV
- Disseminated intravascular coagulation (DIC)-Dissemine intravasküler koagülasyon
- Gebelikle ilişkili: HELLP sendromu ve preeklampsi
- Malign hipertansiyon



Tablo 1. Mikroanjiopatinin morfolojik özellikleri¹¹ (Koray Gül tarafından değiştirilerek çizilmiştir).

Aktif Lezyonlar	Kronik Lezyonlar
.Glomerül -Trombüs -Endotelyal şişme ya da soyulma -Fragmente eritrositler -Elektron mikroskopunda subendotelyal tiftikli materyal -Mezangiolizis -Mikroanevrizmalar .Arterioller -Trombüs -Endotelyal şişme ya da soyulma -Fragmente eritrositler -İntramural fibrin -İntimal şişme -Miyosit nekrozu .Arterler -Trombüs -Miksoid intimal şişme -İntramural fibrin -Fragmente eritrositler	.Glomerül -Araya giren çeşitli mezangial patolojiler ile birlikte ışık mikroskopunda kapiller duvarında çift konturlanma -Elektron mikroskopunda yeni subendotelyal bazal membran -Elektron mikroskopunda subendotelyal zonda genişleme .Arterioller -Hyalin depoları .Arterler -Konsantrik laminasyon ile fibröz intimal kalınlaşma(soğan zarı)

Morfolojiden yola çıkarak etyolojiyi tanımlamak pek mümkün değildir. Morfolojik özellikler etiyolojinin tanımlanmasına izin vermediğinden patoloğun, özellikle şiddetli hipertansiyonlu hastalarda, tek başına hipertansiyonda meydana gelen değişikliklerin kompleman disfonksiyonu gibi diğer spesifik nedenlerin tanımlanmasında başarısızlığıyol açma ihtimali bulunduğu için ayırıcı tanı sağlamaları önemlidir¹¹.

2.2.Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), TMA'ların mikroanjiopatik hemolitik anemi, derin trombositopeni ve von Willebrand faktör (vWF) kesici proteaz ADAMTS13 ün(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1 motifs; 13rd member of the family) ciddi yetersizliği ile karakterize formudur. Nörolojik, kardiyak, gastrointestinal ve renal sistemle ilgili son organ hasarına bağlı semptom ve bulgular görülebilir^{12,13}. ADAMTS13 eksikliği genellikle şiddetlidir (< % 10) ve ADAMTS13'e karşı gelişen otoantikorlardan (kazanılmış TTP) veya kodlayan gendeki biallel mutasyonlardan kaynaklanır (herediter TTP). ADAMTS13 eksikliği kalıtsal olabilir (tüm vakaların % 5-10) ya da ADAMTS13'e karşı gelişen IgG tipi otoantikorlar nedeniyle olabilir (tüm vakaların%90)¹⁴. Kazanılmış TTP bazı durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir: HIV enfeksiyonu, bağ doku hastalığı, gebelik, kanser, antitrombotik ajanlarla tedavi¹⁵. ADAMTS13, vWF multimerlerinin ayrıştırılması için gereklidir^{12,16,17}. TTP, plazmada ultra genişlemeli vWF

multimerlerinin birikmesinden kaynaklanan aşırı sistemik bir trombosit agregasyonundan kaynaklanır. Bu endotel kaynaklı hiper-reaktif ultralarge multimerleri vWF'nin daha küçük, daha az yapışkan formlara indirgememesi, ADAMTS13'te ciddi bir eksiklik ile ilişkilidir. Hastalığın edinilmiş, otoimmün formunda, bu eksiklik enzime karşı yönlendirilen otoantikörlerin varlığından kaynaklanır. Çoğu durumda, anti-ADAMTS13 antikörleri IgG tipindedir (nadiren, IgM ve/veya IgA izotipleri ilişkilidir). Anti-ADAMTS13 antikörleri, enzimin katalitik aktivitesini doğrudan inhibe ederek veya opsonizasyon yoluyla plazma konsantrasyonlarını azaltarak (diğer bir deyişle bağışıklık komplekslerinin oluşumuyla enzimin hızlandırılmış bir klirensi) ADAMTS13 aktivitesini azaltır. Otoimmün TTP'li hastalar tek bir atak ile gelebilir; bununla birlikte, vakaların% 40'ında bir ya da birden fazla atak geçirirler. TTP atakları arasındaki süre aylardan yıllara kadar değişebilmektedir. Tekrarlayan relapslar, anti-ADAMTS13 antikörlerinin kalıcılığı veya nüksünden dolayı ciddi ADAMTS13 eksikliğinin devam etmesinden kaynaklanır. ADAMTS13 aktivitesi, hastalık aktivitesinin güvenilir bir işaretçisini temsil etmektedir, çünkü ciddi bir enzim eksikliği ile birlikte kalan hastalar, yüksek relaps riski taşımaktadır¹⁸. Kayıtlı hastalar arasında, tüm hastaların yaklaşık % 15'i ve idiyopatik TTP'si olan hastaların yaklaşık yarısında ciddi ADAMTS13 eksikliği vardır (% 10 aktivite olarak tanımlanmıştır¹⁹.

Son yıllarda benzer klinik özellikler gösteren birçok patolojinin aynı başlık altında (trombotik mikroanjyopati) toplanması; TTP benzeri klinik tabloların oluşumu ile ilişkili olan yüksek doz kemoterapi, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu uygulamalarındaki artışlara bağlı olarak bu oranların daha da yükselmesi beklenebilir. Akut mortalitenin azaltılmasından sonra giderek daha fazla kronik TTP olgusu ile karşılaşılmaktadır^{20,21,22,23}.

2.2.1.Etyopatogenez

TTP'de karakteristik lezyonlar, yaygın arterioler ve kapiller trombüslerdir. Primer olarak böbrek ve beyin dolaşımı etkilenmektedir. Ancak trombüsler, birçok organda görülebilir ve multiorgan yetmezliğine yol açabilir. Orta ve büyük arterlerde lezyonlar daha az olup venler genellikle tutulmaz. 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 olabilmektedir²⁴. Endotel hücre hasarı ile ilişkili olarak plazminojen aktivatör inhibitör-1) PAI-1 ve trombomodulin düzeyleri yüksek bulunabilir. Endotel hasarı; toksin (verotoksin), enfeksiyonlar (HIV), çeşitli ilaçlar (siklosporin A, takrolimus), yüksek doz kemoterapi, arı sokması, otoantikörlerin etkisi

sonucu gelişebilir²⁵. Organ tutulumundaki dağılım, lokal faktörlerin de (sitokinler, mikro çevre, akım değişiklikleri) bu hasarlanmada rolü olabileceğini göstermektedir. Shiga toksini, böbrek kapiller endotelial membran glikolipidlerine bağlanarak etki göstermektedir. TGF- β 1'in apoptoza karşı koruyucu olduğu ve dokulardaki farklı dağılımının hastalık lokalizasyonda önemi olabileceği öne sürülmüştür²⁶. Endotel hasarı olmadan endotelden aşırı vWF salınımının da TTP gelişiminden sorumlu olabileceği belirtilmektedir^{24,25}. Endotel hasarını takiben TTP gelişmesinde vWF anomalilerinin anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir^{25,27,28}. vWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen multimerik bir glikoproteindir. Polimerizasyon nedeniyle çok büyük multimerler haline gelir ve alfa granülleri ile Weibel Palade cisimciklerinde depolanır.



Subendotel vWF özellikle "shear stress" altında endotel zedelenmesi bölgelerine trombositlerin adezyonu için gereklidir. Bu adezyon, trombosit GPIIb/9 reseptörleri ile olmaktadır. Plazmaya sekrete edilen vWF kısa süre içinde daha küçük multimerlere yıkılır. Çok büyük vWF multimerleri trombositleri direkt olarak agglutine edebilmektedir. Hasara uğrayan endotelden fazla miktarda vWF açığa çıkması veya endotelden aşırı salgılanma sonucu enzim kapasitesi aşılabılır veya kişide bu enzim aktivitesi yetersiz olabilir^{27,29}. Furlan ve Tsai ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda TTP'li hastalarda vWF'deki spesifik peptid bağlanma (santral A2 domaindeki Tyr -Met3) etki ederek multimer büyüklüğünü azaltan plazma metalloproteaz enziminin eksik olduğunu gösterdiler^{16,30}. Konjenital TTP'de yapım kusuru varken³¹, akkiz TTP'de bu enzimi inhibe eden antikorlar saptanmıştır¹². Daha sonra homojen olarak purifiye edilen bu proteazın yapı olarak ADAMTS ailesine ait olduğu gösterilmiştir³². Karaciğerde sentezlendiği bildirilen bu yeni enzim, von Willebrand factor cleaving protease (vWF- CP) ya da ADAMTS 13 olarak isimlendirilmiştir^{33,34}.

Konjenital TTP'li hastalarda antikor bulunmaz ancak proteaz aktivitesi ölçülebilir düzeyin altındadır. Bu kişilerde ilgili gende (9q34) çeşitli mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Oluşan mikrotrombüslerde DİK'ten farklı olarak eritrosit ve fibrin birikimi azdır. En çok beyin, böbrek, pankreas, kalp ve adrenal bez etkilenir. Dalak, gingiva, kemik iliği de tutulabilir. ADAMTS13 aktivitesinin eksik olduğu bazı hastalarda vWF fragmentasyonunun devam ettiği gösterilmiştir^{35,36}. Enzim aktivitesinin normal olduğu TTP'li hastalarda calpain ve diğer proteazlar yeni ve farklı vWF multimerleri oluşturabilir³⁷. Bunlar da Gp IIb/IIIa kompleksine artmış aktivite göstererek trombüslere yol açabilir. TTP'li hastaların plazması nötrofil-trombosit agregatları oluşturabilmektedir. Bu nötrofiller artmış plazma proteaz aktivitesinden sorumlu olabilir. Trombosit aktive edici başka faktörler de bildirilmiştir^{38,39}.

ADAMTS 13 aktivitesi normal olan bir hastada trombotik mikroanjiyopati gelişiminde faktör V Leiden mutasyonunun genetik risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür⁴⁰. ADAMTS 13 aktivitesi kalıtsal olarak eksik olan kişilerde semptomlar erişkin hayatta ortaya çıkabilmektedir. Tüm bu nedenlerle en azından bazı olgularda TTP oluşumunda tek sorumlunun vWF anomalileri olmadığı ve ayrıca ADAMTS 13 aktivitesindeki azalmanın da TTP'de görülen vWF anomalilerinin tek belirleyicisi olmadığı söylenebilir^{35,3}.

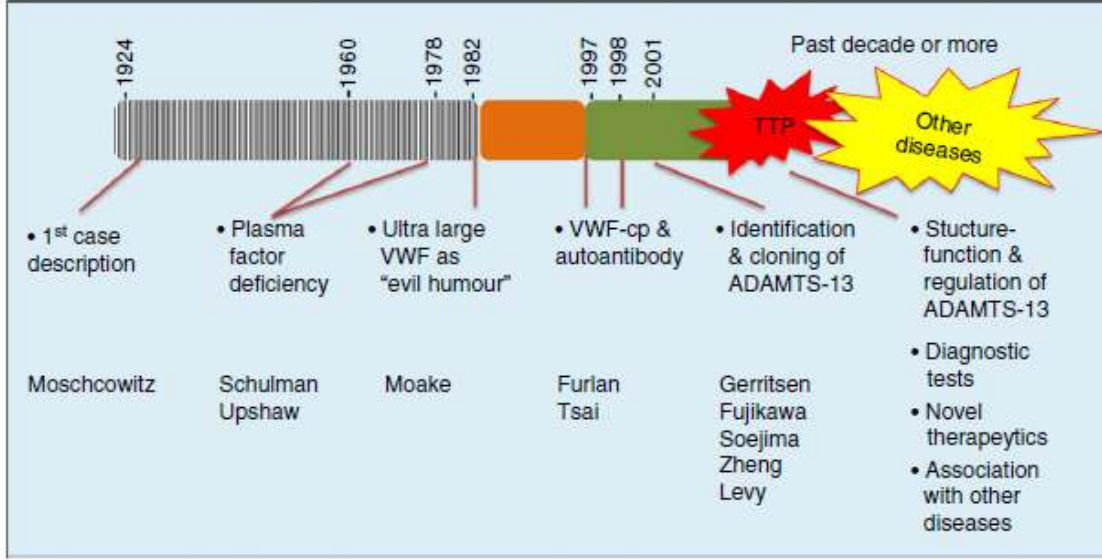
2.2.2.Tarihçe ve Epidemiyoloji

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk olarak 1924 yılında Dr. Eli Moschowitz tarafından ateş, anemi, halsizlik ile hastaneye başvuran ve sonradan paralizi ve koma tablosu

gelişen 16 yaşındaki bir kızda tanımlanmıştır; otopside kalbin, böbreğin, ve karaciğerin arteriol ve kapillerlerinde yaygın hyalin trombüs olduğu gösterilmiştir fakat orta boy damarların ekilenmediği gözlenmiştir⁴¹. 1966 yılında Amorosi ve Ultman, 270 üzerinde vakayı gözlemledikten sonra TTP tanısı için pentadı ileri sürmüştür⁴². Bu pentad ateş, hemolitik anemi, trombositopeni ile ilişkili olan purpura ya da kanama, nörolojik bulgular ve proteinüri/hematüri ya da kan üre azotu (BUN) yüksekliği ile ortaya çıkan renal hastalık tablosunu içermektedir. Günümüzde trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi (artmış laktat dehidrogenaz, düşük seviyede hemoglobin ve haptoglobulin, fragmente eritrositler) varlığı TTP tanısından şüphelenmek için yeterli görülmektedir^{43,44}. Moake ve arkadaşlarının yeni ufuklar açan çalışmasına kadar TTP patogenezi yaklaşık yarım yüzyıl gizemini korumuştur. Moake ve arkadaşları kronik tekrarlayan TTP hastalarının plazmalarında alışılmadık derecede büyük vWF(Unusually large vWF-ULvWF) multimerlerini tanımladılar. ULvWF remisyon döneminde plazmada saptanabilirken akut ataklar sırasında saptanamıyordu. Moake ve ark. Bir vWF depolimeraz enzimi eksikliğinin bu hastalarda TTP'nin nedeni olabileceğini ileri sürdüler²⁷. Bu enzim eksikliği ilk olarak Furlan¹⁶ ve arkadaşları tarafından hereditör TTP'li hastalarda ve sonra da Tsai tarafından kazanılmış kronik TTP'hastalarında rapor edildi¹². 2001 yılında birkaç grup bu enzimi saflaştırmayı başardı ve ADAMTS13 olarak adlandırdı(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1 motifs; 13rd member of the family)^{32,33,45}. ADAMTS13'teki mutasyonlar hereditör TTP'nin nedeni olarak belirtildi⁴⁶.

Epidemiyolojik veriler oldukça azdır. Etnik yatkınlık belirlenememiştir. Ailevi yatkınlık olabilir. Kadınlarda daha sık olup E/K oranı 2/3'dir. En sık başlangıç 3. veya 4. dekatta olmaktadır. Kuzey Amerika'da hastalık kayıt verilerine göre 1990 yılından önce milyonda 0.5-1 civarında belirtilen insidansın giderek artarak milyonda 3,7 civarına ulaştığı bildirilmiştir⁴⁷. Kanada'da yılda yaklaşık 200 olgu tedavi görmekte olup bu sayı Amerika Birleşik Devletleri'ne (ABD) göre daha yüksektir. Hastalığın farkındalığının artmasının yanı sıra, tanı için başka bir nedenle açıklanamayan mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin yeterli kabul edilmesinin bu artışta etken olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda benzer klinik özellikler gösteren birçok patolojinin aynı başlık altında (trombotik mikroanjiyopati) toplanması; TTP benzeri klinik tabloların oluşumu ile ilişkili olan yüksek doz kemoterapi, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu uygulamalarındaki artışlara bağlı olarak bu oranların daha da yükselmesi beklenebilir. Akut mortalitenin azaltılmasından sonra giderek daha fazla kronik TTP olgusu ile karşılaşılmaktadır^{20,21,22,23}. TTP tahmini insidansı

yılda 3-11 vakadır⁹. Hızlı tanı ve hızlı plazma tedavisi mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak açısından kritik öneme sahiptir¹⁰.



Şekil 3. TTP'nin tarihsel süreci¹⁰

2.2.3. Etyoloji ve Sınıflandırma

TTP idiyoPATİK (birincil TTP) olabilir, fakat aynı zamanda ilaca, otoimmün hastalığa, kansere ve enfeksiyonlara (örn: HIV) ikincil olarak da ortaya çıkabilir (Sekonder TTP). Sekonder TTP, altta yatan birincil bozukluk kontrol edilemediği sürece tedavisi oldukça zordur⁴⁸.

Sadece ADAMTS13 eksikliği TTP'ye neden olmak için yeterli olmayabilir. Bazı hastalar konjenital veya kanıtlanabilir bir otoantikor inhibitörü ile edinilmiş persistan şiddetli ADAMTS13 eksikliğine sahiptir ancak TTP'nin klinik belirtileri yoktur. ADAMTS13 eksikliği olan hastalarda TTP'nin akut ataklarını tetiklemek için enfeksiyonlar, pankreatit veya hamilelik gibi akut enflamatuar durumlar gibi ek şartlar gerekebilir¹⁹. TTP etyolojisinde yer alan faktörler tablo-2'de verilmiştir.

Birçok olguda TTP görünür bir sebep olmadan akut olarak başlar ve tek bir atak şeklinde seyreder (akut sporadik form). % 10–20 olgu ise tekrarlayan ataklar gösterir (intermittan TTP). Bu ataklar konjenital TTP'de 3 – 4 haftalık düzenli aralıklarla ortaya çıkabilir. Olguların büyük kısmı idiyoPATİK olmasına karşın başka patolojilerle birlikteliği de oldukça iyi tanımlanmıştır^{22,23,35,36,49,50,51,52}.

Tablo-2:TTP hastalarında etyolojik faktörler^{19,22,23,35,36,49,50,51,52,53,54}

Etyolojik Faktör	Açıklama
1. İdiopatik	
2.Gebelik	Sıklıkla 3. Trimesterde ya da postpartum dönemde atakları tetiklemektedir. Bir sonraki gebelikte TTP tekrarlaması riski oldukça düşüktür. Oklohama kayıtlarında 36 gebe kadından 5'inde (%14) tekrarlayan gebelikte TTP teşhisi konmuştur ¹⁰⁶ .
3.İlaçlar	Kinin, mitomisin, siklosporin A, tiklodipin, klopidoğrel, mitomisin C, alfa interferon, yüksek doz kemoterapi, kinidin, oral kontraseptif, pentostatin, sisplatin, gemesitabin, bleomisin
4.Enfeksiyon	E.coli O:157 H:7, HIV, Shigella
5.Transplantasyonu	Kemik iliği ve solid organ transplantasyonu.
6.Otoimmün Hastalıklar	TTP hastalarında diğer otoimmün bozukluklar ortaya çıkabilir. Ağır ADAMTS13 eksikliği olan hastalar arasında romatizmal hastalık otoantikorlarının sıklığının yüksek olması, ek otoimmün bozuklukların gelişmesi için potansiyel bir risk olduğunu düşündürmektedir SLE, PAN, graves, chron
7.Neoplazi	Adenokarsinom, lenfoma

2.2.4.Tanı

TTP çok çeşitli prezentasyonlarda ortaya çıkar ve bu yüzden klinisyenler tanı için şüphelerini korumalıdır. Erken dönemde halsizlik, konfüzyon, baş ağrısı, bulantı, kusma ve diyare gibi non spesifik semptomlar olabilir.Hastalığın ilerlemesiyle spesifik bulgular ve organ hasarına ait semptomlar gelişebilir. Vakaların yaklaşık % 10'unda iskemik inme, koma, nöbet gibi nörolojik semptomlar görülebilir. Göğüs ağrısı serum troponin I yüksekliği akut TTP'de görülebilir fakat ST yükselmeli ya da non-ST yükselmeli miyokard enfarktüsü nadirdir⁵⁵. Son çalışmalar TTP vakalarının % 50'sinden fazlasında akut renal yetmezlik geliştiğini göstermiştir⁵⁶.

TTP hastalarında ciddi trombositopeni (platelet sayımı genellikle < 30x10⁹/L), azalmış hemoglobin ve hematokrit seviyesi, anlamlı yükselen laktat dehidrogenaz (LDH), düşük haptoglobulin, artmış indirekt bilirubin ve periferik yaymada şistosit varlığı görülür^{43,20}. Şistositler, kırmızı kan hücrelerinin vWF-fibrin-platelet ağı boyunca geçerken oluşan mekanik destrüksiyon sonucu meydana gelir. The International Council for Standardization in Haematology (ICSH) şistositlerin bir periferik yaymada en az 1000 kırmızı kan hücresi sayıldıktan sonra yüzde olarak bildirilmesini önermektedir. Alternatif tanı yöntemlerinin yokluğunda şistosit değerinin %1 den fazla olması TTP için anlamlıdır⁵⁷.

Hematopoetik kök hücre transplantı ile ilişkili TMA tanısı için daha yüksek bir şistosit yüzdesi ($> \%4$) gerekebilir; çünkü kırmızı kan hücrelerinin fragmentasyonu tüm vücut ışınlamasından ve kemoterapiden sonra sık görülen bir bulgudur⁵⁸. Hastalığın erken evresinde şistosit görülmeyebilir ancak plasma değişiminden sonraki remisyon (normal platelet ve LDH) döneminde görülmeye devam da edebilir⁵⁹.

Plazma vWF düzeyi sıklıkla artmıştır. Anormal multimer yapısı tespit edilebilir. vWF multimerik dağılımındaki akut değişikliklerle klinik gidiş arasında korelasyon gösterilememiştir^{35,36}. Ancak remisyon döneminde, çok büyük vWF multimerlerinin varlığı intermitan TTP ile ilişkili olabilir. vWF-CP ölçümleri henüz rutin uygulama halini almamıştır. Enzim aktivitesinde azalma TTP tanısını önemli ölçüde destekler. Ayrıca inhibitör taramaları yapılarak hereditör veya akkiz formlar ayrılabilir. Akut idiyopatik TTP’de inhibitöre bağlı olarak enzim aktivitesi azalmıştır. Remisyon sırasında aktivite normale döner. Sekonder TTP’de enzim aktivitesi normal olabilmektedir^{35,36,13}.

TTP pentadı;

1. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA): Başlıca tanısal özellikler arasında en önemlisi mikroanjiyopatik hemolitik anemidir. MAHA, immün olmayan hemoliz (direkt Coombs testi negatif) ve periferik kanda eritrosit fragmentasyonu ile karakterizedir. Tipik hemoliz bulguları olarak; serum indirekt bilirubin ve LDH düzeylerinde artma (doku hasarı ve hemolize bağlı) görülür. TTP-HÜS sendromlu hastaların periferik kan yayması tetkikinde eritrositlerin ortalama $\% 8$ ’inde ($\% 1-18$ arası) eritrosit fragmentasyonuna rastlanır; $\% 1$ ’in üzeri tanıyı düşündürmelidir.

2. Trombositopeni: Tanı sırasında trombosit sayısı ortalama $25 \times 10^9/L$ ($5-120 \times 10^9/L$) civarındadır.

3. Renal tutulum: Böbrek yetersizliği görülebilir.

4. Nörolojik tutulum: Nörolojik bozukluk, konfüzyon veya ciddi baş ağrısı şeklinde olabileceği gibi geçici iskemik atak, nöbet ve koma şeklinde de karşımıza çıkabilir.

5. Ateş: Yeni olgu serilerinde daha az bildirilmekte olup varlığında sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon da akla gelmelidir⁶¹.

Genellikle ağır bir anemi, nötrofil ağırlıklı orta derecede lökositoz ve değişen ağırlıkta trombositopeni mevcuttur. Anemi; normokrom normositer karakterdedir. Retikülosit sayısında artış görülür. Tipik olarak periferik yaymada parçalanmış eritrositler (eritrosit fragmanları, şistositler, miğfer hücreleri ve mikrosferositler) ve polikromazi bulunur. Erken dönemde şistositler daha az belirgin olabilir⁶¹.

MAHA ve trombositopeni olan her olgu aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanılar dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir⁶⁰.

Plazma ADAMTS13 aktivitesi ayırıcı tanı için anahtar bir parametredir. Plazma ADAMTS13 aktivitesi (< 10 IU/dL) uygun klinik bağlantı varlığında TTP için oldukça spesifiktir^{12,13}. Bununla birlikte normal ya da hafif azalmış ADAMTS13 aktivitesi çeşitli hematolojik ve non-hematolojik hastalıklarda ve diğer TMA tiplerinde görülebilir^{13,62}. Son çalışmalar ADAMTS13 aktivite değeri < 20 IU/dL ise ADAMTS13 testinin tanı için enfeksiyon-hematopoetik kök hücre transplant ve DİK gibi nedenler dışlandıktan sonra %100 duyarlılığa, %99 spesifiteye %91 pozitif prediktif değere ve %100 negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir⁶³. Tanısal amaçlı ADAMTS13 analizi çoğunlukla florans rezonans enerji transferi (FRET) temellidir⁶⁴ ve bunu ELISA^{65,66}, kütle spektrometre⁶⁷ ve koagülasyon-analizör tabanlı⁶⁸ analizler izler. Her birinin avantaj ve dezavantajları vardır ancak ADAMTS13 aktivitesi saatler içinde sonuçlanır. ADAMTS13 aktivitesi $< \% 30$ ise laboratuvar anti-ADAMTS13 inhibitör seviyelerini belirlemek için karıştırma çalışması uygulayacaktır. Artmış bilirübin seviyesi ve aşırı hemoliz gibi pre-analitik değişkenler birçok FRET temelli ADAMTS13 aktivitesi ölçen analiz sonuçlarında yanlış düşük sonuç vereceğinden test sonuçlarının yorumlanması klinik bilgi ile korele olarak yapılmalıdır^{69,70}. Bu yanlış etki ELISA, kütle spektrometri, koagülasyon bazlı analizler ya da diğer farklı floresan boya kullanılan yeni FRET temelli analizlerde daha azdır⁷⁰. ADAMTS13 aktivitesi, hastalığın konjenital ve edinsel nedene bağlı patogenezi anlamada önemlidir. Normalin % 20'sinden az olması aktivitenin azaldığını, % 10'undan az olması ise ciddi eksikliği gösterir. Tedavi öncesi tanı koymada yeri yoktur. Prognostik önemi vardır. Düşük enzim aktivitesi, trombosit sayısında gecikmiş düzelme, daha yoğun tedavi gereksinimi, daha yüksek nüks riski ve ölüm olasılığı gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Refrakter olgularda konjenital TMA'ya neden olabilecek ADAMTS13 mutasyonları ve kompleman H mutasyonları taraması gündeme gelmelidir⁶⁰.

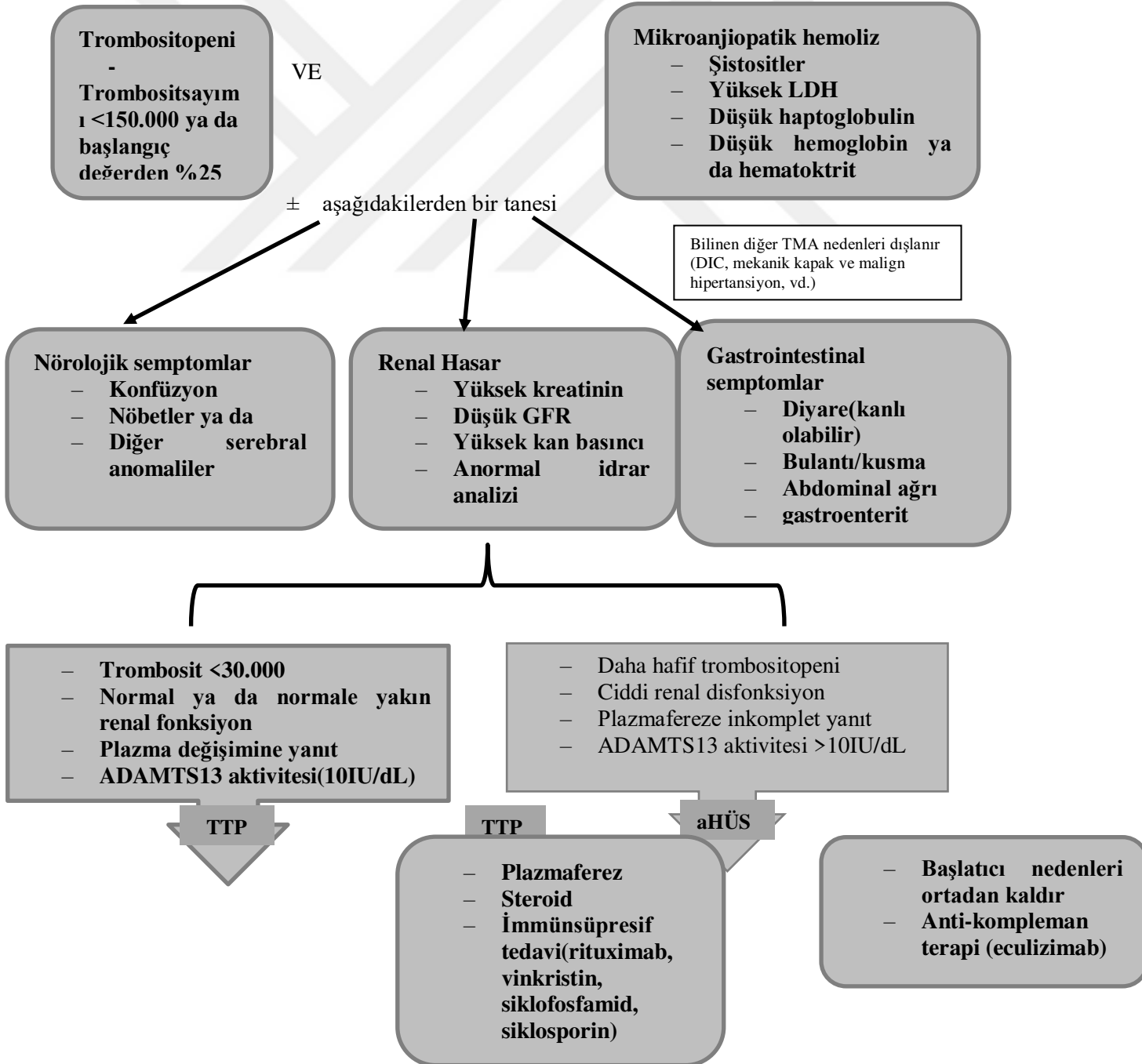
Hastalığın akut tablosunda eğer ADAMTS13 test sonuçları hızlı sonuçlanamayacaksa hastada ciddi bir ADAMTS13 eksikliği olup olmadığını tahmin etmek için skorlama sistemleri kullanılabilir. Coppo ve ark. üç kriter öne sürdüler: kreatinin seviyesi < 2.2 mg/dL, platelet sayımı $< 30 \times 10^9/L$ ve pozitif anti nükleer antikor. Bu skorlama sistemi yaklaşık % 99 pozitif prediktif değere, yaklaşık % 98 spesifiteye sahipken sensitivitesi düşüktür (% 46). Kreatinin değeri ve platelet sayımı kriterleri ciddi ADAMTS13 eksikliğini (< 10 IU/dL) öngörmede yeterlidir ve düzeltilmiş olasılık oranları sırasıyla > 20 ve > 9 'dur⁷¹. Son

zamanlarda geliştirilmiş başka bir kriter de PLASMIC skarlama sistemidir ve yedi kriter kullanılır: platelet sayımının $<30 \times 10^9/L$ olması, hemoliz varlığı, aktif kanser olmaması, transplant hikayesinin olmaması, $MCV < 9 \times 10^{14}/L$, $INR < 1.5$ ve kreatinin $< 2 \text{ mg/dL}$ olması. PLASMIC skarlama sistemi Coppo'nun skarlama sistemi ile benzer prediktif değarlere sahiptir fakat düşük riskli hastalarda ciddi ADAMTS13 eksikliğini öngörmeye daha iyidir⁷².

Tablo-3:PLASMIC skarlama sistemi

Değişkenler	Puan
1.Platelet sayımı $<30000/\mu L$	1
2.Serum kreatin $<2\text{mg/dl}$	1
3. $INR < 1,5$	1
4. $MCV < 90 \text{ fL}$	1
5.Hemoliz değişkenlerinin varlığı*	1
6.Aktif malignite olmaması	1
7.Kemik iliğı ya da organ transplantasyonu olmaması	1
*retikülosit oranı $> \% 2,5$, indirekt bilirübin $> 2\text{mg/dl}$, saptanamayan düzeyde haptoglobulin	

TTP'nin, HÜS'ten ve diğer TMA'lardan (ilaçlar, malignansi, malign hipertansiyon, HELLP sendromu ve DİK) ayırımı yapılmalıdır. Başlangıç platelet sayımının $>30 \times 10^9/L$ ve serum kreatinin değarinin $> 2,3\text{mg/dL}$ olması ciddi plazma ADAMTS13 aktivite eksikliği ile birlikte olan otoimmünite olasılığını neredeyse ortadan kaldırır⁷¹. Bu nedenle diğer TMA nedenleri aktif olarak araştırılmalıdır çünkü tedavi seçenekleri ve uzun dönem sonuçları oldukça farklıdır¹⁰.



Şekil 4. TTP nin aHÜS ten ayırıcı tanısında izlenen algoritm ve kendilerine ait tedavi modaliteleri. Diğer bilinen TMA nedenleri dışlandıktan sonra ADAMTS-13 aktivite ölçümü ayırıcı tanıda en önemli testtir. Trombosit sayımı, renal hasarın derecesi ve plazma değişimine verilen yanıt gibi diğer klinik özellikler de ADAMTS-13 aktivitesi daha ölçülmeden önceki başlangıç tanı aşamasında önemlidir. Saha M ve ark.'dan¹⁰ değiştirilerek Koray Gül tarafından çizilmiştir

2.2.5.Tedavi

Tedavisiz olgular ölümle sonuçlanmaktadır. Kesin tanı konmasını beklemeksizin de tedavi başlanabilir. Günümüzde kullanılan seçkin tedavi terapötik plazma değişimi yani plazmaferezdir. Sadece plazma infüzyonu kullanılması yeterli değildir. Plazmaferez tedavisine yaklaşık % 80 yanıt alınmaktadır. İlk hafta günde bir kez plazmafereze yanıt yoksa, daha fazla miktarda plazma değişimi yerine plazmaferezin günde iki kez yapılması önerilmektedir. Replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılmalıdır^{73,22}.

Standart tedavi, esas olarak, ADAMTS13 eksikliğinin temin edilmesine ve serum anti-ADAMTS13 antikorlarının ve temizlenmesine katkıda bulunan günlük terapötik plazma değişimlerinden (TPD) oluşur. Terapötik plazma değişimi (TPD), TTP'nin tarihsel olarak ölümcül prognozunu değiştirdi ve mevcut toplam sağkalım oranını% 80-85'e getirdi¹⁸. Son yıllarda yoğun Terapötik plazma değişimi tedavisi (plazmaferez) ile akut mortalite % 25'in altına inmiştir^{20,75}. Bu son yıllarda, otoimmün TTP'nin yönetiminde önemli değişiklikler meydana geldi. Otoimmün hastalık olarak kabul edilen edinilmiş TTP patofizyolojisinde anti-ADAMTS13 antikorları için merkezi bir rolün tanımlanması, daha geniş bir immünoşüpresif tedavi kullanımına yol açmıştır. Bu bağlamda, rituksimabın kullanılması muhtemelen bu hastalığın yönetiminde ikinci büyük buluş olmuştur. Rituksimab ADAMTS-13'e karşı gelişen antikorların oranını azalttığı için ciddi enzim eksikliği olanlarda relaps oranı azaltır ve remisyon oranını artırır. Bununla birlikte, rituksimabın bu endikasyonda kullanımı hakkındaki mevcut bilgiler, sınırlı sayıda hasta ve orta derecede kanıt ile az sayıda çalışmaya dayanmaktadır. Üstelik, bu çalışmalar şu ana kadar çözümsüz kalan birçok soruyu gündeme getirmiştir: Rituksimab tüm hastalarda veya TPD'ye suboptimal yanıtı olan hastalarda öne mi konmalıdır? Rituximab uygulamasının hangi programları önerilebilir? Rituksimab, önleyici bir tedavi olarak sistematik önerilmelidir mi?¹⁸.

Trombotik trombositopenik purpurada tedavisiz mortalite oranı neredeyse % 90'larda iken erken plazma değişim tedavisi ile bu oran % 10 ve altına inmektedir. Kısa ve uzun vadeli sonuçlara olan dramatik etkisi nedeniyle, yukarıdaki kriterlerin tümü yerine getirilmese bile alternatif bir tanının yokluğunda TPD'nin başlatılabileceği kabul edilmektedir⁷⁶. Plazma değişimi, TTP'de hayatta kalmayı önemli ölçüde iyileştirmiştir. Plazma manipülasyonunun terapötik bir önlem olarak kullanılmasından önce, hastaların sadece % 10'u hayatta kalmıştır. Plazma infüzyonlarının (taze donmuş plazma veya kriyosupernatant) tedavide kullanılması ve sonrasında plazma değişimi ile idame edilmesi ile sağkalım akut fazda % 79'a yükseltmiştir^{77,78,79}.

Tablo 4: Trombotik trombositopenik purpurada tedavi yaklaşımı⁶⁰.

Plazma değişimi 1-1.5xplazma volümü/gün
Kortikosteridler (predizolon 1 mg/kg/gün) eklenebilir
Plazma değişimine başlanması > 12 saat gecikecekse plazma infüzyonu başlanmalıdır (20-40 mL/kg/gün)
Aspirin 80 mg/gün (Trombosit sayısı > 50x10 ⁹ /L olan hastalarda)
Plazma değişimi süresi (Trombosit sayısı üst üste iki gün > 150x10 ⁹ /L olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir

TTP'de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD). Tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır⁶⁰. Terapötik plazma değişimi (TPD), idiopatik TTP'nin genel mortalitesini neredeyse % 10'un altına düşürmüştür. TTP tanısı konduğunda TPD, acil olarak başlatılmalıdır. TPD hemen yapılamıyorsa, TPD başlatılana kadar plazma infüzyonları verilebilir⁸⁰. Her PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40-60 ml/kg). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosupernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD'nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (20-40 ml/kg/gün) geçici yarar sağlayabilir. Plazmafereze bağlı komplikasyonlar tablo 5'te özetlenmiştir. Ürtiker ve kaşıntı hastaların 1/3-2/3'ünde görülür ve antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olur⁶⁰.

Tablo 5:Plazma değişiminin komplikasyonları⁶⁰ (Türk Hematoloji Derneğinden alınmıştır).

1.Ölüm	%3
2.Kalp durması	%1
3.Katater giriş yeri komplikasyonları (kanama/tromboz/enfeksiyon)	%2
4.Sistemik enfeksiyon	%12
5.Katater tıkanıklığı	%7
6.Hipotansiyon	%3
7.Venöz tromboz	%2

Trombosit sayısının 150000/ μ L'nin üzerine çıkana, LDH seviyesi normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek PDtedavisine devam edilmelidir. PD ile birlikte, genellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Nörolojik düzelme klinik yanıtın ilk bulgusudur; koma ve hemiparezi gibi kritik nörolojik bulgulara düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi, trombositopeniden daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir. İlaça bağlı ya da Shiga toksin ilişkili TTP genellikle PD ile hemen düzelir ve alevlenmeler nadirdir. Etyolojisi saptanamayan hastalar PD'ye yanıt değişkindir. Trombosit sayısının iki gün üst üste normal değerlerde kaldığının görülmesinden sonra PD hastanın durumuna göre kademeli olarak azaltılarak kesilir. Pek çok olguda yanıt kalıcıdır. PD ile birliktekortikosteroid tedavisi (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise devam ettirilir ve hasta haftada iki kez 2 hafta boyuncaazalır. Bazı hastalarda plazma değişimine ara verilmesi TTP'nin yeniden alevlenmesine yol açar ve trombositopeni tekrarlar. TTP alevlenmeleri PD'nin kesilmesini takip eden ilk gün içinde olabilse de, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur. Hastanın kötüleşmesi ve trombositopeninin derinleşmesi durumunda plazma değişim kateterine bağlı sepsis mutlaka dışlanmalıdır. Kateteri çekmeden önce trombosit sayısının 1-2 hafta normal değerlerde kaldığının görülmesi önerilir. Kateter çekildikten sonra eğer PD ile birlikte steroid de başlanmışsa hızla azaltılarak kesilmesi önerilir⁶⁰.

Akut olgularda plazmaferez ile birlikte steroid ve antiagregan ilaç kullanımı iyileşmeyi ve nüksü etkilememektedir⁸¹. Ancak plazmafereze yetersiz yanıt varsa ve tedavi sırasında yeni atak görülüyorsa mutlaka steroid verilmelidir²⁰. Plazmaferez yapma olanağı yoksa plazma infüzyonu ile beraber steroid başlanmalıdır. Günlük 60 mg ila 1 gr arasında steroid dozları kullanılmıştır. Yüksek doz steroid tedavisinin ilk basamakta kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Çok ciddi trombositopeni ve nörolojik tutulumu olanlar dışında yüksek doz steroid tavsiye edilmemektedir. Bir çalışmada plazmaferezle kombine olarak yüksek doz (20 - 25 mg/ kg) ve standart doz (1 mg/kg) steroid karşılaştırılmış, benzer yanıt oranı gözlenmesine rağmen yüksek doz steroid grubunda remisyona ulaşma süresinde gecikme tespit edilmiştir⁸².

PD başlandıktan sonra, hastanın klinik durumuna ve/veya tedaviye yanıtına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. Ciddi böbrek yetersizliği olan, ilaç ya da E. coli ilişkili TTP olgularında steroid önerilmez. Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır. Bilinci açık, kliniği rahat hastada steroid (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise plazma değişimi boyunca uygulanmalı ve tam yanıt alınan hastalarda azaltılarak kesilmelidir. Klinik tablosu ciddi olanlarda başlangıçta yüksek dozda steroid (prednizolon 1 gram intravenöz -3 gün) uygulanabilir⁶⁰.

Anti-agregan ilaçların yararları tartışmalıdır. TTP seyrini değiştirmezler. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ ve üzerinde olan hastalarda tromboz profilaksisi içindüşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılması önerilir⁶⁰. Antitrombosit tedavi trombosit sayısı $> 50000/mm^3$ olduktan sonra başlanabilir. Kanama artışı bildirilmemiştir^{22,25,50}.

Semptomatik anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hb düzeyi 7 veya 10 gramın altında transfüzyon yapılması akut mortaliteyi etkilememiştir. Trombosit verilmesi genellikle kontrendikedir. Yaşamı tehdit eden kanamalarda verilebilir. Yalnız trombosit sayısına bakarak verilen olgularda ani ölüm riski olduğu unutulmamalıdır⁸³.

Trombosit sayısı çok düşük olsa da, TTP'li hastalar hemorajik eğilime kıyasla daha trombotiktir. Varsa, kanama tipik olarak deri ve mukoza zarlarıyla sınırlıdır⁸⁰. TTP mikrosirkülasyondaki plateletten zengin trombüsten kaynaklandığı için tedavi veren hekimler bazen platelet transfüzyonu vermede çekinceli olabilirler. Swisher ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmadan baz alarak aşikar kanaması olan ve invaziv işlem yapılan ciddi trombositopenili hastalara minimize ederek trombosit infüzyonu verilmesini önermektedir⁸⁹. Trombosit transfüzyonu genellikle kontrendikedir. Sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında uygulanabilir. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit

sayılarında dahi güvenle uygulanabilir⁶⁰. Semptomatik anemisi olan olgulara eritrosit süspansiyonu mutlaka verilmelidir. Trombosit süspansiyonunun hayatı tehdit edici kanamalar dışında verilmesi önerilmemektedir. Trombosit süspansiyonu verilmesi ani ölüm riski doğurmaktadır⁸³.

Profilaktik plazma infüzyonu ADAMTS13'teki mutasyonlardan kaynaklanan hereditör TTP tedavisinde günümüze kadar temel dayanak noktası olmuştur¹⁰. Furlan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan temel alınan bilgiye göre infuse edilen plazma ADAMTS13'ün yarılanma ömrü iki ile üç gün arasında değişmekteydi⁸⁴. Profilaktik amaçla iki haftada bir kez 5 ml/kg dozda verilen taze donmuş plazmanın akut atakları önlemede yeterli olduğu görüldü. Ancak akut TTP atağı geliştiği zaman her 1-2 haftada bir 10mL/kg dozda verilmesi tedavi için gerekli olabilir. Yakın gelecekte hereditör TTP tedavisi için rekombinant ADAMTS13 tedavisinin standart tedavi olacağı umut edilmektedir⁸⁶.

Terapötik plazma değişimi (TPD) ADAMTS13'e karşı oluşan antikorlara bağlı gelişen edinilmiş TTP için tedavi seçeneğidir. Edinilmiş TTP tedavisinde plazma kullanılmasına ait ilk başarı 1977'de bildirilmiştir; akkiz TTP hastalarının % 60'dan fazlası plazma tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir⁸⁷. Randomize yapılan bir çalışmada plazma değişiminin sağkalımda plazma infüzyonuna üstünlüğü gösterilmiştir¹⁰. Kortikosteroid, vinkristin, siklofosfamid, siklosporin, bortezomib(hedef plazma hücrelerinin proteazom inhibitörü) ve ritukimab (B hücre CD20 yüzey antijenine karşı gelişen monoklonal antikor) gibi immünsüpresif tedaviler akkiz TTP hastalarında antikor oluşumunu önlemek ve uzun dönem remisyonu sağlamak amacıyla kullanılabilir^{74,88}.

Bazı hastalarda 4-7 günlük plazma değişimine rağmen trombosit sayısı artmayabilir ya da sürekli plazma değişimine rağmen başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir. Bazen tabloya yeni nörolojik bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir⁶⁰. Kortikosteroidler sıklıkla 1 mg/kg/gün'de yardımcı olarak kullanılır; bununla birlikte, etkinliklerini kanıtlayan kesin denemeler yapılmamıştır⁸⁰. Standart doz kortikosteroide (1 mg/kg/gün) yanıt alınamayan hastalara yüksek doz metilprednisolon (1 g/gün) 3 gün boyunca verilebilir^{4,90,91,92}. Hastalarda ani klinik bozulma riski nedeniyle tek başına uygulanması önerilmemektedir. Plazma değişimine yetersiz yanıt varsa veya tedavi sırasında yeni atak görülüyorsa mutlaka verilmelidir^{20,49,50}. Plazma değişimi olanağı yoksa plazma infüzyonu ve kortikosteroid başlanabilir. Günlük 60 mg ile 1 gram arasında dozlar uygulanmıştır. Üç günlük günde 1 gram pulse uygulamadan sonra 1 mg/kg prednisolon ile devam edilebilir. Gürkan ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada TPD ile kombine yüksek doz steroid (20-25mg/kg) ve standart doz steroid (1 mg/kg) karşılaştırması yapılmış. Aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiş. Benzer yanıt oranı bulunmakla birlikte yine yüksek doz steroid grubunda remisyona ulaşma zamanında gecikme tespit edilmiş⁸².

Rituksimab, genellikle refrakter veya nükseden TTP'yi tedavi etmek için kullanılmaktadır ve son çalışmalar rituksimabın başlangıç TPD ile yardımcı ajan olarak dahil edilmesini önermektedir. Rituksimab hemen CD20 taşıyan lenfositlere bağlandığı için, plazma infüzyonu ve TPD arasındaki 18-24 saatlik bir aralık pratikte kullanılır. Diğer yardımcı maddeler arasında siklosporin, azatioprin, vinkristin ve diğer immünosupresif ajanlar bulunur⁸⁰. Rituksimab 375mg/m²/hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir. Plazma değişimine dirençli olgular immünosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmünosupresif tedavi siklofosfamid veya vinkristin (2 mg İV/hafta 2-14 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir⁶⁰.

Lenfositler üzerinde bulunan CD20 antijenine karşı yönlendirilen bir kimerik monoklonal antikör olan Rituksimab, lenfoma hastalarında ve romatoid artriti olanlarda kullanılır. Eylemi, kompleman bağımlı sitotoksiste, antikora bağımlı hücrel sitotoksiste veya doğrudan apoptoz ile antikör üretiminden sorumlu B lenfositlerinin dolaşımdan temizlenmesine dayanır. ADAMTS13 eksikliğinin ilk önce antikör aracılı olabileceği anlayışı, TTP'de rituksimab kullanımının mantığını sağlamıştır. Ancak antikör aracılı ADAMTS-13 eksikliği olmayan TTP-HÜS hastalarında ve refrakter/relaps vakalarında rapor edilen etkinlik, bu monoklonal antikörü çok çekici bir terapötik ajan yapar⁷⁶.

Plazma değişimi ve immünosupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamak ya da nüks sıklığını azaltmak amacıyla splenektomi yapılabilir. Laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilen bir yöntemdir⁶⁰.

Çeşitli yeni tedaviler prelinik hayvan modellerinde test edilmektedir. Karaciğerde C-terminal uçtan kesilmiş ADAMTS13'ü eksprese eden AAV-8 gen tedavisi hereditör TTP'li fare modellerinde oldukça başarılı görülmüştür. AAV-8-C terminal truncated ADAMTS vektörünün kilogram başına $>2.6 \times 10^{11}$ vektör genomu dozunda tek bir enjeksiyonu uzun dönem terapötik seviyelerde işlevsel ADAMTS13 ekspresyonu ile sonuçlandı ve de ADAMTS13 gen ekspresyonu -/- olan farelerde shiga toksinin indüklediği TTP'yi engellediği görüldü⁹⁴. Diğer gen tedavisi yaklaşımları arasında tam uzunlukta ADAMTS13 kodlayan

lentiviral vektör ile dönüştürülen hematopoetik progenitör hücre transplantasyonu ve karaciğerde tam uzunlukta ADAMTS13 eksprese eden ‘sleeping beauty transposon SBX100’ sistemi yer alır^{95,96}. Ayrıca ADAMTS13 gen ekspresyonu -/- farelerin megakaryosit ve trombositlerinde ektopik rekombinant ADAMTS13 ekspresyonunun anti-ADAMTS13 antikoruna varlığında oluşan TTP’yi önlediği de görülmüştür⁹⁷. Serbest tioller içeren ve bu nedenle de disulfid bağlarını azaltabilen N-asetil-sistein’in ADAMTS13 -/- farelerde rekombinant vWF ile indüklenen TTP’yi önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte her ne kadar vWF multimer boyutlarında azalmaya yol açsa da N-asetil-sistein’in ADAMTS13 -/- farelerde TTP bulgularını geriye döndürme hususunda etkili olmadığı görülmüştür⁹⁸.

Son zamanlarda Zheng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yılan zehirinden izole edilen ve vWF-trombosit-glikoprotein 1b etkileşimini önleyen anfibatide’nin ADAMTS13 -/- farelerde spontan ve shigatoksin ile indüklen TTP’yi önleme ve tedavi etmede etkin olduğunu göstermiştir⁹⁹. Maymun modellerinde yapılan benzer çalışmalarda vWF-A1 alanını hedef alan caplacizumab’ın vWF-plaletet-Glikoprotein 1b etkileşimini bloke ettiği görülmüştür¹⁰⁰. vWF-GP 1b blokajının akkiz TTP tedavisindeki etkinliği son yapılan faz II klinik çalışmalarda ortaya konmuştur. Akkiz TTP li hastalar hastaneye yatırıldıktan sonra 30 gün boyunca gözleme alındı ve bu hastalara plazma değişimi esnasında günlük subkutan caplacizumab(10mg) enjeksiyonu veya placebo verildi. Yanıt verme süresi placebo ile karşılaştırıldığında caplacizumab alan hastalarda anlamlı olarak azalmış bulundu(ortalama süreden %39 azalma, p= 0.005)¹⁰¹.

Konjenital TTP, inhibitörsüz ADAMTS13 aktivitesinin konstitütif eksikliği ile karakterize olduğundan, basit plazma infüzyonları (10–15 mL / kg) veya kriyopresipitat (ADAMTS13 içeren) veya plazmadan türetilen Willebrand faktör konsantreleri (von Willebrand hastalığı tedavisinde kullanılan) tedavide kullanılmıştır. Son zamanlarda anti-von Willebrand antijen antikorunun kullanımı değerlendirilmektedir⁸⁰.

Plazma infüzyonu ya da plazma değişimi birçok hastanın tedavisinde etkili olmasına rağmen hastane içi mortalite ve relaps sıklığı büyük bir endişe olarak devam etmektedir. Bu nedenle olası tetikleyen faktörleri tanımlamaya, uzun dönem sonuçları ve relapsları öngören biyomarkernlara ve yeni ve daha fazla efektif tedavilere ihtiyaç vardır¹⁰.

2.2.6.Trombotik Trombositopenik Purpurada Tedaviye Yanıt Durumu

En son yapılan plazma değişiminden sonra ilk 4 haftada hastalık tekrarlırsa alevlenme, 4 haftadan sonra hastalık tekrarlırsa relaps olarak değerlendirilmektedir. Genellikle ilk yılda relaps görülse de 10 yıl sonrasında da olabilmektedir. Kanada Aferez Grubu’nun 10 yıl

süreyle izlediği hastalarda %36 oranında relaps tespit edilmiştir¹⁰². Bu tür olgularda ivedilikle plazmaferez işlemine tekrar başlanmalıdır.

Trombotik trombositopenik purpura hastalarında terapötik plazma değişimi tedavisine yanıt durumu dört şekilde tanımlanmıştır¹⁰³:

1.Refrakter(Primer Yanıtsızlık): Bazı hastalarda trombositopeniye katkıda bulunan koşullar varsa, plazma değişim terapisi ile trombosit sayısı 150000/ μ L'nin altında stabil bir seviye verebilir. Bu hastalarda plazma değişim tedavisi ile trombosit sayısı normalize edilemez.

2.Alevlenme: Plazma değişim tedavisi tamamlandıktan sonraki 30 gün içinde trombositopeninin tekrarlaması durumu

3.Remisyon: Normalize olmuş trombosit sayısının kalıcı olması

4.Relaps: Remisyonu takiben trombositopeninin tekrarlaması

2.2.7.Takip ve İzlem

İlk ay haftalık, sonrasında ayda bir kez hemogram ve LDH kontrolü bir yıl süre ile yapılmalıdır. Herhangi bir yakınma/belirti gelişirse kontrol zamanı beklenmeden trombosit sayısına bakılmalıdır. TTP öyküsü olan kişilerde enfeksiyon, cerrahi, aşılama ve ilaç kullanımı gibi durumlar yakın izlem gerektirir. Gebelik ilişkili TTP’de sonraki gebelikler, alevlenme olasılığı açısından yakından izlenmelidir⁶⁰. İlaça bağlı TTP düşünülen olgularda aynı ilaç tekrar kullanılmamalıdır. Hastaların böbrek fonksiyonları uzun dönem takip edilmelidir. Sekel olarak kalabilen bazı fiziksel ve zihinsel sorunların tam iyileşmesi için uzun dönem geçmesi gerekebilir¹⁰⁴. İlaça bağlı TTP düşünülen olgularda aynı ilaç kesinlikle tekrar verilmemelidir. Renal fonksiyonlar uzun dönem takip edilmelidir. Nörolojik sekellerin iyileşmesi çok uzun sürebilmektedir¹⁰⁵.

Tablo 6:TTP’de takip parametreleri(Türk Hematoloji Derneği’nden alınmıştır).

1.Nörolojik durum
2.Hemoglobin ve trombosit sayısı
3.Çevresel kan yaymasında fragmente eritrositler
4.Laktat dehidrogenaz
5.Elektrolitler, kalsiyum
6.Üre, kreatinin
7.Elektrokardiyografi, kardiyak enzimler

2.3.Terapötik Aferez

2.3.1.Giriş

Kanın damardan akıtılması, modern tıbbın gelişiminden çok önce, hastalığa neden olduğu düşünülen “zararlı” maddelerin vücuttan uzaklaştırılması amacıyla yaygın bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Yüzyıllar boyunca uygulanan bu teknik, 1900’lü yıllarda yerini transfüzyon uygulamalarına bırakmış ve bundan yaklaşık 50 yıl kadar önce aferez uygulamaları ile modern dünyadaki gerçek bilimsel karşılığına kavuşmuştur¹⁰⁷.

2.3.2. Tanım ve Terminoloji

Aferez antik Yunancadan köken almakta olup (*aphairesis*) “ayırarak, uzaklaştırmak” anlamına gelmektedir¹⁰⁸. Daha geniş bir ifadeyle, kanın bir komponentinin alınarak kalan kısmının hasta veya donöre geri verilmesi olarak da tanımlanabilir.

Aferez işlemi, sağlıklı ve gönüllü bir vericiden kan ürünü (eritrosit, trombosit, plazma, vb.) elde etmek amacıyla uygulanıyor ise “*donör aferezi*” ya da “*bağışçı aferezi*”, bir hastalığı tedavi etmeye yönelik olarak kullanıldığında ise “*terapötik aferez*” olarak adlandırılır. Hemaferaz ve aferez terimleri sıklıkla birbiri yerine kullanılmaktadır.

Aferez terminolojisi oldukça basit olarak yapılandırılmıştır: Toplanması ya da uzaklaştırılması hedeflenen komponentin adı aferez teriminin başına eklenerek ilgili aferez işlemi tanımlanabilir. Örnek olarak plazmaferaz, eritrosit aferezi, lipid aferezi, granülosit aferezi, trombositaferezi ve periferik kök hücre aferezi verilebilir. Benzer şekilde, bir “*değişim*” (exchange) söz konusu olduğunda, aferez işlemi, değiştirilmesi hedeflenen komponentin adıyla anılmaktadır: Plazma değişimi veya eritrosit değişimi gibi.

Kanın *şekilli elemanlarının* ayrılarak kalan bölümünün geri verildiği işlemler “*sitaferaz*” olarak tanımlanmaktadır. “*Lökaferez*”, en sık uygulanan sitaferaz yöntemlerinden birisi olup bir ürün elde etmek veya aşırı miktarda artmış hücreleri azaltmak amacıyla kandaki beyaz kürelerin toplandığı işlemleri tanımlamak için kullanılır. Hiperlökositoz tedavisinde uygulanan tedavi edici lökaferez işlemleri “*lökosit depleasyonu*” olarak da tanımlanabilir.

Gerek ürün elde etmek gerekse tedavi amacıyla uygulanan tüm aferez işlemlerinde, kan bir hücre ayrıştırma cihazı yardımıyla vücut dışına (ekstrakorporeal dolaşıma) alınmakta ve işlendikten sonra kişiye geri verilmektedir. Dolayısıyla, terapötik aferez uygulamaları bir “*ekstrakorporeal kan saflaştırma yöntemi*” olarak da kabul edilmektedir¹⁰⁹.

2.3.3. Tarihsel Gelişim

Aferez kavramı ilk defa 1914 yılında, Johns Hopkins Üniversitesi’nde görev yapmakta olan farmakolog John J. Abel ve iki meslektaşı tarafından ifade edildi ve köpeklerde başarıyla uygulanan bir yöntem olarak ilk kez plazmaferaz terimi kullanıldı¹¹⁰. Bu çalışmada

araştırmacılar, büyük miktarda kanı vücut dışına alarak plazmasını uzaklaştırdı ve hücresele kısmı Locke solüsyonu ile karıştırarak köpeklere geri verdi. Bu işlemi defalarca tekrarlayan araştırmacılar, köpeklerin, yüksek miktarda plazmanın değiştirildiği uygulamaları tolere edebildiğini gösterdi ve bu yöntemi “plazmaferez” olarak tanımladı⁶.

İnsanda ilk plazmaferez deneyimi 1926’da Gilbert, Tzanck ve Negroni tarafından gerçekleştirildi¹¹¹. Bununla beraber, plazmaferez, 1940’lı yıllara kadar çoğunlukla deney hayvanlarında plazma proteinlerinin metabolizmasını araştırmak amacıyla kullanıldı¹¹².

1952 yılında, manuel plazmaferez ilk defa terapötik bir yöntem olarak multipl myelomalı bir olguda hiperviskozitenin tedavisinde kullanıldı¹¹³. Bu çalışmadan yaklaşık 10 yıl kadar sonra, Solomon ve Fahey makroglobulinemide manuel plazmaferezin etkinliğini daha geniş bir hasta grubunda gösterdi¹¹⁴. Ancak, aferez işlemlerinin hücre ayırıştırma cihazları ile yapılması için 1965 yılına kadar beklemek gerekti. 1965 yılında IBM şirketi ile Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsü’nün ortak çalışmaları sonucunda, sürekli akımla çalışan ilk hücre ayırıştırıcı geliştirildi ve otomatize lökaferez deneyimine ait ilk sonuçlar yayınlandı¹¹⁵.

Başlangıçta hücre ayırıştırıcılar, immünsuprese kanserli hastalara destek tedavisi olarak verilmek üzere, tek donörden granülosit ve trombosit toplanması veya daha çok plazma/plazma ürünlerinin elde edilmesi amacıyla kullanıldı. 1970’lerin ortalarından itibaren, otomatize plazmaferez işlemleri terapötik bir yaklaşım olarak bazı hastalıklarda uygulanmaya başlandı ve kısa bir süre sonra Goodpasture’s sendromu ve myastenia gravis gibi endikasyonlarda etkili bulunduğu dair ilk sonuçlar literatürde yerini aldı^{116,117}.

Terapötik aferez uygulamalarına ait verilerin toplanması ve ulusal bazda değerlendirmeler yapılabilmesi amacıyla, 1982 yılından itibaren önce Kanada’da, ardından Fransa, İsveç ve İtalya gibi bazı ülkelerde ulusal aferez veritabanları oluşturuldu¹¹⁸⁻¹²¹. Verilerin küresel bazda derlenmesi ve analizi, Dünya Aferez Birliği (World Apheresis Association- WAA) tarafından oluşturulan bir aferez veritabanı ve uluslararası aferez veritabanı (International Apheresis Registry) aracılığıyla gerçekleştirilmektedir^{122,123}.

2.3.4. Sınıflandırma

Aferez uygulamaları; klasik olarak, “uygulandığı kişiye göre” ve “elde edilen/uzaklaştırılan/tedavi edilen komponente” göre iki temel şekilde sınıflandırılır. Son yıllarda, “immünmodulator tedaviler” olarak tanımlanan bir alt grup sınıflandırmaya dahil edilmiştir (Ara ve ark. Dan¹²⁴ değiştirilerek alınmıştır).

A. Uygulandığı kişiye göre:

1. Donör aferezi/Bağışçı aferezi
2. Terapötik (tedavi edici) aferez

B. Elde edilen/uzaklaştırılan/tedavi edilen komponente göre:

1. Sitaferaz

- a) Lökaferaz
 - i. *Granülosit aferezi*
 - ii. *Lenfosit aferezi*
 - iii. *Monosit aferezi*
 - iv. *Periferik kök hücre aferezi*
- b) Trombosit aferezi
- c) Eritrosit aferezi / Terapötik eritrosit değişimi

2. Plazma Tedavileri

- a) Terapötik plazma değişimi
- b) Plazma filtrasyonu
- c) Plazma perfüzyonu

3. İmmunomodulator Tedaviler

- a) Kaskad/Çift filtrasyon plazmaferesi
- b) Lipid (LDL) aferezi
- c) Granülosit/Monosit adsorbsiyonu
- d) İmmunoadsorbsiyon
- e) Fotoferez (Ekstrakorporeal fotokemoterapi)

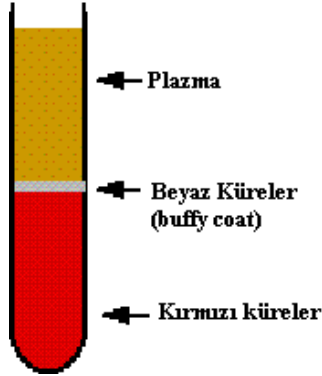
2.3.5. Teknik ve İlkeler

Aferez işlemleri üç temel basamakta gerçekleşir:

1. Kanın vücut dışına alınması ve komponentlerine ayrılması
2. Hedef komponentin toplanması, uzaklaştırılması veya saflaştırılması
3. Kanın kalan kısmının geri verilmesi.

Kullanılan tekniğin ve ekipmanların bu temel adımları gerçekleştirme yetenekleri, toplama verimini ve ürün saflığını belirleyen en önemli unsurdur. Vücut dışına alınan tamkanın komponentlerine ayrılma işlemi; santrifügasyon, filtrasyon veya her iki tekniğin kombinasyonu ile sağlanabilir¹²⁵. Bu teknikler aşağıda kısaca açıklanmaktadır.

A. Santrifügasyon: Kan komponentleri özellik ağırlıklarına göre birbirinden ayrılır (Şekil 4).



Şekil 5: Santrifüj sonrası kan komponentleri

Kullanılan hücre ayrıştırıcının tasarımına bağlı olarak, santrifügasyondan sonra komponentler içten dışa (kasnak veya kemer sisteminde) ya da yukarıdan aşağıya (çanak sisteminde); önce plazma, sonra sırasıyla trombositler, mononükleer hücreler (lenfosit, monosit, periferik kan progenitör hücreleri), granülositler (nötrofil, eozinofil ve bazofiller), neositler ve eritrositler olarak dizilirler¹²⁵.

B. Filtrasyon: Hemodiyaliz işlemlerinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Tam kan, “**membran plazma ayrıştırıcısı**” adı verilen, yarı geçirgen bir filtreye (hemofiltre) doğru pompalanır. Belirli bir basınç altında, kan filtreden geçmeye zorlanır ve bu sırada plazma şekilli elemanlardan ayrılarak küçük porlardan dışarı çıkarken porlardan geçemeyen hücresel elemanlar ayrı bir yoldan hasta/donöre geri döner¹¹¹.

Filtrasyon tekniğinde komponentler birbirinden büyükliklerine (boyutlarına) göre ayrılır.

C. Santrifügasyon ve filtrasyon kombinasyonu: Her iki tekniğin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için geliştirilmiştir. Bu kombinasyon, daha düşük g kuvveti ve daha küçük bir filtre yüzey alanı kullanılarak plazmanın yüksek etkinlikte ayrıştırılmasını sağlar. Tam kan, hareketsiz bir odacığa girer ve odacığın merkezinde bulunan bir filtre sürekli dönerek plazmanın şekilli elemanlardan ayrılmasını teşvik eder. Rotasyon hareketi, hücresel kısmın filtre yüzeyinden ve porlardan uzaklaşmasını sağlayarak filtrenin tıkanmasını engeller. Bu durum plazmanın yüksek saflıkta ayrılmasına olanak verir¹²⁶.

D. Terapötik aferez işlemlerinde, kanın komponentlerine ayrılmasından hemen sonraki adım, **hedef komponentin uzaklaştırılması, çeşitli manipülasyonlarla tedavi**

edilmesi veya saflaştırılmasıdır. Bu aşamada kullanılan teknikler; santrifügasyon, filtrasyon ve adsorbsiyon olarak sıralanabilir.

2.3.6. Terapötik Plazma Değişimi

Hastaya ait patolojik plazmanın bir aferez cihazı yardımıyla uzaklaştırılması ve yerine uygun replasman sıvısının konması işlemidir. Bu işlemde plazmanın tam kandan ayrıştırılması, sürekli veya aralıklı akım santrifügasyon ya da filtrasyon tekniği ile gerçekleştirilebilir. Ayrılan plazma atık torbasına gönderilir ve yerine insan kaynaklı albümin (%4-5 konsantrasyonda), taze donmuş plazma (TDP), hidroksietil nişasta veya bunların karışımından oluşan bir replasman sıvısı gönderilir¹²⁷.

TPD’de amaç, hastalığın seyrinde rol oynadığı düşünülen maddelerin (paraproteinler, oto/alloantikolar, immüno kompleksler, lipidler, toksinler, ilaçlar vb.) konsantrasyonlarının azaltılmasıdır. TPD ile yalnızca intravasküler aralıktaki maddeler uzaklaştırılır ve bu nedenle işlemin etkinliği;

- a. Değiştirilen plazma hacmine, yani hastanın toplam plazma hacminin (TPH) kaç katının değiştirildiğine,
- b. Uzaklaştırılmak istenen molekülün intravasküler-ekstravasküler kompartımanlardaki dağılımına ve
- c. Bu molekülün iki kompartıman arasında yeniden bir dengeye ulaşma hızına bağlıdır¹²⁷.

TPD işlemlerinde genellikle hastanın total plazma hacminin 1-1,5 katı kadar değişim yapılır. Bununla beraber, ABO uyumsuz hematopoietik kök hücre nakli ve zehirlenme gibi endikasyonlarda total plazma hacminin 2 katı kadar değişimle daha etkili sonuçlar alındığı bildirilmiştir¹²⁸. Tablo 7’de, değiştirilen plazma hacmine göre uzaklaştırılması beklenen plazmanın oranı verilmiştir.

Tablo 7: TPD’de teorik etkinlik

Değiştirilen plazma hacmi	Uzaklaştırılan orijinal plazma (%)
0,5	40
1	62
1,5	78

Tablodan da anlaşılacağı gibi, plazma hacminin 1-1,5 katı kadar değişim planlanması durumunda, anormal plazmanın önemli bir kısmını uzaklaştırmak mümkün olacaktır. Ancak, 1,5 ile 2 kat plazma değiştirme arasında çok anlamlı bir etkinlik farkı olmayacağı gibi, agresif işlemler hastanın plazma proteinlerinde önemli düşüşlere yol açacaktır. Özellikle, replasman sıvısı olarak %4-5 albümin solüsyonunun tek başına kullanıldığı işlemlerden sonra, başta fibrinojen olmak üzere, pıhtılaşma faktörlerinde, immünglobulin ve kompleman proteinleri gibi kritik laboratuvar bulgularında ciddi azalmalar izlenebilir (Tablo 8)¹²⁹.

Tablo 8: Bir plazma hacmi TPD sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler*

Bileşen	Bazal Değerden % Azalma	48 Saat Toparlanma Yüzdesi	Sonra
Pıhtılaşma Faktörleri	25-50	60-100	
Fibrinojen	63	65	
İmmünglobulinler	63	45	
Paraproteinler	30-60	Değişken	
Karaciğer enzimleri	55-60	100	
Bilirubin	45	100	
C3	63	60-100	
Trombositler	25-30	75-100	
* Replasman sıvısı olarak %4-5'lik albümin solüsyonu kullanıldığında.			

Birçok klinik uygulamada plazma değişiminin terapötik etkinliği, hedef molekülün uzaklaştırılma oranı ile paralellik gösterir. Bu hedef moleküller, TPD işlemlerinin yoğunluğunu (plazma hacminin kaç katının değiştirileceğini) ve sıklığını belirlemede gösterge olarak kullanılabilir. Örneğin, hedef molekülün bir anormal immünglobulin olduğunu düşünelim. İmmünglobulin G (IgG)'nin sadece %45'i intravasküler kompartımanda yer alır ve böylece, 1,25 TPH kadar bir değişim vücuttaki toplam IgG'nin sadece %32 kadarını uzaklaştırır. IgG'nin, intravasküler ve ekstravasküler aralık arasında yeniden dengeye

kavuşması yaklaşık 24 saat alabilir. Şiddetli myastenia gravis olgularında gösterildiği gibi, total IgG'nin yaklaşık %85'ini uzaklaştırabilmek için, hastanın plazma hacminin 1,25 katının değiştirildiği toplam 5 işlemin gūnaşırı olarak yapılması gerekir¹²⁹.

TPD işlemlerinde önerilen yoğunluk ve sıklık, öncelikle hastanın plazma hacmine, hedef molekülün intravasküler-ekstravasküler kompartımanlardaki dağılımına ve sentez hızına bağlıdır (Tablo 9)¹²⁹.

Tablo 9: TPD'de önerilen işlem yoğunluğu ve sıklığı

Hedef Bileşen	Tedavi Hacmi (mL/Kg)	Tedavi Aralığı (saat)	Sonlandırma Kriteri
Otoantikörler	40-60	24-48	4-6 siklus
İmmünkompleksler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Toksinler	40-60	24-72	Cevap alana kadar
TTP/HÜS*	40	24	Remisyona kadar
İmmünolojik ribaunt	40-60	24-48	İmmünsüpresif tedaviyi takiben 2-3 uygulama
* TTP/HÜS: Trombotik trombositopenik purpura / Hemolitik üremik sendrom			

Etkin TPD işlemleri gerçekleştirebilmek için, her işlemde hastanın plazma hacminin 1-1,5 katı kadar değişim yapılması gerektiğinden, hipotansiyon ve periferik ödemi önlemek için, atılan plazmanın yerine kolloid içerikli bir sıvının verilmesi gereklidir¹³⁰.

*Taze donmuş plazma (TDP):*Plazma değişimi işlemlerinde, hastaya ait patolojik plazmanın yerine, aynı miktarda taze donmuş plazmanın verilmesi olasılıkla en fizyolojik formüldür. Bununla beraber, TDP kullanımı, önemli risklerinden dolayı sadece belirli endikasyonlarla sınırlandırılmıştır. TDP'ye bağlı en önemli komplikasyonlar; viral bulaş riski, şiddetli alerjik reaksiyonlar, sitrat ilişkili yan etkiler ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI) olarak sayılabilir¹³⁰.

Tüm risklerine rağmen, TDP'nin replasman sıvısı olarak kullanılması bazı hastalıklarda özellikle önerilmektedir. Bu hastalıkların başında TTP ve koagülasyon bozukluğunun eşlik ettiği ciddi karaciğer yetmezliği gelmektedir^{12,127}. Kanama diyatezi olan, örneğin pulmoner hemoraji ile seyreden Goodpasture's sendromu, ağır trombositopeni varlığında posttransfüzyon purpura ve benzeri olgularda da TDP replasman solüsyonu olarak kullanılabilir¹³⁰.

TDP ile yapılan plazma değişimine yanıt vermeyen dirençli TTP hastalarında, reaplasman solüsyonu olarak kriyopresipitatı uzaklaştırılmış plazmanın (kriyopsüpernatant plazma) yararlı olabileceği ileri sürölmüş, ancak yapılan kontrollü çalışmalarda taze donmuş plazmaya üstünlüğü gösterilememiştir¹²⁹.

2.3.7. Terapötik Aferez Endikasyonları

Terapötik aferez endikasyon kategorileri ve terapötik aferez ile tedavi edilebilen hastalıklar Amerikan Aferez Cemiyeti-The American Society For Apheresis tarafından hazırlanan ve 2016 yılında güncellenen bir rehberde tanımlanmıştır⁸⁰. Bu kılavuza göre terapötik aferez ile tedavi edilebilen hastalıklar dört ana kategoride toplanmıştır:

Kategori I: Aferezin birinci basamak tedavi olarak kabul edildiği bozukluklar, birincil bağımsız tedavi olarak veya diğer tedavi yöntemleri ile bağlantılı olarak.

Kategori II: Aferezin ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği bozukluklar, ya tek başına tedavi olarak ya da diğer tedavi yöntemleriyle bağlantılı olarak kabul edilir.

Kategori III: Aferez tedavisinin optimum rolü belirlenmemiştir. Karar verme kişiselleştirilmelidir.

Kategori IV: Yayınlanmış kanıtların aferezin etkisiz veya zararlı olduğunu gösterdiği veya önerdiği bozukluklar. Bu durumlarda aferez tedavisi yapılırsa etik kurul onayı istenebilir.

Beşinci ve Altıncı Basımlarda, ASFA kategorilerinin klinik değerini geliştirmek amacıyla terapötik aferez için tavsiye notları vermek üzere derecelendirme (GRADE) sistemi kullanıldı ve bu yedinci baskıda da sürdüröldü⁸⁰. Guyatt ve ark. Tarafından türetilen ve benimsenen derecelendirme (grade) ilkeleri şu şekildedir⁸⁰:

Grade IA: Kuvvetli öneri ve yüksek düzeyde kanıtlanmış, çoğu durumda çoğu hasta için ön şart olmadan uygulanabilir.

Grade IB: Kuvvetli öneri ve orta düzeyde kanıt, çoğu durumda çoğu hasta için ön şart olmadan uygulanabilir.

Grade IC: Kuvvetli öneri, düşük ya da çok düzeyde kanıt, kuvvetle önerilmesine rağmen yüksek kalitede kanıtlar olduğu zaman durum değişebilir.

Grade 2A: Zayıf öneri ve yüksek derecede kanıt düzeyi, en iyi eylem hastalardaki koşullara veya sosyal değerlere bağlı olarak değişebilir.

Grade 2B: Zayıf öneri ve orta düzey kanıt, en iyi eylem hastalardaki koşullara veya sosyal değerlere bağlı olarak değişebilir.

Grade 2C: Zayıf öneri ve düşük veya çok düşük kanıt düzeyi, diğer alternatifler eşit derecede makul olabilir.

Yayınlanan son ASFA kılavuzuna göre TTP’de önerilen terapötik aferez modalitesi terapötik plazma değişimi olup TTP, kategori I ve grade IA ile ilişkilendirilmiştir. Amyotrofik lateral skleroz, inklüzyon cisimciği miyoziti, POEMS sendromu, romatoid artrit ve şizofreni kategori IV hastalıklar grubunda nitelendirilmiştir⁸⁰.

Terapötik Aferez için yeni tanı bir hastayı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken genel konular tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10 : Terapötik Aferez için yeni tanı bir hastayı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken genel konular⁸⁰.

1.Gerekçe	Mevcut/varsayılan teşhis ve mevcut hastalık öyküsüne dayanarak tartışma, prosedürün gerekçesini, yayınlanan çalışmaların sonuçlarının özetini ve prosedürden hastaya özgü riskleri içerebilir.
2.Etki	Terapötik aferezin komorbidite ve ilaçlara (ve tersi) etkisi düşünülmelidir.
3.Teknik konular	Antikoagülan, replasman solüsyonu, vasküler erişim ve işlenen tam kanın hacmi (örneğin, değiştirilen plazma hacimlerinin sayısı) gibi terapötik aferezin teknik yönleri ele alınmalıdır.
4.Terapötik plan	Terapötik aferez işlemlerinin toplam sayısı ve / veya sıklığı ele alınmalıdır.
5.Klinik ve laboratuvar parametreler	Tedavinin etkinliğini izlemek için klinik ve / veya laboratuvar parametreleri belirlenmelidir.Terapötik aferezin kesilmesine yönelik kriterler uygun olduğunda tartışılmalıdır.
6.Zamanlamave lokasyon	Terapötik aferezin başlatılmasının kabul edilebilir zamanlaması, klinik düşüncelere (örn., Tıbbi acil, acil ve rutin) dayalı olarak

	düşünülmelidir. Terapötik aferezin gerçekleşeceği yer de ele alınmalıdır (örn. Yoğun bakım ünitesi, tıbbi kelime, ameliyathane ve ayakta tedavi ayarı). Klinik şartlara ve aciliyet düzeyine uygun zamanlama sağlanamazsa, hastanın klinik durumuna göre farklı bir tesise transfer düşünülmelidir.
--	---

2.3.8.Terapötik Aferez Komplikasyonları

Terapötik aferezde, hastaya ait kan, pıhtılaşmayı engellemek için bir antikoagülanla karıştırılarak uygun bir venöz yoldan vücut dışına alınmakta, çeşitli manipülasyonlardan sonra geri verilmektedir. Dolayısıyla bu işlemler sırasında;

- Tercih edilen venöz yol ile ilgili problemler,
- Kullanılan antikoagülan solüsyona veya replasman sıvısına bağlı önemli fizyolojik değişiklikler,
- Plazma veya hücresel elemanların uzaklaştırılması sonucunda oluşabilecek hemodinamik değişiklikler,
- Hücre ayrıştırıcı cihazın arızalanması ya da tek kullanımlık sette üretim hatası nedeniyle gözlenebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır¹²⁹.

WAA'nın 7 ülkeden ve 15 merkezden topladığı verilerin analizinde, toplam yan etki sıklığı %5,7 olarak bildirilmiş, bunların sadece %0,5'nin işlem iptaline neden olabilen şiddetli reaksiyonlar olduğu rapor edilmiştir¹³¹. Malchesky ve ark., 1133 hastada gerçekleştirilen 6501 işleme ait verileri uluslar arası aferez veritabanı aracılığıyla derledi ve bu verilerin analizinde, toplam komplikasyon oranını %12,7, şiddetli yan etkilerin sıklığını ise %0,4 olarak bildirdi¹³². İlhan ve ark.'nın ülkemizdeki aferez merkezlerinden derledikleri verilerle yaptıkları bir çalışmada, periferik kök hücre aferezinde hasta/donör ilişkili reaksiyon sıklığı %15, damar yolu ile ilgili komplikasyonların oranı %10 olarak bildirilmiştir¹³³.

Terapötik aferez uygulamaları ile ilişkili mortalite oranı 3/10.000 işlem olarak bildirilmiştir¹³⁴.

Terapötik aferez uygulamalarıyla ilişkili olabilecek komplikasyonlar; 1. Hastada gelişen yan etkiler, 2. Damar yolu ilişkili reaksiyonlar, 3. Teknik problemler olarak 3 ana grupta irdelenebilir¹²⁹.

A. Hasta ilişkili yan etkiler

1. **Hipovolemi** (diaforez, taşikardi, hipotansiyon)
2. **Vazovagal reaksiyonlar** (huzursuzluk, yorgunluk, baş dönmesi, ciltte solukluk/soğukluk, diaforez, bradikardi, hipotansiyon, bulantı/kusma, senkop)
3. **Sitrat Toksisitesi** (ağızda tat değişikliği, parestezi, vücutta yaygın uyuşukluk/karıncaalanma, göğüste sıkışma hissi, bulantı/kusma, kas krampları, tremor)
4. **Alerjik reaksiyonlar** (TDP, HES, etilen oksit, ilaçlar)
5. **Replasman solüsyonlarına bağlı reaksiyonlar**
 - a) Ateş
 - b) Koagülopati
 - c) Plazma proteinlerinde azalma
 - d) Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu
 - e) Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)
 - f) Diğer transfüzyon reaksiyonları

B. Damar yolu ilişkili komplikasyonlar

1. Periferik ven

- a) Yetersiz kan akımı
- b) Hematom
- c) Sinir hasarı
- d) Venospazm
- e) Tromboflebit

2. Santral venöz kateter

- a) Pnömotoraks/hemotoraks
- b) Arter yaralanması
- c) Hematom
- d) Enfeksiyon/sepsis
- e) Tıkanıklık/tromboz
- f) Resirkülasyon

C. Teknik problemler

1. Mekanik hemoliz
2. Hava embolisi
3. Üretim hatalı set

4. Elektrik kesintisi (kesintisiz güç kaynağı yoksa)
5. Aferez cihazının bozulması

Aferez işlemlerinde gözlenebilecek yan etkiler, şiddetine göre 4 alt başlıkta sınıflandırılır (Tablo 11).

Tablo 11: Aferez komplikasyonlarında şiddetin değerlendirilmesi¹²⁹.

Şiddeti	Müdahale şekli
1. Derece (Hafif)	Tıbbi müdahale gerektirmez.
2. Derece (Orta)	Aferez işleminde aksamaya neden olabilir ve medikal müdahale gerekebilir. İşlem tamamlanır.
3. Derece (Şiddetli)	Acil ve ciddi tıbbi müdahale gerektirir. Aferez işleminin sonlanmasına ve hastanın durumunda kritik değişikliklere neden olur.
4. Derece (Fatal)	Aferez işlemi sırasında veya 24 saat içerisinde, aferez uygulaması ile ilişkili ölümle sonuçlanır.

Aferez işlemlerinde komplikasyon sıklığının azaltılabilmesi için, bazı noktalara özellikle dikkat etmek gereklidir. Öncelikle, bu işlemlerin “**hasta**” bireylere uygulandığı unutulmamalı, işlemler, hastanın klinik durumu ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. İşlemin yapılacağı ortamda, sıcaklık, nem ve ışık açısından optimum koşullar sağlanmalıdır. Aferez işlemleri, bu uygulamaları ve ilişkili riskleri bilen bir hekim gözetiminde, eğitilmiş ve deneyimli kullanıcılar tarafından gerçekleştirilmelidir. Kullanılan tüm cihaz ve ekipmanın bakım ve kalibrasyonları, üretici firmanın önerileri doğrultusunda, düzenli aralıklarla yapılmalı/yaptırılmalıdır (Tablo 12).

Tablo 12: Komplikasyon riskini azaltmada önemli faktörler¹²⁹

İşlemin planlanması	• Hastanın eksiksiz öyküsü ve donörün doğru sorgulanması/seçimi • Uygun damar yolunun seçimi • Hastanın/donörün kullanmakta olduğu ilaçlar • Alerjik reaksiyon öyküsü • Klinik hekim/hemşireleri ile hasta ve hasta yakınlarının aferez uygulamaları hakkında bilgilendirilmesi
Aferez ekibi	• Olası komplikasyonlar hakkında yeterli ve güncel bilgi • Düzenli cihaz ve ekipman kullanımı • Düzenli hizmet içi eğitim • Kardiyopulmoner resüsitasyon eğitimi • Hasta/donörün işlem boyunca yakın takibi • Güler yüzlü, rahatlatıcı, soğukkanlı yaklaşım
Ortam koşulları	• Acil müdahale için gerekli ilaç ve ekipman • Yeterli genişlikte alan • Uygun sıcaklık, yeterli ışık • Müzik veya televizyon
Aferez cihaz ve ekipmanları	• Cihazların periyodik bakımı • Cihazların işleme özgü ayarlamaları (kalibrasyonlar)

2.4.Trombotik Trombositopenik Purpura ve Terapötik Plazmaferez

Plazma replasmanı ile yapılan TPD'nin, hastaların klinik sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirdiği görüldü. Bir hipoteze göre, TPD'nin ADAMTS 13 proteaz aktivitesini değiştirirken anti-ADAMTS13 otoantikoru ortadan kaldırması ile ilişkili olduğu görüldü. Bununla birlikte, klinik seyir her zaman plazma ADAMTS13 aktivitesi veya ADAMTS13 inhibitör seviyeleri ile korele değildir. Tıbbi olarak gerekli olduğunda eritrosit süspansiyonu işlem sırasında verilebilir. Alerjik reaksiyonlar ve sitrat reaksiyonları, gereken büyük plazma hacmi nedeniyle daha sık görülür. antikoagülan olarak sitrat olduğundan, özellikle orta ila şiddetli trombositopeni olan hastalarda sitrat reaksiyonlarını en aza indirmek için ACD-A (Asit Sitrat Dekstroz-Formül A) daha yüksek oranda kullanılabilir. Fibrinojen seviyeleri, kriyopresipitattan fakir plazma replasmanı ile yapılan seri haldeki plazma değişimlerinden dolayı tedricen azalabilir. Yakın zaman önce yapılan bir çalışma, kriyopresipitattan zengin plazmanın replasman olarak kullanılmasının, daha sık akut alevlenmelerle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Plazma proteinlerine şiddetli alerjik reaksiyonları olan hastalarda, % 5 albumin, başlangıç replasmansolüsyonu olarak kullanılabilir. Solvent deterjan ile tedavi edilen plazma ciddi alerjik reaksiyonları olan hastalar için kullanılabilir. Ek olarak, % 50 albumin ve % 50 plazmanın kombine kullanımının, % 100 plazmanın değiştirilmesine kıyasla benzer tedavi etkinliğine yol açtığı bildirilmiştir. Plazma replasmanı veya infüzyonu olmaksızın tek başına albumin replasmanının etkili olmadığı gösterilmiştir. TPD genel olarak trombosit sayısı > 150 000 olana ve LDH arka arkaya 2-3 gün normal seviyelerde olana kadar günlük olarak gerçekleştirilir. TPD'nin daha uzun süre taperlenmesinin rolü prospektif olarak incelenmemiştir, ancak sıklıkla kullanılmaktadır. TTP'nin diğer klinik özelliklerinin yokluğunda, tek başına periferik yaymada şistositlerin kalıcılığı, tedavinin kesilmesini engellemez⁸⁰.

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, Ocak 2009 ile Ocak 2017 tarihleri arasında TTP tanısı alan ve hastanemiz Hemaferaz, Kök Hücre ve Kriyoprezervasyon Ünitesi'nce Terapötik Plazmaferaz işlemleri uygulanan toplam 47 hastaya ait veriler geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bu amaçla; çalışmaya dâhil edilen hastalara ait hasta dosyaları, Hemaferaz Ünitesi'ndeki Aferez işlem kayıtları ve hastane otomasyon verileri detaylı olarak irdelenmiş ve oluşturulan bir excel veri setine aktarılmıştır.

Hastaların 5 tanı kriterinde en az ikisi karşılması; bu ikisinin en az mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni olması ile periferik yaymada fragmente eritrositler görülerek TTP tanısı kondu. Tüm hastalarda mikroanjiyopatik hemolitik anemi bulguları olması ve diğer hemolitik anemileri, klinik ve biyokimyasal parametrelerle ekarte edildikten sonra vakalar alındı. Periferik yayma bulguları ile tanı desteklendi. İmmün hemolitik anemi açısından tüm hastalara Direkt Coombs tetkiki yapıldı. Trombositopeni yapan diğer hastalıklar dışlandı. Tüm hastalardan anti nükleer antikor (ANA) ve anti çift sarmal DNA (anti DNA) gönderildi. Hastaların özgeçmişi (romatolojik hastalıklar, maligniteler, ilaç kullanımı, ishal, ateş, şuur bozuklukları ve sistemik hastalıkları) sorgulanıp kaydedildi. Ateş, ilaç kullanımı ve ishal gibi yakın dönem sorunları özellikle kaydedildi. Tüm hastaların kortikosteroid kullanımı ve işlem öncesinde ve sonrasında plazma, eritrosit ve trombosit süspansiyonu replasmanları kaydedildi. Hastalara, işlem öncesi tam fiziki muayene yapıldı. Çalışmaya alınan hastalardan, tanı anında; Tam kan sayımı (CBC), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı), periferik yayma (hematolog tarafından), Direkt Coombs, PTZ (Protrombin zamanı), INR (Uluslararası Normalleştirme Oranı), aPTT (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı), fibrinojen, ferritin, CRP (C-Reaktif Protein), BUN (Kan Üre Azotu), Cr (Kreatinin), AST (Aspartat Amino Transferaz), ALT (Alanin Amino Transferaz), Albümin, Total Protein, LDH (Laktik Dehidrogenaz), direk ve indirek bilirubin, total ve iyonize kalsiyum düzeyleri çalışıldı. Her Plazmaferaz (TPD) işleminden önce ve sonra; tam kan sayımı, PTZ, INR, aPTT, Fibrinojen, BUN, Kreatin, Albümin, Total Protein, LDH, total ve iyonize kalsiyum parametrelerine bakıldı. İşlemlerden önce, hastalara veya şuuru kapalı ise birinci derece yakınlarına, işlemle ilgili bilgi verildi ve yazılı onam formu (Terapötik Plazma Değişimi Bilgi/Onam Formu) alındı.

Hasta dosyalarından; hastaların tanı tarihi, ateş, şuur durumu, nörolojik bulguları, döküntü ve periferik yayma bulguları, eşlik eden/alta yatan hastalıklar, steroid ve immünsüpresif kullanımı, TDP replasmanı, eritrosit replasmanı, trombosit replasmanı, hastanede yatış süresi ve eksitus tarihi gibi veriler elde edilmiştir.

Hastane otomasyon sisteminden; hastanın yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri, direkt coombs, ANA, Anti-dsDNA, tam kan sayımı, LDH, BUN, Kreatinin gibi laboratuvar parametrelerine ulaşılmıştır.

Aferez işlem kayıt dosyalarından elde ettiğimiz veriler şunlardır: Hastalara uygulanan toplam plazmaferez kür ve seans sayısı, hastaların toplam kan ve plazma hacimleri, aferez işlemlerinde kullanılan replasman solüsyonunun türü ve miktarı, işlenen kan ve plazma hacimleri, kullanılan antikoagülan türü ve miktarı, işlemlerde kullanılan damar yolu, işlem süresi, tam kan akış hızı, asit sitrat dekstrozu-formül A (ACD-A) infüzyon hızı, sıvı dengesi, işlem sırasında hastaya yapılan kan transfüzyonu bilgisi, premedikasyon ve kalsiyum replasmanı, ayrıca işlem sırasında hastalarda gözlenen aferez ilişkili yan etkilerin varlığı ile bazı laboratuvar parametrelerinin aferez öncesi ve sonrası değerleri.

Hastaların laboratuvar testlerinin çalışılmasında kullanılan cihazlar ve uygulanan teknikler Tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 13: Hematolojik/Biyokimyasal/İmmünolojik Analizler

Test / Parametre	Cihaz	Yöntem
Tam kan sayımı	Bechman Coulter	Coulter method yöntemi
Direkt Coombs	Jel Test	Jel santrifikasyon yöntemi
Anti-Nükleer Antikor (ANA)	İmmünoloji Laboratuvarı	immün florosein
Anti Çift Sarmal DNA (Anti-dsDNA)	İmmünoloji Laboratuvarı	immün florosein
Total Protein	Roche Modüler DPP	Biünet yöntemi
Albümin	Roche Modüler DPP	BCG yöntemi
LDH	Roche Modüler DPP	PtoL Phosphate yöntemi
Kan Üre Azotu (BUN)	Roche Modüler DPP	Üreaz kolorimetrik yöntem

Kreatinin	Roche Modüler DPP	Kinetik Jaffe kolorimetrik yöntem
Ürik Asit	Roche Modüler DPP	Ent Point Üricase yöntemi
AST (SGOT)	Roche Modüler DPP	Enzimatikkolorimetrik yöntem
ALT (SGPT)	Roche Modüler DPP	Enzimatikkolorimetrik yöntem
Total Bilirubin	Roche Modüler DPP	Kolorimetrik Test (Diazo yöntemi)
Direkt Bilirubin	Roche Modüler DPP	Kolorimetrik Test (Diazo yöntemi)
Total Kalsiyum	Roche Modüler DPP	Cresolphthalein Complexane yöntemi
İyonize Kalsiyum	Roche Modüler DPP	ISE (ion selective electrode)
Fibrinojen	Dade Behring koagülometrisi	Clauss yöntemi
PTZ	AMAX 200	Microagulation yöntemi
INR		Calculation (Hasta PTZ/normal ortalama PTZ)
aPTT	AMAX 200	Analyzer method yöntemi

Terapötik Plazmaferez İşlemi

Tüm Plazmaferez uygulamaları, Ç.Ü.T.F. Balcalı Hastanesi Hemaferaz, Kök Hücre ve Kriyoprezervasyon Ünitesi tarafından gerçekleştirildi. Her işlemde önce, ilgili kliniğin hekiminden, işleme özgü “Terapötik Aferez Talep Formu”nu doldurması talep edildi (Ek-2). Hastaların toplam kan hacmi, toplam plazma hacmi, değiştirilecek plazma miktarı ve kullanılacak taze donmuş plazma ünite sayısı, bu formdaki bilgiler doğrultusunda hesaplandı.

Ek olarak, hasta ve hasta yakınları Plazmaferez işlemi ve olası riskleri konusunda detaylı olarak bilgilendirildi. Ardından hastalardan “Terapötik Aferez İşlemi Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalaması talep edildi. Sadece işlem için yazılı onam veren hastalar işlemlere alındı.

Mobilize olabilen hastalar Hemaferaz Ünitesi’nde, yoğun bakımlarda takip edilen hastalar ilgili klinikte işleme alındı. Plazmaferez uygulamaları, sürekli akım tekniğiyle çalışan Cobe Spectra veya Spectra OPTIA (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA) hücre ayrıştırma cihazları ile gerçekleştirildi. Antikoagülan olarak, Asit Sitrat Dekstroz-Formül A (ACD-A) kullanıldı. İşlemlerde, replasman solüsyonu olarak taze donmuş plazma (TDP) kullanıldı. Aferez işlemi için, hastaların periferik venleri kontrol edildi; uygun olanlarda 16-18 gauge çapında intraket/fistül kullanılarak damar yolu açıldı. Periferik venleri uygun olmayan hastalara, çift lümenli 9-12 French hemodiyaliz kateteri takıldı.

Erişkin hastalarda toplam kan hacminin hesaplanmasında, Gilcher'in "Beşler Kuralı" kullanıldı (Tablo 14).

Tablo 14: Gilcher'in "Beşler Kuralı"

Cinsiyet (Erişkin Hasta)	Yaklaşık Toplam Kan Hacmi (mL/Kg)			
15 yaş ve üzeri	Şişman	Zayıf	Normal	Kaslı
Erkek	60	65	70	75
Kadın	55	60	65	70

Hastaların toplam plazma hacmi (TPH); Toplam Kan Hacmi x 1-% Hematokrit formülüyle belirlendi.

İşlemlerde genel olarak hastaların TPH'nin 1 (bir) katı kadar değişim yapıldı. Üç gün üst üste işleme alınan ve laboratuvar ya da klinik yanıtı olmayan hastalar dirençli kabul edilerek devam eden seanslarda hastanın TPH'nin 1,5 katı kadar değişim gerçekleştirildi.

İşlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından, tüm hastalar işlemi gerçekleştiren aferez görevlisi ve klinik doktoru tarafından yakın takibe alındı. Hastalar monitörize edilerek işlem boyunca ateş, kan basıncı, nabız ve solunum sayısı takibi yapıldı. İşlem sırasında hastalarda gözlenen tüm yan etkiler (parestezi, hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, üşüme-titrete, ateş, karın ağrısı, ürtiker, baş ağrısı, çarpıntı, anksiyete, flushing, dispne, anafilaksi), vasküler giriş problemleri ve teknik problemler işlem kayıt formlarına kaydedildi.

Taze donmuş plazma içerisindeki sitrata bağlı olarak gelişebilecek hipokalsemik reaksiyonları önlemek amacıyla, tüm hastalara, kalsiyum düzeylerine ve kullanılan TDP miktarına göre, intravenöz olarak ve yavaş infüzyon şeklinde %10'luk kalsiyum glukonat verildi.

İşlemler günlük olarak planlandı. Hastalara yapılacak toplam işlem sayısı, hastaların klinik ve laboratuvar yanıtına göre belirlendi. Bu amaçla, tam kan sayımı, LDH, bilirubin düzeyleri, periferik yayma bulguları işlemlerden sonra takip edildi. Ek olarak, hastaların şuur durumu, ateşi, nörolojik bulguları, kreatinin seviyeleri da günlük olarak değerlendirildi. Plazmaferez işlemlerinin sonlandırma kriterleri;

- Trombosit sayısının üç gün üst üste 150.000/mm³ ve üzerinde seyretmesi,
- Periferik yaymadan fragmantasyonun kaybolması,

c) LDH seviyesinin belirgin şekilde azalması olarak belirlendi. Mmkkn olmasl halinde, işlemler sonlandırıldıktan sonra en az 2-3 seans idame plazmaferez işlemi yapılarak işlemler azaltılarak sonlandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiğı kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

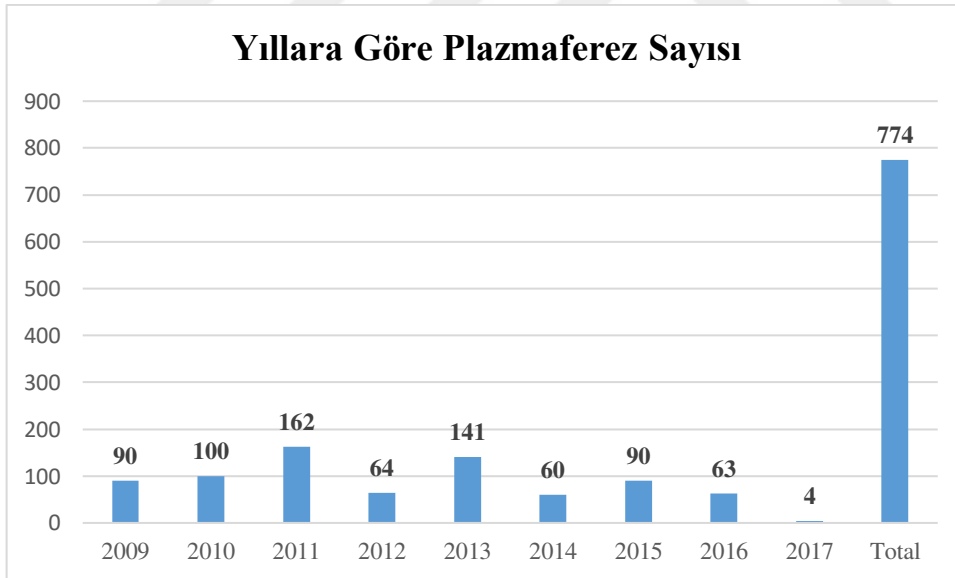
SPSS referansı : IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4.BULGULAR

Aferez İşlemi ile İlgili Bulgular

Çalışmamızda; Ocak 2009 ile Ocak 2017 arasında TTP ön tanısı nedeniyle 47 hastada uygulanan toplam 774 Terapötik Plazmaferez işleminin sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 23'ü (% 48,9) kadın ve 24'ü (% 51,1) erkek iken hastaların birinci kürlerindeki ortalama yaşı 39 (17-74) yıl olarak belirlendi. Hastaların ortalama vücut ağırlığı 74,2±12,8 Kg (50-110 Kg), ortalama boyları 170,5±8,2 (160-190) cm iken, ortalama toplam kan ve plazma hacimleri sırasıyla 4552,9±676,5 mL ve 3274,1±448,3 mL olarak saptandı.

Hastaların ortalama toplam kür ve toplam seans sayıları, sırasıyla 2,1 (1-12) ve 16,4 (2-145 seans) idi. 144 işlem (%18,6) yoğun bakım koşullarında uygulandı. İşlemlerin yıllara göre dağılımı Grafik-13'te verilmiştir.

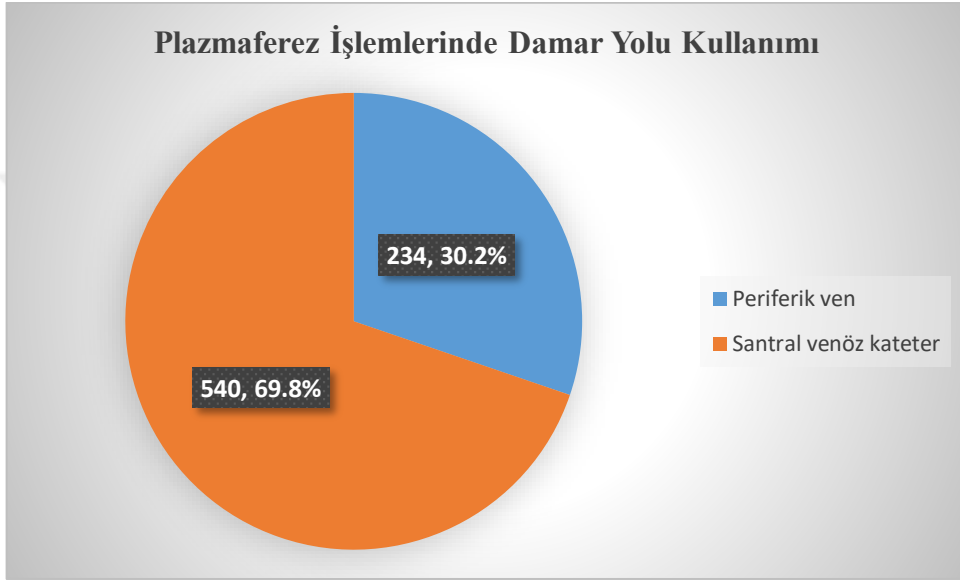


Grafik 6: Yıllara Göre Plazmaferez Sayısı

Plazmaferez işlemlerinin büyük bir bölümü (n= 532, % 68,7) Spectra Optia (Terumo BCT) aferez cihazı ile gerçekleştirildi. 764 işlemde (% 98,7) replasman solüsyonu olarak TDP kullanıldı. Ortalama replasman miktarı ve seans başına kullanılan ortalama TDP ünite sayısı sırasıyla 3468,0±612,3 mL ve 17,3±3,1 olarak tespit edildi. İşlenen ortalama kan hacmi

6900±1730 mL, ortalama tam kan akış hızı 54,8±8,0 mL/dk ve ortalama işlem süresi 131,0 dk (57-252 dk) idi. İşlemlerde ortalama sıvı dengesi % 99,7±1,2 düzeyinde korundu.

Tüm işlemlerde antikoagülasyon asit sitrat dekstroz-formül A (ACD-A) ile sağlandı; işlemlerde ortalama 525,6±100,3 mL ACD-A kullanılırken ACD-A infüzyon hızı ortalama 1,1 (0,4-1,2) mL/dk olarak belirlendi. Damar yolu olarak, 234 işlemde (% 30,2) periferik venler, kalan işlemlerde (% 69,8) geçici/tünelli santral venöz kateterler kullanıldı (Grafik 6).

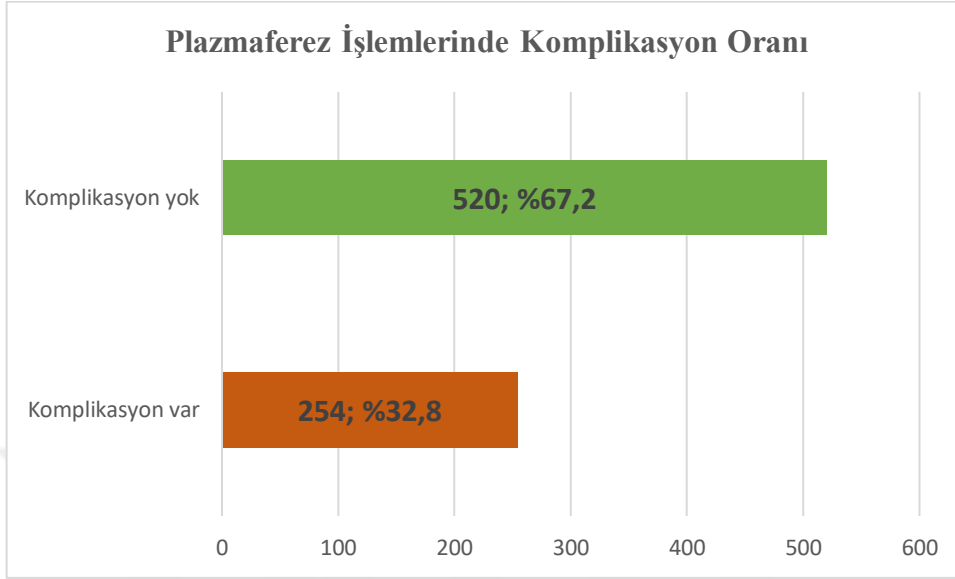


Grafik 7: Plazmaferez İşlemlerinde Damaryolu Kullanımı

Eritrosit prime (setin donör eritrositi ile ön dolumu) uygulaması 32 işlemde (% 4,1) yapıldı. Önceki işlemlerinde ciddi allerjik/anaflaktik reaksiyon öyküsü olan hastalarda yapılan toplam 351 işleme (% 45,3) premedikasyon uygulaması ile başlandı. Plazmaferez işlemleri sırasında kan bileşeni transfüzyonu oranı % 9 olarak belirlendi. İşlemlerde replasman sıvısı olarak TDP kullanıldığından, tüm işlemlerde hastalara profilaktik % 10'luk kalsiyum glukonat, intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulandı.

Plazmaferez işlemlerinin % 32,8'inde (n= 254) çeşitli yan etkiler izlendi. Yan etkilerin % 93'ü hafif ve orta şiddetli reaksiyonlar olarak rapor edildi (Grafik 7). Toplam 774 işlemin 17'si (% 2,2) ciddi komplikasyonlar nedeniyle tamamlanamadan sonlandırıldı. İşlem iptaliyle sonuçlanan üçüncü şiddet (ciddi) 17 komplikasyonun dokuz tanesi hasta ilişkili (% 1,2), dört tanesi (% 0,5) damar yolu ilişkili ve dört tanesi (% 0,5) teknik problem ilişkili sorunlar olarak saptandı. Hasta ilişkili ciddi yan etkilerin yaklaşık % 56'sı allerjik/anaflaktik reaksiyonlar

şeklinde bildirildi. Ürtiker toplam dört işlemde izlenirken, anafilaksi, hipotansiyon, abdominal kramp, şiddetli atralji ve dirençli ateş semptomları birer işlemde saptandı.



Grafik 8: Plazmaferez İşlemlerinde Komplikasyon Oranı

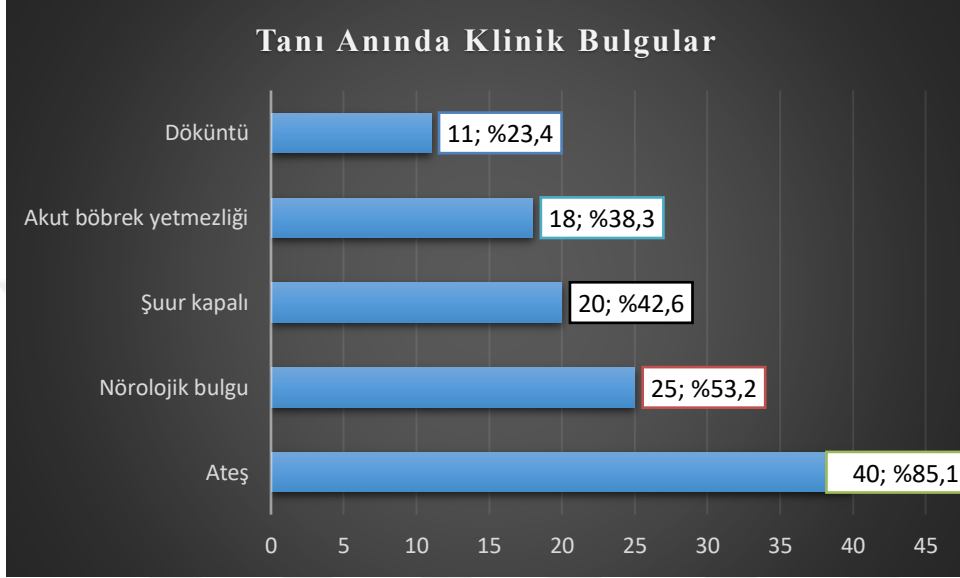
Hastalara Ait Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Primer (idiopatik) TTP olan 43 (% 91,5) hasta, sekonder nedenlere bağlı TTP olan 4 (% 8,5) hasta tespit edildi.

Hastalar TTP pentadı (ateş + nörolojik bulgu + trombositopeni + akut böbrek yetmezliği + hemolitik anemi) yönünden incelendi; sekiz hastada (% 17,0) tanı anında pentadın tüm parametreleri mevcut idi. Tanı anında hastaların 47'sinde (% 100) pentadın üçlüsü (anemi+trombositopeni+hemoliz) mevcut idi. Hastaların 11'inde ateş, nörolojik bulgu, hemolitik anemi, trombositopeni (akut böbrek yetmezliği yok) **dörtlüsü**, yedisinde hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, akut böbrek yetmezliği **dörtlüsü** (nörolojik bulgu yok), birinde hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik bulgu, akut böbrek yetmezliği **dörtlüsü** (ateş yok) mevcut idi. Hastaların 14'ünde hemolitik anemi, trombositopeni, ateş **üçlüsü** (akut böbrek yetmezliği ve nörolojik bulgu yok), ikisinde hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik bulgu **üçlüsü** (ateş ve akut böbrek yetmezliği yok), ikisinde hemolitik anemi, trombositopeni, akut böbrek yetmezliği **üçlüsü** (ateş ve nörolojik bulgu yok) mevcut idi.

Hastaların tanı anında belirlenen klinik bulguları analiz edildi; 40 hastada (% 85,1) ateş mevcut iken yedi hastada (% 14,9) ateş yok olarak saptandı. Hastaların 22'sinde (% 46,8) nörolojik bir bulgu ya da semptom (şuur sorunu, parestezi, uyuşma, güçsüzlük, his kaybı, kas gücü kaybı) saptanmazken 25 hastada (% 53,2) nörolojik bulgu ya da semptom mevcut idi.

Hastaların 20'sinde (% 42,6) tanı anında şuur kapalı iken, 27 (% 57,4) hastanın tanı anında şuuru açık idi. Tanı anında 18 hastada (% 38,3) akut böbrek yetmezliği mevcut iken 29 hastada (% 61,7) akut böbrek yetmezliği saptanmadı. Hastaların 47'sinde (% 100) anemi, trombositopeni ve periferik yaymada fragmantasyon/şistosit mevcut idi. Hastaların 11'inde (% 23,4) cilt bulgusu (peteşi, purpura, ekimoz) saptanırken 36'sında (% 76,6) cilt bulgusuna rastlanılmadı (Grafik 8).



Grafik 9: Tanı Anında Klinik Bulgular

Hastaların tanı anındaki PLASMIC skoru dağılımı şu şekilde idi: skor puanı 5 olan dört (% 8,5) hasta, 6 olan 16 (% 34,0) hasta ve 7 olan 27 (% 57,4) hasta mevcut idi. Hastalarda immünolojik marker olarak direkt coombs, antinükleer antikor (ANA) ve anti çift sarmal DNA antikor (anti ds DNA) çalıştırıldı. Direkt coombs testi dokuz hastada (% 19,1) pozitif, 38 hastada (% 80,9) negatif olarak geldi. ANA pozitifliği dört hastada saptanırken 40 hastada (% 85,1) negatif olarak saptandı ve üç hastada ANA değerine ait veri bulunamadı. Anti ds DNA testi iki hastada pozitifken 42 hastada (% 89,4) negatif olarak geldi ve üç hastada anti ds DNA testine yönelik veri elde edilemedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar ek hastalıklar açısından analiz edildiğinde, ortaya konan ek hastalıklar şu şekilde idi: sistemik lupus eritematozus (n= 4), insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu (n= 1), psöriazis (n= 1), romatoid artrit (n= 1), kalp yetmezliği (n= 1). Bir hastanın tanı anında gebe olduğu görüldü ve hastada aynı zamanda sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı mevcut idi.

Hastaların, ilk tanı konduğu dönemde, hastaneye yattığı tarihten hastaneden ilk çıkış tarihine kadar geçen süre, ***hastanede yatış süresi*** olarak alındı ve ortalama hastanede yatış süresi yaklaşık 21 gün (4-140) olarak belirlendi.

Hastalar Ocak 2017 tarihine kadar takip edildi ve bu süre zarfı içinde eksitus olan hastalar analiz edildi. Hastaların 14'ünün (% 29,8) eksitus olduğu belirlendi. Eksitus olan hastaların 12'sinin (% 85,7) birinci kür sonunda yanıt durumu refrakter idi ve tanı ile eş zamanlı hastaneye yatışları süresinde eksitus oldukları görüldü. Eksitus olan hastalardan ikisinde birinci kür sonucunda remisyon yanıtı elde edildiği görüldü ve bu hastaların birinin yaklaşık bir buçuk yıl sonra kardiyak sorunlar nedeniyle eksitus olduğu belirlendi. Eksitus olan hastalara uygulanan son plazmaferez seansından eksitus tarihine kadar geçen sürelerin ortalaması 50,5 gün (1-547) olarak saptandı. Birinci kür yanıt durumuna göre hastaların eksitus durumu analiz edildiğinde; birinci kürde refrakter olan hastaların (n= 14) 12'sinin (% 85,7) eksitus olduğu saptanırken birinci kür sonucu remisyon olan hastaların (n= 19) ise ikisinin (% 10,5) eksitus olduğu görüldü.

Hastalara uygulanan tüm kürlerin ilk seans(işlem öncesi) laboratuvar parametreleri ortalamaları analiz edildi. Ortalama ilk seans öncesi laboratuvar parametreleri minimum ve maksimum değerleri ile birlikte sırasıyla şu şekilde belirlendi: WBC:11300/uL (1410-29600), Hb:9,8 gr/dl (5,4-16,5), Hct:% 28,5 (15,8-47,2), PLT:31500/uL (5000-204000), total bilirubin:2,5 mg/dl (0,17-15,5), direkt bilirubin: 0,85 gr/dl (0,05-12,2), LDH: 1141,5 U/L (165-11107), kreatinin: 1,3 mg/dL (0,2-5,6), BUN: 26,1 mg/dl (4,6-117), AST: 72 U/L, ALT: 81 U/L, PTZ: 14 sn, aPTT: 32 sn, INR: 1,2, albümin: 3,2 gr/dl, total protein: 5,6 gr/dl, ürik asit:7mg/dl. (Tablo-13).

Hastalara uygulanan tüm kürlerin son seans sonrası çıkış laboratuvar parametreleri analiz edildi. Ortalama son seans sonrası laboratuvar parametreleri minimum ve maksimum değerleri ile birlikte sırasıyla şu şekilde belirlendi: WBC:13700/uL (900-25200), Hb:10,1 gr/dl (7,4-13,3), Hct: % 29,7 (%20,6-40,7), PLT:182000/uL, (10000-394000), total bilirubin:0,9 mg/dl (0,2-5,5), direkt bilirubin: 0,4 mg/dl (0,008-3,8), LDH:321 U/L (154-667), BUN: 23,9 mg/dl (7,0-103,0), kreatinin:1,2 mg/dl (0,06-6,65), AST: 56 U/L, ALT: 94 U/L, PTZ: 15 sn, aPTT: 24 sn, INR: 0,9, albümin:3,1 gr/dl, total protein: 6,0 gr/dl, ürik asit :4mg/dl. (Tablo-13).

Tablo-15: Uygulanan kürlerde ilk seans giriş ve son seans çıkış parametreleri

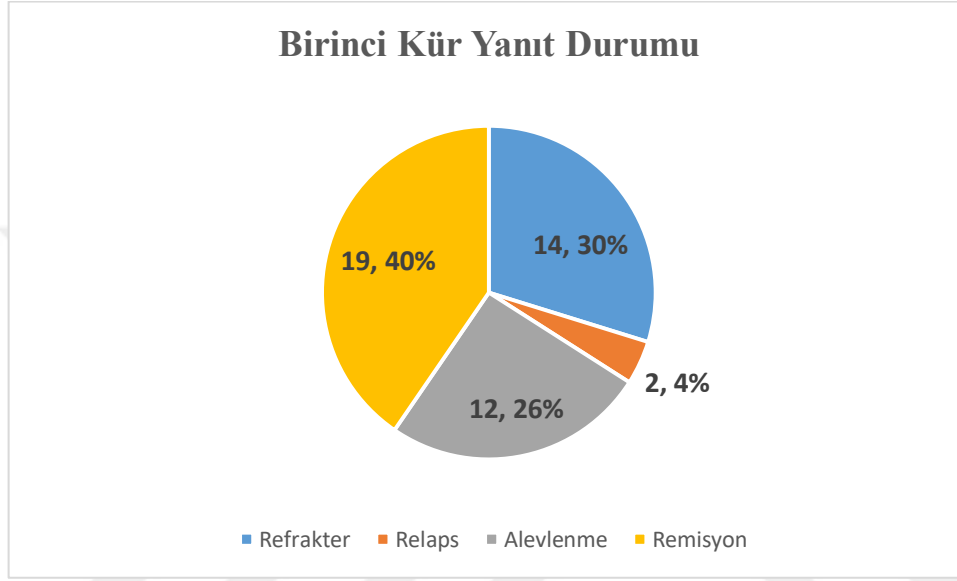
Parametre	İlk Seans Giriş	Son Seans Çıkış
WBC (µL)	11300 (1410-29600)	13700 (900-25200)
Hb (g/dL)	9,8 (5,4-16,5)	10,1 (7,4-13,3)
Hct (%)	28,5 (15,8-47,2)	29,7 (20,6-40,7)
PLT (µL)	31500 (5000-204000)	182000 (10000-394000)
T. Bilirubin (mg/dL)	2,5 (0,17-15,5)	0,9 (0,2-5,5)
D. Bilirubin (mg/dL)	0,85 (0,05-12,2)	0,4 (0,008-3,8)
LDH (U/L)	1141,5 (165-11107)	321 (154-667)
BUN (mg/dL)	26,1 (4,6-117)	23,9 (7,0-103,0)
Kreatinin (mg/dL)	1,3 (0,2-5,6)	1,2 (0,06-6,65)
Ürik Asit (mg/dL)	7,0 (2,0-12,1)	4,0 (3,0-6,1)
AST (U/L)	72 (21-202)	56 (24-97)
ALT (U/L)	81 (11-103)	94 (37-131)
PTZ (sn)	14 (10-36)	15 (12-21)
aPTT (sn)	32 (24-42)	24 (15-32)
INR	1,2 (0,9-3,1)	0,9 (0,7-2,2)
Albümin (gr/dL)	3,2 (2,4-4,3)	3,1 (1,9-5,0)
T. Protein (gr/dL)	5,6 (3,6-7,6)	6,0 (3,4-8,5)
Tüm değerler ortalama (min-max) olarak verilmiştir.		

Hastalara uygulanan ilk üç kürle ilgili veriler analiz edildi; 47 hastaya ait birinci kür analizleri, 18 hastaya ait ikinci kür analizleri (ikinci kür uygulanan hasta sayısı= 18), 9 hastaya ait üçüncü kür analizleri (üçüncü kür uygulanan hasta sayısı= 9) elde edildi. Birinci, ikinci ve üçüncü kürler için ortalama kür süreleri yaklaşık olarak sırasıyla 10 gün (2-30), 7 gün (2-26) ve 8 gün (2-26) olarak belirlendi. Birinci kür uygulanan hastalar (n= 47) için hasta başına düşen seans sayısı ortalaması 8,6 (2-29), ikinci kür uygulanan hastalar (n= 18) için seans sayısı ortalaması 5,9 (2-22), üçüncü kür uygulanan hastalar (n= 9) için ortalama seans sayısı 5,4 (2-10) olarak belirlendi.

Hastaların ilk üç kürü dikkate alınarak relaps ya da alevlenme olan hastalardaki bir sonraki kürle kadar geçen süreler analiz edildi. Birinci kür son seansından ikinci kür ilk seansına kadar geçen ortalama süre yaklaşık 73 gün (4-547), ikinci kür son seansından üçüncü kür ilk seansına kadar geçen ortalama süre yaklaşık 378 gün (4-1460), üçüncü kür son

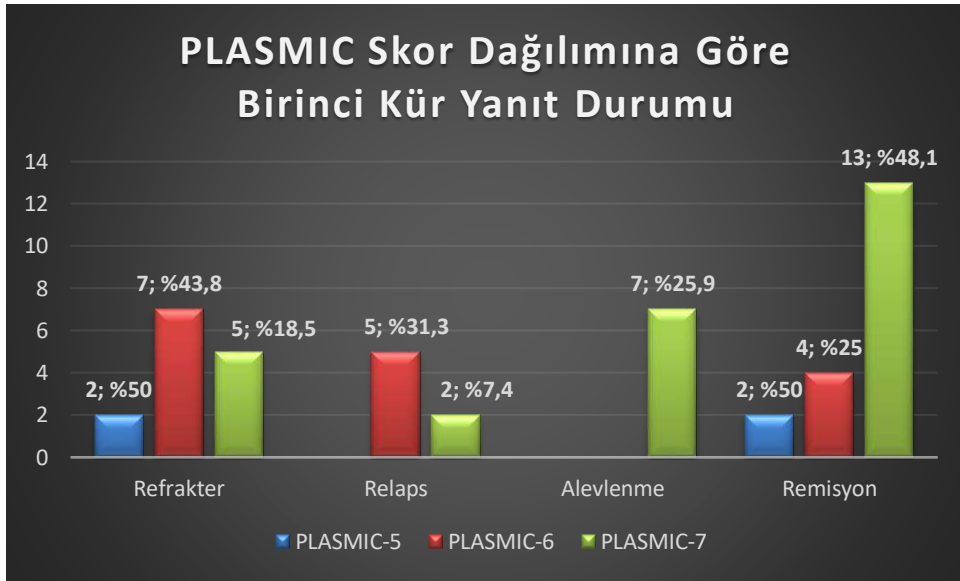
seansından dördüncü kür ilk seansına kadar geçen ortalama süre yaklaşık 60 gün (8-150) olarak belirlendi.

Hastaların sadece birinci kür sonuçları analiz edildiğinde yanıt durumu dağılımı şu şekilde idi: Yanıt durumu 14 hastada (% 29,8) refrakter, iki hastada relaps (% 4,3), 12 hastada alevlenme (% 25,5), 19 hastada (% 40,4) remisyon olarak belirlendi (Grafik-9).



Grafik-10: Birinci kür yanıt durumu

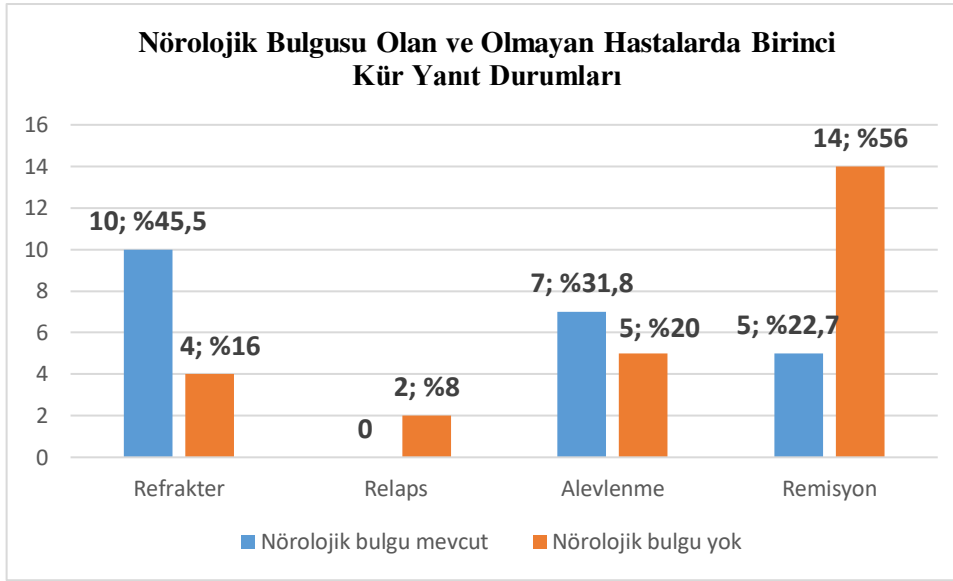
PLASMIC skor dağılımına göre birinci kür yanıt durumu analiz edildi: PLASMIC skoru '5' olan hastaların (n= 4) ikisinde(% 50) refrakter yanıt, ikisinde de (% 50,0) remisyon yanıtı elde edildi. Skor puanı '6' olan hastaların (n= 16) yedisinde refrakter yanıt (% 43,8), beşinde relaps yanıt (% 31,3) ve dördünde (% 25,0) remisyon yanıtı elde edildi. Skor puanı '7' olan hastaların (n= 27) beşinde (% 18,5) refrakter yanıt, ikisinde (% 7,4) relaps yanıt, yedisinde (% 25,9) alevlenme, 13'ünde (% 48,1) remisyon yanıtı elde edildi (Grafik-10). PLASMIC skoru dağılımına göre birinci kür sonucunda refrakter olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p= 0.051). PLASMIC skoru dağılımına göre birinci kür sonucunda remisyon olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p= 0.311).



Grafik-11: PLASMIC skor dağılımına göre birinci kür yanıt durumu

Tanı anında ateş yükseliği tespit edilen hastaların (n= 40) birinci kür yanıt durumu analiz edildiğinde 10'unda (% 25,0) refrakter yanıt, birinde (% 2,5) relaps yanıt 11'inde (% 27,5) alevlenme, 18'inde (% 45,0) remisyon yanıtı elde edildiği belirlendi. Tanı anında ateş yüksekliği olmayan hastaların (n= 7) birinci kür yanıt durumu dağılımına bakıldığında dördünde (% 57,1) refrakter yanıt, birinde (% 14,3) relaps yanıt, birinde alevlenme (% 14,3), birinde (% 14,3) remisyon yanıtı elde edildiği belirlendi. Birinci kür sonucunda refrakter olan ve olmayan hastalar tanı anındaki ateş yüksekliği olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.173$). Birinci kür sonucunda remisyon olan ve olmayan hastalar tanı anındaki ateş yüksekliği olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.215$).

Tanı anında nörolojik bulguları mevcut olan hastaların (n= 22) birinci kür yanıt durumuna bakıldığında 10'unda (% 45,5) refrakter yanıt, yedisinde (% 31,8) alevlenme, beşinde (% 22,7) remisyon yanıtı elde edildiği saptanırken relaps yanıt gözlenmediği belirlendi. Nörolojik bulgu saptanmayan hastalardaki (n= 25) birinci kür dağılımları analiz edildiğinde hastaların dördünde (% 16,0) refrakter yanıt, ikisinde (% 8,0) relaps yanıt, beşinde (% 20,0) alevlenme, 14'ünde (% 56,0) remisyon yanıtı elde edildiği belirlendi (Grafik 11). Birinci kür sonucunda refrakter olan ve olmayan hastalar nörolojik bulgu pozitif/negatifliğine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.028$). Birinci kür sonucunda remisyon olan ve olmayan hastalar nörolojik bulgu pozitifliği/negatifliğine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.020$).

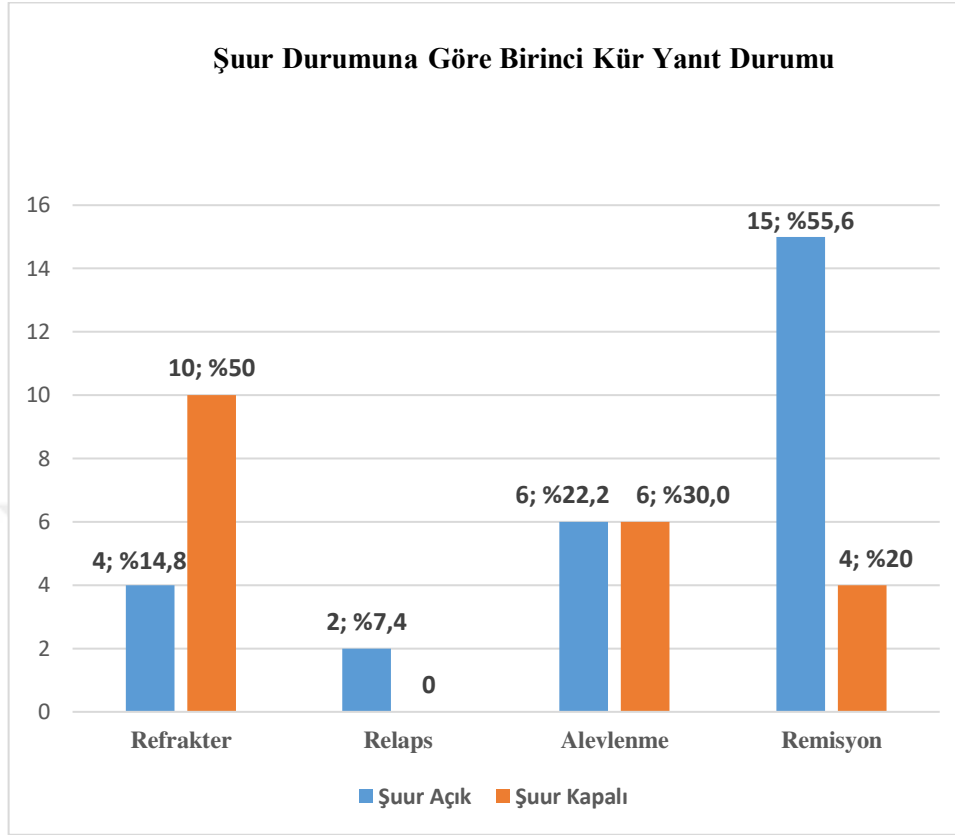


Grafik-12: Nörolojik bulgu durumuna göre birinci kür yanıt durumları

Tanı sırasında eşlik eden akut böbrek yetmezliği tablosunun olup olmamasına göre hastaların birinci kür yanıt durumları analiz edildi. Akut böbrek yetmezliği tablosu ile gelen hastaların (n= 18) dördünde (% 22,2) refrakter yanıt, birinde (% 5,6) relaps, dördünde (% 22,2) alevlenme, dokuzunda (% 50,0) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. Akut böbrek yetmezliği gelişmeyen hastalarda (n= 29) birinci kür yanıt durumu analizleri 10 (% 34,5) refrakter yanıt, bir (% 3,4) relaps yanıt, sekiz (% 27,6) alevlenme, 10 (% 34,5) remisyon yanıtı şeklinde geldi. Birinci kür sonucunda refrakter olan ve olmayan hastalar akut böbrek yetmezliği gelişip gelişmemesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.372). Birinci kür sonucunda remisyon olan ve olmayan hastalar akut böbrek yetmezliği gelişip gelişmemesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.292).

Tanı anında hastaların şuur durumu (açık/kapalı) dikkate alınarak birinci kür yanıt durumları değerlendirildi: Tanı sırasında şuuru açık olan hastaların (n= 27) birinci kür yanıt durumlarına bakıldığında dördü (% 14,8) refrakter, ikisi (% 7,4) relaps, altısı (% 22,2) alevlenme, 15'i (% 55,6) remisyon olarak belirlendi. Başvuru anında şuuru kapalı olan hastaların (n= 20) birinci kür yanıt durumları değerlendirildiğinde 10'unda (% 50,0) refrakter yanıt, altısında (% 30,0) alevlenme, dördünde (% 20,0) remisyon gözlenirken relaps yanıt gözlenmediği belirlendi (Grafik-12). Tanı anında şuur durumu açık ve kapalı olan hastalar birinci kür sonucunda refrakter yanıt olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p= 0.009). Tanı anında şuur durumu açık ve kapalı olan hastalar

birinci kür sonucunda remisyon yanıt olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.014$).



Grafik-13: Şuur durumuna göre birinci kür yanıt durumları

Tanı anında cilt bulgusu (döküntü) olan hastaların ($n= 11$) dördünde (% 36,4) refrakter yanıt, üçünde (% 27,3) remisyon yanıtı elde edilmiş olup cilt bulgusu olmayan hastaların ($n= 36$) 10'unda (% 27,8) refrakter yanıt, 16'sında (% 44,4) remisyon yanıtı elde edildi. Döküntüsü olan ve olmayan hastalar birinci kür sonucunda refrakter yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.710$). Döküntüsü olan ve olmayan hastalar birinci kür sonucunda remisyon yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.485$).

Hastaların cinsiyet dağılımlarına göre birinci kür sonuçlarının dağılımına bakıldı. Kadın hastaların sekizinde (% 34,8) refrakter yanıt, dördünde (% 17,4) alevlenme, 11'inde (% 47,8) remisyon yanıtı saptanırken erkek hastaların altısında (% 25,0) refrakter yanıt, ikisinde (% 8,3) relaps yanıt, sekizinde (% 33,3) alevlenme, sekizinde (% 33,3) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. Cinsiyet dağılımına göre birinci kürde refrakter olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.464$). Cinsiyet dağılımına göre birinci kürde remisyon olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.312$).

Hastalar yaş dağılımına göre, birinci kür sonucu refrakter olan ve refrakter olmayan şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.034$). Hastalar yaş dağılımına göre birinci kür sonucu remisyon olan ve remisyon olmayan şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.045$).

Hastalar 34 yaş ve altı ve 35 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu iki grup birinci kür sonuçlarına göre analiz edildi. 34 yaş ve altı grubundaki hastaların ($n= 21$) üçünde (% 14,3) refrakter yanıt, birinde (% 4,8) relaps yanıt, beşinde (% 23,8) alevlenme, 12'sinde (% 57,1) remisyon yanıtı elde edildiği görülürken 35 yaş ve üstü hastaların ($n= 26$) 11'inde (% 42,3) refrakter yanıt, birinde (%3,8) relaps yanıt, yedisinde (%26,9) alevlenme, yedisinde (% 26,9) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. Bu iki grup birinci kür yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p= 0.124$). Birinci kür sonucunda 34 yaş ve altı hastaların üçünde (% 14,3) refrakter yanıt elde edilirken 35 yaş ve üstü hastaların 11'inde (% 42,3) refrakter yanıt elde edilmiş olup bu iki grup birinci kür sonucunda refrakter yanıt olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.037$). Birinci kür yanıt durumuna bakıldığında 34 yaş ve altındaki hastaların 12'sinde (% 57,1) remisyon yanıtı elde edilirken 35 yaş ve üstü hastaların yedisinde (%26,9) remisyon yanıtı elde edilmiş olup bu iki grup remisyon olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.036$).

Hastalar boy dağılımına göre birinci kür sonucu refrakter olan ve refrakter olmayan şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.454$). Hastalar boy dağılımına göre birinci kür sonucu remisyon olan ve remisyon olmayan şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.280$).

Hastaların ağırlık dağılımına göre birinci kür sonuçları refrakter olan ve olmayan şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.327$). Hastaların ağırlık dağılımına göre birinci kür sonuçları remisyon olan ve olmayan şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.633$).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların birinci kür ilk seansından önce alınan kan örneğindeki ortalama laboratuvar parametreleri şu şekilde geldi: WBC: 11770/uL (1100-28700), Hb: 5,5 gr/dl (4,8-7,6), Hct: % 25 (17,6-26,2), PLT: 39000/uL (21000-52000), LDH: 5300 U/L (11200-980), BUN: 45 mg/dl (103,0-11,0), kreatinin: 2,5 mg/dl (0,8-6,5) (Tablo-13).

Birinci kür sonucu remisyon olan hastaların birinci kür ilk seansından önce alınan kan örneğindeki ortalama laboratuvar parametreleri şu şekilde geldi: WBC: 13800/uL (980-

32000), Hb: 6,1 gr/dl (4,3-7,6), Hct: % 22 (14,6-25,2), PLT: 32000/uL (13000-62000), LDH: 5200 U/L (13200-1180), BUN: 65 mg/dl (115,0-9,2), kreatinin: 3,4 mg/dl (0,7-7,6).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların birinci kür son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama laboratuvar parametreleri şu şekilde geldi: PLT: 38000/uL (6000-75000), LDH: 1590 U/L (186-7526), Hct: % 24,6 (18,2-29,2), Hb: 8,1 gr/dL (6,1-9,6), kreatinin: 1,49 mg/dl (0,14-4,6), BUN: 43 mg/dl (7,4-82,0), WBC:12600/uL (110-35500). Birinci kür sonucu remisyon olan hastaların birinci kür son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama laboratuvar parametreleri şu şekilde geldi: PLT:176000/uL (109000-307000), LDH:292 U/L (137-581), Hct: %33,1 (21,6-42,0), Hb: 10,9 gr/dl (7,3-14,4), kreatinin:1.1 mg/dl (0,52-2,05),BUN:26,5 mg/dl (8-146), WBC:13200/uL (3900-27000) (Tablo-13).

Tablo-16: Refrakter ve remisyon yanıtı olan hastalarda birinci kür giriş ve çıkış değerlerinin karşılaştırılması

Para metre	REFRAKTER (n= 14)		REMİSYON (n= 19)	
	1. Kür Giriş	1. Kür Çıkış*	1. Kür Giriş	1. Kür Çıkış*
WBC	11770	12600	13800	13200
Hb	5,5	8,1	6,1	10,9
Hct	25	24,6	22,0	33,1
PLT	39000	38000	32000	176000
LDH	5300	1590	5200	292
BUN	45	43	65	26,5
Kreatinin	2,5	1,5	3,4	1,1
* Birinci kür çıkış sonucu: İlgili hastaya uygulanan birinci kürle ait tüm seanslar tamamlandıktan sonra.				

Birinci kür sonucu **refrakter** olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama **PLT** değerleri ile **remisyon** olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama PLT değerlerine göre hastaların birinci kür refrakter ve remisyon yanıt durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p= 0.000**).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama **LDH** değerleri ile remisyon olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama LDH değerlerine göre; hastaların birinci kür refrakter ve remisyon yanıt durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p= 0.001**).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama **Hct** değerleri ile remisyon olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama Hct değerlerine göre hastaların birinci kür refrakter ve remisyon yanıt durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.004$).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama **Hb** değerleri ile remisyon olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama Hb değerlerine göre hastaların birinci kür refrakter ve remisyon yanıt durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.002$).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama **BUN** değerleri ile remisyon olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama BUN değerlerine göre hastaların birinci kür refrakter ve remisyon yanıt durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.014$).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama **kreatinin** değerleri ile remisyon olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama kreatinin değerlerine göre hastaların birinci kür refrakter ve remisyon yanıt durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.999$).

Birinci kür sonucu refrakter olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama WBC değerleri ile remisyon olan hastaların son seansından sonra alınan kan örneğindeki ortalama WBC değerlerine göre hastaların birinci kür refrakter ve remisyon yanıt durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.577$).

Uygulanan ortalama kür süresi ve ortalama seans sayısı değerleri dikkate alınarak birinci kür yanıt durumları değerlendirildi. Birinci kür sonucu **refrakter** olan hastalarda ortalama seans sayısı 8,5 (2-21) ve ortalama kür süresi 9 gün (2-21), **relaps** olan hastalarda ortalama seans sayısı 4 (4-4) ve ortalama kür süresi 5 gün (5-5), **alevlenme** olan hastalarda ortalama seans sayısı 9,3 (3-20) ve ortalama kür süresi 11 gün (3-22), **remisyon** olan hastalarda ortalama seans sayısı 8,6 (2-29) ve ortalama kür süresi 10 gün (2-30) olarak belirlendi.

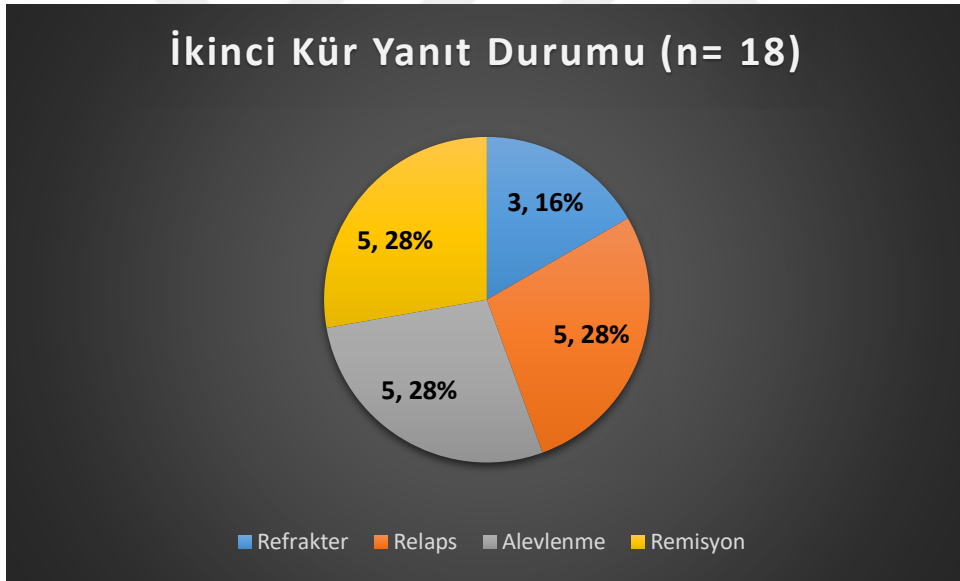
Birinci kürde uygulanan ortalama kür süresine göre birinci kür yanıt durumları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 0.714$). Birinci kürde uygulanan ortalama seans sayısına göre birinci kür yanıt durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p= 0.633$).

Birinci kürde **remisyon olan ve olmayan** hastalar, ortalama seans sayısına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.965$). Ortalama seans

sayısına göre birinci kür sonucunda **refrakter olan ve olmayan** hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p= 0.761$).

Birinci kürde ortalama seans sayısı 6 ve altında olanlar ile 7 ve üzerinde olanlar analiz edildi. Ortalama seans sayısı 6 ve altında olan hastaların ($n= 25$) yedisinde (% 28,0) refrakter yanıt, 10'unda (% 40,0) remisyon yanıt elde edilmiş olup ortalama seans sayısı 6 üzerinde olan hastaların ($n= 22$) yedisinde (% 31,8) refrakter yanıt, dokuzunda (%40,9) remisyon yanıtı elde edilmiştir. Birinci kürde ortalama seans sayısı 6 ve altında olan hastalar ile 7 ve üzerinde olan hastalar birinci kürde refrakter yanıtı olup olmamasına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.775$). Birinci kürde ortalama seans sayısı 6 ve altında olan hastalar ile 7 ve üzerinde olan hastalar birinci kürde remisyon yanıtı olup olmamasına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.949$).

On sekiz hastaya uygulanan ikinci kür yanıt durumu dağılımı analiz edildi; üç hastada (% 16,6) primer yanıtızlık (refrakter), beş hastada relaps (% 27,8), beş hastada alevlenme (% 27,8) saptanırken beş hastada remisyon (% 27,8) elde edildi.



Grafik-14: İkinci kür yanıt durumu

Uygulanan ortalama kür süresi ve ortalama seans sayısı değerleri dikkate alınarak ikinci kür yanıt durumları değerlendirildi. İkinci kür sonucu refrakter olan hastalarda ortalama seans sayısı 4,7 (3-7) ve ortalama kür süresi 5 gün (3-9), relaps olan hastalarda ortalama seans sayısı 6,8 (2-21) ve ortalama kür süresi 7 gün (2-23), alevlenme olan hastalarda ortalama seans sayısı 7,4 (2-22) ve ortalama kür süresi 8 gün (2-26), remisyon olan hastalarda ortalama seans sayısı 4,2 (3-6) ve ortalama kür süresi 5 gün (3-8) olarak belirlendi. İkinci kürde uygulanan ortalama kür süresine göre ikinci kür yanıt durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p= 0.959$). İkinci kürde uygulanan ortalama seans

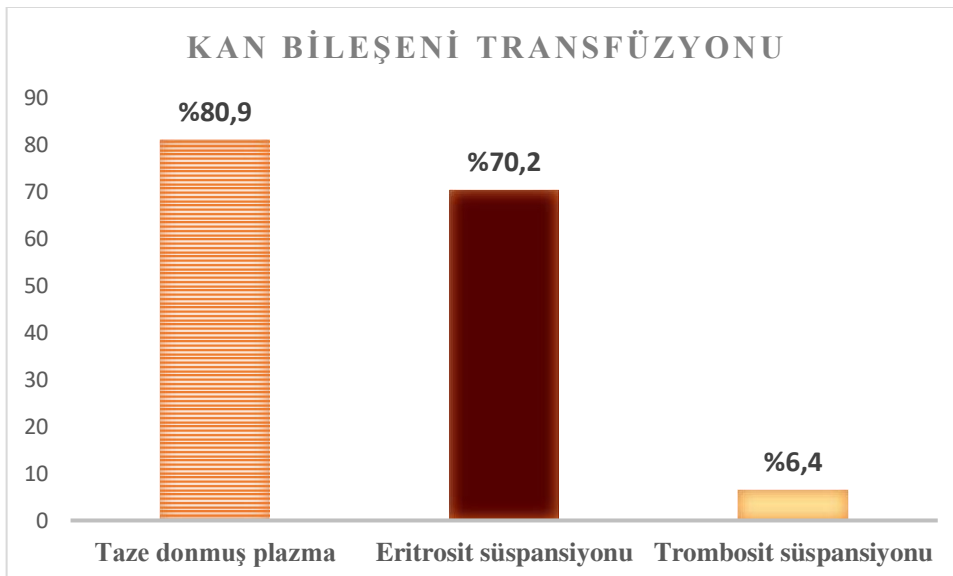
sayısına göre ikinci kür yanıt durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p= 0.935$).

Üçüncü kür uygulanan hastaların ($n= 9$) üçüncü kür yanıt durumları incelendi: Üç hastada (% 33,3) relaps, üç hastada (% 33,3) alevlenme, üç hastada (% 33,3) remisyon saptanırken refrakter yanıt bu kürde gözlenmedi.

Uygulanan ortalama kür süresi ve ortalama seans sayısı değerleri dikkate alınarak üçüncü kür yanıt durumları değerlendirildi. Üçüncü kür sonucu relaps olan hastalarda ortalama seans sayısı 7 (5-9) ve ortalama kür süresi 9 gün (6-15), alevlenme olan hastalarda ortalama seans sayısı 4,3 (3-5) ve ortalama kür süresi 5 gün, remisyon olan hastalarda ortalama seans sayısı 5 (2-10) ve ortalama kür süresi 10 gün (2-26) olarak belirlendi. Üçüncü kürde uygulanan ortalama kür süresine göre üçüncü kür yanıt durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p= 0.298$). Üçüncü kürde uygulanan ortalama seans sayısına göre üçüncü kür yanıt durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p= 0.419$).

İdame terapötik plazmaferezyapılan kür uygulamaları analiz edildiğinde birinci kürde iki hastaya üçüncü kürde bir hastaya olmak üzere toplamda üç hastaya idame TPD yapıldığı belirlendi. İdame TPD yapılan hastalardaki o küre ait yanıt durumu incelendiğinde hastaların % 100'ünde remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. ***Uygulanan tüm kürler incelendiğinde; relaps ve alevlenme yanıtı olan hastalarda idame TPE uygulamasının yapılmadığı belirlendi.***

Birinci kürde hastaların %80,9'una ($n=38$) taze donmuş plazma replasmanı, %70,2'sine ($n=33$) eritrosit süspansiyonu replasmanı, %6,4'üne ($n=3$) trombosit süspansiyonu replasmanı yapıldığı anlaşıldı (Grafik-14).

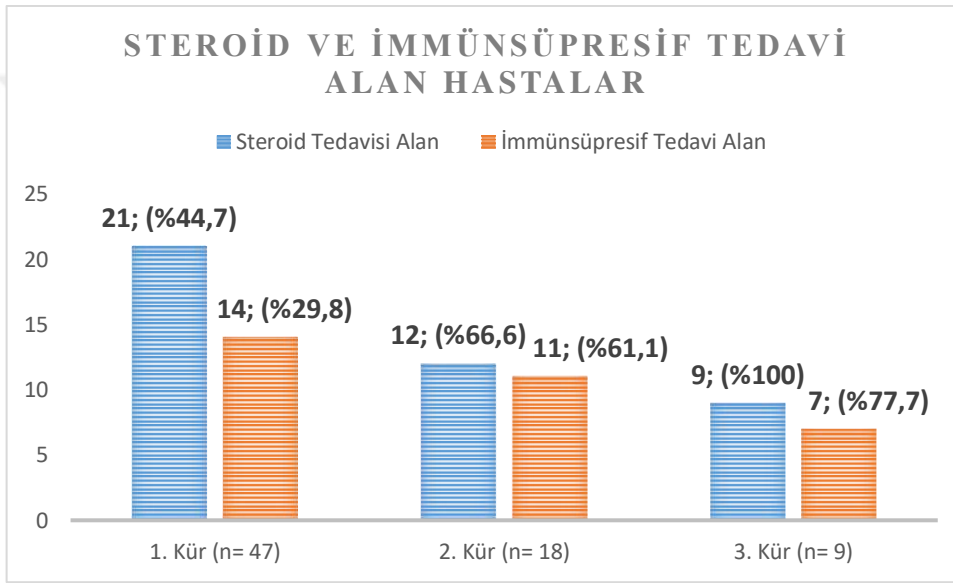


Grafik-15: Kan bileşeni transfüzyonu

Trombosit replasmanına bağlı ani ölüm gözlenmedi

Steroid ve İmmünsüpresif Kullanımı ile İlgili Veriler

Hastalara verilen steroid ve immünsüpresif tedavi ile ilgili analizler yapıldı. Birinci kürde hastaların % 44,7'sine (n= 21) steroid başlanırken % 29,8'ine (n= 14) immünsüpresif tedavi başlanmıştır. İkinci kür uygulanan hastalarda steroid ve immünsüpresif tedavi verilme oranları sırasıyla % 66,6 (n= 12) ve % 61,1 (n= 11) olarak belirlenirken üçüncü kürde bu oranlar sırasıyla % 100 (n= 9) ve % 77,7 (n= 7) olarak belirlendi (Grafik-15).

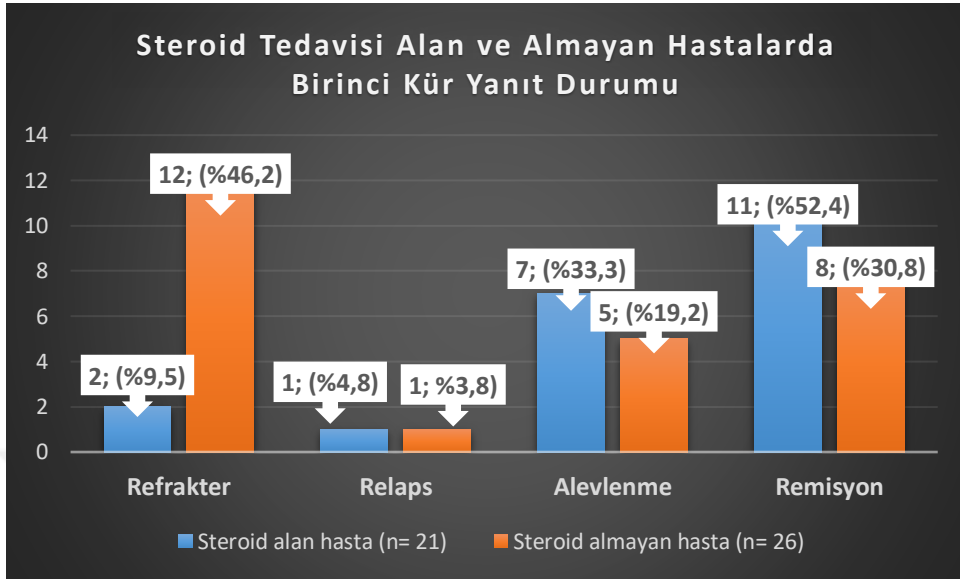


Grafik-16: Steroid ve immünsüpresif tedavi alan hastalar

Hastaların immünsüpresif tedavi kullanımlarına bakıldığında, üç kür sonunda, toplamda 19 hastaya immünsüpresif tedavi başlanmış olup bunların 16'sının (% 84,2) rituksimab, ikisinin azotiopürin, birinin siklofosfamid olduğu belirlendi.

Birinci kürde steroid tedavisi alan hastalarda (n= 21) yanıt durumu dağılımı analiz edildiğinde iki hastada (% 9,5) refrakter yanıt, bir hastada (% 4,8) relaps yanıtı, yedi hastada (% 33,3) alevlenme, 11 hastada (% 52,4) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. Birinci kürde steroid tedavisi almayan hastalarda (n= 26) yapılan birinci kür yanıt durumu analizleri sonucu 12 hastada (% 46,2) refrakter yanıt, bir hastada (% 3,8) relaps yanıt, beş hastada (% 19,2) alevlenme, sekiz hastada (% 30,8) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü ve steroid alan hastalar ile almayan hastalar birinci kür yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p= 0.057) (Grafik-16). Birinci kürde steroid alan ve almayan

hastalar refrakter yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.016$). Birinci kürde steroid alan ve almayan hastalar remisyon yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.133$).

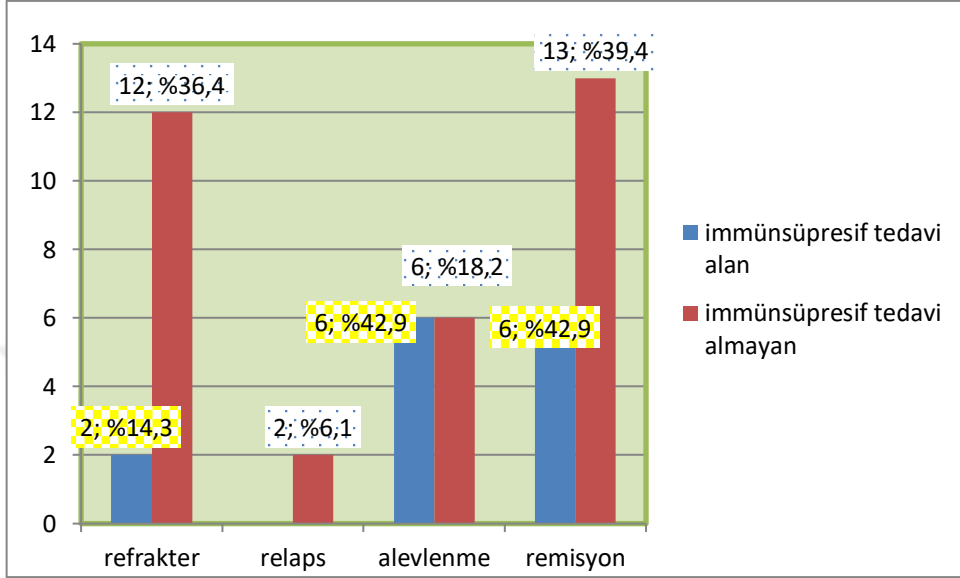


Grafik-17: Steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda birinci kür yanıt durumu

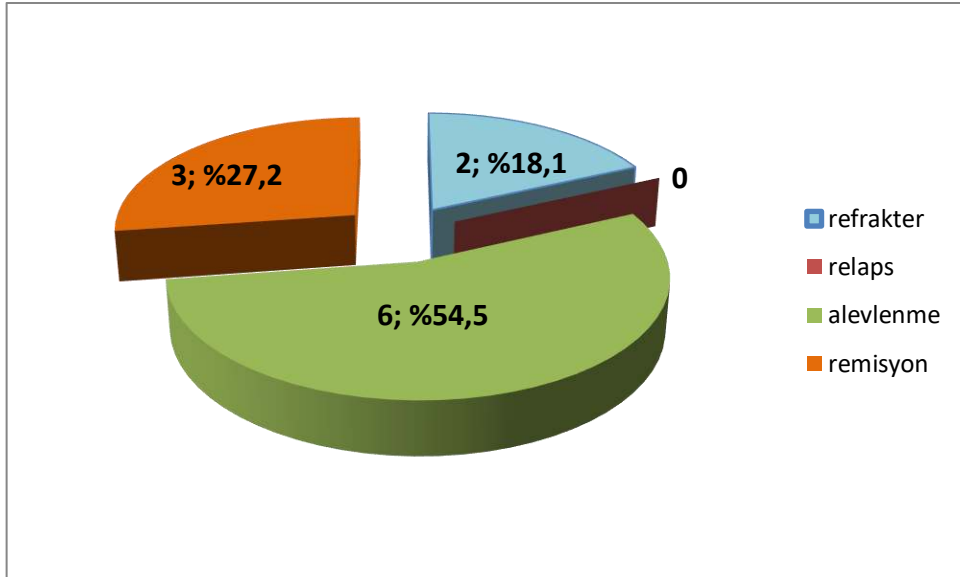
Birinci kürde immünsüpresif alan hastalarda ($n=14$) birinci kür yanıt durumu dağılımı analiz edildiğinde iki hastada (% 14,3) refrakter yanıt, altı hastada (% 42,9) alevlenme, altı hastada (% 42,9) remisyon yanıtı elde edildiği görülürken relaps yanıt olmadığı belirlendi. İmmünsüpresif almayanlarda ise bu dağılımların sırasıyla %36,4 refrakter yanıt ($n= 12$), % 6,1 relaps yanıt ($n= 2$), % 18,2 alevlenme ($n= 6$), % 39,4 remisyon yanıtı ($n= 13$) olduğu belirlendi (Grafik-17). Birinci kürde immünsüpresif tedavi alan ve almayan hastalar birinci kür elde edilen refrakter yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.175$). Birinci kürde immünsüpresif tedavi alan ve almayan hastalar birinci kür elde edilen remisyon yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.825$).

İmmünsüpresif tedavi olarak birinci kürde rituksimab alan hastalarda ($n=11$) birinci kür yanıt durumları değerlendirildiğinde ikisinde (% 18,1) refrakter yanıt, altısında (% 54,5) alevlenme, üçünde (% 27,2) remisyon yanıtı elde edildiği görülürken relaps yanıt olmadığı gözlemlendi (Grafik-18). Alevlenme olan hastaların birinde ikinci kürde remisyon yanıtı elde edilirken beşinde relaps ve alevlenmelerin takip eden kürlerde devam ettiği belirlendi. Refrakter olan hastalardan biri birinci kür sonunda tedaviye devam etmek istemedi, biri eksitus oldu. Birinci kürde rituksimab alan hastalarla almayan hastalar birinci kür sonucunda refrakter yanıt olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı

(p= 0.464). Birinci kürde rituksimab alan hastalarla almayan hastalar birinci kür sonucunda remisyon yanıt olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p= 0.485). bu iki grup refrakter ve remisyon yanıt açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.999).



Grafik-18: İmmünsüpresif tedavi alan ve almayan hastalarda birinci kür yanıt durumları



Grafik-19: Birinci kürde rituksimab verilen hastalarda yanıt durumlarının dağılımı

Birinci kürde immünsüpresif tedavi verilmeyip steroid tedavisi verilen hastalarda (n= 8) birinci küre ait yanıt durumu dağılım analizleri şu şekilde gelmiştir: % 12,5 relaps (n= 1), % 25,0 hastada alevlenme (n= 2), % 62,5 hastada remisyon (n= 5). Bu hastalarda refrakter yanıt gözlenmemiştir. Birinci kürde immünsüpresif tedavi alan tüm hastalar aynı kürde steroid tedavisi de almıştır. Birinci kürde steroid tedavisi alıp immünsüpresif tedavi almayan hastalar ile birinci kürde hem steroid hem de immünsüpresif tedavi alan hastalar birinci k r sonucunda remisyon olup olmamasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p= 0.659).

İkinci kürde steroid tedavisi alan hastalarda (n= 12) yanıt durumu dağılımı analiz edildiğinde;bir hastada (% 8,3) refrakter yanıt, dört hastada (% 33,3) relaps yanıtı, dört hastada (% 33,3) alevlenme, üç hastada (% 25,0) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. İkinci kürde steroid tedavisi almayan hastalarda (n= 6) yapılan yanıt durumu analizleri sonucunda,iki hastada (% 33,3) refrakter yanıt, bir hastada (% 16,6) relaps yanıt, bir hastada (% 16,6) alevlenme, iki hastada (% 33,3) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü.

İkinci kürde immünsüpresif alan hastalarda (n= 11) ikinci k r yanıt durumu dağılımı analiz edildiğinde; iki hastada (% 18,2) refrakter yanıt, üç hastada (% 27,3) relaps yanıt, üç hastada (% 27,3) alevlenme, üç hastada (% 27,3) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. İkinci kürde immünsüpresif almayan hastalarda (n= 5) ise bu yanıt durumu dağılımının %40,0 relaps yanıt (n= 2), % 40,0 alevlenme (n= 2), % 20,0 (n= 1) remisyon yanıtı olduğu görülürken refrakter yanıt olmadığı belirlendi.

İkinci kürde immünsüpresif tedavi verilmeyip steroid tedavisi verilen hastalarda(n= 3) yanıt durumu dağılımı %33,3 relaps (n= 1), %33,3 alevlenme (n= 1), %33,3 remisyon (n=1) olarak gelmiştir. İkinci kürde steroid tedavisi almayıp immünsüpresif tedavi verilen iki hasta mevcuttur; bu hastalarda ikinci k r yanıt durumu remisyon (n=1) ve refrakter (n=1) yanıt olarak belirlenmiştir.

    nc  kürde immünsüpresif alan hastalarda (n= 7)     nc  k r yanıt durumu dağılımı analiz edildiğinde iki hastada (% 28,6) relaps yanıt, üç hastada (% 42,9) alevlenme, iki hastada (% 28,6) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü.     nc  kürde immünsüpresif almayan iki hasta olduğu tespit edildi ve bu hastaların birinde relaps yanıt gözlenirken birinde remisyon yanıtı gözlendi.

    nc  kürde immünsüpresif tedavi almayıp steroid alan bir hasta mevcuttur ve yanıt durumu remisyon olarak belirlenmiştir.     nc  kürde immünsüpresif tedavi alıp steroid tedavisi almayan hasta gözlenmemiştir.

5.TARTIŞMA

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), TMA'ların mikroanjiopatik hemolitik anemi, derin trombositopeni ve von Willebrand faktör kesici proteaz ADAMTS13'ün(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1 motifs; 13rd member of the family) ciddi yetersizliği ile karakterize formudur^{12,13}.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk olarak 1924 yılında Dr. Eli Moschowitz tarafından ateş, anemi, halsizlik ile hastaneye başvuran ve sonradan paralizi ve koma tablosu gelişen 16 yaşındaki bir kızda tanımlanmıştır¹⁰.

MAHA ve trombositopeni olan her olgu aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanılar dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir⁶⁰.

TTP'de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD); tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır⁶⁰. Terapötik plazma değişimi(TPD), idiopatik TTP'nin genel mortalitesini neredeyse %10'un altına düşürmüştür. TTP tanısı konduğunda TPD, acil olarak başlatılmalıdır. TPD hemen yapılamıyorsa, TPD başlatılana kadar plazma infüzyonları verilebilir⁸⁰. Bazı hastalarda 4-7 günlük plazma değişimine rağmen trombosit sayısı artmayabilir ya da sürekli plazma değişimine rağmen başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir. Bazen tabloya yeni nörolojik bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir⁶⁰. Kortikosteroidler sıklıkla 1 mg/kg/gün dozunda yardımcı olarak kullanılır; bununla birlikte, etkinliklerini kanıtlayan kesin denemeler yapılmamıştır⁸⁰. Standart doz kortikosteroide (1 mg/kg/gün) yanıt alınamayan hastalara yüksek doz metilprednisolon (1 g/gün) 3 gün boyunca verilebilir^{4,90,91,92}. Rituksimab, genellikle refrakter veya nükseden TTP'yi tedavi etmek için kullanılmaktadır ve son çalışmalar rituksimabın başlangıç TPD ile yardımcı ajan olarak dahil edilmesini tarif etmektedir. Diğer yardımcı maddeler arasında siklosporin, azatiopürin, vinkristin ve diğer immünosupresif ajanlar bulunur⁸⁰. Rituksimab 375mg/m2/hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir. Plazma

değişimine dirençli olgular immunosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunosupresif tedavi siklofosfamid veya vinkristin (2 mg İV/hafta 2-14 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir⁶⁰.

Kadınlarda TTP daha sık olup E/K oranı 2/3'dir. En sık başlangıç 3. veya 4. dekatta olmaktadır⁴⁷. Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁵ TTP hastalarının yaş ortalaması $42.28 \pm 19,51$ olarak belirlenirken hastaların cinsiyet dağılımı 24'ü (% 82,8) kadın, 5'i (% 17,2) erkek şeklinde gelmiş. Hwang ve arkadaşlarının⁴⁸ yaptığı çalışmada kadın/erkek oranı 1/5 ve ortalama yaş 46.7 imiş. Fatih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E/K oranı 11/16 ve ortalama yaş 43,4 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların 23'ü (%48,9) kadın ve 24'ü (%51,1) erkek olarak belirlendi. Cinsiyet dağılımı açısından literatür ve ülkemizdeki çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmedi. Çalışmamızda hastaların birinci kürlerindeki ortalama yaşı 39 (17-74) yıl olarak belirlendi ve literatür ile uyumlu bulundu. Bizim çalışmamızda 34 yaş altı ve hastalarda, 35 yaş ve üstü hastalara göre daha yüksek remisyon yanıtı elde edilirken refrakter yanıt daha düşük bulunmuştur. Bu iki grup arasında refrakter ($p= 0.037$) ve remisyon ($p= 0.036$) açısından anlamlı fark bulunmuştur. Literatürde bununla ilgili değerlendirme bulunamamıştır.

TTP idiyopatik (birincil TTP) olabilir, fakat aynı zamanda ilaca, otoimmün hastalığa, kansere ve enfeksiyonlara (örn: HIV) ikincil olarak da ortaya çıkabilir (Sekonder TTP)⁴⁸. Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁵ TTP tanısı ile değerlendirilen 29 hastanın 18'inde idiyopatik (primer) TTP, 11 hastada sekonder nedenlere bağlı TTP geliştiği belirlenmiş. Hastaların 4'ünde SLE, 3'ünde HELLP sendromu, 1 hastada kemik iliğine metastaz yapmış mide adenokarsinomu, 1 hastanın ise Burkitt lenfoması, 1 hastada renal transplantasyon sonrası siklosporin kullanımına bağlı TTP saptanmış. Bir hasta ise akut lenfositik lösemi tanısı ile kemik iliği transplantasyonu yapılmış ve aynı zamanda siklosporin kullanmaktaymış. Charles L. ve arkadaşları klopidoğrel ilişkili 11 TTP vakası bildirmiş⁵³. Fatih ve ark.¹³⁶ yaptığı çalışmada 2 SLE vakası bildirilmiş ve standart TPD'ne refrakter bulunmuş. Hastaların tedavisine steroid kombinasyonu eklenmiş. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁷ bir hastada SLE birlikteliği görülmüş. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 hastada SLE olduğu bildirilmiş ve hastaların biri yanıtızsız iken diğerinde remisyon elde edilmiş⁴⁸. Bizim çalışmamızda % 8,5 hastada sekonder TTP belirlendi ve bunların SLE'ye sekonder olduğu tespit edildi. Bu hastaların birinde refrakter yanıt alınırken ikisinde remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. Literatürde vaka düzeyinde bildirilmiş SLE'nin komplikasyonu veya eşlik eden hastalık olarak TTP bildirilmiş^{19,48}. Klinik takiplerinde ANA, anti DNA, D.Coombs pozitifliği saptanan hastalara SLE tanısı kondu. Standart tedavilerine steroid eklendi.

D.Coombs testi iki ve daha fazla pozitiflik lupus ile ilişkilendirildi. Zayıf veya 1 pozitiflik ise TTP ile ilişkili bulunması daha önceki almış oldukları kan ve ürünlere nedeniyle ya da normal popülasyondaki pozitiflik olarak değerlendirildi. Kaldı ki Coombs pozitifliği her zaman immün hemolitik anemiye yol açmamaktadır. Çok nadirde olsa TTP vakalarında coombs pozitifliği saptanabilir. Çalışmamızda ilaca ve maligniteye sekonder TTP görülmedi.

Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁴⁸ sekonder TTP olan hastaların % 20'sinde remisyon, primer(idiyopatik) TTP olan hastalarda % 100 remisyon elde edildiği bildirilmiştir. Hastaların % 50'sinde mortalite görülmüş ve mortalite görülen hastaların sekonder sebeplere (SLE, metastatik adenokarsinom) bağlı TTP olduğu belirlenmiş. Sekonder TTP'nin altında yatan neden düzelmedikçe tedaviye yanıtız ya da minimal yanıtlı olacağı yorumu yapılmış. Bizim çalışmamızda sekonder TTP kabul edilen hastaların %50'sinde remisyon ve %50'sinde mortalite görüldü.

TTP'nin pentatından ateş, santral sinir sistemi bulguları, böbrek fonksiyon bozuklukları ve trombositopeni, SLE'de sık görülmektedir. Bu nedenle SLE ve TTP karışabilmektedir. TTP klasik pentadının aynı anda görülmediği hastalarda, benzer bulgular veren hastalıklarla karışabilmektedir.

Gebelik ve TTP ilişkisi; TTP ve HÜS' un ortak özelliği mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopenidir. Gebeliğe spesifik olmamalarına karşın, her iki hastalığın da gebelikteki insidansı beklenenden yüksektir^{138,139}. Bazı serilerde TTP vakalarının % 10'unun gebelerde görüldüğü rapor edilmiştir¹³⁸. Mikroanjiopatik hemolitik anemi genellikle TTP ve HÜS'te preeklamsi ve HELLP'e kıyasla daha ağır seyreder. TTP rölatif olarak erken gebelikte; preeklamsi ve HELLP vakalarının çoğunluğu ise üçüncü trimesterde gelişir¹³⁸. HÜS ise ortalama olarak postpartum 26 gün sonra gelişmektedir¹⁴⁰. Preeklamsi ve HELLP sendromunda gebeliğin sonlandırılması tedavi edici olmasına karşın bu olumlu yanıt TTP ve HÜS'te görülmez¹³⁹. Ancak, gebelikte görülen TTP, gebe olmayan hastalara benzer olarak plazma değişimi sonrası % 75'in üzerinde remisyona girer¹⁴¹. Trombotik mikroanjiopatilerde plasental iskemi ve prematürite nedeni ile fetal morbidite artmaktadır¹³⁹. TTP ve HÜS sonraki gebeliklerde de tekrarlayabilir, ancak tekrarlama sıklıklarına dair veriler bulunmamaktadır¹³⁸. Çalışmamızda bir hastanın tanı anında gebe olduğu ve ek olarak lupus hastası olduğu belirlendi. Hastada remisyon yanıtı elde edildi ve çalışma süresi boyunca tekrarlayan gebeliği olmadı.

Literatürde, TTP seyri sırasında gelişen nadir akut pankreatit vakaları vardır¹⁴². Bunların bazılarında akut pankreatit TTP'ninkomplikasyonu olarak sunulmuştur¹⁴³. Bazı yazılarda ise akut pankreatitin TTP' nin sonucu değil, tetiği çeken bir faktör olduğu

savunulmuştur¹⁴⁴. Akut pankreatit TTP seyrinde görülebilir; TTP’ de görülen pankreas inflamasyonunun sebebimikrotrombüslere bağlı gelişen iskemidir¹⁴⁵. Akut pankreatitte AST ve ALT ve LDH yüksekliği olabilir ve bu bulgular mikroanjiyopatik hemolizle karışabilir. Ancak, bizim vakamızda bulantı, kusma, karın ağrısı gibi pankreatiti düşündürecek hiçbir bulguya rastlanmadı ve amilaz, lipaz yüksekliği enzim yüksekliklerine eşlik etmedi.

Fatih ve arkadaşlarının¹³⁶ yaptığı çalışmada ortalama hastanede yatış süresi 18,3 (5-60) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, hastaların, ilk tanı konduğu dönemde, hastaneye yattığı tarihten hastaneden ilk çıkış tarihine kadar geçen süre, *hastanede yatış süresi* olarak alındı ve ortalama hastanede yatış süresi yaklaşık 21 gün (4-140) olarak belirlendi.

Klasik pentat vakaların yalnızca % 5’inde görülür^{48,146}. Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 44,8 (n= 13) hastada pentadın tüm bulguları görülmekteymiş¹³⁵. Fatih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁶ 5 hastada (% 19) pentada rastlanmış. Bizim çalışmamızda sekiz hastada (% 17,0) tanı anında pentadın tüm parametreleri mevcut idi. Çalışmamızda bu hastaların % 37,5’inde (n= 3) remisyon yanıtı elde edilirken % 25’inde (n= 2) refrakter yanıt elde edilmiştir ve bu hastalarda relaps yanıt gözlenmemiştir. Literatürde bununla ilgili değerlendirme bulunamamıştır. Çukurova Üniversitesi’nde prospektif olarak yapılan bir çalışmada ise, 27 TTP hastası takip edilmiş. Bu hastalardan 2 tanesi 2 tanı kriteri, 5 tanesi 3 tanı kriteri, 17 tanesi 4 tanı kriteri, 5 tanesi 5 tanı kriterini karşılamaktaymış¹³⁶.

Son çalışmalar TTP vakalarının % 50’sinden fazlasında akut renal yetmezlik geliştiğini göstermiştir⁵⁶. Yayınlanan bazı çalışmalarda TTP hastalarının % 84’ünde nörolojik tutulum, % 76’sında renal tutulum mevcut olduğu bildirilmiştir¹⁴⁷. Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ yaptığı çalışmada 20 (% 91) hastada nörolojik anomali, 11 (% 50) hastada akut böbrek yetmezliği mevcutken, Fatih ve arkadaşların¹³⁶ yaptığı çalışmada % 70,4 hastada renal tutulum, % 55,6 hastada nörolojik tutulum mevcutmuş. Bizim çalışmamızda 25 hastada (% 53,2) nörolojik bulgu ve 29 hastada (% 61,7) renal tutulum görüldü. Nörolojik bulgu çalışmamızda literatüre göre daha düşük bulunurken renal tutulum oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁵ TTP hastalarında sepsis ve nörolojik tutulum, immün trombositopenik purpura (ITP) ve aplastik anemi (AA) hastalarından daha fazla görülmüş ve anlamlı fark elde edilmiş (p< 0.001).

Hacettepe üniversitesi’nden 29 TTP hastasında yapılan bir çalışmada¹³⁵ hastaların % 86,2’sinde ateş, % 89,7’sinde nörolojik tutulum, % 55,1’inde renal tutulum bildirilmiş. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁴⁸ tanı anında hastaların % 80’inde ateş yüksekliği, % 30’unda renal tutulum, % 100’ünde nörolojik tutulum, % 60’ında şuur kaybı mevcutmuş.

Yine aynı çalışmada ateşi olan hastaların % 62,5'inde remisyon görülürken ateş yüksekliği olmayan hastaların % 50'sinde remisyon görülmüş; renal tutulumu olan hastaların % 42,8'inde remisyon görülürken renal tutulumu olmayan hastaların % 100'ünde remisyon görülmüş; şuur kaybı olmayan hastaların % 75'inde remisyon sağlanırken şuur kaybı olan hastaların % 50'sinde remisyon görülmüş. Bizim çalışmamızda ateş yüksekliği olan hastaların 10'unda (% 25,0) refrakter yanıt, birinde (% 2,5) relaps yanıt 11'inde (% 27,5) alevlenme, 18'inde(% 45,0) remisyon yanıtı elde edildiği belirlenirken renal tutulumu olan hastaların (n= 18) dördünde (% 22,2) refrakter yanıt, birinde (% 5,6) relaps, dördünde (% 22,2) alevlenme, dokuzunda(% 50,0) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. Ateş yüksekliği mevcut olanlar ve olmayanlar arasında remisyon ve refrakter yanıt açısından anlamlı fark gözlenmezken ($p= 0.215$, $p= 0.173$), renal tutulumu olan ve olmayanlar arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.292$, $p= 0.372$).

Caramazza ve arkadaşlarının⁷⁶ 4 vaka üzerinden yaptığı çalışmada nörolojik semptomu olan iki hastada % 100 refrakter yanıt elde edilmiş. Nörolojik semptomu olmayan hastaların birinde remisyon birinde relaps yanıt elde edilmiş. Çalışmamızda nörolojik bulgu/semptomu olan hastaların(n=22) birinci kür yanıt durumuna bakıldığında 10'unda (%45,5) refrakter yanıt, yedisinde (%31,8) alevlenme, beşinde (%22,7) remisyon yanıtı elde edildiği saptanırken relaps yanıt gözlenmediği belirlendi. Nörolojik bulgusu olan ve olmayanlar arasında remisyon ve refrakter yanıt açısından anlamlı fark saptandı ($p= 0.020$, $p= 0.028$).

Hastaların şuur bozukluğu ve ateş bulguları TPD'ne rağmen düzelmeyebilir. Bu durumda ateş yapacak diğer nedenler ve enfeksiyon odakları aranmalıdır. Kateter enfeksiyonları, sepsis ve santral sinir sistemi enfeksiyonları bu durumu tamamıyla açıklayabilir. Refrakter hastalıkta ayırıcı tanıda enfeksiyonların olabileceği akılda tutulmalı, enfeksiyon belirteçleri olan CRP ve prokalsitonin düzeyleri ile hasta takibi yapılabilir.

Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁵ 29 hastanın 19'unda kanama görülmüş; hastaların 14'ünde (% 48,3) deri altında kanama, 2 hastada gastrointestinal sistem kanaması, 1 hastada akciğer kanaması, 2 hastada böbrek ya da mesane kaynaklı kanama, 2 hastada kranial kanama, 4 hastada vaginal kanama, 1 hastada ağız içi kanama ve 2 hastada multiple mukozal kanamalar gözlenmiş. 2 kranial kanaması olan TTP hastasının 1 tanesi subdural kanama, 1 tanesi de intrakranial kanama şeklinde gelişmiş. Ayrıca TTP hastalarından 1 tanesinde kas içi, 1 tanesinde batın içi ve 1 tanesinde de eklem içi kanama mevcutmuş. Fatih ve arkadaşlarının¹³⁶ yaptığı çalışmada % 74,1 hastada deri altı kanaması bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda 11 hastada (% 23,4) deri alt kanaması mevcut idi ve mukoza kanaması görülmedi.

Trombosit sayısı çok düşük olsa da, TTP'li hastalar hemorajik eğilime kıyasla daha trombotiktir. Varsa, kanama tipik olarak deri ve mukoza zarlarıyla sınırlıdır⁸⁰. Kanama riski açısından Hacettepe Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada¹³⁵ kanama skalasından alınan puanlar arasında immün trombositopenik purpura (ITP) ve TTP grupları arasında anlamlı fark izlenmemiş ($p= 0.17$). Aplastik anemi (AA) ile TTP grupları arasında ise anlamlı fark bulunmuş ($p< 0.001$). Yine aynı çalışmada 29 TTP hastasının 6'sında, bazılarında birden fazla yerde, tromboz olduğu gözlenmiş. Tromboz yerlerine bakıldığında 2 hastada pulmoner tromboemboli, 3 hastada kranial tromboz, 1 hastada portal ven trombozu, 1 hastada DVT, 1 hastada inen aortada tromboz ve 1 hastada Budd-Chiari sendromu saptanmış. Tromboz açısından TTP ve AA grupları arasında fark anlamlı bulunmuş ($p= 0.02$). Çalışmamızda hiçbir hastada tromboz gözlenmedi.

Fatih ve arkadaşlarının¹³⁶ yaptığı çalışmada plazma replasmanının % 37 hastaya, eritrosit replasmanının % 70,4 hastaya trombosit replasmanının % 25,9 hastaya uygulandığı bildirilmiş. Çalışmamızda birinci kürde hastaların % 80,9'una ($n= 38$) taze donmuş plazma replasmanı, % 70,2'sine ($n= 33$) eritrosit süspansiyonu replasmanı, % 6,4'üne ($n= 3$) trombosit süspansiyonu replasmanı yapıldığı görüldü. Eritrosit desteği; Hb 7 gr/dl altında olan, iskemik kalp hastalığı için risk faktörleri taşıyan ve anemi semptomları olan hastalara uygulandı. Trombosit desteği; ağır trombositopenisi olan ($<20000/\mu\text{L}$), deri altı kanaması olan hastalara uygulandı. Ayrıca bazı hastalara eritropoezi ve megakaryopoezi arttırmak amacıyla folik asit desteği verildi.

Tedaviye cevap vermeyen refrakter TTP oranı % 10-42 arasındadır^{148,149,150,151}. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁴⁸ % 40 hastada yanıtızlık görülürken bu hastaların sekonder TTP (SLE, metastatik adenokarsinom, kemik iliği transplantasyonu) olduğu ve % 100'ün eksitus olduğu bildirilmiş. Aydın ve arkadaşların¹³⁷ yaptığı çalışmada refrakter yanıt 8 hastada (% 36) gözlenmiştir. Fatih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁶ % 14,8 ($n= 4$) hastada refrakter yanıt gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda 14 (% 29,8) hasta birinci kür tedavisine refrakter kabul edildi ve literatür ile uyumlu bulundu.

Akın ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptığı çalışmada % 72 hastada remisyon elde edilmiş. Hwang ve arkadaşlarının⁴⁸ yaptığı çalışmada tam yanıt oranı % 60, kısmi yanıt oranı % 20 olmak üzere TPD' ne yanıt % 80 olarak bildirilmiş, Fatih ve arkadaşlarının¹³⁶ yaptığı çalışmada % 48,1 hastada tam yanıt, % 7 kısmi yanıt elde edilmiş. Bizim merkezimizden

2005 yılında yapılan bir çalışmada⁸² yüksek ve düşük doz steroid alan iki grup TTP hastaları izlenmiş ve sırasıyla % 69 ve % 52 remisyon yanıtı elde edilmiş ve tam yanıt alan % 27 hastada relaps tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda % 40,4 hastada remisyon elde edilmiştir. Ancak çalışmamızda kısmi yanıt, alevlenme, relaps olan hastalar remisyon olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda literatüre göre daha düşük remisyon olması referans merkezi olmamız nedeniyle vakaların geç gelmesi ve erken TPD'ne başlanılamaması ayrıca uygulanan kürde tam yanıt alınan fakat alevlenme ya da relaps olan hastalar remisyon olarak değerlendirmememiz ile açıklanabilir.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁷ remisyon olan hastalarda ortalama işlem sayısı 30,1 olarak görülmüş. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁴⁸ ortalama seans sayısı 13 (3-28) iken remisyon olan hastaların ortalama seans sayısı 16, primer yanıtsız olan hastaların ortalama seans sayısı ise 6 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise remisyon olan hastalarda ortalama seans sayısı 8,6 (2-29) olarak gelmiştir ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. Hacettepe üniversitesi'nden yapılan çalışmada¹³⁵ TTP hastalarına ortanca olarak 17 (min:2, maks: 127) plazmaferez seansı yapılırken plazmaferez seans sayısı ile remisyona girme arasında anlamlı fark bulunmamış ($p= 0.28$). Çalışmamızda birinci kürde **remisyon olan ve olmayan** hastalar, *ortalama seans sayısına* göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.965$). *Ortalama seans sayısına göre* birinci kür sonucunda **refrakter olan ve olmayan** hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p= 0.761$).

Literatürde TTP hastalarının en az % 40'ında relaps görüldüğü bildirilmiştir^{152,153,154}. Özellikle ADAMTS 13 enzim aktivitesinin eksik olduğu hastalarda relaps daha sıktır⁷⁶. Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ çalışmada 7 (% 31,8) hastada hastalık relaps görülmüş ve relaps olan hastalarda ortalama relaps günü $368,8 \pm 335,7$ (16-750) olarak gelmiş. Çalışmamızda hastaların ADAMTS-13 seviyeleri belirlenemedi. Bizim çalışmamızda 2 (% 4,3) hastada relaps gözlenmiş olup ilk kürde relaps olan hastalarda ortalama relaps günü 542,5 (540-545) olarak görüldü. Relaps oranı açısından literatüre göre daha olumlu sonuç elde edilmiştir.

Bazı hastalarda plazma değişimine ara verilmesi TTP'nin yeniden alevlenmesine yol açar ve trombositopeni tekrarlar. TTP alevlenmeleri PD'nin kesilmesini takip eden ilk gün içinde olabilse de, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur. Bu nedenle önerilen, plazma değişiminin trombosit sayımı normalize olduktan sonra kademeli olarak azaltılması yani idame plazma değişimi yapılmasıdır⁶⁰. Çalışmamızda plazma değişimine yanıt veren hastalarda 2-3 gün süre ile plazma değişimine devam edildiği belirlendi fakat sadece 3 hastada plazma değişiminin azaltılarak kesildiği belirlendi (İdame TPD). Çalışmamızda

idame TPD yapılan hastalardaki o küre ait yanıt durumu incelendiğinde hastaların % 100'ünde remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. ***Uygulanan tüm kürler incelendiğinde; relaps ve alevlenme yanıtı olan hastalarda idame TPE uygulamasının yapılmadığı belirlendi.***

Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir⁶⁰. Çalışmamızda, tüm kürlerde günde tek doz plazma değişimi uygulanmıştır.

Trombotik trombositopenik purpurada tedavisiz mortalite oranı neredeyse % 90'larda iken erken plazma değişim tedavisi ile bu oran % 10 ve altına inmektedir⁷⁶. Son yıllarda yoğun terapötik plazma değişimi tedavisi (plazmaferez) ile akut mortalite % 25' in altına inmiştir^{20,75}. Plazmaferez yaygın olarak kullanılmadan önce mortalite oranı % 90'ları geçmekteydi. İlk ve seçkin tedavi olarak günlük plazmaferez uygulamasının başladığı 1991 yılından sonra mortalite oranı % 10'ların altına kadar gerilemiştir⁸⁰. Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ yaptığı çalışmada mortalite oranı % 18,2 (4 hasta), Fatih ve arkadaşlarının¹³⁶ Çukurova Üniversitesi'nde 2009 yılında yaptığı bir çalışmada % 14,8 mortalite oranı bulunmuş. Gürkan ve arkadaşlarının⁸² Çukurova Üniversitesi'nde 2005 yılında yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takip de % 44-46 mortalite oranı bulunmuş. Akın ve arkadaşlarının Hacettepe üniversitesi'nde yaptığı çalışmada¹³⁵ % 34 oranında mortalite oranı verilmiş ve yapılan yorumda mortalite oranının yüksek olması vakaların geç gelmesi ve standart bir tedavi yöntemi olan TPD' ne geç başlanması olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda 2009-2017 yılları arasındaki takip sürecinde mortalite oranı % 29,8 bulundu. Mortalite oranının yüksek olması Çukurova Tıp Fakültesi Hastanesi'nin ve Hacettepe Tıp fakültesi Hastanesi'nin üçüncü basamak bir hastane olması ve hastaların, hastalığın daha geç döneminde 3. Basamak hastaneye başvuruyor olmasından kaynaklanabilir.

Literatürde mortalite sebepleri arasında enfeksiyon, kardiyopulmoner yetmezlik, altta yatan hastalık (SLE), karaciğer yetmezliği, çoklu relapslar gösterilmiştir⁴⁸. Bizim hastalarımızın ölüm nedenleri; SLE'ye sekonder renal ve hematolojik tutulum, sepsis, kardiyo-pulmoner yetmezlik olarak görüldü.

Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ yaptığı çalışmada yalnızca TPD uygulanan hasta sayısı 9 imiş. Bunların 8 (% 88,8)'i tedavi yanıtı, 1 (% 11,2)'i yanıtızsımsı. Bizim çalışmamızda birinci kürde yalnızca TPD yapılan hastalarda (n= 26) birinci kür yanıt durumu analizleri sonucu 12 hastada (% 46,2) refrakter yanıt, sekiz hastada (% 30,8) remisyon yanıtı elde edildiği ve yalnızca TPD uygulaması ile çalışmamızda yanıtızlığın daha fazla olduğu belirlendi.

Terapötik plazmaferez için olanakları olmayan merkezlerin veya TTP'nin ekarte edilemediği durumlarda plazma infüzyonu, TPD başlanılıncaya kadar 20-40 ml/kg/gün verilebilir⁶⁰. Gürkan ve arkadaşlarının⁸² çalışmalarında 29 hastadan sadece 3 kişi TPD'ne başlanmadan taze donmuş plazma infüzyonu yapılırken Fatih ve arkadaşların¹³⁶ çalışmalarında 27 hastadan 10'una plazma replasman yapılmış. TPD'ne başlamadan önce plazma replasmanı yapılmasının mortalite üzerine olumlu etkisi olabilir şeklinde yorumlanmış. Çalışmamızda acil terapötik plazmaferez uygulamasından önce acil plazma replasmanı yapılan hastalara ait veriler elde edilemedi.

TTP'den şüphelenildiğinde trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi olması tanı için yeterlidir. TTP tedavi edilmediğinde mortalitesi % 90 ları bulan hematolojik acil bir durumdur. Plazma değişimi ve steroidle mortalite % 10-15'lere kadar düşmüştür^{20,44}. Refrakter TTP'den şüphelenildiğinde TTP tanısı yeniden gözden geçirilmeli, özellikle sepsis ve ilaca bağlı MAHA olmadığından emin olunmalıdır. Standart doz kortikosteroide (1 mg/kg gün) yanıt alınamayan hastalara yüksek doz metilprednisolon (1 g/gün) 3 gün boyunca verilebilir^{4,90,91,92}. TPD ile kombine steroid kullanımı; Rubia ve ark (1999) İspanyadan yaptığı bir yayında akut TTP hastalarına TPD ile birlikte kombine steroid verilen 11 hastanın sonuçlarını bildirmişler¹⁵⁵. Ortalama 6 (2–22) TPD sonrasında % 82 tam yanıt oranı bulmuşlar. Steroidlerin refrakter hastalıkta ve nüksleri önleme konusundaki yeri hakkında yeterli veri bulunamamış. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁴⁸ % 50 hastada, Fatih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 63 hastada, Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ yaptığı çalışmada 12 (% 54,5) hastada steroid kullanımı bildirilmiş. Bizim çalışmamızda birinci kürde hastaların % 44,7'sine (n= 21) steroid verildiği saptandı ve ülkemizdeki çalışmalarla benzer oranlar bulundu.

Çalışmamızda steroid verilen hastalarda birinci kür mortalite oranı % 14,2 (n= 3) olarak geldi. Sadece plazma değişimi ve steroid tedavisi uygulanan (immnespresif uygulanmayan) hastalarda mortalite gözlenmedi. Steroid tedavisi mortalite üzerinde olumlu etki yapabilir.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TPD ve steroid tedavisi uygulanan 6 hastadan 3'ü (% 50) yanıtı, 2 (% 33,3)'si yanıtı (kalan 1 hasta hastane takibinden ayrılmış) olarak gelmiş¹³⁷. Çalışmamızda birinci kürde steroid tedavisi alan hastalarda (n=21) yanıt durumu dağılımı analiz edildiğinde iki hastada (% 9,5) refrakter yanıt, bir hastada (% 4,8) relaps yanıtı, yedi hastada (% 33,3) alevlenme, 11 hastada (% 52,4) remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. Steroid alan hastalarda refrakter yanıt oranında anlamlı azalma bulundu (p=

0.016). Steroid tedavisi altında elde edilen remisyon oranındaki artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.133$).

Gürkan ve arkadaşlarının⁸² yaptığı çalışmada; 29 TTP hastası alınmış. Tüm hastalara TPD ile birlikte kombine kortikostereoid verilmiş. Hastalar standart doz (1mg/kg metil prednisolon) steroidle ile yüksek doz pulse (20-25 mg/kg metilprednisolon) steroid verilerek iki gruba ayrılmış. Klinik, laboratuvar bulguları ile tedaviye verilen yanıtlar değerlendirilmiş. Yanıt oranı, ortalama iyileşme zamanı ve surveyi incelenmiş. Tam remisyon oranı her iki grup da benzer bulunmuş (% 69-% 52). Yanıt için geçen ortalama zaman açısından değerlendirildiğinde yüksek doz grubunda gecikme olduğu tespit edilmiş (18-7 gün). Yaklaşık ortalama tedavi zamanı 15 gün olarak tespit edilmiş (aralık 0-30). Hastalar ortalama 24 (17-60) ay takip edilmiş. Tam yanıt alınan 14 (% 27) vakada relaps tespit edilmiş. Ortalama 30 ay sonra relaps tespit edilmiş ve tüm relapslarda trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi saptanmış. Yüksek doz steroid alan grubun ortalama yatış günü standart doz steroid alan gruba göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuş ($p= 0,002$). Yapılan yorumda; yüksek doz steroid tedavisinin, TPD ile birlikte birinci basamak tedavi olarak TTP hastaları için yararlı olmadığı, pulse steroid müdahalelerinin gecikmiş cevaplara yol açmış olabileceği ve TPD ile tedaviye başlamanın geciktirilmemesi gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda pulse steroid tedavisi uygulanmamış olup atak anında verilen steroid dozu 1mg/kg/gün olarak ayarlanmıştır.

Rituksimab, refrakter ve relaps TTP’de etkili bir tedavi seçeneğidir^{156,157,158,159}. Plazmaferez ve kortikosteroide 4-7 gün içinde yanıt alınamayan vakalara 375 mg/m²/hafta olarak 4 hafta boyunca uygulanır. Plazmaferez, kortikostereoid ve rituksimaba cevap vermeyen hastalar için alternatif tedaviler splenektomi veya siklofosfamid, vinkristin, siklosporin gibi daha güçlü immunsupresif tedavilerdir. İmmunsupresif tedavi modaliteleri splenektomiyi daha az popüler bir tedavi seçeneği haline getirmiştir⁶⁰. Literatürde rituksimabın relapsları azalttığı bildirilmiştir^{160,161,162,163,164,165,166,167}. Literatürde rituksimab ile tedavi olan hastalarda daha kısa sürede remisyon geliştiği bildirilmiştir¹⁸.

Heidel ve arkadaşlarının¹⁶⁸ çalışmasında rituksimab verilen % 37,5 hastada relaps saptanırken İmanirad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁶² rituksimab verilen % 50 hastada relaps görülmüş. Caramazza ve arkadaşlarının⁷⁶ 4 vaka üzerinden yaptığı çalışmada plazma değişimi sonrası relaps olan 1 hasta ve refrakter olan 3 hastaya rituksimab verildikten sonra remisyon yanıtı elde edildiğini ve remisyonun ortalama 17 gün sonra geliştiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada rituksimaba ait toksisite bildirilmemiştir.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁷ TPD, steroid ve rituksimab alan 2 hastadan 1 (% 50)'i yanıtı, 1 (% 50)'i yanıtı olarak görülmüş. yine aynı çalışmada çalışmada immüsupresif tedavi uygulanan 8 hastanın 7 (% 87,5)'sinde tedavi yanıtı alındığı görülmüş. Çalışmamızda immüsupresif tedavi uygulanan hastalarda % 42,9 remisyon yanıtı elde edildi.

Çalışmamızda birinci kürde rituksimab alan hastalarda (n= 11) birinci kür yanıt durumları değerlendirildiğinde ikisinde (% 18,1) refrakter yanıt, altısında (% 54,5) alevlenme, üçünde (% 27,2) remisyon yanıtı elde edildiği görülürken relaps yanıt olmadığı gözlemlendi. Rituksimab alan hastalar, rituksimab almayan hastalar ile karşılaştırıldığında refrakter ve remisyon yanıt açısından anlamlı fark bulunmadı (p= 0.464, p= 0.485). Rituksimab kullanımı relaps yanıt açısından literatür ile uyumlu bulundu.

Bazı yayınlarda rituksimabın çoklu infüzyon alan hastalarda bile genelde iyi tolere edildiği raporlanmıştır¹⁸. Yayımlanan bazı çalışmalarda rituksimaba bağlı çeşitli yan etkiler bildirilmiştir: varisella-zoster virüs reaktivasyonu, viral pnömoni, sitomegalovirüs reaktivasyonu, fatal pnömoni, transversmyelit ve ensefalit (1 hasta), çoklu enfeksiyonlar, morbiliform döküntü(1 hasta)^{162,168,169,170}. Bizim çalışmamızda rituksimaba bağlı yan etki görülmemiştir.

Plazmafereze refrakter TTP hastalarında steroid ile birlikte vinkristin verilmesinin yararlı olduğunu gösteren yayınlar vardır; Masanori ve arkadaşlarının vaka düzeyinde bildirdiği yayında; 74 seans TPD yapılan ve yanıt alınamayan bir hastaya metil prednizolon ve vinkristin verilmesi sonucu; trombosit sayısının dramatik olarak yükseldiği ve serum LDH düzeyinin düştüğü tespit etmiş¹⁷¹. Bizim çalışmamızda hiçbir hastaya vinkristin uygulanmamıştır.

Siklofosfamid ve rituximab refrakter TTP'de kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Malignite ve infertilite gibi yan etkileri, siklofosfamidin gençlerde kullanımını kısıtlamaktadır. Vinkristin de relaps ya da refrakter TTP tedavisinde kullanılmış ve % 50-85 oranında yanıt alınmıştır^{172,173,174}. Siklofosfamid ve vinkristin kombinasyonu da refrakter TTP tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır^{175,176}. Son yıllarda bortezomib, N-asetilsistein (NAC), rekombinant ADAMTS13 ve anti VWF tedavileri de refrakter TTP tedavisinde umut verici görünmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine bazı yayınlarda siklofosfamid ve azotiopürin kullanımının relaps oranını azaltıp uzun süreli remisyonlara yol açtığı bildirilmiştir¹⁷⁷. Bizim çalışmamızda bir hastaya siklofosfamid verilmiş olup hastada remisyon yanıt elde edilirken, azotiopürin verilen iki hastada da remisyon yanıtı elde edildi.

Siklosporin T hücre aktivasyonunu, IL-2 üretimini ve IL-2 reseptör ekspresyonunu inhibe ederek etki eder. Siklosporin refrakter TTP tedavisinde vaka sunumlarında ve bir kohort çalışmasında başarıyla kullanılmıştır^{172,178,179,180,181,182}. TPD ve siklosporinin tedavide beraber kullanıldığı bir çalışmada hastaların % 89 unda remisyon elde edilmiş¹⁸². Bizim çalışmamızda siklosporin kullanılmamıştır.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁷ TPD, steroid, rituksimab ve vinkristin alan 1 hasta tam yanıtı (% 100); TPD, steroid ve vinkristin tedavisi alan 3 hastanın hepsi (% 100) yanıtı; TPD ve vinkristin verilen 1 hastadan da tedavi yanıtı alınmış (% 100). Akın ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptığı çalışmada siklosporin alan 4 hastanın tamamında, siklofosfamid alan 5 hastadan 3'ünde, vinkristin alan 8 hastadan 5'inde, rituksimab alan tek hastada remisyon izlenmiştir.

Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁴⁸ vinkristin verilen hastaların %80 inde remisyon görülürken vinkristin+siklofosfamid verilen hastaların % 100'ünde (n= 2) remisyon görülmüş. Yine aynı çalışmada sadece siklofosfamid alan bir hasta belirlenmiş olup o hastanın SLE'ye sekonder TTP olduğu ve eksitus olduğu bildirilmiş.

Literatürde antiplatelet ajanların TTP hastalarında yanıt durumunda değişiklik yapmadan mortalite oranını ve nüksü azalttığı bildirilmiştir⁸¹. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁴⁸ aspirin verilen hastalarda eksitus gözlenmezken aspirin almayan hastalarda % 100 eksitus gözlenmiştir. Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antitrombotik olarak hastaların % 60'ına aspirin verilmiş ve hepsinde remisyon elde edilmiş⁴⁸.

Plazma değişimi ve immunosupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamak ya da nüks sıklığını azaltmak amacıyla splenektomi yapılabilir. Laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilen bir yöntemdir⁶⁰. Bizim çalışmamızda hiçbir hastaya splenektomi yapılmadı.

Literatürde TTP'de replasman sıvısının taze donmuş plazma ile yapılması gerekliliği bildirilmiştir. Literatürde özellikle TTP, koagülasyon sorunu ve karaciğer hastalığı olanlarda TPD'de replasman sıvısı olarak TDP tercih edilmektedir^{12,127}. TDP ile yapılan plazma değişimine yanıt vermeyen dirençli TTP hastalarında, replasman solüsyonu olarak kriyopresipitatu uzaklaştırılmış plazmanın (kriyosüpernatant plazma) yararlı olabileceği ileri sürülmüş, ancak yapılan kontrollü çalışmalarda taze donmuş plazmaya üstünlüğü gösterilememiştir¹²⁹. Fatih ve arkadaşlarının¹³⁶ yaptığı çalışmada tüm işlemlerde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılmıştır. Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ yaptığı çalışmada replasman sıvısı olarak tüm hastalarda taze donmuş plazma kullanılmıştır. Byrnes ve ark.¹⁸³

1990 yılında 7 vakada kriyopresipitat kullanmış ve % 100 yanıt kaydetmiş. Owens ve ark.¹⁸⁴ 1995 yılında 37 vakada kriyopresipitat ile taze donmuş plazmayı karşılaştırmış. Remisyon oranını %72-42 olarak bulunmuş ve fark anlamlı olarak değerlendirilmiş. Yine Rock ve ark 1996 yılında¹⁸⁵ ve 2003 yıllarında¹⁸⁶ yaptıkları çalışmalarda her iki replasman sıvısı arasında yanıt oranlarında anlamlı farklılıklar saptamamış. Literatüre bakıldığında replasman sıvısı olarak TDP kullanımının ucuz ve idamesinin kolay olması nedeni ile avantajlı bulunmuştur^{187,188}. Bizim çalışmamızda 764 işlemde (% 99) replasman solüsyonu olarak taze donmuş plazma kullanılmıştır ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. Albümin kullanımının Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından özel endikasyonları olması, albüminin pahalı ve temininin her zaman mümkün olmaması, TDP'nin daha kolay erişilebilir olması nedeni ile merkezimizde terapötik aferez işlemlerinde genellikle TDP kullanılmıştır.

Amerikan Aferez Derneği (ASFA) TTP'de standart başlangıç tedavisi olarak plazma hacminin 1-1.5 katı değiştirilerek plazmaferez yapılmasını önermektedir. Geniş hacimde plazma değişimi olması zaman, imkân ve etkinliğinin tam olarak ortaya konulmaması nedeniyle kılavuzlarda önerilmemektedir⁸⁰. Her PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg)⁶⁰. TPD tedavisinin ilk birkaç gününde progresif semptomlar görülürse 1,5 plazma volumu ile devam edilebilir^{20,189}. Plazma hacminin 1-1,5 katı kadar değişim planlanması durumunda, anormal plazmanın önemli bir kısmını uzaklaştırmak mümkün olacaktır. Ancak, 1,5 ile 2 kat plazma değiştirme arasında çok anlamlı bir etkinlik farkı olmayacağı gibi, agresif işlemler hastanın plazma proteinlerinde önemli düşüslere yol açacaktır. Özellikle, replasman sıvısı olarak %4-5 albümin solüsyonunun tek başına kullanıldığı işlemlerden sonra, başta fibrinojen olmak üzere, pıhtılaşma faktörlerinde, immünglobulin ve kompleman proteinleri gibi kritik laboratuvar bulgularında ciddi azalmalar izlenebilir¹²⁹. Çalışmamızda, işlemlerde genel olarak hastaların TPH'nin 1 (bir) katı kadar değişim yapıldı. Üç gün üst üste işleme alınan ve laboratuvar ya da klinik yanıt olmayan hastalar dirençli kabul edilerek devam eden seanslarda hastanın TPH'nin 1,5 katı kadar değişim gerçekleştirildi ve literatür ile uyumlu bulundu. Ayrıca çalışmamızda albümin solüsyonu tek başına hiçbir işlemde uygulanmamıştır.

Plazma replasmanına bağlı olarak çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlara geçisi olabilir. Bizim çalışmamızda hepatit markerları ve HIV rutin olarak bakılmıştır. HIV pozitif olduğu bilinen hasta dışında hiç hastada hepatit veya HIV pozitif saptanmamıştır. Takiplerinde de pozitifleşme olmamıştır.

Terapötik plazma değişimini işlemini başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanmasının şarttır ve bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için

yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmelidir. Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ yaptığı çalışmada 303 hastanın 211 (% 69,6)'inde geçici santral venöz kateter, 21 (% 6,9)'inde geçici periferik kateter, 3 (% 1) hastada ise fistül bulunmaktaydı. Bizim çalışmamızda Damar yolu olarak, 234 işlemde (% 30,2) periferik venler, kalan işlemlerde (% 69,8) geçici/tünelli santral venöz kateterler kullanıldı. Çalışma bu açıdan literatür ile uyumlu bulundu. .

Literatürde belirtilen plazma değişiminde gelişen reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılmıştır. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde plazmaferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak isimlendirilmiştir¹⁸⁸. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0,03-0,05 olarak bildirilmektedir^{187,188}. Aydın ve arkadaşlarının¹³⁷ 1823 seans TPD işleminde 1 (% 0,05) işlemde ölüm gelişmiştir. Stegmayr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³¹ terapötik plazmaferez uygulamalarında toplam yan etki sıklığı % 5,7 olarak bildirilmiş, bunların sadece % 0,5'inin işlem iptaline neden olabilen şiddetli reaksiyonlar olduğu rapor edilmiştir. Malchesky ve ark.¹³² 1133 hastada gerçekleştirilen 6501 işleme ait verileri uluslararası aferez veri tabanı aracılığıyla derlemiş ve bu verilerin analizinde, toplam komplikasyon oranını % 12,7, şiddetli yan etkilerin sıklığını ise % 0,4 olarak bildirmiş. Yapılan bir çalışmada TTP tanısı izlenen bir hastaya TPD işlemi sırasında akut solunum yetmezliği geliştiğini bildirmiş¹⁹⁰. Hastaya transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (ALI) tanısı konmuş. Bizim çalışmamızda 774 işlemin 254'ünde (% 32,8) çeşitli yan etkiler görülmüş olup sadece 17 işlemde (% 2,2) şiddetli komplikasyon görülürken işlem sırasında mortalite gözlenmedi ve literatür ile uyumlu bulundu. Bizim çalışmamızda ALI gözlenmedi.

Literatürde plazma değişimi komplikasyonları: vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar (solunum sıkıntısı, hipotansiyon), sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar, pıhtılaşma anormallikleri, transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, ilaçların uzaklaştırılması, kateter ile ilgili sorunlar, damar yolu ile ilgili sorunlar (damarın yırtılması, hematoma), hava embolisi, mekanik hemoliz, trombosit-lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma olarak sınıflandırılmıştır¹⁸⁸. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski TDP'nin dezavantajları olarak bildirilmiştir^{187,188}. Çalışmamızda görülen şiddetli komplikasyonların dokuz tanesi hasta ilişkili (% 52,9), dört tanesi (% 23,5) damar yolu ilişkili ve dört tanesi (%

23,5) teknik problem ilişkili sorunlar olarak saptandı. Hasta ilişkili ciddi yan etkilerin yaklaşık % 56'sı allerjik/anaflaktik reaksiyonlar şeklinde bildirildi. Ürtiker toplam dört işlemde izlenirken, anaflaksi, hipotansiyon, abdominal kramp, şiddetli atralji ve dirençli ateş semptomları birer işlemde saptandı.

Bazı merkezler sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik semptomlar geliştiğinde, işlem devam ederken uygulanan kalsiyum replasmanı ile hipokalsemik semptomları kontrol altına almayı tercih ederken, bazı merkezlerde rutin olarak profilaktik kalsiyum replasmanı uygulanmaktadır. Literatürde kalsiyum profilaksisi yapılmadığı zaman, semptom gelişmesi insidansının % 9'lara ulaştığı, kalsiyum profilaksisi ile ise bu oranın % 1'lere gerilediği bildirilmektedir¹⁹¹. Bizim çalışmamızda yapılan 774 seans plazmaferez işleminde % 100 oranında kalsiyum replasmanı kullanımı olup, hipokalsemik semptom gelişmedi.

Hastanemizde 4 adet aferez cihazı kullanılmakta olup, aferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmadığından bu konuda değerlendirilme yapılamadı.

Bu çalışmayı sınırlayan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Çalışmanın hastane tabanlı yapılması, verilerin retrospektif olarak hasta dosyalarından ve laboratuvar sisteminden toplanması, hasta sayılarının az olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çalıştığımız hastanenin üçüncü basamak bir üniversite hastanesi olması, bazı hastaların başka merkezlerden hastanemize refere edilmesi, hastaların hastanemize ulaşma süresini uzatmıştır. Çalışmamız retrospektif yapıldığı için bazı hastalarda tanı zamanı ve tedavi başlangıcı arasındaki ilişkiye ve tedavi başlangıcı ile ilk yanıt verme tarihi arasında geçen süreye bakılamamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda tanıyı geç alan ve tedaviye geç başlanan TTP olgularında ölüm daha çok görülmektedir.

TTP nadir görülen, fatal bir hastalıktır. TTP'nin tanınması ve etkin tedavi, mortalite oranlarını önemli ölçüde düşürmektedir. Bizim ve tüm çalışmaların ortak sonucu olarak TTP tanısı düşünüldüğünde veya TTP ekarte edilemediği durumda da vakit geçirilmeden hemen plazmafereze başlanması önerilmektedir.

6.SONUÇLAR

1. Tüm hastalarda mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve periferik-yaymada hemoliz bulgusu tespit edildi

2. Çalışmamızda hastaların 23'ü (%48,9) kadın ve 24'ü (%51,1) erkek olarak belirlendi. Cinsiyet dağılımı açısından literatür ve ülkemizdeki çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmedi.

3. Çalışmamızda 34 yaş altı ve hastalarda, 35 yaş ve üstü hastalara göre daha yüksek remisyon yanıtı elde edilirken refrakter yanıt daha düşük bulunmuştur. Bu iki grup arasında refrakter ($p= 0.037$) ve remisyon ($p= 0.036$) açısından anlamlı fark bulunmuştur.

4. Çalışmamızda % 8,5 hastada sekonder TTP belirlendi ve bunların SLE'ye sekonder olduğu tespit edildi. Bu hastaların birinde refrakter yanıt alınırken ikisinde remisyon yanıtı elde edildiği görüldü.

5. . Tanı anında ateş yüksekliği mevcut olanlar ve olmayanlar arasında remisyon ve refrakter yanıt açısından anlamlı fark gözlenmezken ($p= 0.215$, $p= 0.173$), renal tutulumu olan ve olmayanlar arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.292$, $p= 0.372$).

6. Nörolojik bulgusu olan ve olmayanlar arasında remisyon ve refrakter yanıt açısından anlamlı fark saptandı ($p= 0.020$, $p= 0.028$).

7. Çalışmamızda 11 hastada (% 23,4) deri alt kanaması mevcut idi ve mukoza kanaması görülmedi.

8. Eritrosit desteği; Hb 7 gr/dl altında olan, iskemik kalp hastalığı için risk faktörleri taşıyan ve anemi semptomları olan hastalara uygulandı. Trombosit desteği; ağır trombositopenisi olan ($<20000/\mu\text{L}$), deri altı kanaması olan hastalara uygulandı. Ayrıca bazı hastalara eritropoezi ve megakaryopoezi arttırmak amacıyla folik asit desteği verildi.

9. Çalışmamızda 14 (% 29,8) hasta birinci kür tedavisine refrakter kabul edildi ve literatür ile uyumlu bulundu.

10. Çalışmamızda % 40,4 hastada remisyon elde edilmiştir. Ancak çalışmamızda kısmi yanıt, alevlenme, relaps olan hastalar remisyon olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda literatüre göre daha düşük remisyon olması referans merkezi olmamız nedeniyle vakaların geç gelmesi ve erken TPD'ne başlanılamaması ayrıca uygulanan kürde tam yanıt alınan fakat alevlenme ya da relaps olan hastalar remisyon olarak değerlendirmememiz ile açıklanabilir.

11. Çalışmamızda birinci kürde **remisyon olan ve olmayan** hastalar, *ortalama seans sayısına* göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.965$).

Ortalama seans sayısına göre birinci kür sonucunda **refrakter olan ve olmayan** hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p= 0.761$). bu açıdan literatür ile uyumlu bulundu.

12. Çalışmamızda 2 (% 4,3) hastada relaps gözlenmiş olup ilk kürde relaps olan hastalarda ortalama relaps günü 542,5 (540-545) olarak görüldü. Relaps oranı açısından literatüre göre daha olumlu sonuç elde edilmiştir.

13. idame TPD yapılan hastalardaki o küre ait yanıt durumu incelendiğinde hastaların % 100'ünde remisyon yanıtı elde edildiği görüldü. ***Uygulanan tüm kürler incelendiğinde; relaps ve alevlenme yanıtı olan hastalarda idame TPE uygulamasının yapılmadığı belirlendi.***

14. Çalışmamızda 2009-2017 yılları arasındaki takip sürecinde mortalite oranı % 29,8 bulundu. Mortalite oranının yüksek olması Çukurova Tıp Fakültesi Hastanesi'nin üçüncü basamak bir hastane olması ve hastaların, hastalığın daha geç döneminde 3. Basamak hastaneye başvuruyor olmasından kaynaklanabilir.

15. Çalışmamızda hastaların ölüm nedenleri; SLE'ye sekonder renal ve hematolojik tutulum, sepsis, kardiyo-pulmoner yetmezlik olarak görüldü.

16. Steroid alan hastalarda refrakter yanıt oranında anlamlı azalma bulundu ($p= 0.016$). Steroid tedavisi altında elde edilen remisyon oranındaki artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.133$).

17. Rituksimab kullanımı relaps yanıt açısından literatür ile uyumlu bulundu.

18. Çalışmamızda rituksimaba bağlı yan etki görülmemiştir.

19. Çalışmamızda bir hastaya siklofosfamid verilmiş olup hastada remisyon yanıt elde edilirken, azotiopürin verilen iki hastada da remisyon yanıtı elde edildi.

20. Çalışmamızda 774 işlemin 254'ünde (% 32,8) çeşitli yan etkiler görülmüş olup sadece 17 işlemde (% 2,2) şiddetli komplikasyon görülürken işlem sırasında mortalite gözlenmedi ve literatür ile uyumlu bulundu.

21. Bu çalışmayı sınırlayan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Çalışmanın hastane tabanlı yapılması, verilerin retrospektif olarak hasta dosyalarından ve laboratuvar sisteminden toplanması, hasta sayılarının az olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çalıştığımız hastanenin üçüncü basamak bir üniversite hastanesi olması, bazı hastaların başka merkezlerden hastanemize refere edilmesi, hastaların hastanemize ulaşma süresini uzatmıştır. Çalışmamız retrospektif yapıldığı için bazı hastalarda tanı zamanı ve tedavi başlangıcı arasındaki ilişkiye ve tedavi başlangıcı ile ilk yanıt verme tarihi arasında geçen süreye bakılamamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda tanıyı geç alan ve tedaviye geç

başlanan TTP olgularında ölüm daha çok görülmektedir.

22. TTP nadir görülen, fatal bir hastalıktır. TTP'nin tanınması ve etkin tedavi, mortalite oranlarını önemli ölçüde düşürmektedir. Bizim ve tüm çalışmaların ortak sonucu olarak TTP tanısı düşünüldüğünde veya TTP ekarte edilemediği durumda da vakit geçirilmeden hemen plazmafereze başlanması önerilmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. **1.Konkle BA.** Disorders of Platelets and Vessel Wall. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, and Loscalzo J. Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill Education, **2015**: 125-132
2. **Moake JL.** Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* **2002**; 347: 589–600.
3. **Motto D.** Endothelial cells and thrombotic microangiopathy. *Semin Nephrol.* **2012**;32(2):208-214.
4. **4.Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ;** British Committee for Standards in H. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* **2012**; 158:323–35.
5. **Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, Daubin C, Bordessoule D, Pene F, Mira JP, Heshmati F, Maury E, Guidet B, Boulanger E, Galicier L, Parquet N, Vernant JP, Rondeau E, Azoulay E, Schlemmer B;** Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'A. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2006**; 132: 66–74.
6. **Rosove M.** Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis and Rheumatism* **2014**; 43: 797-805.
7. **Nester CM, Thomas CP.** Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; **2012**: 617-25.
8. **8.Cataland SR, Wu HM.** Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med* **2013**; 24: 486-91.
9. **9.Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN.** The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* **2005**; 3: 1432–6.
10. **Saha M, McDaniel JK, Zheng XL.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost* **2017**. <https://doi.org/10.1111/jth.13764>
11. **Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri, Fernando C. Fervenza, Ve´ronique Fre´meaux Bacchi, David Kavanagh, Carla M. Nester, Marina Noris, Matthew C. Pickering, Santiago Rodrı´guez de Co´rdoba, Lubka T. Roumenina, Sanjeev Sethi and Richard J.H. Smith;** Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. *Kidney International* **2017**; 91:539–551; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
12. **Tsai HM, Lian EC.** Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* **1998**; 339: 1585–94.
13. **Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammle B.** von Willebrand factor-cleaving protease in

thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **1998**; 339: 1578–84.

14. **Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al.** Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* **2008**; 142(5): 819–826
15. **Coppo P, Veyradier A.** Current management and therapeutic perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med.* **2012**; 41(3Pt 2): e163–e176.
16. **Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B.** Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **1997**; 89(9): 3097–3103
17. **Marie Scully, MD.** Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost* **2016**; 42: 774–779.
18. **Froissart A, Veyradier A, Hié M, Benhamou Y, Coppo P.** *European Journal of Internal Medicine* **2015**; 26: 659–665
19. **James NG.** The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989–2007). *Kidney International* **2009**; 75 (Suppl 112): 8–10; doi:10.1038/ki.2008.609
20. **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.
21. **Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G.** Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*, Sep **2001**; 60(3): 831–46.
22. **James NG.** How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* **2000**; 96: 1223–1229.
23. **Kwaan HC.** Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* **1987**; 24 (2): 71–81.
24. **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.
25. **McCrae RK, Cines D.** Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Hematology. Basic Principles and Practice. 3rd edition. Eds: *Churchill Livingstone, New York*; p: 2126–35, **2000**.
26. **Mauro M, Kim J, Costello C, Laurence J.** Role of transforming growth factor beta1 in microvascular endothelial cell apoptosis associated with thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* **2001**; 66(1): 12–22.

27. **Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al.** Unusually large plasma faktor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med***1982**; 307:1432 - 1435.
28. **Moake JL.** von Willebrand factor in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin LabSci***1998**;11(6):362-4.
29. **Furlan M, Rombles R, Lammle B.** Partial purification and characterization of a protease from human plazma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood***1996**; 87:4223-4234.
30. **Tsal HM.** Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood***1996**;87:4235-4244.
31. **Furlan M, Rombles R, Solenthaler M, Lammle B.** Acquired deficiency of von Willebrand factor - cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*;91:2839-2846, **1998**.
32. **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.
33. **Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D.** Purification of human von Willebrand factor cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood***2001**; 98: 1662-1666.
34. **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.
35. **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 (3):778-785.
36. **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.
37. **Murphy WG, Moore JC & Kelton JG.** Calcium dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood***1987**; 70:1683-1687.
38. **Tandon NN, Rock G, Jannison GA.** Anti CD 36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol***1994**; 88:816-825.
39. **Ann YS, Kolodny L, Hurstman LL, et al.** Activated platelet aggregates in thrombotic thrombocytopenic purpura: decrease with plasma infusions and normalization in remission. *Br J Haematol***1996**; 95:408-415.

40. **Ralfe TJ, Lentz SR, Atkinson BS, et al.** Factor V Leiden: a genetic risk factor for thrombotic microangiopathy in patients with normal von Willebrand factor cleaving protease activity. *Blood***2002**;99:437-442.
41. **Moschcowitz E.** Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc***1924**; 24: 21-4.
42. **Amorosi E, Ultmann J.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)***1966**; 45: 139-59.
43. **Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE.** Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood***2004**; 103: 4043-9.
44. **Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS.** Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med***1991**;325: 398-403.
45. **Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M.** Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood***2001**; 98: 1654-61.
46. **Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM.** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature***2001**; 413: 488-94.
47. **Torok TJ, Holman RC & Chorba TJ.** Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *Am J Hematol***1995**; 50: 84-90.
48. **Hwang WYK, Chai LYA, Goh YT, Tan PHC.** *Singapore Med J***2004**; Vol 45(5) : 219-223.
49. **Bell WR, Hayden GB, Paul MN, Kickler TS.** Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med***1991**; 325: 398-403.
50. **Rock AG.** Management of thrombotic thrombocytopenic purpura (review). *Br J Haematol***2000**; 109:496-507.
51. **Bennealt CL, Weinberg PO et al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med***1998**; 128:541-44.
52. **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.
53. **Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med***2000**; 15;342(24): 1773-7.

54. **Pham FT, Peng A, Wilkinson AH, et al.** Cyclosporine and tacrolimus associated thrombotic microangiopathy *Am J Kidney Dis* **2000**; 36(4): 844-50.
55. **Brazelton J, Oster RA, McCleskey B, Fuller J, Adamski J, Marques MB.** Increased troponin I is associated with fatal outcome in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* **2016**. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/jca.2150>.
56. **Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, Veyradier A, Galicier L, Azoulay E.** Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost* **2015**; 13: 380–9.
57. **Zini G, d’Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, McFadden S, Vives-Corrons JL, Yutaka N, Lesesve JF.** ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* **2012**; 34: 107–16.
58. **Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lammle B, Moake JL, Richardson P, Socie G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T.** Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* **2007**; 92: 95–100.
59. **Egan JA, Hay SN, Brecher ME.** Frequency and significance of schistocytes in TTP/HUS patients at the discontinuation of plasma exchange therapy. *J Clin Apher* **2004**; 19: 165–7.
60. **Trombotik Trombositopenik Purpura.Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. Ulusal Tedavi Rehberi. 2011**
61. **Kizaki M, Ikeda Y.** Red cell fragmentation and hemolysis in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Nippon Rinsho* **1993**; 51 (1): 117-121.
62. **Laurence J.** Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* **2012**; 10: 1–12.
63. **Barrows BD, Teruya J.** Use of the ADAMTS13 activity assay improved the accuracy and efficiency of the diagnosis and treatment of suspected acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Pathol Lab Med* **2014**; 138: 546–9.
64. **Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T.** FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* **2005**; 129: 93–100.
65. **Mackie I, Langley K, Chitolie A, Liesner R, Scully M, Machin S, Peyvandi F.** Discrepancies between ADAMTS13 activity assays in patients with thrombotic microangiopathies. *Thromb Haemost* **2013**; 109: 488–96.
66. **Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y.** Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* **2006**; 46: 1444–52.
67. **Jin M, Cataland S, Bissell M, Wu HM.** A rapid test for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-mass spectrometry. *J Thromb Haemost* **2006**; 4:333–8.

68. Knovich MA, Craver K, Matulis MD, Lawson H, Owen J. Simplified assay for VWF cleaving protease (ADAMTS13) activity and inhibitor in plasma. *Am J Hematol* **2004**; 76: 286–90.
69. Meyer SC, Sulzer I, Lammle B, Kremer Hovinga JA. Hyperbilirubinemia interferes with ADAMTS-13 activity measurement by FRET-S-VWF73 assay: diagnostic relevance in patients suffering from acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* **2007**; 5: 866–7.
70. Muia J, Gao W, Haberichter SL, Dolatshahi L, Zhu J, Westfield LA, Covill SC, Friedman KD, Sadler JE. An optimized fluorogenic ADAMTS13 assay with increased sensitivity for the investigation of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **2013**; 11: 1511–8.
71. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* **2010**; 5: e10208.
72. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* **2017**; 4:e157–e164.
73. Barz, D., Budde, U., Hellstern, P. Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thromb Res* **2002**; 107 Suppl 1:23-27.
74. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* **2010**; 116: 4060–9.
75. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* **1987**; 24(3): 147.
76. Domenica Caramazza, Gerlando Quintini, Ignazio Abbene, Lucio Lo Coco, Alessandra Malato, Rosa Di Trapani, Giorgia Saccullo, Giuseppina Pizzo, Roberto Palazzolo, Rita Barone, Giuseppina Mazzola, Sergio Rizzo, Paolo Ragonese, Paolo Aridon, Vincenzo Abbadessa, Sergio Siragusa. Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura – haemolytic uraemic syndrome. *Blood Transfus* **2010** Jul; 8(3):203–210. doi: [10.2450/2009.0101-09](https://doi.org/10.2450/2009.0101-09)
77. Murphy WG, Moore JC, Warkentin TE, Hayward EP, Kelton JG. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinol* **1992**; 3:655-9.
78. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* **1991**; 325:398-403.
79. Gail AR. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2000**; 109:496-507.
80. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* **2016** Jun; 31(3):149-328.
81. Bobbio-Pallavicini, E, Gugliotta, L, Centurioni, R, Porta, C, Vianelli, N, Billio, A et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* **1997**; 82 (4):429-435.

82. **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.
83. **Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC.** Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* **1987**; 24 (3):194-201.
84. **Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lammle B.** Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* **1999**; 81:8-13.
85. **Fujimura Y, Kokame K, Yagi H, Isonishi A, Matsumoto C, Miyata T.** Hereditary deficiency of ADAMTS13 activity: Upshaw-Schulman syndrome. In: Rodgers GM, ed. ADAMTS13 Biology and Disease. Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, **2015**:73-90.
86. **Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegel W, Rottensteiner H, Scheifflinger F, Schwarz HP, Muchitsch EM.** A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood* **2012**; 119: 6128-35.
87. **Byrnes JJ, Khurana M.** Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med* **1977**; 297: 1386-9.
88. **Zheng X, Pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE, Blinder MA.** Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med* **2003**; 138: 105-8.
89. **Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN.** Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* **2009**; 49: 873-87.
90. **Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher* **2014**; 29(3):148-167.
91. **Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al.** Italian TTP Study Group. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* **2010**; 89(6):591-596.
92. **Franchin G, Diamond B.** Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev* **2006**; 5(2):111-113.
93. **Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, et al.** Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* **2005**; 106(6):1932-1937.
94. **Jin SY, Xiao J, Bao J, Zhou S, Wright JF, Zheng XL.** AAV-mediated expression of an ADAMTS13 variant prevents shigatoxin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2013**; 121: 3825-9, S1-3.
95. **Laje P, Shang D, Cao W, Niiya M, Endo M, Radu A, DeRogatis N, Scheifflinger F, Zoltick PW, Flake AW, Zheng XL.** Correction of murine ADAMTS13 deficiency by hematopoietic progenitor cell-mediated gene therapy. *Blood* **2009**; 113: 2172-80.

96. Verhenne S, Vandeputte N, Pareyn I, Izsvak Z, Rottensteiner H, Deckmyn H, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. Long-term prevention of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in ADAMTS13 knockout mice by sleeping beauty transposon mediated gene therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2017**; 37:836–44.
97. Pickens B, Mao Y, Li D, Siegel DL, Poncz M, Cines DB, Zheng XL. Platelet-delivered ADAMTS13 inhibits arterial thrombosis and prevents thrombotic thrombocytopenic purpura in murine models. *Blood* **2015**; 125:3326–34.
98. Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, Dekimpe C, Vandeputte N, Pareyn I, Vandenbulcke A, Plaimauer B, Lamprecht S, Deckmyn H, Lopez JA, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2017**; 129: 1030–8.
99. Zheng L, Mao Y, Abdelgawwad MS, Li M, Dai X, Li B, Zheng XL. Therapeutic efficacy of anfibatide in a murine model of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Blood Adv* **2016**; 1: 75–83.
100. Zheng L, Mao Y, Abdelgawwad MS, Li M, Dai X, Li B, Zheng XL. Therapeutic efficacy of anfibatide in a murine model of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Blood Adv* **2016**; 1: 75–83.
101. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D, Investigators T. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2016**; 374: 511–22.
102. Shumak KH, Rock GA, Nair RC. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* **1995**; 122 (8): 569-572.
103. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, Raskob GE. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* **2003 Jul** 1;102(1):60-8.
104. Perdue JJ, Vesely SK, Georgen NJ, et al. Residual effects of thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) on health-related quality of life (QOL): Limitations in vitality and daily activities among survivors. *Blood*. **2001**; 98: 62b-3b.
105. George JN, Vesely SK. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* **2001**; 68 (10):857-858, 860, 863-854.
106. Vesely SK, Li X, McMinn JR et al. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* **2004**; 44: 1149–1158.
107. Mazda T, Schmidt PJ. From bloodletting to apheresis in Japan. *Transfus Apher Sci* **2010 Feb**;42(1):27-31.
108. Papagiannis A. It's all Greek to me. *BMJ* **1991**;303:1066
109. Bosch T. Therapeutic apheresis-state of the art in the year 2005. *Ther Apher Dial* **2005 Dec**;9(6):459-68.

110. **Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB.** Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) . *J Pharmacol Exp Ther* **1914**;5:625-641.
111. **Stegmayr BG.** A survey of blood purification techniques. *Transfus Apher Sci* **2005** Apr;32(2):209-20.
112. **Health Technology Case Study 23: *The Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis*.** Washington DC: US government Printing Office. OTA; **1983**
113. **Adams WS, Bland WH, Bassetts H.** A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med.* **1952**;80:371-7.
114. **Solomon A, Fahey JL.** Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. *Ann Intern Med* **1963** May;58:789-800.
115. **Freireich EJ, Judson G, Levin RH.** Separation and collection of leukocytes. *Cancer Res* **1965** Oct;25(9):1516-20.
116. **Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB.** Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* **1976**;ii:711-5.
117. **Pinching AJ, Peters DK, Nweson Davies J.** Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* **1976**;ii:1373-6.
118. **Rock GA, Tricklebank GW, Kasaboski CA.** Plasma Exchange in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. *CMAJ.* **1990** Mar 15;142(6):557-62.
119. **Elkharrat D, Pourrat J, Gajdos P.** Data of the French Registry for Plasma Exchange: 1986. The French Society for Hemapheresis. *Prog Clin Biol Res* **1990**;337:527-33.
120. **Nonda R, Stegmayr BG.** Swedish Apheresis Study Group. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. *Transfus Apher Sci* **2001** Feb;24(1):49-55.
121. **De Silvestro G, Marson P, Russo GE, Vicarioto M, Donadel C.** National survey of Apheresis activity in Italy (2000). *Transfus Apher Sci* **2004** Feb;30(1):61-71.
122. **Stegmayr BG, Ivanovich P, Korach JM, Rock G, Norda R, Ramlow W.** World apheresis association-world apheresis registry. *Transfus Apher Sci* **2005** Apr;32(2):205-7.
123. **Malchesky PS, Skibinski CI, Williams GW, Nose Y.** The International Apheresis Registry: results of 1983 second pilot. *Artif Organs.* **1987** Apr;11(2):173-82.
124. **Arat M.** Ortaçağ'da Aforoz, Günümüzde Aferez. 31. Ulusal Hematoloji Kongresi, 4. Hematoloji İlk Basamak Kursu. Antalya, **2004**.
125. **Burgstaler EA.** Current Instrumentation for Apheresis. In: Mcleod B; Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practice*. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB pres, **2003**:95-130.
126. **Zydney AL.** Therapeutic apheresis and blood fractionation. In: Bronzino JD. Ed. *The Biomedical Engineering Handbook*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press LLC, **2000**.
127. **Winters JL, Pineda AA, Mcleod BC, Grima KM.** therapeutic apheresis in renal and metabolic disorders. *J Clin Apheresis* **2000**;15:53-73.

- 128.Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, 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 Apher* **2010**;25(3):83-177.
- 129.Tekin Turhan F.** Terapötik Aferez Nedir?. Avrasya Hematoloji Kongresi. Antalya,7-10 Ekim **2010**:6
- 130.McLeod BC.** Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Haematol* **2006**;19(1):157-67.
- 131.Stegmayr B, Ptak J, Wikström B et al.** World apheresis registry 2003-2007 data.*Transfus Apher Sci* **2008** Dec;39(3):247-54.
- 132.Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA.** Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial* **2007** Oct;11(5):341-62.
- 133.Ilhan O, Uskent N, Arslan O, Arat M, Ozkalemkaş F, Oztürk G, Kalayoglu SB, Ozet A, Tombuloglu M, Arpacı F, Ovalı E, Anak S.** National survey of hemapheresis practice in Turkey (1998). *Transfus Sci.* **2000** Jun;22(3):195-201.
- 134.Passalacqua S, Staffolani E, Busnach G, Roccatello D, Pasquali S, Cappelli P, Liuzzo G.** Apheresis Study Group of the talian Society of Nephrology. The talian Registry for Therapeutic Apheresis. A report from the Apheresis Study Group of the talian Society of Nephrology. *J Clin Apher* **2005** Jul;20(2):101-6.
- 135.Akın S.** Trombotik Trombositopenik Purpura ve Diğer Trombositopeniler. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/Türkiye, **2011**.
- 136.Yıldız F.** Trombotik Trombositopenik Purpura’da (TTP) Plazmaferez Uygulamasının Klinik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi ve Sonuçları. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana/Türkiye, **2009**.
- 137.Balık Aydın B.** 2010-2015 Yılları Arasında Terapötik Aferez Ünitesinde Yapılan Tüm Terapötik Aferez İşlemlerinin ve Trombotik Trombositopenik Purpuralı Hastaların Klinik Özellikleri ve Yanıtları. Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır/Türkiye, **2016**.
- 138.McCrae KR, Cines DB.** Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* **1997**;34:148.
- 139. Esplin MS, Branch DW.**Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* **1999**; 42:360.
- 140. Mannucci PM, Canciani M, Forza L et al.** Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* **2001**; 98:2710-2715.

- 141. Brostrom S, Bergmann OJ.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: a difficult differential diagnosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Scand* **2000**; 79:84
- 142. Filiz AKYÜZ, Ümit AKYÜZ,** Acute pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura: Case report, *Akademik Gastroenteroloji dergisi* **2004**; 3 (2): 113-116.
- 143. Varadarajulu S, Ramsey WH, Israel RH.** Thrombotic thrombocytopenic purpura in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol* **2000**;31(3): 243-5.
- 144. Vergara M, Modolell I, Puig-Divi V, et al.** Acute pancreatitis as a triggering factor for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Gastroenterol* **1998**; 93(11):15-18.
- 145. Gullo L, Cavichhi L, Tomassetti P, et al.** Effects of ischemia on the human pancreas. *Gastroenterology* **1996**; 111: 1033-38.
- 146. George JN.** How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: *Blood* **2010**;116(20):4060-406.
- 147. Ridolfi RL, Bell WR.** Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of literature. *Medicine* **1981**; 60:413-28.
- 148. Blitzer JB, Granfortuna JM, Gottlieb AJ, et al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: treatment with plasmapheresis. *Am J Hematol* **1987**;24(4):329-339.
- 149. Roberts AW, Gillett EA, Fleming SJ.** Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome with plasma exchange. *J Clin Apher* **1991**;6(3):150-154 .
- 150. Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, Francis CW.** Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura. A 10-year experience at a single institution. *Arch Intern Med* **1992**;152(4):791-796.
- 151. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, Shen Y-M, Sarode R.** Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* **2013**;163(4):514-519.
- 152. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al.** Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* **2007**;109:2815–22.
- 153. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN.** Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2010**;115: 1500–11 [quiz 1662].

- 154. Willis MS, Bandarenko N.** Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura: is it a continuum of disease? *Semin Thromb Hemost* **2005**;31:700–8.
- 155. Javier de la Rubia, Aurelio López, Francisco Arriaga, Ana Rosa Cid, Ana Isabel ;**Response to Plasma Exchange and Steroids as Combined Therapy for Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *ActaHaematol* **1999**;102:12-16
- 156. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, et al.** Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* **2005**;106(6):1932-1937.
- 157. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al.** Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura—haemolytic uraemic syndrome. *Blood Transfus*;8(3):203-210, **2010**.
- 158. 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(3):451-461.
- 159. Chemnitz J, Draube A, Scheid C, et al.** Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* **2002**; 71(2):105-108.
- 160. Stein GY, Blickstein D, Orlin J, Sarig G, Inbal A.** Long-term response to rituximab in patients with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Isr Med Assoc J* **2011**;13:398–401.
- 161. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al.** Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* **2005**;106:1932–7.
- 162. Imanirad I, Rajasekhar A, Zumberg M.** A case series of atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* **2012**;27:221–6.
- 163. Galbusera M, Bresin E, Noris M, Gastoldi S, Belotti D, Capoferri C, et al.** Rituximab prevents recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Blood* **2005**;106:925–8.
- 164. Benetatos L, Vassou A, Bourantas KL.** Effectiveness of rituximab as prophylaxis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab Haematol* **2006**;28:288–9.
- 165. M, Schleinitz N, Ebbo Mazodier K, Poullin P, Bernit E, Veit V, et al.** Rituximab as preventive therapy of a clinical relapse in TTP with ADAMTS13 inhibitor. *Am J Hematol* **2007**;82:417–8.

- 166. Bresin E, Gastoldi S, Daina E, Belotti D, Pogliani E, Perseghin P, et al.** Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thromb Haemost* **2009**;101: 233–8.
- 167. Montoya RC, Poiesz BJ.** Rituximab as prophylaxis in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* **2012**;23:338–41.
- 168. Heidel F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G.** Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost* **2007**;97:228–33.
- 169. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, 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**;136:451–61.
- 170. Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B.** Rituximab as an adjunct to plasma Exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher* **2008**;23: 151–6.
- 171. Okamoto, Masanori; Abe, Takaya; Shouno, Mineo; Kitabata,** A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Refractory to Plasma Exchange *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **2001** ,5:49-53.
- 172. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, et al.** The Italian Cooperative Group for TTP. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. *Eur J Haematol* **1994**;52(4):222-226.
- 173. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D.** Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. *J Clin Apher* **1998**; 13(1):20-22.
- 174. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, et al.** Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* **1999**; 78(11): 521-523.
- 175. Yang C-W, Chen Y-C, Dunn P, Chang MY, Fang JT, Huang CC.** Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases. *Ren Fail* **2003** ; 25(1):21-30.
- 176. Spiekermann K, Wörmann B, Rumpf KW, Hiddemann W.** Combination chemotherapy with CHOP for recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **1997**; 97(3):544-546.
- 177. Allan SD, Kovacs MJ, Clark WF.** Frequently relapsing TTP treated with cytotoxic immunosuppressive therapy. *Haematologica* **2001**;86:844-50.
- 178. Kierdorf H, Maurin N, Heintz B.** Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* **1993**;118(12):987-988.
- 179. Bachman WR, Brennan JK.** Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cyclosporine. *Am J Hematol* **1996**;51(1):93-94.

180. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, Tsan MF, Lansing L, Chikkappa G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol* **1998**;57(1):57-61.
181. Jhaveri KD, Scheuer A, Cohen J, Gordon B. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura using multimodality therapy including splenectomy and cyclosporine. *Transfus Apheresis Sci* **2009**;41(1):19-22.
182. Cataland SR, Jin M, Lin S, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol* **2007**;139(3):486-493.
183. Byrnes JJ, Moake JL, Klug P, Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. **1990** Jul;34(3):169-74.
184. Owens MR, Sweeney JD, Tahhan RH, Fortkolt P. Influence of type of exchange fluid on survival in therapeutic apheresis for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. **1995**;10(4):178-82.
185. Rock G, Buskard NA. Therapeutic plasmapheresis. *Curr Opin Hematol*. **1996** Nov;3(6):504-10.
186. Rock G, Clark B, Sutton D; CAG; CAAN. The Canadian apheresis registry. *Transfus Apher Sci*. **2003** Oct;29(2):167-77.
187. Higgins RM, Bevan DJ, Vaughan RW, Phillips AO, Snowden S, Bewick M, Scoble JE, Hendry BM. 5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies. *Nephron*. 1996;74(1):53-7.
188. Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Kletzmayer J, Haidbauer B, Derfler K, Druml W, Bohmig GA. Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation*. **2005** Mar 27;79(6):696-701.
189. Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* **2008**;48(2):349-357.
190. Richard C. Cabot, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Severe Dyspnea during Plasmapheresis and Transfusion, *NEngl J Med* **2005**, 393: 27.
191. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. **1994**; 23: 817-827

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Koray GÜL

Doğum Tarih ve Yeri : 05/01/1988 ADANA

Medeni Durumu : BEKAR

**Adres : Beyazevler mahallesi Beyazevler Caddesi Soyergin Apt. Kat:3 No:5
Çukurova/ADANA**

Telefon : 05424064098

E.posta : drkoraygul@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Görev Yerleri : İslahiye Toplum Sağlığı Merkezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Yabancı Dil(ler) :İngilizce

EKLER

EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hasta Grubu)

ÇÜTF İç Hastalıkları kliniklerinde trombotik trombositopenik purpura tanısı alıp yatarak tedavi görmekte olan hastalardan terapötik plazmaferez yapılan hastalar

(Çalışmanın Adı)

Trombotik trombositopenik purpurada terapötik plazmaferez uygulamasının değerlendirilmesi

(Hekimin Açıklaması)

Tarafınızdan alınan kan örneklerinden tarafınıza tedavi amacıyla yapılan terapötik plazmaferez işlemlerinin etki ve yan etkileri araştırılacaktır. Tarafınızdan EDTA lı ve Jelli Tüplere 2cc kan örneği alınacaktır. Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.(İletişim: 05424064098 Koray Gül)

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-

soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Katılımcı ile görüşen hekim

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA
KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH
AD-SOYADI

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Ek 2. Plazmaferez Onam Formu

HEMA-1127-10 Terapötik Aferez Bilgilendirme ve Rıza Formu
Tarih: 22.12.2015

 Hemaferez Kan Ayrıştırma ve Kanı Temizleme Ünitesi	C.U. Tıp Fakültesi Başkent Hastanesi Hemaferez, Kıkırcık ve Kriyoprezervasyon Ünitesi	Form Numarası: HEMA-1127
		Revisyon No: 00
		Revisyon Tarihi: 00
		Yayın Tarihi: 22.12.2015
Terapötik Aferez Bilgilendirme ve Rıza Formu		Sayfa Sayısı: 6

Ünite-Servisin Adı :
Hasta Adı/Soyadı :
Hastanın Yaşı :
Protokol No :

AFEREZ

Çeşitli hastalıklarda veya bazen gönüllü bağışçılardan kan ürünleri elde etmek için aferez (kan ayrıştırma) işlemi yapılır. Bütün aferez işlemlerinin temel prensibi aynıdır:

- 1) Hastaya/Kan Bağışçısına ait kanın bir kısmı (150-300 mL kadar), her iki koluna takılacak uygun genişlikte iğneler veya kateter yardımı ile aferez (kan ayrıştırma) cihazına takılan tek kullanımlık set içerisine çekilir.
- 2) Bu esnada kan, pıhtılaşmaması için antikoagülan (kanın pıhtılaşmasını önleyen) ilaçlar ile karıştırılır.
- 3) Kandaki ayrıştırılmak istenen kısım (plazma) veya hücre (ökosit, eritrosit, trombosit, granülosit vd.) cihaz tarafından ayrıştırılır ve bir torbaya aktarılır.
- 4) Kan ayrıştırıcı cihaz, set içerisindeki kanın geri kalan kısmını ya kateter aracılığı ile ya da eğer kateter kullanılmıyorsa ise ikinci bir damar yolundan hastaya geri verir. Geri verme tamamlandığında, ayrıştırılan kanın sadece çok az bir bölümü set içerisinde kalır.
- 5) Cihazlarda kullanılan setler her hastaya özel olarak açılır, sterilidir ve bir kez kullanıldıktan sonra imha edilir.

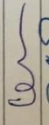
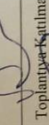
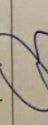
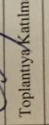
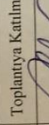
*Aralıklı olarak birden fazla işlem yapılabilir. İşlemin ne sıklıkta yapılacağı, sizi takip eden doktor ve aferez doktorlarının ortak kararı ile belirlenir.

EK 3. Etik Kurul Kararı

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı	Tarih
76	13 Nisan 2018

KARAR NO 48- Kurulumuzun 6 Ekim 2017 tarihli ve 69 sayılı toplantısında alınan 15 numaralı karar ile onaylanan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Birol Güvenç yönetiminde, Uzman Biyolog Ferda Tekin Turhan'ın katkılarıyla Araş. Gör. Dr. Kory Gül tarafından yürütülen, "Trombotik Trombositopenik Purpura Tedavisi Plazmaferez Uygulamasının Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesinde protokol değişikliğine gidilerek tez başlığının "Trombotik Trombositopenik Purpura Tedavisi Plazmaferez Uygulamasının Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi hakkındaki bildirim araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr. Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
	Prof. Dr. Davut Alpekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof. Dr. Dincer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof. Dr. Gülsah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof. Dr. Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof. Dr. Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
ÜYELER	Doç Dr. Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr. Nese Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

EK 4. Veri Formu

***‘Trombotik Trombositopenik Purpurada Plazmaferez Uygulamasının Değerlendirilmesi’
çalışması***

1.Demografik Özellikler

Hastanın

Adı ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Tanı:

Ek hastalık:

2.Laboratuar Bulguları (Plazmaferez Öncesi)

BUN:

Kreatinin:

WBC:

HCT:

Hb:

PLT:

T. protein:

CRP:

LDH:

aPTT:

PTZ:

INR:

Ürik asit:

3.Laboratuar Bulguları (Plazmaferez Sonrası)

BUN:

Kreatinin:

WBC:

HCT:

Hb:

PLT:

T. protein:

CRP:

LDH:

aPTT:

PTZ:

INR:

Ürik asit:

4.Klinik Bulgular

Ateş: VAR() YOK()

Şuur Durumu: AÇIK() KAPALI()

Akut Böbrek Yetmezliği: VAR() YOK()

Nörolojik Bulgu: VAR() YOK()

Anemi: VAR() YOK()

Trombositopeni: VAR() YOK()

Fragmantasyon: VAR() YOK()

Döküntü: VAR() YOK()

Steroid Kullanımı: VAR() YOK()

İmmüünsüpresif Kullanımı: VAR() YOK()

Kür Sonu Yanıt Durumu:

1-Refrakter

2-Relaps

3-Alevlenme

4-Remisyon

