

Research Article / Araştırma Makalesi

Trombotik Trombositopenik Purpura Tanılı Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Laboratory and Treatment Results of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

¹Selin Meşeli, ²Hava Üsküdar Teke, ²Neslihan Andıç, ²Eren Gündüz

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Trombotik trombositopenik purpura (TTP) klinik olarak ADAMTS-13 proteazının eksik aktivitesinden kaynaklanır. TTP'nin klasik pentadı mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni, nörolojik bulgular, ateş ve böbrek yetmezliğidir. Tedavide plazma değişimi (PD), kortikosteroidler, rituksimab kullanılmakta ve son yıllarda kaplasizumab tedavi kombinasyonunda yer almaktadır. Çalışmamızın amacı yılda milyonda 3,7 ile 11 arasında yeni vakanın görüldüğü TTP hastalığına ait gerçek yaşam verilerine ulaşarak sonuçları tespit ederek literatürdeki az sayıdaki gerçek yaşam verilerine ait çalışmalar ile karşılaştırıp literatüre katkı sağlamaktır. Çalışmamızda hastanemizin İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD'da 1.Ocak.2008-1.Ocak.2023 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerinde iken immün (i) TTP tanısı konulan 31 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. 31 hastanın 7'si erkek (%22,6) idi. Ortalama yaş 45,13 ±19,07 (16-83) yıl idi. Hastaların tamamında MAHA ve trombositopeni tespit edildi. Tedavide tüm hastalara PD uygulandı. Hastaneye başvurudan sonra PD'ye başlama süresi 24 (12-24) saat idi. Hastaların 16'sında (%57,1) 1.basamak tedaviye direnç görülmezken 12'sinde (%42,9) direnç mevcuttu. Direnç durumunda hastaların 10'una (%83,3) 4 doz 375 mg/m²/hafta rituksimab tedavisi verildi. Refrakter 12 hasta (%42,9) ile non-refrakter 16 hasta (%57,7) arasında yapılan değerlendirme sonucunda tanı anındaki total bilirubin (p=0.019) ve direkt bilirubin (p=0.031) değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Mortal 7 hasta (%22,6) ile mortal seyretmeyen 24 hasta (%77,4) arasındaki değerlendirme sonucunda tanı anındaki yaş açısından anlamlı fark saptandı (p=0.034). Sonuç olarak TTP'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık izlendiği MAHA ile trombositopeninin tanı olmazsa olmaz bulgular olduğu; tanı için verilerin kapsamlı analizinin gerektiği saptandı. Plazma ADİSİntegrin and Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS-13) aktivite testi tanının doğrulanmasında yardımcı olup TTP tedavisinin köşe taşı PD oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trombotik trombositopenik purpura, terapötik plazma değişimi, hemoliz

Abstract: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is clinically caused by severely deficient activity of the ADAMTS-13 protease. The classical pentad of TTP, microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), is thrombocytopenia, neurologic findings, fever, and renal failure. Plasma exchange (PEX), corticosteroids, rituximab are used in the treatment and in recent years, caplasizumab has been included in the treatment combination. The aim of our study is to contribute to the literature by reaching the real-life data of TTP disease, which has between 3.7 and 11 new cases per million, and by determining the results and comparing them with the studies of real-life data in the literature. In our study, clinical and laboratory findings and treatment results of 31 patients who were diagnosed with immune (i) TTP when they were 18 years of age or older between 1.Jan.2008 and 1.Jan.2023 in hospital. Department of Internal Medicine, Department of Hematology were evaluated retrospectively. Of 31 patients, 7 (22.6%) were male. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 45.13 ±19.07 (16-83) years. MAHA and thrombocytopenia were detected in all patients. In the treatment, PEX was applied to all patients. The time to start PEX after admission to the hospital was 24 (12-24) hours. While 16 (57.1%) of the patients did not show resistance, 12 (42.9%) patients had resistance. In case of resistance, 4 doses of 375 mg/m²/week rituximab treatment were given to 10 (83.3%) of the patients. As a result of the evaluation made between 12 refractory patients (42.9%) and 16 non-refractory patients (57.7%), a significant difference was found between total bilirubin (p=0.019) and direct bilirubin (p=0.031) values at the time of diagnosis. As a result of the evaluation between 7 mortal patients (22.6%) and 24 non-mortal patients (77.4%), a difference was found in terms of age at the time of diagnosis (p=0.034). In conclusion, TTP is seen more frequently in women than in men, and MAHA thrombocytopenia is an indispensable finding in the diagnosis, and comprehensive analysis of the data is required for diagnosis. The plasma ADİSİntegrin and Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS-13) activity test is helpful in confirming the diagnosis. PEX is the basis of TTP treatment.

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura, therapeutic plasma exchange, hemolysis

ORCID ID of the authors: S.M. [0000-0001-7126-2436](https://orcid.org/0000-0001-7126-2436), HUT. [0000-0002-4434-4580](https://orcid.org/0000-0002-4434-4580), NA. [0000-0003-0510-4733](https://orcid.org/0000-0003-0510-4733), EG. [0000-0001-7455-2949](https://orcid.org/0000-0001-7455-2949)

Received 20.08.2023

Accepted 15.02.2024

Online published 22.02.2024

Correspondence: Selin MEŞELİ – Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail : selinmeseli@hotmail.com

1. Giriş

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) trombotik mikroanjiyopati (TMA) grubunda sınıflanan, nadir görülen (yaklaşık milyonda 2-6), hemen tanınıp tedavi edilmezse mortalitesi çok yüksek olan bir klinik tablodur (1). İlk kez 1925'te Eli Moscovitz tarafından "terminal arteriollerin ve kılcak damarların hiyalin trombozlu akut ateşli pleiokromik anemisi" olarak tanımlanmıştır (2).

TTP'nin klasik pentadı mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) trombositopeni, değişken derecede nörolojik bozukluklar, ateş ve böbrek yetmezliğidir. Hastaların %35'inden fazlasında başlangıçta nörolojik semptomlar bulunmamaktadır; ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğu vakaların sadece küçük bir kısmında mevcuttur. Bu sebeple tanı MAHA varlığı (periferik kan yaymasında şistositler ile) ve trombositopeni varlığı ile konulabilir (3). Tanıda MAHA ve trombositopeni birlikteliği en önemli kriterlerdir; bu iki bulgunun olduğu her hasta aksi ispat edilene kadar TTP olarak kabul edilmelidir (1). MAHA, intravasküler olarak eritrositlerin parçalanmasından kaynaklanan periferik kan yaymasında şistosit (fragmente eritrosit) olarak isimlendirilen hücreler ve immün olmayan hemoliz (yani Coombs-negatif hemoliz) ile karakterize bir tanımlamadır (4). TTP'de periferik kan yayması tetkikinde eritrositlerin ortalama % 8'inde (%1-18 arası) eritrosit fragmentasyonuna rastlanır; %1'in üzeri tanıyı düşündürmelidir. Hemolizin laboratuvar bulguları serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin yüksekliği, yüksek retikülosit sayısı ve düşük haptoglobindir (1).

Von Willebrand Faktör (vWF) ve fonksiyonlarını düzenleyen ADİSİntegrin ve Metalloproteaz with a Thrombo Spondin tip 1 motif üye-13 (ADAMTS-13), TTP patogenezinin anahtar molekülleridir. TTP, klinik olarak ADAMTS-13 proteazının ciddi derecede eksik aktivitesinden (aktivite seviyesi < % 10) kaynaklanır (5). ADAMTS-13 eksikliğinin iki ana nedeni; proteini kodlayan gendeki mutasyonlar (konjenital TTP) ve edinsel olarak enzimatik aktiviteyi bloke eden anti-ADAMTS-13 otoantikörlerinin gelişmesi (immün TTP)

olarak özetlenebilir. Şiddetli ADAMTS-13 eksikliğinin başlıca nedeni bir otoantikordur ve esas değişiklikler primer olarak damar endotelinde bulunmaktadır (6,7).

İmmün TTP (iTTP) tedavisinde amaç, kanda eksik olan ADAMTS-13 enzimini yerine koymak, eğer etyolojik neden ADAMTS-13 aktivitesini bloke eden antikörler ise bu antikörleri uzaklaştırmak veya etkisiz hale getirmek, bu süreçte hastanın organ bozukluklarına bağlı ortaya çıkan belirti ve bulgularını tedavi etmektir. Tedavide plazma değişimi, kortikosteroidler, rituksimab kullanılmakta ve son yıllarda kaplasizumab tedavi kombinasyonunda yer almaktadır (1). TTP, relapslarla karakterizedir. Relaps oranı ilk 1-2 yılda daha yüksek olmakla birlikte tüm olgularda %40 oranında görülmektedir. Relapsta prognoz ve şiddet ilk ataktan farklı olabilir. Relaps ve/veya dirençli olgularda 3 günlük pulse steroid, diğer immüsupresiflerin (siklofosamid, vinkristin, siklosporin vb.) tedaviye eklenmesi, splenektomi veya rituksimab tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Uygun tedaviler ile %90'a varan sağkalım oranları mevcuttur (2,5).

Çalışmamızın amacı yılda milyonda 3,7 ile 11 arasında yeni vakanın görüldüğü TTP hastalığına ait gerçek yaşam verilerine ulaşım sonuçları tespit ederek literatürdeki az sayıdaki gerçek yaşam verilerine ait çalışmalar ile karşılaştırıp literatüre katkı sağlamaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD 'da 1.Ocak 2008-1.Ocak.2023 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerinde iken iTTP tanısı konulup dosya bilgilerine ulaşılan hastalar alınmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, özgeçmiş, başvuru şikayetleri, hastaneye başvuru süreleri, başvurudan sonra tedaviye başlangıç zamanları, tanı anındaki laboratuvar sonuçları, aldıkları tedaviler, relaps/direnç durumları, exitus olanların ölüm tarihi ve sebeplerine yönelik bilgileri hasta dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden

temin edildi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 09.03.2021-07 numaralı onayı alındı.

İstatiksel Analiz

Analizlerde SPSS for Windows 21.0, kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerin analizinde bağımsız örneklerde t testi (Independent samples t test), normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated measures ANOVA) ve Friedman testi (çoklu karşılaştırmalarda ise DUNN testi) kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde ki-kare analizlerinden (Pearson, Yates', Fisher exact tests) yararlanıldı. Ortalama yaşam süresinin belirlenmesinde Kaplan Meier analizi yapıldı. Nicel veriler mean±SD, Median (Q1- Q3) olarak, nitel veriler sayı (%) olarak özetlendi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.Bulgular

İTTP ile kliniğimizde takip edilen 31 hastanın 7'si erkek (%22,6) idi. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 45,13 ±19,07 (16-83) yıl idi. Tüm hastaların 4'ünde (%12,9) diyabet mellitus (DM), 7'sinde (%22,6) hipertansiyon (HT), 2'sinde (%6,5) koroner arter hastalığı (KAH), 1'inde (%3,2) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) komorbidite olarak saptandı. Hastaların tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların tümünün periferik yaymasında hemoliz bulguları mevcuttu. Hastaların tanı anındaki direkt coombs testleri incelendiğinde 28'nin (%90,3) test sonucu negatif, 3'nün (%9,7) pozitif olduğu görüldü. Tanı anında 23 hastanın haptoglobulin sonucuna ulaşılmış olup 13'nün (%56,5) sonucunun düşük, 10'nun (%43,5) normal olduğu görüldü. 11 hastanın tanı anındaki tümör belirteçlerine ulaşılmış olup 11'nin (%100) normal aralıkta olduğu görüldü. Viral belirteçler incelendiğinde hastaların HbsAg, HIV ½ antikor p-24 ve anti-HCV sonuçlarının negatif olduğu görüldü.

Tablo 1. Hastaların Tanı Anındaki Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Bulguları

Parametre	n	Ort±SS(min-max)/medyan(Q1-Q3)
Hemoglobin (Hgb) gr/dl	31	8,19±1,60 (5,1-10,7)
Hematokrit (Htc) %	31	23,94±4,45 (15,2-31,1)
Eritrosit sayısı (RBC)X 10 ⁶ / mm ³	31	2,72±0,66 (1,3-3,86)
Ortalama eritrosit hacmi(MCV)(fl)	31	86,5 (83,3-92,6)
Lökosit /mm ³	31	9300 (6800-11560)
Absolü nötrofil sayısı /mm ³	31	6050 (4000-8420)
Absolü lenfosit sayısı /mm ³	31	1650(1320-2000)
Trombosit sayısı /mm ³	31	13000 (7000-17000)
Ortalama trombosit hacmi (MPV)(fl)	17	9,02±1,70 (6,1-11,9)
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	27	64,25±37,96 (6-140)
Protrombin zamanı (PT) (sn)	31	12,52±0,95 (11-15)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (sn)	31	27,7 (24,8-31,4)
INR(Uluslararası Düzeltme Oranı)	31	1,07±0,07 (0,93-1,30)
Fibrinojen (mg/dl)	30	353 (264,2-416,75)
D-dimer (mg/L)	29	2,45 (0,67-10,95)
B12 vitamini (pg/ml)	24	297,5 (199-428,5)
Folat (ng/ml)	24	9,43 (7,34-20)
Ferritin (ng/ml)	23	541 (224-1225)
Retikülosit (%)	25	3,87±1,64 (1,02-7,4)
Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)	31	28,8 (16-44,9)
Kreatinin (Cr) (mg/dl)	31	0,96 (0,8-1,16)
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	31	1146 (797-1918)
Total bilirubin (mg/dl)	31	2,53 (1,71-3,96)
Direkt bilirubin (mg/dl)	31	0,7 (0,5-1,2)
Albumin (g/dl)	31	4,03±0,77 (2,39-5,6)
Kalsiyum(mg/dl)	31	8,6 (8,3-9,19)
Aspartataminotransferaz(AST) (U/L)	31	44 (24-61)

Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)	31	23 (16-32)
Alkale fosfat (ALP) (U/L)	29	71 (57,5-98,5)
Tiroid stimulan hormon(TSH)(uIU/ml)	19	2,53 (1,75-3,59)
Serbest T4 (ng/dl)	17	1,24±0,21 (0,79-1,61)
Serbest T3 (ng/dl)	13	2,51±0,55(1,61-3,59)
C-reaktif protein (CRP) (mg/L)	28	11,2 (1,85-51,6)

**Normal dağılımlı değerler Ort±SS(minmax), Normal dağılım göstermeyen değerler medyan(Q1-Q3)

Hastaların tanı anındaki görüntülemeleri incelenmiş olup, 23 hastanın serebral BT görüntülenmesine ulaşıldı. 21'inde (%91,3) patoloji görülmedi. 2'sinde (%8,7) patoloji görüldü. 1 hastada sağ paryetal bölgede hipodens dansite değişikliği 1 hastada frontal kemikte kalsifikasyon ve meningiomatozis mevcuttu. 7 hastanın boyun BT'sine ulaşıldı. 7'sinin de (%100) boyun BT görüntülenmesinde patoloji tespit edilmedi. 13 hastanın toraks BT'sine ulaşıldı. 6'sında (%46,2) patoloji tespit edilmezken, 7'sinde (%53,8) patoloji görüldü. 3 hastada plevral effüzyon, 2 hastada mediastinal lenfadenopati (LAP), 1 hastada plevral tabanlı nodüler lezyon, 1 hastada her iki akciğerde nonspesifik nodüler lezyonlar mevcuttu. 17 hastanın abdominopelvik BT'sine ulaşıldı. 13'ünde (%76,5) patoloji tespit edilmedi.

4'ünde (%23,5) patoloji görüldü. 1 hastada retrokrural alan ve sağ inguinal bölgede atipik lenf nodu, 1 hastada bilateral sürrenal adenom, 1 hastada iliak LAP, 1 hastada adneksiyal kitle-kist mevcuttu.

17 hastanın kemik iliği biyopsi yapılmıştı. Bunların 12'sinde (%70,6) patoloji tespit edilmedi. 5'inde (%29,4) patoloji görüldü. 1'inde granülositer seri hücrelerinde artış, 2'sinde myelodisplastik değişiklikler, 1'inde grade 2 retikülin fibrozis, 1 hastada eritroid seride hiperplazi kromatinde gevşeme ve nüvede düzensizlik mevcuttu.

2015 yılından itibaren rutin ADAMTS-13 bakılabildiği için 15 hastanın sonucuna ulaşılabildi. Bu hastalara ait veriler tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların Tanı Anındaki ADAMTS13 Sonuçlarının Özellikleri

	N	Medyan(Q1-Q3)
ADAMTS-13 antijeni IU/mL	15	0,05(0,02-0,09)
ADAMTS-13 aktivitesi %*	15	0,2 (0,2-0,52)
ADAMTS-13 antikor U/mL	15	73 (29,48-90)

*ADAMTS-13 aktivite seviyesi < % 10 anlamlıdır.

31 hastanın tanı anındaki plasmic skorlamasına ait veriler tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Tanı Anındaki Plasmic Skorlaması

Puan	N	%
3	2	6,5
4	4	12,9
5	5	16,1
6	18	58,1
7	2	6,5

31 hastanın semptomların başlangıcından ne kadar süre sonra hastaneye başvurduğu incelenmiş olup medyanı 72 (24-168) saat

olduğu saptandı. Hastaların tanı anındaki TTP pentadı bulguları değerlendirildi. TTP pentadına ait veriler tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Tamı Anındaki TTP Pentad Bulguları

	N	%
MAHA	31	100
Trombositopeni	31	100
Ateş	10	32,3
Nörolojik bulgu	27	87,1
Böbrek yetmezliği	11	35,5

31 hastanın etyolojik incelemesinde 21'i (%67,7) primer iTTP, 10'u (%32,3) sekonder iTTP idi. Sekonder iTTP vakalarının 3'ünün (%30) sistemik lupus eritematozus (SLE), 2'sinin (%20) gebelik, 4'ünün (%40) malignite, 1'i (%10) skleroderma nedenli olduğu tespit edildi. Malignite vakalarının 3'ünün (%75) myelodisplastik sendrom (MDS), 1'inin (%25) kaposi sarkomu olduğu tespit edildi.

Hastaneye başvurudan sonra PD'ye başlama süresi medyanı 24 (12-24) saat idi. PD için kullanılan venöz katater bölgesi 15'inde (%48,4) juguler, 16'sında (%51,6) femoral bölge olarak saptandı. PD sırasında 31 hastanın 14'ünde (%45,2) taze donmuş plazma (TDP), 17'sinde (%54,8) TDP+albümin kullanıldı. PD sırasında kullanılan TDP miktarı ortalaması 3500 (2000,4000) ml olarak tespit edildi. Ortalama PD seans sayısı 22,35±12,73 (1-65) idi. PD sırasında hastaların 27'sinde (%87,1) komplikasyon görülmedi. 4'ünde (%12,9) komplikasyon görüldü. Komplikasyon görülen hastaların 3'ünde (%75) alerjik cilt reaksiyonu, 1'inde (%25) hipotansiyon gelişti. PD'ye yanıt süresi medyanı 9 (5-27) gün olarak saptandı.

31 hastanın 2'sinde (%6,5) tedavide steroid kullanılmazken, 29'unda (%93,5) steroid kullanıldı. Steroid başlanan hastaların 20'sine (%69) 1 mg /kg /gün, 6'sına (%20,7) 100 mg/gün, 1'ine (%3,4) 250 mg/gün, 2'sine (%6,9) 1 gram/gün dozunda steroid tedavisi başlandı. Hastaların 16'sında (%57,1) direnç görülmezken 12'sinde (%42,9) direnç mevcuttu. Direnç durumunda hastaların 8'ine (%66,7) 4 doz 375 mg/m² rituksimab tedavisi, 1'ine (%8,3) 4 doz 375 mg/m² rituksimab+ 1 gram/gün steroid, 1'ine (%8,3) 4 doz 375 mg/m² rituksimab+ 1 gram/gün steroid+2 mg vinkristin, 1'ine (%8,3) 20 gram/gün intravenömmünoglobulin (IVIg), 1'ine

(%8,3) 80 gr/gün IVIG tedavisi verildi. Dirençli hastaların 12'sinde (%100) direnç tedavisine yanıt alındı. Hastaların 18'inde (%64,3) relaps görülmedi. 10'unda (%35,7) relaps görüldü. Relaps görülen hastaların 1'inde (%10) 1 ay sonra, 2'sinde (%20) 2 ay sonra, 1'inde (%10) 3 ay sonra, 2'sinde (%20) 7 ay sonra, 1'inde (%10) 15 ay sonra, 1'inde (%10) 17 ay sonra, 1'inde (%10) 30 ay sonra, 1'inde (%10) ise 48 ay sonra relaps görüldü. Relaps hastalarının 8'ine (%80) tedavide PD+steroid, 1'ine (%10) rituksimab+steroid, 1'ine (%10) rituksimab+PD+steroid tedavisi verildi. Relaps tedavisine hastaların 9'unda (%90) yanıt alınırken 1'inde (%10) yanıt alınmadı.

Hastaların 7'sinde (%22,6) tromboz tespit edildi. 1'inde (%14,2) pulmoner tromboemboli, 1'inde (%14,2) derin ven trombozu (DVT), 1'inde (%14,2) transvers sinüs trombozu, 4'ünde (%57,4) intrakranial tromboz mevcuttu. Hastaların 10'unda (%32,3) antiagregan tedavi verilmediği, 21'inde (%67,7) antiagregan tedavi verildiği görüldü. Antiagregan verilen hastaların 21'inde (%100) asetilsalisilikasit 1x100 mg/gün tedavisi verildiği tespit edildi. 24 hastada (%77,4) antikoagülan kullanımı görülmez iken 7'sinde (%22,6) antikoagülan tedavi verildi. Antikoagülan verilen hastaların 5'inde (%71,6) 1x0,6 ml düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), 1'inde (%14,2) 2x0,6 ml DMAH, 1'inde (%14,2) varfarin, tedavisi verildi. Hastaların 11'ine (%35,4) trombosit transfüzyonu verildiği, 20'sine (%64,6) trombosit transfüzyonu verilmediği görüldü. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların 6'sına (%54,6) başvurdukları dış merkezde trombositopeni saptanması ve TTP dışında farklı ön tanımlar nedeniyle, 3'üne (%27,2) kanama, 2'sine (%18,2) girişimsel işlem nedeniyle transfüzyon yapıldığı görüldü. Hastaların 24'üne (%77,4) eritrosit

süspansiyonu replasmanının yapıldığı 7'sine (%22,6) yapılmadığı görüldü. Hastaların 28'ine (%90,3) TDP transfüzyonu yapılmadığı 3'üne (%9,6) TDP transfüzyonu yapıldığı tespit edildi. Hastanede yatış süresi ortalaması 29,42±17,3 (1-79) gün idi. Hastaların 10'unun (%32,3) yoğun bakım yatışı mevcuttu. Hastaların 7'sinde (%22,6) mortalite görüldü. Mortalite nedeni saptanan 5 hastadan 1 hastada (%20) pnömoni, 3'ünde (%60) solunumu sıkıntısı, 1'inde (%20) sepsis tespit edildi. Genel sağ kalım süresi araştırılan zaman aralığında 135,6±14 (108-163) ay idi. Hastaların 11'i (%36,7) hastaneye erken başvuru, 19'u (%63,3) ise geç başvuru olarak değerlendirildi.

Refrakter 12 hasta (%42,9) ile non-refrakter 16 hasta (%57,7) arasında yapılan değerlendirme sonucunda yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, nörolojik tutulum, renal tutulum, ateş, tanı anındaki hemoglobin, platelet, kreatinin, LDH, d-dimer ve tanı anındaki ADAMTS-13 düzeyleri arasında fark saptanmadı (p>0,05). Yine aynı iki grup

arasındaki değerlendirme sonucunda tanı anındaki total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05).

Mortal 7 hasta (%22,6) ile mortal seyretmeyen 24 hasta (%77,4) arasındaki değerlendirme sonucunda cinsiyet, tanı anındaki hemoglobin, lökosit, platelet, BUN, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, d-dimer değerleri ile nörolojik bulgu, renal yetmezlik, ateş, klasik pentad varlığı ve tromboz varlığı açısından fark saptanmadı (p>0,05). Yine aynı iki grup arasındaki değerlendirme sonucunda tanı anındaki yaş açısından fark saptandı (p<0,05). Tablo 5'te mortal olan grup ile olmayan grup arasındaki ölçülebilir değerlerin sayısal verileri mevcuttur.

Çalışmamızda relaps izlenen 10 hasta ile mortalite arasında ilişki değerlendirildiğinde fark saptanmadı (p>0,05). 12 dirençli seyir gösteren hasta ile mortalite arasındaki değerlendirme sonucunda anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 5. Mortal Seyreden ve Yaşayan Grup Arasındaki Ölçülebilir Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Ölçülebilir Değişkenler	Yaşayan grup (n:24)	Mortal grup (n:7)	P değeri
Yaş (yıl)	41,25±18,6	58,43±14,75	0,034
Hemoglobin (Hgb) gr/dl	8,01±1,6 (5,10-10,7)	8,81±1,30(7,3-10,1)	0,25
Lökosit /mm ³	8620 (6350-11040)	10540 (9300-17600)	0,13
Trombosit /mm ³	13000(7000-16500)	17000(10000-30000)	0,16
Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)	26,2 (15,2-38,2)	36 (34,3-60,7)	0,10
Kreatinin (Cr) (mg/dl)	0,92 (0,79-1,1)	1,09 (0,8-2,2)	0,25
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	1177 (80,2-1960)	1146 (685-1918)	0,94
Total bilirubin (mg/dl)	2,52 (1,55-4,45)	2,67 (1,71-3,96)	0,81
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,68 (0,50-0,94)	1,2 (0,5-1,44)	0,32
Aspartataminotransferaz(AST)(U/L)	42 (29,75-61)	55 (19-87)	0,83
Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)	21,5 (16,25-33,25)	23 (9-32)	0,88
Alkale fosfat (ALP) (U/L)	74,5 (55,25-94,25)	70 (57-140)	0,72
D-dimer (mg/L)	1,88 (0,63-3,48)	11,27 (0,98-17,6)	0,09

**Normal dağılımlı değerler Ort±SS(min-max), Normal dağılım göstermeyen değerler medyan(Q1-Q3)

4.Tartışma

TTP, TMA grubunda sınıflanan, nadir görülen (yaklaşık milyonda 2-6), hemen tanınıp tedavi edilmezse mortalitesi çok yüksek olan bir klinik tablodur (1). Literatür verileri incelendiğinde TTP kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmekte (K:E =3:2) olup en sık başlangıç yaşı 3. veya 4. dekattadır (8). iTTP tanısı için medyan yaş geniş bir aralıkta

olup medyan yaş 30-49'dur (9-11). Çalışmamızdaki demografik özellikler literatür ile benzer olup 31 hastanın 7'si erkek (%22,6) 24'ü kadın (%77,4) idi ve tanı anındaki ortalama yaş 45,13 ±19,07 (16-83) yıl idi.

TTP tipik olarak trombositopeni, MAHA, nörolojik tutulum, böbrek fonksiyon

bozukluğu ve ateşten oluşan bir klinik pentad ile karakterizedir (12). Klasik pentad hastalığın tipik sunumu olmasına rağmen ne sensitif ne de spesifiktir. Hastaların çoğu beş klinik özelliğin tümü olmadan başvurmaktadır (10). TTP'nin klinik bulguları literatür verileri ışığında incelendiğinde TTP tanısı konulan hastaların %100'de trombositopeni ve MAHA, %39-80'ninde nörolojik bulgular, %10-72'sinde ateş, %10-75'inde böbrek tutulumu, %7'sinde ise klasik pentad varlığı olduğu görülmektedir (13). Çalışmamızda hastalarımızın tamamında MAHA ve trombositopeni mevcuttu. Ateş %32,3, nörolojik bulgular %87,1, böbrek tutulumu %35,5, klasik pentad %2,6 oranında görüldü. Çalışmamızda elde edilen TTP klinik bulguların sonuçlarının literatür verileri ile korele olduğu görüldü. Ayrıca tanı anında klasik pentad varlığının nadir olduğunu çalışmamız da doğrulamış olup MAHA ve trombositopeni varlığında TTP'nin ön tanılarımız arasına muhakkak alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

TTP'de şiddetli trombositopeni yaygındır. Ortalama trombosit sayısı 10000-17000/mm³tür (13). TTP'li 78 hastadan oluşan Oklahoma serisinde başvuru anında ortalama trombosit sayısının 10.000/mm³ olduğu görülmüştür (14). Çalışmamızda başvuru anındaki trombosit medyan değeri 13000 (7000-17000)/mm³ bulundu. Çalışmamızda başvuru anında bulunan trombosit değerleri literatür ile benzerlik göstermekte olup trombosit sayısı >10000/mm³ olduğu durumlarda da TTP olabileceği akılda tutulmalıdır.

TTP'de tanı anında hemoglobin değeri değişken olabilir ancak genellikle 8 gr/dl'nin altındadır. MAHA'nın diğer laboratuvar parametreleri olan LDH yüksekliği, indirekt bilirubin yüksekliği, haptoglobin düşüklüğü ve retikülosit yüksekliği eşlik etmektedir. Bazı ilişkili otoimmün durumlar (SLE gibi) dışında eritrosit coombs testi negatiftir. Standart pıhtılaşma parametreleri genellikle normaldir (15). Çalışmamızda tanı anında hemoglobin ortalaması 8,19±1,60 (5,1-10,7)gr/dl olarak bulunmuş olup, literatür ile benzer düzeyde sonuç elde edildi. Estrada ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre tanı anındaki

LDH medyan değeri 1319 (299-5678) U/L, retikülosit medyan değeri %12,4 (3,6-28,4), total bilirubin 3,18 (1,2-9,8) mg/dL, indirekt bilirubin 2,3 (1-8,6) mg/dL olarak bulunmuş olup (16), çalışmamızda LDH medyan değeri 1146 (797-1918) U/L, total bilirubin medyanı 2,53 (1,71-3,96) mg/dl, direkt bilirubin medyanı 0,7 (0,5-1,2) mg/dl, retikülosit ortalaması % 3,87±1,64 (1,02-7,4) idi ve literatüre ile benzer şekilde hemolizin biyokimyasal parametrelerini yansıtmaktaydı.

Plazma ADAMTS-13 aktivitesinin ölçümü, TTP'nin diğer trombotik mikroanjyopatilerden ayırt edilmesi için kullanılan en önemli testtir. Ancak bu testler %100 hassas ve spesifik değildir. ADAMT-13 test sonuçları yöntemle bağlıdır. Bu nedenle normal ya da orta derecede azalmış plazma ADAMTS-13 aktivitesi TTP'yi tamamen dışlamaz (17). Çeneli ve ark. tarafından yapılan 19 vakadan oluşan retrospektif çalışmada ADAMTS-13 aktivitesi medyanı % 1,09 (0-8), ADAMTS-13 inhibitör medyanı 45,9 (4,4-90) U/mL olarak bulunmuştur (18). Çalıştığımız merkezde ADAMTS-13 2015'ten sonra bakılabildiği için, çalışmamızda yer alan hastalardan 15 hastanın sonucuna ulaşıldı. Tetkik edilen tüm hastaların ADAMTS-13 aktivitesi <%5 idi ve antikor testleri pozitif bulundu. ADAMTS-13 aktivitesi medyan değeri %0,2 (0,2-0,5), ADAMTS-13 antikoru medyan değeri 73 (29,48-90) U/mL idi. Böylelikle tetkik edilebilen hastalarımızın TTP tanısı doğrulanmış olup ve tümünün iTTP olduğu görülmüştür. 2015 yılından sonra uzmanlaşmış laboratuvarlarda ADAMTS-13 aktivite ve inhibitör testlerinin çalışılması tanı sürecinde hekimlere yardımcı olan bir tetkik olup, hastaların gereksiz veya etkisiz tedavilere maruz kalmasının da önüne geçmiştir.

TTP, doğuştan veya edinilmiş olabilir. Edinilmiş formun %50'si idiyopatik olmakla birlikte otoimmün hastalıklar, gebelik, kemik iliği transplantasyonu, malignite, ilaçlar (siklosporin-A, antineoplastik ajanlar, tiklopidin), pankreatit, HIV ve diğer enfeksiyon hastalıklarına ikincil TTP olarak da prezente olabilir (19). Korkmaz ve ark.'nın yaptığı 163 vakadan oluşan retrospektif çalışmada hastaların 140'ının (%85,9) primer iTTP, 23'ünün (%14,1) sekonder iTTP olduğu

saptanmıştır. Çalışmada malignitesi olan hastalarda PD yanıtı kötü bulunmuş ve mortalite oranı %71,4 olarak tespit edilmiştir (20). Çalışmamıza sadece iTTP'li hastalar alınmış olup hastalarımızın 21'i (%67,7) primer iTTP, 10'u (%32,3) sekonder iTTP idi. Sekonder iTTP vakalarının 3'ü (%30) SLE, 2'si (%20) gebelik, 4'ü (%40) malignite, 1'i (%10) skleroderma nedeni idi. TTP nadir görülen bir hastalık olup sekonder iTTP vakaları tüm vakaların azınlık kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle literatürde sekonder iTTP yönetimi, prognozu hakkında az sayıda bilgi bulunmaktadır. TTP aydınlatılması ve üzerine çalışılması gereken bir konu olarak önemini korumaktadır. Çalışmamızda da sekonder iTTP verisinin azlığı nedeniyle bu değerlendirmeler yapılamamıştır.

TTP tedavisinin başarısında tanıyı hızla koymak ve tedaviye en kısa sürede başlamak en önemli unsurdur. Bu anlamda çalışmamızda ve yapılan diğer araştırmalarda semptomlar ortaya çıktıktan sonra hastaneye ilk başvuruya kadar geçen süre incelenmiştir. Estrada ve ark. tarafından yapılan 30 vakadan oluşan çalışmada semptomların başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen süre 1,5 gün olarak saptanmıştır. Hastaların %50'si semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk 48 saat içerisinde hastaneye başvururken, diğer %50'si 48 saatten sonra başvurmuş ve geç başvuru olarak değerlendirilmiştir (16). Çalışmamızda hastaların semptomlarının başlangıcından sonra hastaneye başvurma süresi medyan 72 (24-168) saat olarak saptandı. Hastaların 11'i (%36,7) hastaneye erken başvuru (semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde), 19'u (%63,3) geç başvuru olarak değerlendirildi. Erken başvurusu olan hastalarda daha ciddi semptomlar (konfüzyon, bilinç bulanıklığı, fokal nörolojik defisit gibi) görülmüştür. Başvuru süresinde uzamaya katkıda bulunan sebepler arasında TTP başlangıç semptomları arasında non-spesifik (halsizlik, baş ağrısı gibi) bulgular olması veya farklı merkezlerde TTP'den şüphelenilmemesi sayılabilir.

PD, TTP tedavisinin temelidir. TTP'nin olası klinik tanısı ve/veya ileri derecede eksik ADAMTS-13 aktivitesine dayalı olarak

doğrulanmış bir tanısı olan tüm hastalar, trombosit sayıları düzeline veya alternatif bir tanı konulana kadar PD ile tedavi edilmektedir (21). Literatürde her PD için önerilen replasman dozu 1-1,5x plazma hacmidir (22). Sagheer ve ark. tarafından yapılan çalışmada semptomlar geliştikten sonra PD başlanana kadar geçen medyan süre 1 (12 saat-7 gün) gün iken, tanı konulur konulmaz tüm hastalara PD başlanmıştır. Değiştirilen ortalama plazma hacmi 1882±451 (1000-3000) ml olarak tespit edilmiş olup gerçekleştirilen PD seans sayısı medyan 9 (1-34) olarak saptanmıştır. PD sırasında 25 hastanın sadece 1'inde kriyosüpernatant kullanılırken, 24 hastada TDP kullanılmıştır (11). Patient ve ark. tarafından yapılan 10 vakalık çalışmada tüm hastalarda PD uygulanmış, ortalama seans sayısı 21 olarak bulunmuştur. Hastaneye başvuru sonrasında PD'ye başlama arasındaki medyan süre 4 (0-8) gün saptanmıştır (23). Çalışmamızda hastaneye başvurudan sonra PD'ye başlama süresi medyan 24 (12-24) saat idi. Tanı konulan tüm hastalarımıza PD tedavisi uygulandı. PD sırasında 31 hastanın 14'ünde (%45,2) TDP, 17'sinde (%54,8) TDP+albümin kullanıldı. PD sırasında kullanılan TDP miktarı medyanı 3500 (2000-4000) ml olarak tespit edildi. Ortalama PD seans sayısı 22,35±12,73 (1-65) idi. Çalışmamızda PD esnasında değiştirilen plazma hacmi literatür ile benzerlik göstermektedir. Uygulanan seans sayılarının incelenen çalışmalara göre fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda literatüre kıyasla hastaneye başvuru sonrasında PD'ye başlama süresi daha kısaydı. Merkezimizde TTP hakkında klinik tecrübenin yeterliliğinin, aferez makinelerinin ve ekibinin donanımının bu duruma katkı sağladığı düşünülmüştür.

PD sırasında plazma infüzyonu ile ilişkili komplikasyonlar %12 sıklıkta bildirilmiştir. Ürtiker ve kaşıntı en sık görülen yan etkilerdir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olabilir. Kullanılan santral kateterler ile ilişkili enfeksiyonlar en geniş seride %22, kateter ilişkili trombozlar ise %12 sıklıkta bildirilmiştir (1,23). Çalışmamızda PD sırasında hastaların 4'ünde (%12,9) komplikasyon görülmüş olup, komplikasyon görülen hastaların 3'ünde (%75) alerjik cilt reaksiyonu, 1'inde (%25) hipotansiyon

gelişmiştir. Hiçbir hastamızda komplikasyona bağlı ölüm gerçekleşmemiştir. Çalışmamızda literatüre benzer oranda komplikasyon geliştiği saptanmıştır.

PD tedavisi TTP'nin esas tedavisini oluşturmakla beraber glukokortikoidler de tedavide önemli bir yere sahiptir. Steroidlerin kullanımına dair yetersiz kanıt olmasına rağmen TTP tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Steroidlerin dozu veya veriliş şekli konusunda da fikir birliği yoktur (24). Altuntaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada TTP'de yüksek doz steroid kullanımının PD ile karşılaştırıldığında tedaviye ek katkısı olmadığı göstermiştir (25). Korkmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tek başına PD tedavisi uygulanan hastalar ile, PD+steroid tedavisinin hastaların yanıtları arasında fark bulunmamıştır (20). Zhou ve ark. tarafından yapılan 60 vakalılık çalışmada ise 47 hastada steroid tedavisi verilmiştir (10). Çalışmamızda 31 hastanın 2'sinde (%6,5) tedavide steroid kullanılmazken, 29'unda (%93,5) steroid kullanılmıştır. Literatür verilerine göre birinci basamak tedavide glukokortikoid kullanımı tartışmalıyken yapılan çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da birinci basamak tedavide steroid kullanımı oranının yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubu olmaması nedeniyle steroid kullanımının PD tedavisine katkısı veya üstünlüğü açısından yorum yapılamamıştır.

Geçmiş yıllarda Rituksimab, konvansiyonel TTP tedavisine yetersiz yanıt veren relaps/refrakter hastalarda kullanılıyorken, günümüzde TTP tanısı doğrulanmış tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak uygulanabilmektedir (26). Rituksimabın tanı anında tek başına veya PD ile kombinasyon halinde kullanımının araştırıldığı çalışmalar arasında, PD tedavisine üstünlüğünün gösterildiği çalışmalar mevcuttur (27). Çalışmamızda 31 hastanın 12'sinde (%42,9) direnç görülmüş olup 9 hastaya tek başına rituksimab, 1 hastaya ise vinkristin ile kombinasyon şeklinde rituksimab tedavisi verilmiştir. Tüm hastalarımızda tedaviye yanıt alınmış olup, 10 hastada (%35,7) relaps görülmüştür. Relaps hastalarının 2'sinde rituksimab tedavisi verilmiş olup, hiçbir hastamıza başlangıç tedavisinde rituksimab

verilmemiştir. Retrospektif bir çalışma yapmamız nedeniyle çalışmamızda da refrakter/nüks hastalar dışında başlangıç tedavisinde rituksimab kullanılmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, ilerleyen dönemlerde rituksimabın TTP tedavisinde daha sık kullanılacağı öngörülmektedir.

TTP'de şiddetli trombositopeni görülmesine rağmen hastalarda klinik kanama nadirdir. Ciddi bir kanama olmadıkça ve kanamaya neden olabilecek bir girişimsel işlem yapılmadığı sürece trombosit transfüzyonu önerilmemektedir (28). 54 hastanın klinik seyrinin izlendiği prospektif bir çalışmada ise TTP'de trombosit transfüzyonunun herhangi bir zararı gösterilememiştir (29). Sagheer ve ark. tarafından yapılan çalışmada 11 (%44) hastaya trombosit transfüzyonu yapılmış olduğu ancak trombosit transfüzyonlarını tamamının çalışmanın yürütüldüğü hastaneye başvuru öncesinde değerlendirildikleri dış merkezlerde gerçekleştiği saptanmıştır (11). Çalışmamızda hastaların 11'ine (%35,4) trombosit transfüzyonu verildiği görüldü. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların 6'sına (%54,6) dış merkezde farklı ön tanıları düşünüldüğünden mevcut trombositopeni nedeni, 3'üne (%27,2) aktif kanama varlığı, 2'sine (%18,2) girişimsel işlem nedeniyle transfüzyon yapıldığı belirlendi. Çalışmamızda, literatür göz önünde bulundurulduğunda TTP tanısının netleştirilemediği dönemde yapılan trombosit transfüzyonu miktarının fazla olduğu göze çarpmaktadır. TTP'den erken dönemde şüphelenmek gereksiz transfüzyonların ve olası komplikasyonların önlenmesinde en önemli adımdır.

TTP tanısının konulması, TTP'nin nadir bir hastalık olması, klinik belirtilerdeki değişkenlik ve klinik tablonun diğer TMA'larla örtüşmesi göz önüne alındığında klinisyenler için büyük bir zorluktur. Tanı koymada klinisyenlerin işini kolaylaştırabilmek adına oluşturulan klinik tahmin skorlama sistemleri geliştirilmiştir (30). Skorlamalar arasında, günlük pratiğe en uygun olan ve daha sık kullanılan PLASMIC skordur (1). İncelenen çalışmalarda skorlama sistemlerine ait veri bulunamamış olup çalışmamızda hastalarımızın tanı anındaki

PLASMIC skoru kaydedilmiştir. Hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun skorlama puanı yüksek idi ve bu da bize PLASMIC skorun tanıda klinisyenlere yol gösterici olduğunu desteklemiştir.

TTP'nin mortalitesi dünya çapında %4-%14,8 oranında bildirilmiştir (27). Korkmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada mortalite oranı %14,7 şeklinde bulunmuştur. (20). Çalışmamızda 7 hastada (%22,6) mortalite saptanmış olup, mortalite oranı dünya çapında bildirilen oranın üzerindeydi. Mortal hastaların 1'inde (%20) pnömoni, 3'ünde (%60) solunumu sıkıntısı, 1'inde (%20) sepsis nedeni mortalite olduğu tespit edildi. Genel sağ kalım süresi 135,6±14 (108-163) ay idi. Zhou ve ark. tarafından yapılan 60 vakalık çalışmada mortal olan grup ile mortal olmayan grup arasında yapılan değerlendirme sonucunda ölen grup yaşayan gruba göre yaşlı idi ve istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmıştır. Bu değerlendirme sonucunda yüksek LDH ve ALP değerleri ile düşük platelet değerlerinin mortalite ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (10). Çalışmamızda ise mortal seyreden 7 hasta (%22,6) ile mortal seyretmeyen 24 hasta (%77,4) arasındaki karşılaştırma sonucunda cinsiyet, tanı anındaki hemoglobin, lökosit, platelet, BUN, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, d-dimer

değerleri ile nörolojik bulgu, renal yetmezlik, ateş, klasik pentad varlığı, tromboz varlığı açısından fark saptanmazken, tanı anındaki yaş açısından fark saptandı. Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde yaşlı olan grupta mortalite oranı yüksek idi. Diğer parametrelerde fark bulunamamasının nedenlerinden birinin; çalışmada yer alan hasta sayısının azlığı nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın sınırlılıklarından birincisi retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkincisi literatür ile kıyaslandığında görece hasta sayısının daha az olmasıdır. Bir diğeri ise 2015 yılı öncesi döneme ait ADMTS-13 çalışılmadığı için 2015 öncesi TTP tanısı konulan hastalara ait ADMTS-13 test sonuçlarının olmayışıdır.

Sonuç olarak; TTP hızla tanı konulup tedaviye başlanması gereken hematolojik acil bir tablodur. MAHA ve trombositopenisi olan hasta grubuna aksi ispat edilene kadar TTP olarak yaklaşılmalıdır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere tanıda skorlama sistemleri bizlere yardımcı olmaktadır. TTP'den şüphelenilen hastalarda ADAMTS-13 analizi yapılması unutulmamalı ve en kısa sürede PD tedavisine başlanmalıdır. TTP etyolojisi ile prognozu arasındaki ilişkiye ait veriler kısıtlı olup bu amaçla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. THD, Trombotik Trombositopenik Purpura Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ağustos 2021
2. 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.
3. Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: When Is Testing Appropriate? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:121-6.
4. Brain Mc, Dacie Jv, Hourihane Do. Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. Br J Haematol. 1962 Oct;8:358-74.
5. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy N Engl J Med 2014; 371:654.
6. Nguyen TC, Liu A, Liu L, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. Haematologica. 2007 Jan;92(1):121-4.
7. Feldman JD, Mardiney MR, Unanue ER, et al. The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura. An immunohistochemical and ultrastructural study. Lab Invest 1966;15:927-946.
8. Shamseddine A, Chehal A, Usta I, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review. J Clin Apher 2004;19:5-10.
9. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1676-82.
10. Zhou X, Ye X, Ren Y, et al. Diagnosis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in southeast China: a single center experience of 60

- cases. *Frontiers of Medicine*. 2016;10(4):430-6.
11. Sagheer S, Moiz B, Usman M, et al. Retrospective Review of 25 Cases of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Pakistan: Retrospective Review of TTP. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012;16(1):97-103.
 12. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Clinical experience in 108 patients*. *N Eng J Med* 1991; 325:398.
 13. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Clinical importance of ADAMTS13 activity during remission in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2016 Oct 27;128(17):2175-2178.
 14. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017 Apr 6;1(10):590-600.
 15. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):589-600.
 16. Bugarin-Estrada E, Gómez-De León A, López-García YK, et al. Clinical presentation in thrombotic thrombocytopenic purpura: Real-world data from two Mexican institutions. *J Clin Apher*. 2018;33(6):645-53.
 17. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3860-7.
 18. Çeneli O, Yılmaz S, Karaselek MA, et al. Outcome of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Patients: A Single-Center Experience. *Turk J Haematol*. 2019 Aug 2;36(3):214-215.
 19. McCrae KR, Sadler JE, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology: basic principles and practice*: part: VIII, CH:132. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. p. 2287-304.
 20. Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;48(3):353-8.
 21. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2486-2495.
 22. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014 Feb 5;5:15-23.
 23. Patient M, Fuseau P, Deligny C. Thrombotic thrombocytopenia purpura in Martinique: Retrospective study between 2008 and 2015. *Rev Med Interne*. 2017 Aug;38(8):508-512.
 24. Yang CW, Chen YC, Dunn P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases. *Renal Fail* 2003;25:21-30.
 25. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2007 Feb;36(1):57-67.
 26. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2496-2502.
 27. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; 142(5): 819-826.
 28. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality.. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1470-6.
 29. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009 May;49(5):873-87
 30. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, et al. The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion*. 2010 Aug;50(8):1654-64

Etik bilgiler

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 07, Tarih: 09.03.2021)

Onam:

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı: Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: HÜT, SM, Tasarım: HÜT, SM, NA, EG, Veri Toplama: HÜT, SM, Veri İşleme: HÜT, SM, Analiz/Yorum: HÜT, SM, NA, EG, Literatür taraması: HÜT, SM, NA, EG, Yazma: HÜT, SM, Nihai Sonuç: HÜT, SM, NA, EG,

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.