



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ

**TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ HASTALARINDA
ETİYOLOJİ, PREZENTASYON, KLİNİK SONLANIM
VE UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazlı Pelin ASLAN

ANKARA

2019



T.C.

**SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ

**TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ HASTALARINDA
ETİYOLOJİ, PREZENTASYON, KLİNİK SONLANIM
VE UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazlı Pelin ASLAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. İhsan Ateş

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Dahiliye uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve sosyal kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her alanda katkı sağlayan, iyi bir hekim olmanın inceliklerini büyük bir sabır ve hoşgörüsüyle öğreten, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam **Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ**'a,

İhtisasıma başladığım ilk günden itibaren bana güvenen ve desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiren, bilimsel çalışmanın ne demek olduğunu öğretirken akademik alanda bana yol gösteren, empati yeteneğiyle de bir bütün olarak bana örnek teşkil eden, değerli tez hocam **Doç. Dr. İhsan ATEŞ**' e,

Tezimin planlanmasından yazımına kadar her aşamasında çok büyük emeği olan bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerleri hocalarım **Prof. Dr. Gülsüm ÖZET**'e, **Prof Dr. Simten DAĞDAŞ**'a, **Doç. Dr. Funda CERAN**'a,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve hep yanımda olan 3. Dâhiliye Kliniğindeki benimle aynı yoldan geçen asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim ve meslek hayatımda bu günlere gelmemde büyük emeği olan hayatım boyunca hakkını ödeyemeyeceğim annem **Nurten ASLAN**'a, sabrı ve desteği ile her zaman kendimi özel hissettiren babam **Faruk ASLAN** 'a, kardeşi olmaktan gurur duyduğum ablam **Pınar SARIOĞLU** ve eşi **Tamer SARIOĞLU**'na,

Her zaman yanımda olan hayattaki en büyük şanslarım, dostlarım: **Hanen ÇİFTDOĞAN**'a, **Tutku GÖKALP**'e ve **Özlem MUSTAFAOĞLU**'na,

sonsuz teşekkürler...

Dr. Nazlı Pelin ASLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	İV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABOLAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Trombotik Mikroanjiopatiler	3
2.1.1. Trombotik Mikroanjiopatilerin tanımı:	3
2.1.2. Trombotik Mikroanjiopatilerin sınıflandırılması	4
2.1.3. Trombotik Mikroanjiopatilerin Tarihçesi.....	5
2.1.4. Trombotik mikroanjiopatilerin etyopatogenezi.....	6
2.1.5. Trombotik Mikroanjiopati hastada klinik bulgular ve hastaya yaklaşım	7
2.2. Trombotik Trombositik Purpura	9
2.2.1. TTP etyopatogenezi.....	10
2.2.2. TTP Sınıflandırılması.....	12
2.2.3. Klinik bulgular ve Tanı:	13
2.2.4. TTP’de Tedavi.....	15
2.2.5. TTP’de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	18
2.3. Hemolitik Üremik Sendrom	19
2.3.1. Epidemiyoloji	19
2.3.2. Tarihçe.....	20
2.3.3. Etyopatogenezi	21
2.3.4. Klinik bulgular ve Tanı	22
2.4. Kompleman ilişkili-Hemolitik Üremik Sendrom.....	26
2.4.2. Tanı.....	28
2.4.3. Tedavi.....	28
2.5. Sekonder Trombotik Mikroanjiopatiler.....	29

2.5.1. Gebelik ilişkili TMA	29
2.5.2. Transplantasyon ilişkili TMA	30
2.5.3. Dissemine intravasküler koagülasyon	30
2.5.4. Enfeksiyon ilişkili TMA (viral, bakteriyal, fungal vs.).....	30
2.5.5. Malign hipertansiyon ilişkili TMA	30
2.5.6. Konnektif doku hastalıklarına sekonder TMA (SLE, Skleroderma, antifosfolipid sendrom vs.).....	31
2.5.7. İlaç ile ilişkili TMA.....	31
2.5.8. Maligniteye sekonder TMA	31
2.5.9. Pankreatit ilişkili TMA.....	31
2.5.10. Metabolik hastalıklara sekonder TMA (Kobalamin c defekti, coenzim q eksikliği	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi.....	32
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	32
3.3. Verilerin toplanması	32
3.4.ADAMTS-13 Aktivitesi.....	33
3.5. Plazmaferez (TPD) işlemi	34
3.6. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Etiyoloji, Klinik Prezantasyon ve Labaratuvar Verileri	35
4.3 Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	50
4.4. Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları	61
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	: Amerikan Kan Bankaları Birliği
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANEAH	: Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi
ASFA	: Amerikan Aferez Derneği
Anti dsDNA	: Anti çift Sarmal Deoksiribo Nükleer Antikor
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ASFA	: Amerikan Aferez Derneği
ALT	: Alanin Amino Transferaz
BUN	: Kan Üre Azotu
CFB	: Kompleman faktör B
CFH	: Kompleman faktör H
CFI	: Kompleman faktör I
CRP	: C-Reaktif Protein
CMV	: Sitomegalovirüs
D(-) HÜS	: Diyare Negatif Hemolitik Üremik Sendrom
D(+) HÜS	: Diyare Pozitif Hemolitik Üremik Sendrom
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DVT	: Derin Ven Trombozu
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GPIIb/K	: Glikoprotein 1 b/K
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HAART	: Yüksek oranda aktif antiretroviral tedavi)
HD	: Hemodiyaliz
HELLP	: Hemoliz, Karaciğer enzimlerinde yükselme, Trombositopeni
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
INR	: Uluslararası Normalleştirme Oranı

Kİ-HÜS	:Kompleman ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
LDH	:Laktik Dehidrojenaz
MAHA	:Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler
MCP	:Membran kofaktör protein
MI	:Miyokard İnfarktüsu
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
PTZ	:Protrombin Zamanı
RES	:Retikulo Endotelyal Sistemi
SLE	:Sistemik Lupus Eritematosus
STEC-HÜS	:Shiga –toksin üreten E. Coli ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom
SVO	:Serebrovasküler Olay
TDP	:Taze Donmuş Plazma
TGF beta	:Transforming Büyeme Faktörü –Beta
TMA	:Trombotik Mikroanjiopatiler
TPD	:Terapötik Plazma Değişimi
TMD	:Trombomodülin
TTP	:Trombotik Trombositopenik Purpura
VCAM-1	:Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 ,
vWF	:von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. (Tsai, H.M., <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update</i> . Hematol Oncol Clin North Am, 2013 ten alınmıştır.).....	3
Şekil 2.2. MAHA’da görülebilecek periferik kan yayması bulguları. A: Miğfer hücre, B: Triangulosit, C: Anizositoz ve polikromazi, D: Hilal hücre, E: Boynuz hücre, F: Çeşitli şistositler. (Ş.Yılmaz, ‘Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler’ Hematolog - Türk Hematoloji Derneği’nden alınmıştır.)	7
Şekil 2.3. TMA’lı hastaya yaklaşım (Franchini, M., <i>Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment</i> . Clin Chem Lab Med, 2015’ten alınmıştır.)..	9
Şekil 2.4. ADAMTS-13’ün trombozdaki yeri (Amerikan Hematoloji Derneği web sitesi’nden alınmıştır.).....	11
Şekil 2.5. Işık mikroskopunda glomerüler trombotik mikroanjiyopati görüntüsü https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?10/48/11019 ’ web sitesinden alınmıştır.)	22
Şekil 2.6. Alternatif Kompleman Yolağı (Yürük Yıldırım Z.N. ‘Atipik Hemolitik Üremik Sendrom’ Çocuk Dergisi 14(3):108-115, 2014’ten alınmıştır.).....	26
Şekil 4.1. Hastaların tanılarına göre yüzdelik dağılımı.....	35
Şekil 4.2. Tanılara göre nörolojik semptom dağılımları	37
Şekil 4.3. TMA hastalarında tedaviye yanıt ve klinik sonlanım oranlar.....	45
Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin düzeylerinin değişimi	47
Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca platelet düzeylerinin değişimi.....	48
Şekil 4.6. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca GFR düzeylerinin değişimi.....	48
Şekil 4.7. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca LDH düzeylerinin değişimi	49
Şekil 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca d-dimer düzeylerinin değişimi.....	50
Şekil 4.9. Ölüm nedenlerin dağılımı	51
Şekil 4.10. Tedaviye yanıt olan ve olmayanlarda mortalite riski.....	58
Şekil 4.11. Tedaviye yanıt olan ve olmayanlarda mortalite riski.....	60
Şekil 4.12. Hastaneye yatış süresinin dağılımı.....	60
Şekil 4.13. TMA hastalarda izlem boyunca ortalama hemoglobin düzeyleri	64
Şekil 4.14. TMA hastalarda izlem boyunca ortalama platelet düzeyleri	64

Şekil 4.15. TMA hastalarda izlem boyunca ortanca LDH düzeyleri	65
Şekil 4.16. TMA hastalarda izlem boyunca ortanca GFR düzeyleri.....	65
Şekil 4.17. TTP hastalarında izlem boyunca ortalama hemoglobin düzeyleri.....	67
Şekil 4.18. TTP hastalarında izlem boyunca ortanca platelet düzeyleri	67
Şekil 4.19. TTP hastalarında izlem boyunca ortanca kreatinin düzeyleri.....	67
Şekil 4.20. TTP hastalarında izlem boyunca ortanca GFR düzeyleri	68
Şekil 4.21. TTP hastalarında izlem boyunca ortanca LDH düzeyleri.....	68



TABOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Trombotik mikroanjipatilerin sınıflandırılması	4
Tablo 2.2. Trombotik Mikroantiyopatik Purpuranın Sınıflandırılması.....	13
Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	36
Tablo 4.2. TMA'lı hastalarda 5'li Pentat kliniğinde hasta sayısı.....	38
Tablo 4.3. TMA'lı hastaların başvuru yılı ve takip edildiği servis	38
Tablo 4.4. TMA hastalarının takip edildikleri servisler	39
Tablo 4.5. TMA'lı hastaların etiyolojisine göre sınıflaması	39
Tablo 4.6. TMA'lı hastalarda tetikleyici faktörler	40
Tablo 4.7. TMA'lı hastalardaki iskemik ve hemorajik komplikasyon oranları.....	41
Tablo 4.8. TMA hastalarında nörolojik bulgu olanlarda SVO dağılımı	41
Tablo 4.9. TMA'lı hastalarda başlangıç laboratuvar değerleri	43
Tablo 4.10. TMA'lı hastalara uygulanan tedavi rejimleri	44
Tablo 4.11. Tedavi süresi ve tedavi yanıtın değerlendirilmesi	45
Tablo 4.12. TTP'li hastalarda izlem süresince laboratuvar bulguları	46
Tablo 4.13. Demografik özelliklerin ve başvuru şikayetinin mortalite ile ilişkisi.....	52
Tablo 4.14. TMA hastaların klinik özellikleri ve kanama bulgusu ile mortalite ilişkisi	53
Tablo 4.15. Nörolojik semptom ve iskemik komplikasyon ile mortalite ilişkisi	54
Tablo 4.16. Tedavi öncesi laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki.....	55
Tablo 4.17. Tedavi tipleri ve tedaviye yanıt ile mortalite arasındaki ilişki.....	56
Tablo 4.18. Klinik sonu laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki	57
Tablo 4.19. Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler	59
Tablo 4.20. Klinik yanıt ile platelet düzelme günü, hastaneye yatış ve plazmaferez sayısı arasındaki ilişki	61
Tablo 4.21. Uzun dönemde klinik sonlanım bulguları.....	62
Tablo 4.22. TMA hastalarında relaps oranları	62
Tablo 4.23. TMA'lı hastalarda izlem boyunca laboratuvar bulguların değişimi	63
Tablo 4.24. TTP'li hastalarda izlem süresince laboratuvar bulguları	66

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ HASTALARINDA ETİYOLOJİ, PREZENTASYON, KLİNİK SONLANIM VE UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI

ÖZET

Giriş: Trombotik Mikroanjiyopati (TMA); Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi (MAHA), trombositopeni ve mikrovasküler trombozun neden olduğu doku iskemisine sekonder çoklu organ yetmezlikleri ile giden nadir görülen klinik bir tablodur. Tedavi edilmezse %90 oranında mortalite oranına sahiptir. Ülkemizde de ayrı ayrı olarak TTP, HÜS Kİ-HÜS ve sekonder TMA'larla ilgili çalışmalar olup, TMA ların karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar dar kapsamlı ve kısıtlı sayıdadır. Bu nedenle bu tez çalışmasında Ocak 2010–Aralık 2018 yılları arasında hastanemiz Genel Dahiliye ve Hematoloji Kliniklerinde trombotik mikroanjiyopati tanısı koyduğumuz hastalarda, retrospektif olarak, trombotik mikroanjiyopati etiyolojisi, prezentasyon, klinik sonlanım ve uzun dönem takip sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2010 ile Aralık 2018 tarihleri arasında trombositopeni nedeni ile Acı Tıp Kliniğine yönlendirilen ve trombotik mikroanjiyopati şüphesi olan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı, başvuru şikayeti, nörolojik bulgular, ateş, ishal vs.), laboratuvar değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların tanılarına göre aldıkları tedavi rejimleri kaydedildi. Hastaların muhtemel mortalite nedenleri belirlendi. Bu nedenlere ek olarak mortaliteyi etkileyebilecek diğer nedenler değerlendirildi. Uzun dönem takibe gelen hastaların kayıtları incelendi. 3. ay, 6. ay ve 1. yıl klinik sonlanımları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 47 hasta dahil edildi. Hastaların 25' i TTP (%53,2), 5'i HÜS (%10,6), 5' i Kİ-HÜS (%10,6), 12' si sekonder TMA (% 25) idi. Hastaların yaş aralığı 21-78 yıl olup ortalaması 45,3±15,2 yılı ve tüm popülasyonun %72,3'ü (n:34) kadın idi. Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; TTP, HÜS, Kİ-HÜS, sekonder TMA gruplarında bulantı kusma karın ağrısı, HÜS'te ise

ishal daha yüksek oranda tespit edildi. 25 TTP hastasının 21'inde (%84) nörolojik semptom, 16'sında (%64) akut böbrek yetmezliği, 12'sinde ateş (%48) saptandı. Klasik pentat 6 hastada (%24) saptandı. TMA'lı hastaların %72'sinde ADAMTS -13 düzeyi görülemedi. Tüm hastaların %74,5 inde tam yanıt sağlandı. %2.1 inde kısmi yanıt %23,4 s, tedaviye yanıtı kabul edildi. Mortalite oranı %25,5 olarak belirlendi. Tam yanıt sağlanan hastaların %6.4 ünde (n:3) nüks görüldü. TMA hastalarında ölüm oranı %25,5 (n:12) idi. Olası ölüm nedenleri %66,7 (n:8) sepsis, %8,3 (n:1) anafoksi , %8,3 (n:1) miyokard enfarktüsü, %8,3'ü (n:1) diyalizde hipotansiyon, %8,3 (n:1) kanama olarak belirlendi. Kronik böbrek yetmezliği öyküsü olan, kanama bulgusu saptanan, miyokard infarktüsü geçiren ve kreatinin artış gösteren hastalarda mortalite riski daha yüksek saptandı. Çalışmamızda 1. yılın sonunda tüm TMA hastalarının 22'sinin (%46.8) remisyonda olduğu görüldü. 13 hasta (%27.6) ex, 12 hastanın (%25,6) ise takipte olmadığı saptandı. Takipteki 22 hastanın 1'inde evre 3 KBY kaydedildi. Uzun vadede Hemodiyaliz (HD) ihtiyacı olan hasta olmadı.

Sonuç: TMA'lar nadir görülen hastalıklar olmalarına rağmen, son yıllarda bu hastalıkların klinik ve laboratuvar tanısı, altta yatan genetik anomalilerin varlığında hastalığa yol açan genetik mutasyonun saptanması, sınıflandırılması ve tedavilerin buna göre şekillendirilmesi ile tedavi başarısının yükseltilmesi sağlanabilmektedir. TMA'ların karşılaştırılması risk faktörlerinin ve tedavinin daha detaylı incelenmesi, mortalite nedenlerinin belirlenmesi ve uzun dönemde oluşabilecek komorbiditelerin değerlendirilmesi için daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak yeni retrospektif ve prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Trombotik mikroanjyopati, Mikroanjyopatik hemolitik anemi, Mortalite, Uzun dönem takip

Etiology, Presentation, Clinical Outcome And Long-Term Follow-Up Results In Patients With Thrombotic Microangiopathy

ABSTRACT

Background and Aim: Thrombotic Microangiopathy (TMA) is a rare clinical entity with Microangiopathic Hemolytic Anemia (MAHA), thrombocytopenia and multiple organ failure secondary to tissue ischemia caused by microvascular thrombosis. If left untreated, it has a 90% mortality rate. In our country, there are studies related to TTP, HUS CA-HUS and secondary TMAs separately, and studies on comparing TMAs are limited. Therefore, in this thesis study, we aimed to investigate the etiology, presentation, clinical outcome and long-term follow-up results of thrombotic microangiopathy in patients diagnosed with thrombotic microangiopathy in General Internal Medicine and Hematology Clinics of our hospital between January 2010 and December 2018.

Materials and Methods: Patients aged over 18 years who were referred to the Emergency Medicine Clinic for thrombocytopenia between January 2010 and December 2018 and suspected thrombotic microangiopathy were retrospectively included in our study. Clinical and demographic information (age, sex, systemic diseases, drug use, admission complaints, neurological findings, fever, diarrhea, etc.) and laboratory values of the patients included in the study were recorded from the patient files. Treatment regimens according to the diagnosis of the patients were recorded. Possible causes of mortality were determined. In addition to these, other causes that may affect mortality were evaluated. The records of the patients who were followed up in the long term were examined. Relapse, remission and ex rates were recorded at 3 months, 6 months and 1 year.

Results: 47 patients were included in the study. 25 patients had TTP (53.2%), 5 had HUS (10.6%), 5 had CA-HUS (10.6%), 12 had secondary TMA (25%). The age range of the patients was 21-78 years and %72,3 (n: 34) of all population was female. When the complaints of the patients were evaluated in TTP, HUS, CA-HUS, Secondary TMA groups ; nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea were highly detected. Of the 25 TTP patients, 21 (84%) had neurological symptoms, 16 (64%)

had Acute Renal Failure and 12 (48%) had fever. Classic pentate was detected in 6 patients (24%). ADAMTS-13 levels were not observed in 72% of patients with TMA. Complete response was achieved in 74.5% of all patients. Partial response was accepted in 2.1% and unresponsive to treatment in 23.4%. Mortality rate was 25.5%. Recurrence was observed in 6.4% (n: 3) of the patients with complete response. Mortality rate in TMA patients was 25.5% (n: 12). Possible causes of deaths are 66.7% (n: 8) sepsis, 8.3% (n: 1) anaphylaxis, 8.3% (n: 1) myocardial infarction, 8.3% (n: 1) hypotension at dialysis and 8.3% (n: 1) bleeding. Patients with a history of chronic renal failure, bleeding, myocardial infarction and increased creatinine had higher risk of mortality. In our study, 22 (46.8%) of all TMA patients were in remission at the end of one year. 13 patients (27.6%) were ex and 12 patients (25.6%) had no follow-up. Stage 3 CRF was recorded in 1 of 22 examined patients. No patient needed HD in the long term.

Conclusion: Although TMA's are rare diseases, in recent years, clinical and laboratory diagnosis of these diseases, detection of genetic mutation leading to the disease in the presence of underlying genetic anomalies, classification and shaping of treatments accordingly, has been achieved in improvement of treatment success. Comparing TMA's, further investigations of risk factors and treatment, determination of causes of mortality, and evaluation of long-term comorbidities require further retrospective and prospective studies in a larger patient population.

Key Words: Thrombotic microangiopathy, Microangiopathic hemolytic anemia, Mortality, Long-term follow-up

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombotik Mikroanjiyopati (TMA); Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi (MAHA), trombositopeni ve mikrovasküler trombozun neden olduğu doku iskemisine sekonder çoklu organ yetmezlikleri ile giden nadir görülen klinik bir tablodur [1]. Tedavi edilmezse %90 oranında mortalite oranına sahiptir [2].

Trombotik Mikroanjiyopatilerin 1924 te ilk tanımından itibaren yapılan çalışmalarla TMA'ların tanımlamaları ve sınıflandırılmaları çeşitlilik göstermiştir. Son zamanlardaki uzlaşım raporlarına göre, Trombotik mikroanjiopatiler genel olarak; ADAMTS-13 aktivesinde azalma nedeni ile görülen Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP), infeksiyon ilişkili-Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS), Kompleman ilişkili HÜS (Kİ-HÜS) ve Sekonder trombotik mikroanjiopati (Sekonder TMA) olarak sınıflandırılmaktadır. Sekonder trombotik mikroanjiopati nedenleri arasında gebelik, ağır hipertansiyon, sistemik enfeksiyonlar, otoimmün/romatizmal hastalıklar, hematopoetik kök hücre veya organ nakli, yaygın damar içi pıhtılaşma, malignite, ve ilaçlar sayılmaktadır [3].

Dünya genelinde TMA'ların ortalama insidansı yılda 11/1.000.000 olarak bildirilmiştir [4]. TTP, Kİ-HÜS, HÜS insidansları ise sırasıyla 3/1000000 2/1000000 ve 2-6/100000 olarak belirtilmektedir [5]. TMA'lar, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olduklarından, acil tanı konularak acil tedavi edilmelidirler. Tedavi edilmeyen hastalarda geri dönüşümsüz çoklu organ hasarları görülebilmektedir.

TTP, HÜS, Kİ-HÜS gibi primer trombotik mikroanjiyopatiler ile TMA ilişkili diğer durumların ayırıcı tanısının yapılması çok önemlidir. Primer TMA'larda nedenlere göre tedavi şekillenmektedir. Güncel uygulamada TTP, günlük Terapötik Plazma Değişimi (TPD) ve yaygın olarak yardımcı immünosüpresif tedavi ile tedavi edilirken, Kİ-HÜS başlangıçta TPD ile tedavi edilebilir, ancak en iyi Eculizumab ile kontrol edilebilmektedir. TPD, en yaygın olarak destekleyici önlemlerle tedavi edilen tipik HÜS 'te kanıtlanmış bir rolü yoktur. Sekonder TMA larda ise altta yatan sebebe yönelik tedavi sağlanmalı destek tedavisi verilmelidir.

TMA'lar, önceleri daha çok ayrı ayrı ele alınırken, son yıllarda genel olarak TMA'ların prezentasyonu, etiyolojisi, prevelansı, klinik sonlanımı ve uzun dönem

takipleri ilgili çalışmaların sayıları artmıştır. ABD, Fransa, Almanya, Malezya ve Avusturalya da benzer çalışmalar yapılmıştır. Bu durum TMA'ların birbiri ile kıyaslanmalarına ve ayırıcı tanın kolaylaşmasına olanak sağlamıştır. Ülkemizde de ayrı ayrı olarak TTP, HÜS Kİ-HÜS ve sekonder TMA'larla ilgili çalışmalar olup, TMA ların karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar dar kapsamlı ve kısıtlı sayıdadır.

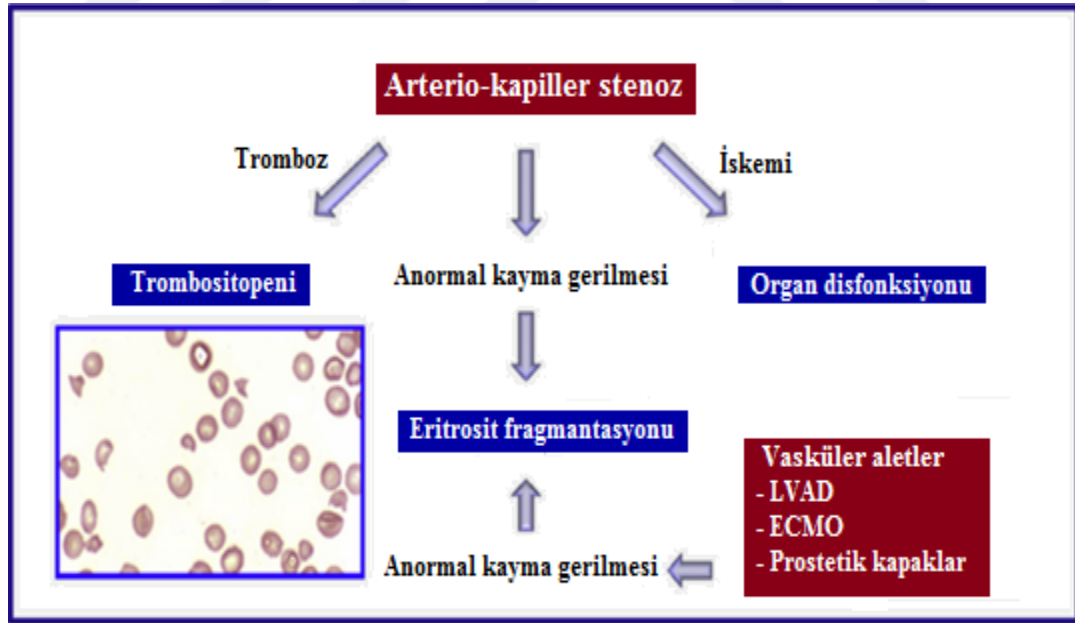
Bu nedenle bu tez çalışmasında Ocak 2010–Aralık 2018 yılları arasında hastanemiz Genel Dahiliye ve Hematoloji Kliniklerinde trombotik mikroanjiopati tanısı koyduğumuz hastalarda, retrospektif olarak, trombotik mikroanjiopati etiyolojisi, prezentasyon, klinik sonlanım ve uzun dönem takip sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Trombotik Mikroanjiopatiler

2.1.1. Trombotik Mikroanjiopatilerin tanımı:

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, eritrositlerin kapiller ve arteriyol sistemde mekanik travmaya maruziyet ile intravasküler hemoliz sonucu oluşan anemidir. Bu eritrosit yıkımından en sık trombosit ve fibrinden oluşan mikrotrombüsler sorumlu olmakla birlikte protez kalp kapakçıkları, ventriküler destek cihazları ve ekstrakorporeal oksijenatör gibi vasküler cihazlara sekonderde görülebilmektedir [6]. Trombotik mikroanjiyopati: mikrotrombüs oluşumuna bağlı mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombosit tüketimine sekonder trombositopeni ve mikrovasküler trombozun neden olduğu doku iskemisine sekonder çoklu organ yetmezlikleri ile karakterize klinik ve patolojik bir tanımlamadır [1].



Şekil 2.1. (Tsai, H.M., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update*. Hematol Oncol Clin North Am, 2013 ten alınmıştır.)

2.1.2. Trombotik Mikroanjiopatilerin sınıflandırılması

TMA'lar genel olarak; ADAMTS-13 aktivesinde azalma nedeni ile görülen Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP), shiga-toksin ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS), kompleman ilişkili HÜS (Kİ-HÜS) ve sekonder trombotik mikroanjiopati (sekonder TMA) olarak sınıflandırılmaktadır. Sekonder trombotik mikroanjiopati nedenleri arasında gebelik, ağır hipertansiyon, sistemik enfeksiyonlar, otoimmün/romatizmal hastalıklar, hematopoetik kök hücre veya organ nakli, yaygın damar içi pıhtılaşma, malignite, ve ilaçlar sayılmaktadır.

Tablo 2.1. Trombotik mikroanjiopatilerin sınıflandırılması

A. Primer Trombotik Mikroanjiopatiler 1.Trombotik Trombositik Purpura (TTP) a.Konjenital TTP b.Akkiz TTP b.1.Primer TTP (İdiyopatik TTP) b.2.Sekonder TTP 2.Shiga toksin ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom (STEC-HÜS) 3. Kompleman ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom (Kİ-HÜS)
B. Sekonder Trombotik Mikroanjiopatiler (TMA ilişkili Diğer Durumlar) sTMA 1. Gebelik ilişkili TMA 2. Transplantasyon ilişkili TMA 3.Dissemine intravasküler koagülasyon 4.Enfeksiyon ilişkili TMA (HIV,HCV,CMV,EBV,HSV, influenza A H1N1, parvovirus, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar) 5. Malign hipertansiyon ilişkili TMA 6.Konnektif doku hastalıklarına sekonder TMA (SLE, Skleroderma, antifosfolipid sendrom vs.) 7.İlaç ile ilişkili TMA 8.Maligniteye sekonder TMA 9. Pankreatit ilişkili TMA 10. Metabolik hastalıklara sekonder TMA (cobalamin c defekt, coenzim Q eksikliği 11. Glomerüler hastalıklara sekonder TMA (ıgA nefropatisi, ANCA ilişkili vaskülit, c3 glomerulopatisi)

(Fox, L.C., et al., Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand Intern Med J, 2018'ten alınmıştır.)

Primer TMA sendromları muhtemel nedene bağılı olarak spesifik tedavi gerektiren spesifik hastalıklardır [7]. HÜS, daha önceleri diyare ilişkili HÜS ve diyare ilişkili olmayan HÜS olarak tanımlanmıştır. Zaman içinde diyare ilişkisiz HÜS, atipik HÜS olarak tanımlanmıştır. Atipik HÜS kavramı artık pek tercih edilmemektedir. Çünkü bu kavram spesifik bir nedeni belirtmemektedir. Eskiden diyare ilişkili olmayan HÜS'lara atipik HÜS denilirken artık kompleman yolunun hatalı düzenlenmesi sonucu oluşan TMA'lar gösterilmiş olup, kompleman ilişkili TMA denilmektedir. Kompleman yolundaki mutasyonları tespit etmek her zaman mümkün olmayıp ve %40 oranında spesifik mutasyon gösterilememektedir. Bu nedenle Kİ-HÜS kompleman ilişkili HÜS, ADAMTS13 aktivitesi >%10, diyare ilişkisiz, sekonder bir nedenin tespit edilmediği ön planda böbrek yetmezliği ile seyreden bir grubu oluşturmaktadır. Kİ-HÜS, kompleman yolunun hatalı düzenlenmesi gösterilmiş olup spesifik tedavisi gündeme geldiğinden primer TMA'lar grubunda yer almaktadır.

2.1.3.Trombotik Mikroanjiyopatilerin Tarihçesi

Trombotik mikroanjiyopati, ilk olarak 1924'te Amerikalı Doktor Eli Moschcowitz tarafından halsizlik, solukluk, purpura ve hemiparezi ile başvuran ve kalp yetmezliğinden ölen 16 yaşında bir kız çocuğunun ölümünden sonra yapılan otopsiyle tanımlandı [3]. Yapılan otopside, böbrekleri de içeren birçok organdaki terminal arteriler ve kılcacık damarlarındaki hyalin trombüs görüldü. Bu rapor, TMA'nın ilk tanımıydı [7]. Singer ve ark. 1947 tarihinde bu bozukluğu TTP olarak adlandırdı. 1955 te ise Von Gasser tarafından coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve renal yetmezlikten oluşan tablo hemolitik üremik sendrom (HÜS) olarak tanımlandı. 1965 Barnard and Kibel tarafından HÜS E coli enfeksiyonları ile ilişkilendirildi [8]. 1966 da Amorosi ve Ultmann TTP nin klasik pentatini oluşturan beş klinik bulgu ve semptomu tanımladılar [3]. 1981 yılında iki erkek kardeş CFH ve CFH kodlayan gendeki mutasyonları bildirdi [9]. 1983'te, Karmali ve meslektaşları dışkıda fekal sitotoksin ve sitotoksin üreten Escherichia coli ile ilişkili sporadik HÜS vakaları hakkında bir rapor yayınladılar. 1976'dan itibaren tedavi amaçlı Plazma Değişimleri kullanılmaya başlandı. 1980' lerin başlarında TTP li hastaların plazmalarda büyük VWF multimerleri tespit edildi. Otopsilerinde VWF den zengin trombosit

trombüsleri saptandı. 1991 de patolojik mekanizma tam olarak açıklanamasa da TPD'nin mortaliteyi azaltıcı tedavi rejimi olduğu dökümanate edildi. 1996 yılında VWF proteaz (ADAMTS13) aktivitesi için test metodu kuruldu. 1998'de TTP li bir hastada ADAMTS13 aktivitesinde azalma gösterildi [10]. 2007'de Rituksimab refrakter TTP de kullanıma girdi. 2011'de C5 inhibitörü Eculizumab Kİ- HÜS tedavisinde FDA tarafından onay aldı.

2.1.4. Trombotik mikroanjiopatilerin etyopatogenezi

Trombotik mikroanjiyopati etyopatogenezinde küçük kan damarlarındaki trombosit agregasyonu ve mikrotrombüs oluşumu lümen daralmasına veya tıkanmasına neden olarak, organ iskemisi ve enfarktüsüne neden olur. Bir veya daha fazla organ, genellikle böbrekler, beyin, kalp ve gastrointestinal sistem etkilenebilir [11]. Mikrotrombüs gelişiminde farklı yollarla gelişen patolojik süreçler bulunmaktadır:

1. TTP'de tipik şiddetli ADAMTS-13 eksikliği nedeniyle tipik olarak arteriol ve kapillerde çok büyük von Willebrand faktör (vWF) multimerleri oluşumuna sekonder trombosit trombozu görülür.
2. Shiga toksin, kompleman bozukluğu ve ilaçlarla ilişkili TMA'da endotelde şişme veya hiyalinoz/fibrinoid nekrozla ilişkili endotel bozukluğuna bağlı patolojik süreç gelişir.
3. Dissemine İntravasküler Koagülasyon başta olmak üzere antifosfolipid sendromu, heparin ilişkili trombositopeni de fibrin-trombosit trombozu görülür.
4. Sistemik lupus eritematosuz (SLE), skleroderma gibi romatolojik hastalıklarda veya sistemik enfeksiyonlarda (bakteriyel, viral ve fungal) endotelin intima tabakasında gelişen enflamatuvar süreç sonrası mikrotrombüs oluşumu gözlenir.
5. Malignite ilişkili TMA'lı hastalarda tümör hücrelerinin mikrovasküler infiltrasyonu sonucu endotel hasarı görülür.
6. Kİ-HÜS'te bir çok farklı mekanizma ile endotelde şişme ve lümen duvarları trombosit-fibrin tıkaçları ile tıkanır [6].
- 7.

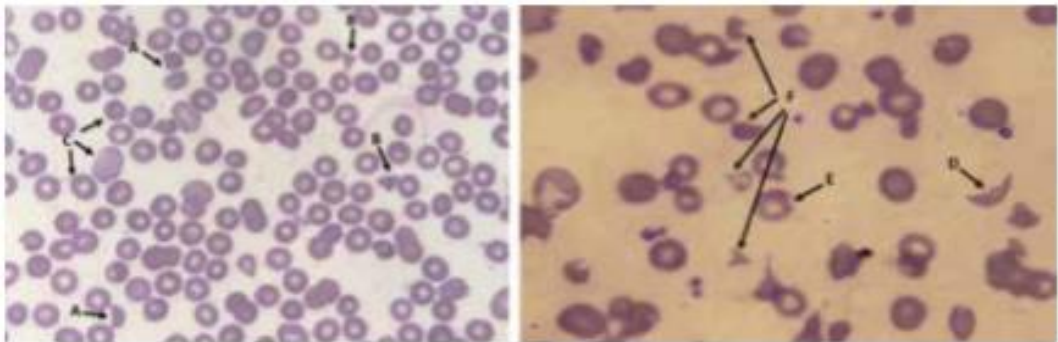
2.1.5. Trombotik Mikroanjiyopati hastada klinik bulgular ve hastaya

yaklaşım

TMA'lı hasta halsizlikten ani ölüme kadar farklı ağırlıkta klinik tablolar ile gelebilir. Kan sayımı ve rutin biyokimya hemolitik anemi düşündürdüyse (Anemi, trombositopeni, LDH yüksekliği, indirekt hiperbilirubinemi) öncelikle hemolitik anemi ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Periferik yayma, koagülasyon parametreleri, retikülosit sayısı, haptoglobin, D.Coombs testi öncelikli olarak istenmelidir. Hemolizi desteklemek için retikülosit ve haptoglobulin ölçümleri yapılmalıdır. Direk coombs ve indirek coombs testleri otoimmün hemolitik anemiyi dışlamak için bakılmalıdır. Periferik yaymada parçalanmış eritrosit sistosit görülmesi bize ön planda immün olmayan mikroanjiyopatik hemolizi göstermektedir. Koagülasyon parametrelerine bakılarak sekonder TMA nedenlerinden DİK dışlanmalıdır. DİK düşünülmesi halinde tedavi alta yatan hastalığın tedavisi ve destek tedavisi olduğundan ayırıcı tanı önemlidir.

Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler, damar içinde immün olmayan eritrosit yıkımı ile oluşan ve periferik kan yaymalarında şistositlerin görüldüğü anemilerdir [12]. Şistositler içinde eritrositin şekline göre miğfer hücre (helmet cell), küçük ve düzensiz üçgen şeklinde triangulosit, büyükçe ve ortasında solukluğu olmayan hilal hücre, hücrenin bir tarafında iki boynuz benzeri çıkıntının bulunduğu ve ortadaki solukluğun korunduğu boynuz hücre) olarak isimlendirilen farklı tipler bulunmaktadır. Özel bir şekli olmayan kırık eritrositler şistosit olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 2.2. MAHA'da görülebilecek periferik kan yayması bulguları. A: Miğfer hücre, B: Triangulosit, C: Anizositoz ve polikromazi, D: Hilal hücre, E: Boynuz hücre, F: Çeşitli şistositler.

(Ş.Yılmaz, 'Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler' Hematolog -Türk Hematoloji Derneği'nden alınmıştır.)

Şistositlerin saptanmasında altın standart iyi yapılmış bir periferik yaymanın deneyimli bir göz tarafından incelenmesidir. En az 1000 eritrositin değerlendirilmesi ile erişkin hastalarda %1'den fazla şistosit görülmesi MAHA açısından anlamlıdır. MAHA'da polikromazi ve yer yer sferositler de sık olarak görülür [13].

MAHA ve trombositopeni saptanan koagülasyon parametreleri DİK ile uyumlu olmayan hastalarda TTP ekarte edilemediği için terapatik plazma değişimine acil olarak başlanmalıdır. 12 saat içinde plazmafereze ulaşılamayacağı düşünülen hastalarda TDP desteği verilerek plazmaferez yapılabilecek merkeze sevk edilmelidir.

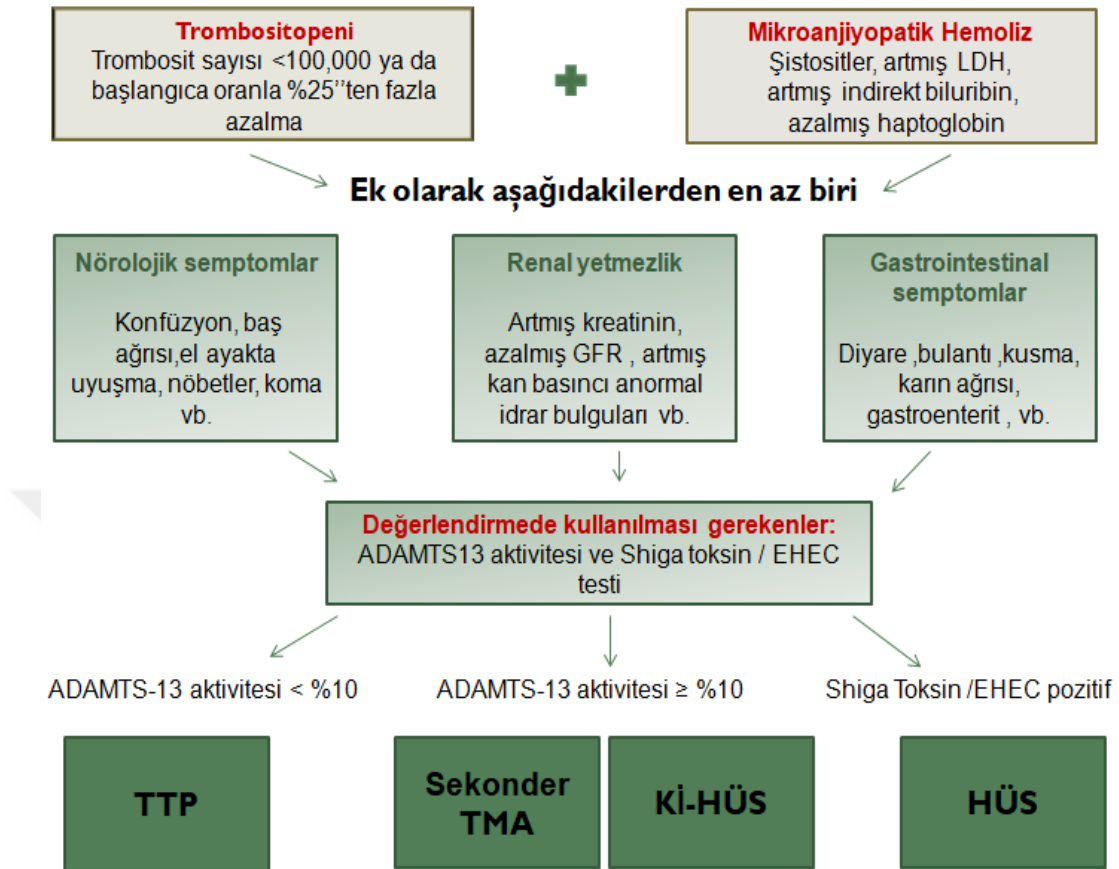
Plazma değişimine başlamadan ve ya TDP replasmanı yapılmadan tanı doğrulamak için ADAMTS-13 gönderilmelidir. Lupus antikoagülanları ve otoimmün seroloji derhal elde edilmelidir. Dışkı shiga toksin analizi istenmelidir.

ADAMTS13 aktivitesine dayanan tanı kriteri, birçok ortak hastalığın TTP'den ayrılması için açık bir rehberlik sağlar [3]. ADAMTS-13 aktivitesi <%10, komorbiditesi olmayan , nörolojik semptomları ön planda olan hastalarda öncelikle TTP düşünülür. ADAMTS-13 inhibitör düzeyi edinsel ve konjenital TTP arasındaki ayrım için gereklidir. Konjenital TTP de inhibitör otoantikör düzeyi düşüken, edinsel TTP de inhibitör otoantikör düzeyi yüksek bulunur.

Altta yatan hastalık araştırılır. ADAMTS-13 aktivitesi >%10, kanlı ishal öyküsü renal fonksiyon bozukluğu ön planda olması STEC-HÜS düşündürür.

MAHA ve trombositopeni olan ADAMTS-13 aktivitesi >%10,ve renal fonksiyon bozukluğu ile başvuran bir hastada ko-mormid durum olmaması ,kanlı ishal öyküsü olmaması durumunda, Kİ-HÜS olduğu varsayılır [14]. Bakılabiliyorsa genetik kompleman sistem bozuklukları tespit edilmemesi veya Eculizimab verilmesine rağmen klinik yanıt olmaması durumunda çok nadir görülen Cobalamin C hastalığı veya DGKE nefropatisi düşünülebilir.

ADAMTS-13 aktivitesi >%10, otoimmün hastalıklar, malignite, enfeksiyonlar gibi ko-morbid durumların varlığı sekonder TMA lara yönlendirir. koagülasyon parametlerinde azalmış fibrinojen, d-dimer artışında DİK düşünülür [6].



Şekil 2.3. TMA'lı hastaya yaklaşım (Franchini, M., *Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment*. Clin Chem Lab Med, 2015'ten alınmıştır.)

2.2. Trombotik Trombositik Purpura

İlk olarak 1924'te Eli Moschcowitz tarafından tanımlanan TTP, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve değişken derecede nörolojik bozukluklar, ateş ve böbrek yetmezliği ile seyreden bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak arteriol ve kapillerleri tutan yaygın trombüslelerle karakterizedir [15].

TTP de nörolojik ve kardiyak tutulum ön plandadır. Baş ağrısı, konfüzyon, fokal defisitler, nöbet veya koma gibi nörolojik anormallikler sıklıkla görülmektedir. Sıklığı 3-4/1.000.000'dir. 30-40 yaşları arasında ve kadınlarda daha sık görülür (K/E:2/1). Görülme sıklığı açısından etnik farklılık göstermez.

TTP'nin ateş, bilinç değişikliği, böbrek yetmezliği, trombositopeni ve MAHA'dan oluşan klasik beşlinin tümü az sayıda olguda görülmektedir. TTP de temel mekanizma büyük vWF polimerlerini parçalayan ADAMTS13 metaproteaz eksikliği veya aktivite azlığı olarak gösterilmiştir. Mikrovasküler tromboz ADAMTS13 eksikliği olan hastalarda beyin ve kalbi, shiga toksin ilişkili HÜS vakalarında böbreği tutma eğilimindedir. Sonuç olarak, ADAMTS-13 eksikliği olan hastalarda sıklıkla nörolojik komplikasyonlar görülürken, shiga toksin ve kompleman ilişkili HÜS'te belirgin renal komplikasyonlar görülme olasılığı daha yüksektir [15].

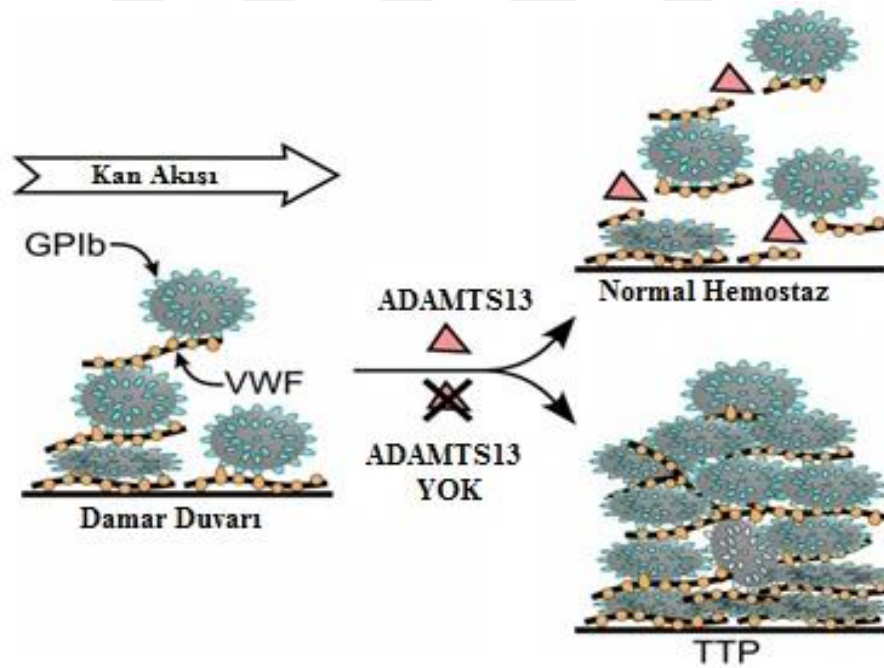
2.2.1. TTP etyopatogenezi

TTP'de karakteristik olarak yaygın arterioller ve kapiller mikrotrombüsler görülür. Primer olarak beyin ve böbrek dolaşımı etkilenmektedir. Ancak, trombüsler birçok organda görülebilir. Lezyonlar tipik olarak arterioller ve kapillerlerde subendotelyal bölgede yerleşen hiyalin ve endotel proliferasyonu şeklindedir. Yaygın endotel hasarı platelet adezyon ve agregasyonuna ve bunun sonucunda trombüs oluşumuna neden olur. 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.

Koagülasyon kaskadının aktifleşmesi söz konusu değildir. Ön planda endotel hücrelerinden salınan anormal büyüklükteki von Willebrand faktörü (vWF) multimerleri gösterilmiş ve bu büyük vWF moleküllerinin küçük moleküllere göre daha fazla platelet adezyon ve agregasyonuna sebep olduğu görülmüştür [16]. Temel mekanizma büyük vwf polimerlerini parçalayan ADAMTS-13 metaproteaz eksikliği veya aktivite azlığı olarak gösterilmiş olup TTP'de prostosiklin (PG I₂) yapımında azalma ya da yıkımında artmaya bağlı endotel hasarının varlığı da patogenezi suçlanmıştır.

ADAMTS13 karaciğer stellat hücrelerinde üretilir. Trombospondin tip 1 motifli bir disintegrin ve metaloproteinaz enzim ailesinden olan ADAMTS-13, vWF'yi daha küçük multimerlerine ayıran metaloproteazdır. Plazma von Willebrand faktörünü vWF'yi Y1605-M1606 peptidi bağında kaymaya bağlı bir şekilde multimerlerine ayırır [15] (**Şekil 2.4**).

vWF vasküler endotel hücrelerinden ve megakaryositlerde sentezlenen trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin sitoplazmasında bulunan Weibel-Palade cisimciklerinde büyük polimerik formlarda depolanan glikoproteindir [17]. Endotelde sentezlenen vWF multimerleri subendotele ve dolaşıma geçer ayrıca endotel hücresindeki Weibel Palade cisimciklerinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWF ise plateletlerin alfa granüllerinde depolanır. Subendotel vWF özellikle "shear stress" altında endotel zedelenmesi bölgelerine trombositlerin adezyonu için gereklidir. Yüksek kayma gerilimi, muhtemelen VWF'nin yapısal değişikliğine neden olduğu için VWF'ye trombosit yapışmasını artırır. Bu adezyon trombosit GPIb/9 reseptörleri ile olmaktadır. Plazmaya sekrete edilen vWF kısa süre içinde daha küçük multimerlere yıkılır ve hasarlı bölgede trombosit adezyonunu sağlar. Oluşan mikrotrombüslerde DİK' ten farklı olarak eritrosit ve fibrin azdır. En çok beyin, böbrek, pankreas, kalb ve adrenal bez etkilenir.



Şekil 2.4. ADAMTS-13'ün trombozdaki yeri (Amerikan Hematoloji Derneği web sitesi'nden alınmıştır.)

ADAMTS-13 yokluğunda vWF daha küçük multimerlere ayıramayıp trombüs oluşumu tetiklenir (Şekil 2.5). 1998 de Furlan ve Tsai ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda TTP'li hastalarda vWF'deki spesifik peptid bağlanma bölgelerine etki

ederek multimer büyüklüğünü azaltan plazma metalloproteaz enziminin eksik olduğunu gösterdiler [10].

ADAMTS-13 normal sirkülasyonda VWF aracılı trombosit agregasyonunu önleyen majör bir belirleyicidir Enflamasyon, enfeksiyon, cerrahi veya hamilelik ADAMTS-13'ün biyosentezini baskılayarak veya inaktivasyonunu artırarak plazma ADAMTS-13 düzeyini azaltabilir. Her ne kadar ADAMTS-13'te inflamasyon veya hamilelik aracılı azalma, mikrovasküler trombozun başlatılması için yetersiz olsa da, önceden var olan TTP'li hastalarda hastalık alevlenmesine neden olabilir [6].

2.2.2. TTP Sınıflandırılması

ADAMTS-13 geninde oluşmuş konjenital mutasyonlar sonucunda enzim aktivitesinde eksiklik ile oluşan TTP lere Konjenital TTP denilmektedir. Konjenital formu ilk kez Upshaw ve Schulman tarafından tanımlandığı için Upshaw Schulman Sendromu olarak da bilinir. Otozomal resesif kalıtımla taşınan ve insidansı 100.000'de 0.05-0.4 olan nadir bir hastalıktır. Konjenital eksiklik nedeni ile gelişen TTP genellikle yeni doğan başlangıçlı olmasına rağmen bazı hastalar TTP gelişmeden erişkinliğe ulaşabilirler.

ADAMTS13 geninde oluşmuş konjenital mutasyonların yanı sıra otoantikorlar ve bazı ilaçların kullanımı ADAMTS13 eksikliğine neden olabilir. Bu gruba ise edinsel TTP adı verilmektedir.

Primer TTP, idiyopatik TTP olarak da bilinmektedir. TTP vakalarının çoğunu oluşturur. Primer immün TTP için presipitatif faktör veya tetikleyici tanımlanmamıştır, ancak Kafkas hastalarında altta yatan genetik risk, HLA DQ-7, HLA DRB1 ve HLA DRB'nin varlığını bildirmiştir [18]. Sekonder TTP'lerde immünolojik bozukluklar, insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu, sitomegalovirüs enfeksiyonu (CMV), gebelik, transplantasyon gibi tanımlanmış tetikleyiciler ile muhtemel immün aracılı ADAMTS-13 aktivitesinin < %10 olması durumudur [9].

Tablo 2.2. Trombotik Mikroantiyopatik Purpuranın Sınıflandırılması

1. KONJENİTAL TTP (Upshaw – Schulman sendromu)

2. EDİNSEL TTP

a. Primer

i. Akut idiyopatik TTP (akut sporadik form)

ii. İntermittan TTP (rekurrent form)

b Sekonder

- i. İlaçlar: Tiklopidin, clopidogrel siklosporin A, mitomisin C, alfa interferon, , kinin, kinidin, trimetoprim, simvastatin, gempitabin, sisplatin, bleomisin)
- ii. Post transplant (kemik iliği, solid organ)
- iii. Neoplastik hastalıklar seyrinde (adenokarsinoma, lenfoma)
- iv. Gebelik ilişkili
- v. İnfeksiyon (HIV, hepatit, CMV vs)
- vi. İmmunolojik bozukluklar (SLE, Sjögren, RA, PAN, Crohn, Graves,)

(Scully, M., et al., *Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies*. J Thromb Haemost, 2017’den alınmıştır.)

2.2.3. Klinik bulgular ve Tanı:

Trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemoliz ile birlikte baş ağrısı, konfüzyon veya fokal nörolojik defisitlerle ortaya çıkan genellikle daha önceden sağlıklı olan kişilerde alternatif açıklamalar olmaması durumunda TTP’den şüphelenilir. Halsizlikten ani ölüme kadar farklı ağırlıkta klinik tablolar ile gelebilir. TTP’nin ateş, bilinç değişikliği, böbrek yetmezliği, trombositopeni ve MAHA’dan oluşan klasik beş bulgunun tümü az sayıda olguda görülmektedir

Hastanın kanlı ishal belirtisine sahip olması, belirgin böbrek yetmezliği geliştirmesi veya DİK tablosunda olması durumunda TTP tanısından uzaklaşılır.

Başlıca laboratuvar bulguları anemi, trombositopeni, lökositoz ve retikülositozdur. Anemi hemen daima rastlanan bir bulgudur. Anemi başlangıçta aşikar olmayabilir. Hemogloblin 1/3 vakada 6 gr/dl’nin altındadır. Retikülosit sayısı artmıştır. Periferik yaymada parçalanmış eritrositlerin varlığı tanıda önemlidir. Periferik yaymada parçalanmış eritrositler yoksa TTP tanısı kuşku ile karşılanmalıdır. Trombositopeni de değişmez bir bulgudur. Trombosit sayısı bir çok vakada 30.000’ in altındadır. Ancak 30.000 nin üzerinde olması TTP yi dışlamaz [9].

Trombosit yaşam süresi 24 saatin altına iner. Megakaryositler normal veya artmış olarak bulunur.

Oligürik veya anürik seyreden ve renal replasman tedavisinin gerektiği böbrek yetmezliği ile başvuru TTP'de sık değildir, ancak çoklu organ yetmezliğinin geliştiği olgularda Akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişebilir [9].

TTP'li hastalarda, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) normaldir, fibrinojen ve antitrombin seviyeleri normal aralıkta kalır ve fibrin / fibrinojen bozunma ürünleri ve d-dimer seviyeleri hafif yükselir.

Akut TTP'de başvuruda ekimoz veya hematüri gibi kanama bulguları veya nörolojik veya kardiyak tutulum ile ilişkili trombotik belirtiler olabilir [9].

TTP tanısı , ADAMTS-13 aktivitesinin ciddi eksikliği (<% 10) ile doğrulanır.[19] Mutlaka tedaviye başlamadan önce ve özellikle plazma değişimi veya infüzyonu yapılmadan önce örnek alınmalı ve tanının doğrulanması için ADAMTS-13 aktivite düzeyi belirlenmelidir. Plazma tedavisi sonrası alınan örnekte ADAMTS-13 aktivitesinde yalancı yükseklik olabilir. Bu durumda ADAMTS-13 otoantikörleri tanının doğrulanmasına yardımcı olabilir.

Mevcut ADAMTS-13 aktivite analizleri <% 5 veya% 1 seviyelerine kadar duyarlıdır. Bununla birlikte, TTP'nin teşhisi için, ADAMTS-13 aktivite seviyeleri <% 10'dur. Bu, hem konjenital hem kazanılmış TTP için geçerlidir.

Konjenital TTP diyebilmemiz için ADAMTS-13 aktivitesi <% 10 ve ADAMTS-13 otoantikörlerinin bulunmaması gerekmektedir. ADAMTS-13 genlerindeki homozigot veya heterozigot mutasyonların gösterilmesi de mümkündür. ADAMTS-13 aktivitesini ölçmek direk tanı kriterleri arasında yer almasa da tanıyı doğrulamak ve TMA grupları arasında daha net bir ayırım yapabilmek adına gereklidir [9].

2.2.4. TTP’de Tedavi

2.2.4.1. Plazmaferez (Terapötik Plazma Değişimi) (Öneri derecesi 1A)

TTP, tedavi edilmezse %90 mortalite oranına sahiptir. 1970’lerde plazma tedavisinin ampirik olarak başlanmasına kadar çoğunlukla ölümcül seyretmiştir [2]. Terapatik plazma değişimi ile TTP hastalarında survival %80’e ulaşmaktadır [20]. Son çalışmalar, şiddetli ADAMTS-13 eksikliği olan TTP hastalarının plazma değişimine iyi yanıt verdiğini ve mortalite oranının %8-19’lara kadar düşürüldüğünü göstermiştir.

Plazma değişiminde amaç eksik olan ADAMTS-13 ü yerine koymak, inhibitör özellikteki otoantikörleri ve büyük VWF multimerlerini kan dolaşımından uzaklaştırmaktır [21]. Plazma değişimine başlanmasında gecikme tedavi başarısızlığının bağımsız bir belirleyicisidir. Hasta birkaç gün içinde kaybedilebilir. Bu nedenle acil müdahale gerekir. Klinik kuşku varsa tanı kesinleşmeden de en etkin tedavi rejimi olan teröpatik plazma değişimine (TPD) başlanır. Hastanın 12 saat içinde plazmafereze alınması mümkün değilse 4-6 saatte bir Taze Doymuş Plazma TDP (20-40 ml/kg / gün) replasmanı yapılır. Ve en kısa sürede plazmaferez yapılma olanakları olan bir merkeze gönderilmesi gerekir. Çalışmalar TTP tedavisinde plazma değişiminin plazma infüzyonundan daha üstün olduğunu gösterilmiştir [20].

Terapatik plazma değişimi için TDP solüsyonları tercih edilir. İnsan serum albümin solüsyonları replasman için önerilmez, çünkü bunlar ADAMTS13’ü desteklemez [22].

Kılavuzlar; Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB) ve Amerikan Aferez Derneğinin, ve İngiliz Hematoloji birliğinin önerisinde TTP’de standart başlangıç tedavisi olarak plazma hacminin 1-1,5 katı değiştirilerek plazmaferez yapılmasını önermektedir. İlk hafta günde bir kez plazma değişimine yanıt yoksa 2. hafta günde iki kez yapılması yararlı olabilir. Klinik olarak ağır vakalarda direk günde 2 kez olarak başlanabilir. Trombosit sayısının 150.000 nin üzerine çıkana, LDH normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek TPD tedavisine devam edilmelidir. İdeal olanı trombosit sayısı ardışık iki gün normal kaldığında TPD kademeli olarak azaltılarak kesilmesidir [23].

TPD 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 bulgular da düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir.

HIV ile ilişkili TTP'de plazma değişimi, HAART (yüksek oranda aktif antiretroviral tedavi) ile birlikte verilir [9].

Plazmaferez sırasında görülen en önemli komplikasyonlar sistemik infeksiyon ile kateter sorunlarıdır (pnömotoraks, kanama, venöz tromboz). Ayrıca allerjik olaylar, serum hastalığı bulguları, sitrat ilişkili semptomlar, vazovagal belirtiler, ateş gibi reaksiyonlar görülebilir.

2.2.4.2. Steroid (Öneri derecesi 1B)

Steroid tedavisi genellikle otoantikor üretimini baskılamak için plazma değişimi ile birlikte kullanılır [3, 21]. Plazmaferez başladıktan sonra, hastanın klinik durumuna veya tedaviye yanıtına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. Ciddi böbrek yetersizliği olan TTP hastalarında kortikosteroid önerilmez. Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır.

Kortikosteroidler intravenöz pulse (prednizolon 1 gram intravenöz -3 gün) veya yüksek doz oral tedavi (1 mg /kg prednizolon) olarak uygulanır. 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.

Bu nedenle ciddi trombositopenisi ve nörolojik tutulumu olanlarda ilk basamakta kullanımı tavsiye edilmektedir [24]. İleri yaş ,diyabetli sepsisteki hastalarda öncelikle standart doz tedavi verilmesi önerilmektedir.

14 gün süre ile günde 2 kez yapılan plazma değişimine yanıt yoksa diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir .

2.2.4.3. Rituksimab (Öneri derecesi 1B)

Bir anti-CD 20 monoklonal antikoru olan Rituximab, B lenfositleri tüketerek ADAMTS-13 inhibitör otoantikör üretimini baskılar. Son çalışmalar Rituksimab'ın, refrakter veya tekrarlayan TTP hastalarında etkili olduğunu göstermektedir. Plazma değişiminin 5. Gününde plt<50.000 olan hastalarda, 7-20 içinde klinik yanıt alınamayan plt>150.000 , LDH normal sınırlara ulaşmayan, periferik yaymalarında şistosit görülmeye devam eden hastalarda Rituksimab tedavisi düşünülmelidir [3]. Plazma değişiminden sonra 375 mg/m² dozunda uygulanır. Önerilen rituximab tedavi rejimi dört doz için haftada bir kezdir [25, 26]. Rituximab'a ek olarak, aşağıdaki tedaviler refrakter veya tekrarlayan vakaların tedavisi için tipik olarak mevcuttur, ancak her zaman etkili değildir.

2.2.4.4. Siklofosfamid (Öneri derecesi 2B)

Siklofosfamid 500 mg / vücut siklofosfamid, günde bir kez 2 saat boyunca uygulanır. Tipik olarak siklofosfamid rejimi tek doz ile sınırlıdır, çünkü çoklu dozlar kemik iliği baskılanmasına neden olabilir [3].

2.2.4.5. Vinkristin (Öneri derecesi 2B)

Vinkristin 1 mg / vücut, yavaş bir infüzyon hızında günde bir kez intravenöz olarak uygulanır. Vincristin rejimi genellikle tek bir dozla sınırlıdır, çünkü çoklu dozlar nörotoksisite ve kemik iliği baskılanmasına neden olabilir [3].

2.2.4.6. Siklosporin (Öneri derecesi 2B)

Oral siklosporin 4 mg / kg / gün iki bölünmüş dozda uygulanır. Yaklaşık 100–200 ng/ mL oluk seviyesini korumak için kan siklosporin seviyeleri izlenmelidir.

2.2.4.7. Anti trombosit tedavi

Relaps riskini önlemede aspirin, dipiridamol, clopidogrel kullanılabilir. Tiklopidin ve clopidogrel kendileri TTP benzeri sendroma neden olabilmektedir.

Antitrombosit tedavi trombosit sayısı $> 50000/\text{mm}^3$ olduktan sonra başlanabilir. Kanama artışı bildirilmemiştir.

2.2.4.8. Transfüzyon

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 unutulmamalıdır.

2.2.4.9. Diğer Öneriler

Folik asit desteği yararlı olabilir. Profilaktik fenitoin kullanımı tartışmalıdır. Konvülsiyon olmuşsa sekonder profilaksi yapılabilir. Tüm hastalara hepatit B aşısı yapılmalıdır. Daha önceleri, splenektomi (öneri derecesi: 2C) ve yüksek doz immünoglobulin (öneri derecesi: 2C) refrakter veya tekrarlayan TTP'li hastaları tedavi etmek için sıklıkla uygulansa da artık bu tedavilerin yerini Rituximab tedavisi almıştır [27, 28]. Son yıllarda bortezomib, N-asetilsistein, rekombinant ADAMSTS13 ve anti vWF tedavileri de refrakter TTP tedavisinde denenmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.5. TTP'de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Klinik yanıt: TPD'nin kesilmesinden sonra trombosit sayısının $150,000/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde ve LDH'nin normal üst limit değerinin 1,5 katının altında olmasıdır.

Klinik remisyon: TPD'nin kesilmesinden sonra klinik yanıtın 30 günden uzun süre devam etmesidir.

Alevlenme: Trombosit sayısının $150,000/\mu\text{L}$ 'nin altına inmesi, LDH düzeyinin artması ve klinik yanıttan sonra, son PDT'den sonraki 30 gün içinde tekrar TPD'ne başlama gereksiniminin olmasıdır.

Relaps: Akut bir TTP atağı için yapılan TPD'nin kesilmesinden 30 günden sonra; trombosit sayısının $150.000/\mu\text{L}$ 'nin altına inmesi ve yeniden tedavi

başlanmasının gerekmesidir. Genellikle LDH düzeyinde yeni bir artışla birlikte. Normal trombosit sayısına ulaşan hastalarda trombosit sayısında 24 saat içinde %10'luk azalma olması oluşacak bir alevlenmeye veya relapsa işaret edebilir ve yakın izlemi gerektirir. Yeterli tedavi yapılan olgularda bile % 30-50 relaps görülebilir. Relapslar genellikle ilk yılda görülmekle birlikte 10 yıl 1 sonra da olabilir.

Refrakter TTP: TDP ve steroid tedavisine rağmen ısrarlı trombositopeni, trombosit sayısında artış olmaması veya 50,000/ μ L'nin altında kalması ve LDH'nin ısrarlı şekilde normal üst limit değerinin 1,5 katının üzerinde olmasıdır [9].

2.3. Hemolitik Üremik Sendrom

İlk olarak 1955 yılında Von Gasser tarafından tanımlanan Hemolitik Üremik Sendrom, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ön planda akut böbrek hasarı ile karakterize bir trombotik mikroanjiopatidir [29].

HÜS, dünya çapında özellikle çocuklarda akut böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Tipik olarak enfeksiyöz etyolojinin olduğu, shiga toksini üreten *Escherichia coli* O157:H7 veya O104:H4 ile ilişkili, sıklıkla STEC (Shiga toxin üreten enterohemorajik *Escherichia coli*)-HÜS olarak da tanımlanır. *Escherichia coli*'nin diğer tipleriyle, *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* gastrointestinal enfeksiyonu ile de benzer tablo görülebilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve tipik olarak kanlı ishal görülür. Belirtiler akut batın tablosunu düşündürebilir. Kanlı ishalden 5-7 gün sonra TMA ve böbrek yetmezliği ortaya çıkar [30].

Olgularda sıklıkla sığır eti teması, iyi pişmemiş et yeme (kıyma hamburger vs), kontamine su içimi ve kontamine sebze (marul lahana vs) yeme öyküsü bulunur. Kişiden kişiye temas bildirilmiştir [29].

2.3.1.Epidemiyoloji

Epidemiler dışında esas olarak çocukları etkiler. Yetişkinlerde 1/100.000 olan insidansı 5 yaş altı çocuklarda 6/100.000 olarak belirlenmiştir [31]. Özellikle 5 yaş altında daha sık görülmektedir. Yaz aylarında ve kırsal kesimlerde daha çok vaka bildirilmektedir.

Kuzey yarımkürede, ekvator arasındaki mesafe ile kıyaslandığında E.coli O157 izolasyon oranları arasında kaba bir korelasyon vardır. Korelasyon mutlak değildir. Örneğin; İskoçya'da HÜS ve E.coli O157: H7 enfeksiyonları yüksek, ama Danimarka'da görülme sıklığı düşüktür. Güney yarımkürede ise Arjantin'de ,Buenos Aires'te HÜS sıklığı çok yüksektir. ABD de İskoçya'da, kırsal kesimde yaşayanların, hayvanlara veya hayvan dışkılarına daha fazla maruz kalmaları nedeniyle E coli O157: H7'ye maruz kalma riskinin şehir sakinlerine göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir [32].

Genel olarak sporadik görülmekle birlikte yıllar içinde çoklu kez epidemileri bildirilmiştir. 1995 yılında ABD Seattle'da 32 vakanın bildirildiği E. Coli O157 H7 seroitipinin sorumlu olduğu bir epidemi bildirilmiştir [33]. 2010 yılında ABD'de görülen bir epidemide sorumlu serotip E.coli O111 olarak bildirilmiştir. 126 vakadan 26 sında HÜS geliştiği vakaların yüzde 60 nın erişkin yaşta olduğu bildirilmiştir [34]. 2011 yılında Kuzey Almanya'da yaşanan büyük salgın sonucu toplam 4000 kişi etkilenmiş, 800'inde HÜS gelişmiş ve 43 ölüm bildirilmiştir. Bu salgından sorumlu olan serotip E. coli O104: H4 olmuştur. Genellikle genç ve orta yaşlı bayanlarda görülmüş. Hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği %20, mortalite %6 olarak bildirilmiştir [31].

2.3.2. Tarihçe

İlk olarak 1955 yılında Von Gasser tarafından tanımlanan HÜS, 1965'te Barnard and Kibel tarafından E.coli enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir.[8] 1972'te ise shigella dizanteri tip 1 toksinine sekonder HÜS vakaları bildirilmiştir. 1983'te Karmali ve meslektaşları dışkıda fekal sitotoksin ve sitotoksin üreten Escherichia coli ile ilişkili sporadik HÜS vakaları hakkında bir rapor yayınlamışlar ve diyare ile ilişki HÜS'ü tanımlamışlardır. Karmali ve meslektaşları, diyare ile ilişki HÜS'lü çocukların dışkılarında kültürlenen öldürücü bir toksin buldu. Bu toksini, O157: H7 dahil olmak üzere çeşitli E.coli serotiplerinde tespit ettiler [35]. Bu makalenin yayınlanmasından bir hafta sonra, Riley ve iş arkadaşları az pişmiş hamburger tüketimine bağlı olarak, ağırlı kanlı ishali ve hastaların birçoğunda dışkılarında nadir bir serotip (O157: H7) E coli saptadı. O'Brien ve arkadaşları E.coli O157: H7'nin toksik özelliğini shigella disenterisi type 1 ile benzer yapıda olduğunu

gösterdi. Karmali ve meslektaşları tarafından HÜS'ÜN en çok shiga-toksin üreten E coli (STEC) ile gastrointestinal enfeksiyon sonrasında geliştiği gösterilmiştir.

2.3.3. Etyopatogenez

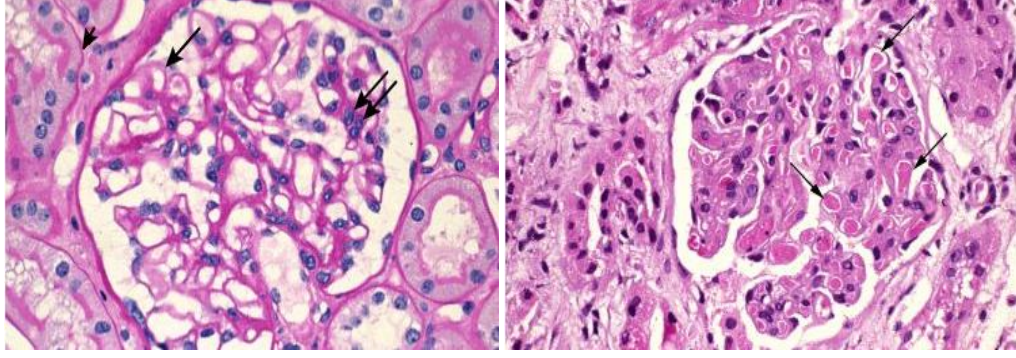
Hemolitik üremik sendromda patolojik lezyon, arteriol ve kapiller damar duvarında kalınlaşma, bazal membran endotel hücresinde şişme ve ayrılma, subendotelyal bölgede protein ve hücre kalıntılarının birikimi, intraluminal tromboz, kısmi ya da tam damar tıkanıklığı şeklindedir. Böbrek başta olmak üzere çok sayıda doku ve organ etkilenir.

E.coli O157: H7, Shigella dizanteri tip 1'in ürettiği toksin ile benzer yapıda Stx 1 ve Stx 2 olarak adlandırılan iki ayrı toksin üretir. Stx 1, shiga toksin ile neredeyse aynı yapıdadır. Stx 2 ise shiga toksin ile sadece %55 oranında benzer ve daha şiddetli HÜS kliniğinden sorumludur.

Her ne kadar EHEC suşları geviş getiren hayvanların gastrointestinal sisteminde bulunsan da, insan bağırsağına da adapte olabilirler. EHEC suşları bir profaj kodlayan Shiga toksin içerirler. Bu toksin gastrointestinal bariyeri aşarak sistemik dolaşıma katılır. Nötrofil, trombosit, eritrosit, monosit aracılığı ile taşınarak hedef organa ulaşır [29, 31].

Toksin, B alt grubu ile hedef organ epitelinde glikopeptid reseptörü olan Gb3'e bağlanır. İnsanlarda, bu Gb3 reseptörleri böbrek glomerül ve tübül hücreleri, beyin ve bağırsak endotelinde yoğun olarak bulunur. Çocuklarda HÜS'ün daha çok görülme sebebi erişkinlere göre daha çok Gb3 reseptörü taşıyor olması düşünülmüştür. Shiga toksini böbrekte podositleri ve tübüler hücreleri, mezangiyal ve vasküler epitel hücrelerini doğrudan hasarlar. Endotel hasarı, hücre ölümü, enflamatuvar yanıtta artış ve trombosit aktivasyonu meydana gelir.

HÜS, genellikle aferent arteriyolları tutar. Endotel tabaka altına protein ve hücre kalıntılarının toplanması ile damar duvarı kalınlaşır. Subendotelyal, boşluğun genişlemesinden dolayı çift hatlı bir görünüme sahiptir. Endotel hücrelerin şişmesi sonucu damar lümeni daralır [29].



Normal Glomerül

HÜS'te Glomerül

Şekil 2.5. Işık mikroskopunda glomerüller trombotik mikroanjiyopati görüntüsü
<https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?10/48/11019> web sitesinden alınmıştır.)

Kortikal nekroz görülebilir. Genellikle yamalı olup nadir olarak diffüz de görülebilmektedir. Bu lezyon genellikle uzun süreli anürik kalan şiddetli akut böbrek yetmezliği ile ilişkilidir ve KBY için yüksek risktir.

2.3.4. Klinik bulgular ve Tanı

HÜS'te enfeksiyon sonrası karın ağrısı, bulantı kusma ile kendini gösteren prodromal dönem sonrasında kanlı ishal görülür. Kanlı ishalden 5-7 gün sonra TMA ve böbrek yetmezliği ile HÜS tablosu ortaya çıkar. HÜS gelişme oranı % 6-9 olarak bildirilmiştir [30].

Genel olarak anamnez ve klinik tanı koydurucudur. İki hafta içinde ishal öyküsü olan bir hastada aniden ortaya çıkan MAHA, trombositopeni ve böbrek hasarı varlığında klinik olarak HÜS düşünülür. Tanıyı doğrulamak amacıyla dışkı alınıp özel olarak test edilmelidir. Dışkıda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), serolojik testler ile Stx gösterilmesi, serumda E. coli O157: H7 antikor titresi ya da dışkı kültürleri yapılmalıdır. Shiga toksin ilişkili HÜS vakalarının sadece %60'ında Stx izole edilebilmesi nedeniyle dışkıda toksinin gösterilememesinin dışlayıcı kriter olmadığı düşünülmektedir. Doğrulayıcı tanı özellikle ayırıcı tanının netleşmesi açısından önemlidir.

Hemoglobin seviyesi genellikle 8 gr/dl'den daha düşüktür. Coombs testleri negatiftir. Periferik yaymada parçalanmış eritrosit bulunmaktadır. İndirekt bilirubin

ve LDH seviyeri yükselmiştir. Trombositopeni TTP kadar ciddi olmayabilir. Ortalama 40.000 civarındadır.

Renal tutulum hematüri ve proteinüriden HD gerektiren akut böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpazededir. HÜS vakalarının %50 sinde HD gerektiren ABY görülmektedir. Nörolojik tutulum %20 oranında görülmektedir [36]. Nörolojik tutulum bilinç bulanıklığı, hemiparezi, koma ile presente olabilir. Ciddi nörolojik tutulum mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Renal ve nörolojik tutulum hariç diğer organ tutulumları da görülebilmektedir. Gastrointestinal sistemde özafagustan anüse kadar her yer tutulabilir. Hemorajik kolit en sık görülen formudur. Ciddi kolitlerde nekroz, bazı vakalarda ise bağırsak perforasyonu görülebilir. Kardiyak disfonksiyon görülebilir. Miyokard enfaktüsü, akut kalp yetmezliği, üremik perikardit görülebilir. Pankreatit gelişebilir. Pankreatit insülin yetersizliği sonucu hiperglisemi görülebilir. Hepatomegali ve/veya transaminazlarda yükselme görülebilir [36].

2.3.5. Tedavi

Tedavide çocuklarda diyare sonrası gelişen HÜS tablosunda plazma değişimi gerekmemektedir. Erişkinde ise E.coli enfeksiyonu sonrası oluşan HÜS tablosunda prognoz daha kötüdür ve plazma değişimi yarar sağlayabilir [37]. Bu nedenle Eİ-HÜS'te destek tedavi birincil yaklaşımdır. TPD erişkinde ağır olgular ve böbrek dışı belirgin organ tutulumu olanlarda yapılmalıdır.

2.3.5.1. Destek tedavisi

İlk olarak yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. STEC enfeksiyonu olan bir hastada renal hipoperfüzyon önlenmelidir. Hidrasyonun HÜS gelişim riskini azalttığı veya HÜS'ün şiddetini azalttığı gösterilmiştir [38]. Anemi: Hemolitik üremik sendromu olan hastalarda tekrarlayan anemi atakları görülebilir. Hb<6 gr/dl olan hastalarda eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Hemoglobin hedef düzeyi 8-9 gr/dl olmalıdır. Fazla sıvı replasmanı; kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve hipertansiyona neden olabilir [39].

Trombosit replasmanı: Hemolitik üremik sendromlu hastalarda trombosit replasmanı klinik önemi olan kanamalarda veya invaziv girişim düşünüldüğünde önerilmektedir. Hemolitik üremik sendromda plt 10.000'µ/L nin altına nadir düşmektedir. HÜS'te platelet replasmanın yeni trombüs riskinde artışa neden olduğu düşünülmekte olup, hastalığı ağırlaştırdığı düşünülmemektedir [40]. Fakat platelet tranfüzyonu HLA antikorları oluşumunu indükliyerek KBY'ye gidişi arttırabilir.

Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) gelişen vakalarda nefrotoksik ajanlar kesilmelidir. ABY'de hemodiyaliz gerekebilir. Erken diyaliz klinik sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Olguların çoğunda böbrek fonksiyonlarında düzelme görülürken, birçok hastada uzun vadeli böbrek hasarlanması oluşur. Özellikle kardiyopulmoner volüm yükü olan vakalarda anüriyi önlemek için furosemid 2-5 mg/kg dozla verilebilir. Cevap alınmazsa devam edilmemeli hemodiyaliz düşünülmelidir. Akut böbrek yetmezliğine sekonder elektrolit bozuklukları (hiperkalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz vs.) görülebilir.

HÜS'te intravasküler volümü sağlamak için verilen sıvı replasmanlarına sekonder veya iskemiye sekonder renin anjiyotensin sisteminin aktive olmasına sekonder hipertansiyon gelişebilir [41]. Sıvı tedavileri gözden geçirilmeli gerekirse antihipertansif tedavi verilebilir.

Antimikrobiyal tedavi EHEC enfeksiyonlarında genel olarak önerilmemektedir. Bir çok çalışmada akut hastalığı değiştirmediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise HÜS gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Mümkünse özellikle 10 yaş altında EHEC tanısı kesinleşene kadar antibiyotik verilmemeli, EHEC izole edilenlerde başlandıysa ampirik antibiyotik tedavisi durdurulmalıdır [32].

Antibiyotik kullanımını destekleyen çalışmalarda vardır. Yapılan bir çalışmada antibiyotik tedavisi shiga toksin üreten E.coli'nin fekal atılımında, nöbet insidansında ve mortalitenin azalmasında ilişkili bulunmuş ve antibiyotik kaynaklı toksin salınımını düşündüren bir klinik kanıt bulunamamıştır [31]. 2010 yılında ABD' de görülen epidemide de HÜS gelişimi ile antibiyotik kullanımı ve antitoksin kullanımı ilişkilendirilmemiştir [34]. Fakat çalışmanın randomize olması ve birçok koşuldan etkilenebileceği söz konusu olduğundan netlik kazanamamıştır. Genel olarak hala kabul edilen antibiyotik kullanımı önerilmediğidir.

2.3.5.2. Plazma tedavisi

HÜS'te birincil yaklaşım destek tedavisidir. Çocuklarda plazmaferezin yararı gösterilememiş olup erişkinde ağır olgular ve özellikle nörolojik bulguları olanlarda plazmaferezin yararlı olduğu gösterilmiştir. 2011 deki Almanyadaki epidemi de plazma değişiminin yararı gösterilememiştir [31]. Aynı epidemide Danimarka'da günlük plazma tedavisi ile tedavi edilen 5 yetişkin hastada nörolojik bulguların düzeldiği gözlemlenmiştir [42]. Fakat sonraki çalışmalarda plazma değişiminin uzun vadeli sonuç ile ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen yinede yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. [43].

2.3.5.3. Eculizumab tedavisi

Eculizumab, Kİ-HÜS'te faydalı bir tedavi rejimidir. Nörolojik tutulumu olan plazmaferez tedavise yanıt alınmayan ağır HÜS vakalarında Eculizumab verilebilir. Shiga toksinin kompleman faktör H'ye ve kompleman faktör H ilişkili proteine bağlanarak alternatif kompleman yolağını aktive ettiği patofizyolojiye dayanılarak kullanılmaktadır [44]. Birkaç küçük çalışmada nörolojik tutulumu olan HÜS vakalarında da klinik fayda sağlandığı gösterilse de HÜS'te henüz klinik kanıt bulunmamaktadır. Plazmafereze yanıt vermeyen ağır nöroloji tutulumu olan vakalarda tercih edilebilir

2.3.5.4. Anti trombosit tedavi

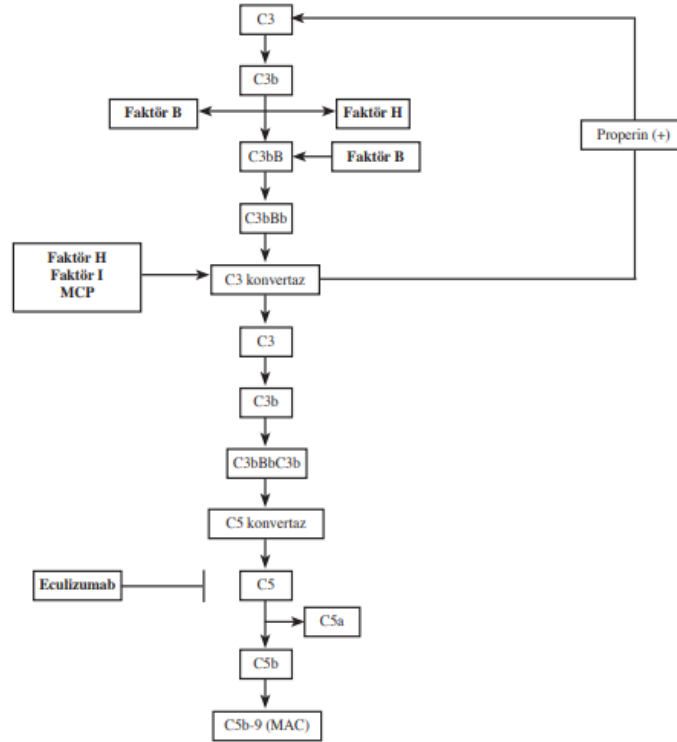
HÜS'te platelet ve fibrinden oluşan trombüs varlığı olduğu için antiplatelet ajan kullanımı iskemiyi önleme ve tedavi açısından gündeme gelmiştir. Fakat yapılan 2 tane büyük prospektif çalışmada Dipirimidol kullanılmış. Tedavi verilen ve verilmeyen grupta ABY, HD ve ihtiyacı trombositopeni seviyesi arasında uzun dönem sonuçlarında anlamlı bir fark bulunamamış. Bu nedenle mevcut şartlarda HÜS'lü vakalarda antitrombotik ajanlar önerilmemektedir [45].

HÜS olgularında, son yıllarda akut böbrek yetmezliğinin yoğun tedavisi ile birlikte hastaların %90-95'inden fazlası akut dönemi atlatır. Hastaların %75'i başlangıçtan 5 yıla kadarki süreçte tam olarak iyileşmektedir. Relaps oldukça nadirdir

2.4. Kompleman ilişkili-Hemolitik Üremik Sendrom

HÜS olgularının yaklaşık %5-10'unda öncesinde ishal şeklinde enfeksiyon bulunmamaktadır. Bu tablolara zaman içinde atipik HÜS denilmiştir. Artık kompleman sistemindeki mutasyonlar daha net gösterilmesi nedeni ile Kİ-HÜS terimi tercih edilmektedir. Prognoz HÜS'e göre daha kötüdür ve %25'e kadar çıkan mortalite oranları bildirilmiştir. Olguların %50'ye yakınında KBY'ye gidiş vardır [31].

Kİ-HÜS hastalarının %40-50 arasında mutasyon analizleri saptanabilmektedir [14]. Kİ-HÜS genellikle alternatif kompleman yolunun hatalı düzenlenmesi sonucu ortaya çıkar [46]. Klasik ya da lektin yolunun Kİ-HÜS'le ilişkisi bilinmemektedir. Alternatif kompleman yolunda kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), kompleman faktör B (CFB), Membran kofaktör protein (MCP). Trombomodülin (TMD) ve C3 mutasyonlarının Kİ-HÜS'e yol açtığı bilinmektedir [9]. Alternatif kompleman yolu ve düzenleyici faktörler Şekil 2.7' de gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Alternatif Kompleman Yolağı (Yürük Yıldırım Z.N. 'Atipik Hemolitik Üremik Sendrom' Çocuk Dergisi 14(3):108-115, 2014'ten alınmıştır.)

Kompleman Faktör H %21 düzeyinde en sık rastlanan mutasyon olarak görülmüştür. Sonrasında Membran Kofaktör Protein (MCP) (%9), kompleman faktör I (%6), kompleman faktör 3 (%6) oranında tespit edilmiştir [47].

Kompleman faktör H'nin temel görevi C3 konvertazı engelleyerek ve yıkılmasını kolaylaştırmaktır. CFH mutasyonları sıklıkla C terminalde meydana gelir ve bu mutasyon sonucu CFH C3b'ye bağlanamaz. CFH mutasyonlarında prognoz kötüdür ve hastaların yaklaşık yarısında son dönem böbrek yetersizliği gelişir [48]. Homozigot mutasyonlarda C3 düşüktür ve hastalık çok erken dönemde ortaya çıkar. Heterozigot mutasyonlarda klinik değişkendir, C3 düşük ya da normal bulunabilir.

Kompleman Faktör I (CFI), CFH'yi kofaktör olarak kullanarak C3b'yi inaktif formuna dönüştürülmesini sağlayarak kompleman aşırı aktivasyonunu engeller.

TMD, faktör I ilişkili inaktivasyonu arttırarak fonksiyon gösterir. TMD mutasyonların Kİ-HÜS'lü hastaların % 0-5'inde görülür. Prognozu kötüdür ve yine yaklaşık yarısında son dönem böbrek yetersizliği gelişir [49].

MCP eritrositler hariç tüm hücrelerden sentezlenen bir transmembran proteindir. FI' nın kofaktörü olarak C3b ve C4b'nin parçalanmasını sağlar.

2.4.1. Patofizyoloji:

Kompleman faktörlerinden birinde veya bir kaçında defekt olduğunda, kontrolsüz aktivasyon sürekli bir şekilde sitotoksik Membran Atak Kompleksi (MAK, yani, C5b-9) , anafilatoksinler C3a ve C5a aktivasyonuna neden olur. MAK aktivasyonu ise endotel hasarı ve tromboza neden olur [6].

C3a ve C5a, bazofillerden ve doku mast hücrelerinden histamin salgılamasının güçlü agonistleridir. Patolojik olarak, endotel hasarı olan TMA, öncelikle böbreklerde gösterilmiştir. Neden öncelikle böbreklerde meydana geldiğini net bilinmemektedir. Oysa C3a ve C5a'nın dolaşımında salınabileceğini ve diğer organlarda anormal damar geçirgenliğine neden olabileceğini göstermektedir. Diğer organlarda, interstisyel ödem en sık görülen bulgudur.

Kİ-HÜS'te baskın patolojik renal arteriyollerde ve interlobularda anormallik bulunur. Arterlerde yaygın endotel şişmesi vardır. Lümenlerin damarları kırmızı hücreler ve trombositler fibrin trombüsü tarafından tıkanır. HÜS'te ise Shiga toksin glomerüler kılcal damarları etkiler.

2.4.2. Tanı

Mutasyonel analizin tamamlanması haftalar alabilir ve vakaların% 40-50'sinde mutasyon tanımlanmıştır [50]. Bu nedenle, tedavi kararları klinik sunum ve ciddi ADAMTS-13 eksikliğinin olmaması temelinde yapılmalıdır. Tanı ilk planda HÜS ve TTP'nin ekarte edilmesine ve ciddi renal yetmezlik bulgusunun varlığına dayanmaktadır. Sekonder TMA ile Kİ-HÜS ayırıcı tanısı günümüzde tam olarak netleşmemiştir. Ciddi renal yetmezliği ve altta yatan sekonder neden olmadığında Kİ-HÜS düşünülmektedir. Fakat bazı çalışmalarda daha sonra tamamlayıcı ile ilişkili genlerde mutasyonlara sahip olduğu bulunan sekonder TMA hastaları raporları bildirilmiştir [11]. Kompleman regülasyon bozukluklarında mutasyon analizlerinde öncelikle C3, C4, CFH ve CFI düzeyleri bakılmalıdır. İkinci aşamada MCP, CFB ve C3 mutasyonlarının varlığı araştırılmalıdır.

2.4.3. Tedavi

2.4.3.1. Plazma değişimi

Kılavuzlar 24 saat içinde 1-2 plazma hacimli günlük TPD'ye başlanmasını veya 30 -40 mL/ kg'dan TDP infüzyonu verilmesini önermektedir. Plazmaferez ile amaç eksik proteinleri replase etmek ve kompleman faktör H'a karşı gelişen antikorları yok etmektir. Mutasyon bağlı faktör H yokluğu olan olguların düzenli plazma infüzyonları ile tedavi edilebileceği bildirilmektedir. Faktör H'a karşı antikorları olan olgularda PDT'ye ek olarak immünsüpresif tedavi de gereklidir.

Plazmaferez etkinliği attı yatan mutasyona göre değişiklik göstermektedir. mCP bir transmembran proteinidir. MCP mutasyonları Kİ-HUS vakalarının% 15'ini oluşturmaktadır; MCP bir transmembran proteini olması nedeni ile plazmaferez yanıtı beklenmemektedir. Ve plazmafereze %90 yanıt alınmadığı gösterilmiştir [51].

2.4.3.2. Eculizumab

Kompleman C5 inhibitörü olan Eculizumab'ın Kİ-HÜS olgularında böbrek fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Hemolizin devam etmesi ya da 3-5 günlük plazmaferez sonrası böbrek fonksiyonunda iyileşme olmaması, trombosit sayısı normale dönmüş olsa bile kontrolsüz Kİ-HÜS vakalarında kompleman C5 inhibitörü olan Eculizumab'ın Kİ-HÜS olgularında böbrek fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Güncel çalışmalarda Eculizumab 1. basamak tedavide tercih edilmeye başlanmıştır. Eculizumab, Kİ-HÜS hastalarında hem FDA hem de EMA tarafından yaşam boyu tedavi olarak kabul edilmiştir

Kompleman ilişkili HÜS tanısı düşünüldüğünde Eculizumab tedavisine başlanmalıdır ve tanı doğrulandıktan sonra da ilaca devam edilmelidir, çünkü ilaç kesildiğinde relaps gelişebilir. Hematolojik yanıt hızlı elde edilir, ancak böbrek fonksiyonlarının düzelmesi aylar alır. Eculizumab kullanımında kapsüllü bakterilere karşı aşılama yapılması önerilir.

Ek olarak, yeni kompleman inhibitörleri geliştirilmektedir.

2.4.3.3. İmmün supresif Tedavi

Steroidler, intravenöz siklofosfamid, mikofenolat mofetil, azatiyoprin veya immünosüpresif tedavi takip süresi boyunca da kullanılmalıdır. Ancak, yine de standart bir protokol yoktur.

2.5. Sekonder Trombotik Mikroanjiyopatiler

TMA'ların SLE, skleroderma ve diğer bağ dokusu hastalıkları; hematopoetik kök hücreler, böbrekler ve diğer organların nakli, gebelik ve malign hastalıklar gibi sebeplere bağlı geliştiği bilinmektedir. Fakat sekonder TMA'nın tam etiyolojisi bilinmemekle birlikte, birçok bilim insanı öncelikle endotel hücre hasarına sekonder olduğuna inanmaktadır. Kİ-HÜS ile net ayrımları güncel verilerle tam olarak yapılamamaktadır.

2.5.1. Gebelik ilişkili TMA

Preeklampsi ve HELLP sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Sezaryen doğum, kürtaj ve intrauterin fetal ölüm sonrası görülen TMA lar bildirilmiştir.

HELLP Sendromu: HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı) sendromu, gebeliğe bağlı hipertansif nefropati veya preeklampsi ile bağlantılı olarak ortaya çıkar ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. ADAMTS13 aktivitesinde ciddi azalma olan hastalara TTP teşhisi konmalıdır [3].

2.5.2. Transplantasyon ilişkili TMA

Tipik olarak Takrolimus, Siklosporin A gibi immünsupresif tedaviler, altta yatan fırsatçı enfeksiyonlar (örneğin CMV, Adenovirüs, Aspergillus) veya graftversus-host hastalıkları gibi immünosüpresif tedavi ile ilişkilidir. ADAMTS-13 genellikle >%10 olarak tespit edilmektedir. Patolojide kompleman yolağı aktivasyonu rol oynayabileceği düşünülmektedir. Renal transplantasyon sonrası TMA gelişen hastalarda, başarısız nakledilen böbreğin nedeni olabilecek olası TMA'ya dikkat edilmelidir [52].

2.5.3. Dissemine intravasküler koagülasyon

Sepsis, ağır travmalar, malignite ve gebelik ile ilişkili komplikasyonlar gibi nedenlerle ortaya çıkabilen bu klinik tabloda MAHA ve trombositopeninin yanında koagülasyon testleri de bozulmuştur.

2.5.4. Enfeksiyon ilişkili TMA (viral, bakteriyel, fungal vs.)

Birçok sistemik bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon MAHA ve trombositopeniye yol açabilir. S. pneumoniae en çok suçlanan etkidir. Genellikle küçük çocuklarda görülür. Aşının yaygınlaşmasıyla sıklığı azalmıştır [53].

2.5.5. Malign hipertansiyon ilişkili TMA

Ağır hipertansiyon MAHA ve trombositopeni oluşturabilir ve böbrekte TMA'nın yol açtığı patolojiye neden olabilir. Ancak primer TMA ilişkili böbrek hastalığı da ağır hipertansiyonun nedeni olabilir.

2.5.6. Konnektif doku hastalıklarına sekonder TMA (SLE, Skleroderma, antifosfolipid sendrom vs.)

İmmün ve immün olmayan yollarla Poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozu, SLE, sistemik sklerozis ve antifosfolipit sendromu MAHA ve trombositopeniye neden olabilir.

2.5.7. İlaç ile ilişkili TMA

Tiklodipin, kinin, gempitabin, bleomisin, mitomisin simvastatin, trimetoprim veya interferon ile vakalar bildirilmiştir. VEGF inhibitörleri Kİ-HÜS'ü anımsatan TMA özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Klopidoğrel son çalışmalarda TTP ile ilişkili bulunmamıştır.

2.5.8. Maligniteye sekonder TMA

Adenokarsinom, lösemi ve lenfoma başta olmak üzere maligniteye sekonder TMA görülebilmektedir. Patolojide endotelde malign hücre infiltrasyonu suçlanmaktadır.

2.5.9. Pankreatit ilişkili TMA

Alkol, safra kanalı tıkanıklığı veya otoimmün pankreatite sekonder gelişebilir. ADAMTS-13 düzeyi genellikle >%10 olarak belirtilmiştir.

2.5.10. Metabolik hastalıklara sekonder TMA (Kobalamin c defekti, coenzim q eksikliği)

Homosistinüri (MMACHC) geniyle metilmalonik asitüri (kobalamin eksikliği) cblC tipinin resesif mutasyonlarının neden olduğu nadir bir TMA nedenidir. Prezantasyon tipik olarak yaşamın ilk yılında görülür [54].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 2381/2018 başvuru numarası 2381-2018 karar numarası ile 13.12.2018 tarihinde onaylanmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Bu tez çalışması Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniğinde Ocak 2018-Mart 2019.yılları arasında retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya 2010-2018 yılları arasında trombositopeni nedeni ile Acil Tıp Kliniğinde saptanan ve TMA şüphesiyle kliniklere veya yoğun bakım ünitelerine yatırılan 18 yaşından büyük 48 hasta dahil edildi. TTP ön tanısı olan 1 hasta 24 saat içinde ex olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 47 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Acil serviste medikal tedaviyi ve yatışı kabul etmeyen, kayıtlarda yeterli verileri bulunmayan, direk coombs testleri pozitif olan, muhtemel TMA tanısı olan ancak tanısı doğrulanmadan ölen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaneye yatış sırasında MAHA ve trombositopenisi olan Yaygın Damar içi Pıhtılaşma (YDP) tanısı alan spesifik nedene bağlı altta yatan hastalık tedavisi ve destek tedavisi verilen YDP hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Verilerin toplanması

Hastalara ait veriler ve kayıtlar retrospektif olarak hastane bilgi sistemi (FONET) üzerinden incelendi. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı, başvuru şikayeti, nörolojik bulgular, ateş, ishal vs.) hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların laboratuvar verileri; tam kan sayımı (CBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), periferik yayma (hematolog tarafından), direkt coombs, Protrombin zamanı (PTZ), Uluslararası Normalleştirme Oranı (INR), Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT),

fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), Kan Üre Azotu (BUN), kreatinin, Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Amino Transferaz (ALT), Laktik Dehidrogenaz (LDH), direkt ve indirekt bilirubin sistem üzerinden kaydedildi. Tüm hastalardan ANA ve anti-dsDNA değerlerine ulaşılamadığı için veriler içerisine alınmadı.

MAHA ve trombositopeniye ek olarak ADAMTS-13 <%10 olan veya nörolojik bulguları ön planda olan hastalar TTP kabul edildi. Kanlı ishal ile prezente olan akut gastroenterit tablosunu takip eden ABY tablosu ön planda olan hastalar HÜS grubuna alındı.

ADAMTS-13 >%10 olmasına ek, sekonder belirgin bir neden olmayan ve ABY tablosu ön planda olanlar hastalar Kİ-HÜS grubuna alındı. ADAMTS-13 >%10 olan sekonder belirgin bir neden olan nörolojik bulgular ön planda olmayan hastalar sekonder TMA grubuna alındı.

Hastaların tanılarına göre aldıkları tedavi rejimleri kaydedildi. Hastanın akut klinik tablosunun düzeldiği, hastaneden taburcu olduğu zaman veya ölen hastalarda ölmeden önceki verileri tedavi sonu olarak belirtildi. Tedavi sonu laboratuvar değerleri kaydedildi.

Tam yanıt, kısmi yanıt ile yanıt vermeyen vakalar ve exituslar kaydedildi. Trombosit sayısının 150.000/mm³'ün üstüne çıkması, LDH düzeyi 500 U/L'nin altına inmesi, parçalanmış eritrosit görülmemesi ve fokal olmayan nörolojik bulguların düzelmesi tam yanıt olarak kabul edildi. Kısmi yanıt ise; trombosit sayısının 50000/mm³ geçmesi veya başlangıç değerinin iki katı olması kabul edildi.

Hastaların muhtemel mortalite nedenleri belirlendi. Bu nedenlere ek olarak mortaliteyi etkileyebilecek diğer nedenler değerlendirildi. Uzun dönem takip olarak 1 yıl belirlendi. Takibe gelen hastaların kayıtları incelendi. 3. ay, 6. ay ve 1. yıl relaps remisyon ex oranları kaydedildi. TTP hastalarının 3. ay, 6.ay ve 1.yıl laboratuvar değerleri kaydedildi.

3.4.ADAMTS-13 Aktivitesi

ADAMTS-13 aktivite düzeyi 2015 yılından itibaren hastalarımızda çalışılabilirdiği için 47 hastanın 13 tanesinde ADAMTS-13 düzeyi kaydedildi.

ADAMTS-13 inhibitör değerlerine ulaşamadığı için kayıtlara alınmadı. 2015 yılından itibaren ADAMT3-13, TPD'den önce uygun şartlarda muhafaza edilerek kan örneği dış merkezde çalışılmış.

3.5. Plazmaferez (TPD) işlemi

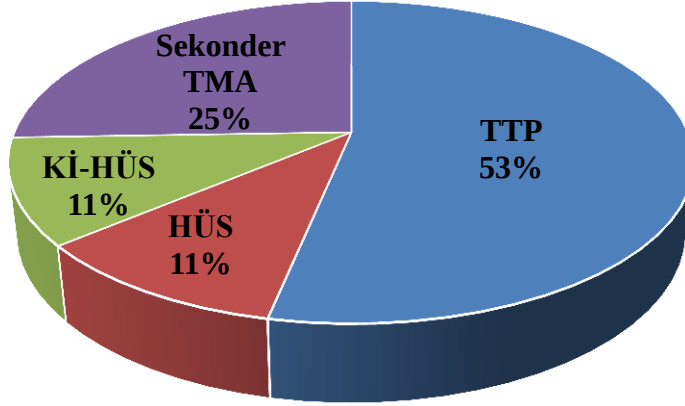
Tüm hastalara Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Aferez Ünitesi tarafından Fresenius-AS-TEC 204 (Fresenius Hemocare, Redmon, WA, USA) cihazları ile ve tüm işlemlerde replasman sıvısı taze donmuş plazma kullanılarak işlem yapılmış. Her işlemde hastanın en az bir toplam plazma hacmi (1-1,5) kadar plazma değiştirilmiş.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve MedCalc programları kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. TMA hastalarında tanı grupları arasında sayısal değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı ANOVA testi (posthoc: Bonferroni test) ve Kruskal Wallis H testi (posthoc: Dunn's test) ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin iki grup arasındaki farklılığı bağımsız örneklemelerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) ile değerlendirildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Mortalite ile ilişkili olası risk faktörleri univaraible Cox regresyon analizi ile değerlendirildi, anlamlı bulunan olası risk faktörleri multivariable Cox regresyon modeline dahil edilerek stepwise yöntem ile bağımsız prediktörler saptandı. Sağkalım grafikleri kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. İzlem süresi boyunca klinik bulguların değişimi genelleştirilmiş mixed model analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu, 47 hastadan oluştu. Buna göre 47 hastanın 25' i TTP (%53,2), 5'i HÜS (%10,6), 5' i Kİ-HÜS (%10,6), 12' si sekonder TMA (% 25) idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların tanılarına göre yüzdelik dağılımı

4.1. Etyoloji, Klinik Prezantasyon ve Labaratuvar Verileri

Hastaların yaş aralığı 21-78 yıl olup ortalaması $45,3 \pm 15,2$ yıldır. Tüm popülasyonun %72,3'ü (n:34) kadın idi. Tanılara göre cinsiyet dağılımı ve ortalama yaş dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.1).

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde TTP, HÜS, Kİ-HÜS, Sekonder TMA gruplarında bulantı kusma karın ağrısı , HÜS'te ise ishal daha yüksek oranda tespit edildi (p:0.002). Bulantı, kusma, karın ağrısı şikayeti olanların oranı en çok Kİ-HÜS tanı grubunda gözlendi (%80). Bunu sırasıyla TTP (%52), sekonder TMA (%33,3) ve HÜS (%20) tanı grupları izledi (p=0,002) (Tablo 4). TMA hastaların %25,5'inde (n:12) ishal saptandı. TTP ve sekonder TMA hastalarında ishal oranı HÜS ve Kİ-HÜS hastalarına kıyasla düşük olup, HÜS grubundaki hastaların tamamında ishal saptandı. %80'i kanlı ishal %20'si sulu ishal idi. Kİ-HÜS grubunun ise %40'ında ishal saptandı (Tablo 4.1).

TTP, HÜS ve Kİ-HÜS hasta gruplarının sırasıyla %52, %60 ve %60 oranında daha önce bilinen hastalığı yoktu. Sekonder TMA da ise bu oran %33 olarak tespit

edildi. Eşlik eden hastalıklardan da en sık eşlik eden hastalık TTP, HÜS grubunda sırasıyla (%20), (%40) oranlarında hipertansiyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Eşlik eden hastalıklar bazında ise malignite olanların tamamı sekonder TMA tanı grubunda olup istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($p=0,037$), diğer eşlik eden hastalıkların dağılımı tanı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

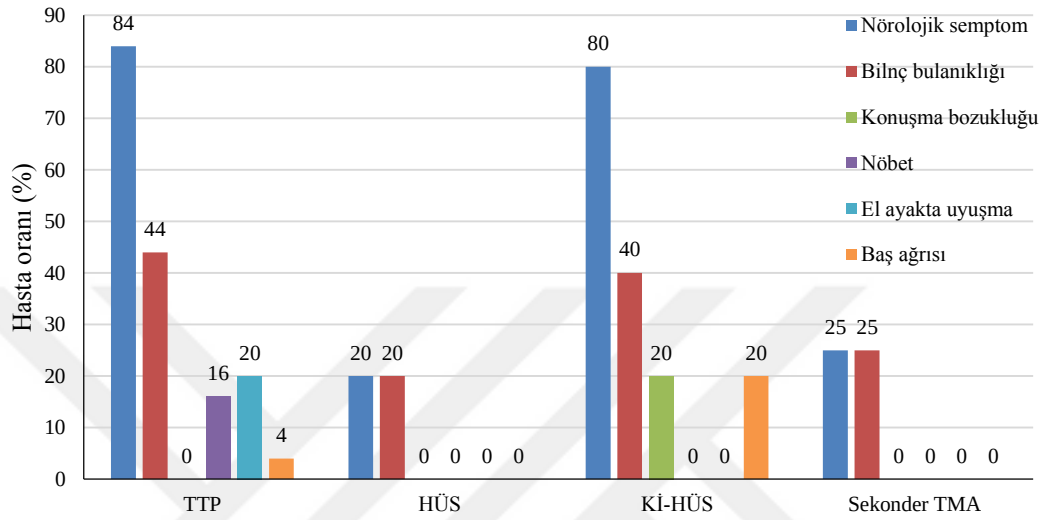
Değişkenler	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
Cinsiyet					
Kadın	15(60,0)	4(80,0)	5(100,0)	10(83,3)	0,233
Erkek	10(40,0)	1(20,0)	-	2(16,7)	
Yaş	43,2±13	54,2±20,3	51,8±10	43,3±18,5	0,353
Başvuru şikayeti					
Bulantı, kusma, karın ağrısı	13(52,0)	1(20,0)	4(80,0)	4(33,3)	0,002*
Bilinç bulanıklığı	6(24,0)	-	-	1(8,3)	
İshal	-	4(80,0)	-	1(8,3)	
Vücutta ekimoz	1(4,0)	-	-	1(8,3)	
Vücutta purpurik döküntü	1(4,0)	-	-	-	
Dispne	-	-	1(20,0)	2(16,7)	
El ayakta uyuşma	1(4,0)	-	-	-	
Halsizlik	-	-	-	3(25,0)	
Diş eti kanaması	3(12,0)	-	-	-	
İshal					
Yok	22(88,0)	-	3(60,0)	10(83,4)	0,001*
Var	3(12,0)	5(100)	2(40,0)	2(16,6)	
Kanlı ishal	-	4(80,0)	-	1(8,3)	0,001*
Sulu ishal	3(12,0)	1(20,0)	2(40,0)	1(8,3)	
Eşlik eden hastalık					
Yok	13(52,0)	3(60,0)	3(60,0)	4(33,3)	0,702
Var	12(48,0)	2(40,0)	2(40,0)	8(66,7)	
Diyabetes Mellitus	2(8,0)	-	1(20,0)	1(8,3)	0,734
Hipertansiyon	5(20,0)	2(40,0)	-	1(8,3)	0,344
Malignite	-	-	-	3(25,0)	0,037*
SLE	1(4,0)	-	-	1(8,3)	0,991
Sjögren Hastalığı	1(4,0)	-	-	-	0,999
Hipotiroidi	1(4,0)	-	1(20,0)	-	0,453
FMF	1(4,0)	-	-	-	0,999
Kronik Osteomyelit	1(4,0)	-	-	-	0,999
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-	2(16,7)	0,218
Nörolojik semptom					
Yok	4(16,0)	4(80,0)	1(20,0)	9(75,0)	0,001*
Var	21(84,0)	1(20,0)	4(80,0)	3(25,0)	
Bilinç bulanıklığı	11(44,0)	1(20,0)	2(40,0)	3(25,0)	0,633
Konuşma bozukluğu	-	-	1(20,0)	-	0,206
Nöbet	4(16,0)	-	-	-	0,529
El ayakta uyuşma	5(20,0)	-	-	-	0,271
Baş ağrısı	1(4,0)	-	1(20,0)	-	0,447

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TTP ve Kİ-HÜS tanı gruplarında nörolojik semptom olanların oranı birbirlerine yakın olup diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı ($p=0.001$). Fakat nörolojik semptomların alt tanımlarına ait dağılımlar istatistiksel anlamlılık göstermedi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tanılara göre nörolojik semptom dağılımları

Tüm hastalarda hemolitik anemi ve trombositopeni tespit edildi ve periferik yaymalarında fragmente eritrositler görüldü. HÜS ve Kİ-HÜS hastalarının tamamında ABY saptandı. Sekonder TMA hastaların %83,3'ünde ABY saptanırken TTP hastaların %64'ünde ABY belirlendi. Fakat tanı grupları açısından ABY oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.2).

TTP ve Kİ-HÜS hastalarında nörolojik tutulum oranı birbirine yakın olup diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı. HÜS ve Sekonder TMA gruplarında da nörolojik tutulum oranı birbirine yakın gözlemlendi (Tablo 4.2). Sekonder TMA grubunda ateş olanların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

25 TTP hastasının 21'inde (%84) nörolojik semptom, 16 'ında (%64) ABY, 12'sinde ateş (%48) saptandı. Klasik pentat 6 hastada (%24) saptandı.. Tanı gruplarına göre 5'li pentat oranları anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,999$) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. TMA'lı hastalarda 5'li Pentat kliniğinde hasta sayısı

Klinik özellikler	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
Hemolitik anemi	25(100)	5(100,0)	5(100,0)	12(100)	-
Trombositopeni	25(100)	5(100,0)	5(100,0)	12(100)	-
Akut Böbrek Yetmezliği	16(64,0)	5(100,0)	5(100,0)	10(83,3)	0,222
Nörolojik tutulum	21(84,0)	1(20,0)	4(80,0)	3(25,0)	0,001*
Ateş	12(48,0)	2(40,0)	2(40,0)	9(75,0)	0,394
Pentat	6(24,0)	1(20,0)	1(20,0)	2(16,7)	0,999

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TMA hastaların başvuru yıllarına göre oranları Tablo 4.3'te gösterildi. Tanı gruplarına göre başvuru yılları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların yıllara dağılımına bakıldığında TTP olgularının %52'sinin 2015 yılından önce tespit edildiği, Kİ-HÜS vakalarının ise 2015 yılından itibaren kayıt edildiği görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. TMA'lı hastaların başvuru yılı ve takip edildiği servis

Klinik özellikler	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
Başvuru yılı					
2010	2(8,0)	-	-	2(16,7)	0,692
2011	3(12,0)	2(40,0)	-	2(16,7)	
2012	4(16,0)	1(20,0)	-	-	
2013	2(8,0)	-	-	2(16,7)	
2014	4(16,0)	-	-	1(8,3)	
2015	3(12,0)	-	2(40,0)	1(8,3)	
2016	3(12,0)	1(20,0)	-	3(25,0)	
2017	2(8,0)	1(20,0)	2(40,0)	1(8,3)	
2018	2(8,0)	-	1(20,0)	-	

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kİ-HÜS hastaların tamamı Acil Dahiliye Servisi'nde takip edildiği belirlenirken, TTP hastaların %76'sı, HÜS tanılı hastaların %40'ı ve sekonder TMA tanılı hastaların %33,3'ü Acil Dahiliye Servisi'nde takip edildiği belirlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. TMA hastalarının takip edildikleri servisler

Takip Edildiği Servis	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
Acil Dahiliye Servisi	19(76,0)	2(40,0)	5(100,0)	4(33,3)	0,006*
Hematoloji Servisi	3(12,0)	-	-	-	
Yoğun Bakım Servisi	1(4,0)	1(20,0)	-	-	
Nefroloji Servisi	-	-	-	5(41,7)	
Gastroenteroloji Servisi	-	1(20,0)	-	-	
Acil Cerrahi Servisi	1(4,0)	1(20,0)	-	1(8,3)	
Kadın Doğum Servisi	-	-	-	1(8,3)	
Nöroloji Servisi	1(4,0)	-	-	-	
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi	-	-	-	1(8,3)	

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TMA'lı hastaların %53,2'si TTP, %10,6'sı HÜS, %10,6'sı Kİ-HÜS tanılı idi. Sekonder TMA oranı %25,5 olup bu hastaların %33,3'ü malignite ilişkili TMA, %25'i Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK), %16,7'si enfeksiyon ilişkili TMA, %16,7'si gebelik ilişkili TMA (Preeklamsi, HELLP vs.) ve %8,3'ü transplantasyona bağlı gelişen TMA etiyolojisine sahip olduğu belirlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. TMA'lı hastaların etiyolojisine göre sınıflaması

Etiyoloji	Tüm popülasyon	Subgrup
	n(%) n=47	%
Primer TMA		n=35
Trombotik trombositopenik purpura	25(53,2)	(71,4)
Akkiz TTP		
Primer TTP (İdiyopatik TTP)	23(48,9)	(65,7)
Sekonder TTP	2(4,3)	(5,7)
STEC- ilişkili Hemolitik Üremik sendrom	5(10,6)	(14,3)
Kompleman ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom	5(10,6)	(14,3)
Sekonder TMA (TMA ilişkili diğer durumlar)	12(25,5)	n=12
Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)	3(6,4)	(25,0)
Malignite ilişkili TMA	4(8,5)	(33,3)
Transplantasyona bağlı gelişen TMA	1(2,1)	(8,3)
Enfeksiyon ilişkili TMA	2(4,3)	(16,7)
Gebelik ilişkili TMA (Preeklamsi, HELLP vs.)	2(4,3)	(16,7)

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TTP hastalarında tetikleyici faktörlerin dağılımı Şekil 4.6’da gösterildi. TTP hastaların %60’ında tetikleyici faktör olup, bunun %36’sında (n:9) son iki hafta içinde geçirilmiş Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE) , %20’sinde (n:5) ise NSAII kullanımı, %4’ünde (n:1) alkol kullanımı saptandı. HÜS hastaların tamamında tetikleyici faktör olup tetikleyici faktör olarak ishal saptandı. Kİ-HÜS hastaların %40’ında tetikleyici faktör olup tetikleyici faktör olarak ishal saptandı. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. TMA’lı hastalarda tetikleyici faktörler

Tetikleyici faktör varlığı	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	p
Yok	10(40,0)	-	3(60,0)	0,198
Var	15(60,0)	5(100,0)	2(40,0)	
NSAII	5(20,0)	-	-	0,269
Viral ÜSYE	9(36,0)	-	-	0,103
Transplantasyon	-	-	-	0,212
Malignite	-	-	-	0,002*
Alkol	1(4,0)	-	-	-
İshal	-	5(100,0)	2(40,0)	<0,001*
Akut pankreatit	-	-	-	0,471

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TMA hastalarının %31,9’unda (n:15) SVO, %2,1’inde (n:1) MI, %2,1’inde (n:1) DVT, %4,3’ünde (n:2) pulmoner emboli saptandı. Kİ-HÜS grubunda iskemik komplikasyonu olan hastaların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek gözlenmekle birlikte tanı grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.7).

TMA hastaların %23,4’ünde kanama bulgusu saptandı. Sekonder TMA grubunda kanama bulgusu olan hastaların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek gözlenmekle birlikte tanı grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. TTP hastalarında kanama bulguları daha çok peteşi purpura ekimoz iken, organize hematoma oranı HÜS ve sekonder TMA gruplarında diğer tanı gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. HÜS ve sekonder TMA gruplarının organize hematoma oranları ise birbirine yakın orana sahipti (p=0,038) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. TMA'lı hastalardaki iskemik ve hemorajik komplikasyon oranları

Klinik özellikler	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
İskemik komplikasyon					
Yok	13(52,0)	3(60,0)	2(40,0)	10(83,3)	0,238
Var	12(48,0)	2(40,0)	3(60,0)	2(16,7)	
Serebro Vasküler Olay	11(44,0)	1(20,0)	2(40,0)	1(8,3)	0,157
Miyokardiyal Enfaktüs	1(4,0)	-	-	-	0,999
Sinüs Ven Trombozu	-	-	-	-	-
Derin Ven Trombozu	-	1(20,0)	-	-	0,217
Pulmoner Emboli	-	-	1(20,0)	1(8,3)	0,150
Kanama bulgusu					
Yok	21(84,0)	4(80,0)	4(80,0)	7(58,3)	0,336
Var	4(16,0)	1(20,0)	1(20,0)	5(41,7)	
Diş eti kanaması	1(4,0)	-	-	-	0,999
Ekimoz	2(8,0)	-	-	1(8,3)	0,995
Peteşi-purpura	1(4,0)	-	-	-	0,999
Organize Hematom	-	1(20,0)	-	3(25,0)	0,038*
İntrakraniyal Kanama	-	-	-	-	-
Gastrointestinal	-	-	1(20,0)	-	0,214
Kanama					
Vajinal Kanama	-	-	-	1(8,3)	0,469

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TTP hastalarında iskemik komplikasyon oranı %48 olarak görüldü. İskemik komplikasyonlardan ise en çok görülen serebrovasküler olaydı. Bu vakalarda MR da iskemik gliotik değişiklik olanlar dahil edildi. TMA hastalarında nörolojik bulgu olanların %51,7'sinde MR da iskemi bulguları saptandı ve bu hastaların %73,3'ü TTP, %6,7'si HÜS, %13,3'ü Kİ-HÜS ve %6,7'si sekonder TMA idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. TMA hastalarında nörolojik bulgu olanlarda SVO dağılımı

Nörolojik semptom olanlar (n=29)	
MR da İskemi bulgusu	15(51,7)
TTP	11(73,3)
HÜS	1(6,7)
Kİ-HÜS	2(13,3)
Sekonder TMA	1(6,7)

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tanı gruplarına göre bazal laboratuvar bulguları Tablo 11’da gösterildi. Ortanca hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortanca platelet düzeyi en düşük TTP grubunda, en yüksek HÜS grubunda saptandı. Kİ-HÜS ve sekonder TMA gruplarında ortanca platelet düzeyi benzer idi ($p=0,004$) (Tablo 4.9).

Ortanca kreatinin düzeyi Kİ-HÜS grubunda diğer tanı gruplarına kıyasla daha yüksek saptandı. HÜS grubunda ise sekonder TMA ve TTP grubuna kıyasla yüksek saptandı. TTP ve sekonder TMA gruplarında ortanca kreatinin düzeyi benzer idi ($p=0,003$). Ortanca GFR düzeyi tüm tanı gruplarında anlamlı farklılık göstermekle birlikte büyük küçüğe doğru TTP (61) > Sekonder TMA (38) > HÜS (18) > Kİ-HÜS (9) tanı grupları şeklinde idi ($p=0,001$).

TTP grubunda ortanca total bilirubin düzeyi diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek olup diğer tanı grupları arasında ortanca total bilirubin düzeyi anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,036$). KCFT değerlerinde tüm gruplarda anlamlı yükseklik tespit edilmedi. Ortanca D-dimer düzeyi Kİ-HÜS grubunda en yüksek düzeyde olup diğer tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,027$).

Ortanca CRP düzeyi en yüksek Kİ-HÜS grubunda gözlendi, bunu sekonder TMA grubu izledi. TTP ve HÜS gruplarında ortanca CRP düzeyi diğer tanı gruplarına kıyasla düşük olup kendi aralarında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,016$) (Tablo 4.9).

TMA hastalarının %72’sinde, TTP li hastaların %76’sında ADAMTS -13 bakılamadı. ADAMTS-13 düzeyi <10 olanların tamamı TTP grubunda saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.9. TMA'lı hastalarda başlangıç laboratuvar değerleri

Laboratuvar	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
Hemoglobin (g/dL)	7,8±2,1	9,2±1,3	8,0±2,1	8,4±2,0	0,490
Platelet (x10 ³ µL)	15(4-86)	72(17-186)	49(17-87)	35(10-94)	0,004*
Kreatinin (mg/dL)	1,2(0,6-8)	3,2(1,1-8,2)	5,6(4,6-7,9)	1,8(0,5-4,5)	0,003*
GFR	61(8-130)	18(5-50)	9(5-10)	38(12-170)	0,001*
LDH (µ/L)	1307(375-2516)	824(468-2070)	1832(817-3704)	1128(334-3980)	0,305
Total bilirubin (mg/dL)	2,5(0,6-10,8)	1,3(0,5-1,8)	1,7(0,9-2,2)	1(0,4-26)	0,036*
Direk bilirubin (mg/dL)	0,5(0,2-4)	0,5(0,3-0,6)	0,5(0,4-1,1)	0,4(0-15)	0,389
ALT (µ/L)	26(10-135)	20(11-29)	36(2-178)	16,5(10-226)	0,741
AST (µ/L)	48(13-201)	49(20-130)	81(22-87)	32,5(17-739)	0,967
GGT (µ/L)	38(9-187)	16(6-73)	77(22-181)	33,5(9-605)	0,511
ALP (µ/L)	62(24-207)	65(36-80)	77(36-118)	73(41-387)	0,044*
D dimer (x10 ³ ng/ml)	2,6(0,2-8,0)	4,1(1,9-20,0)	20,0(2,5-22,0)	2,3(1,1-35,0)	0,027*
Fibrinojen (mg/dL)	306(172-448)	213(197-574)	521(286-590)	284,5(120-587)	0,093
INR	1,2(0,9-2)	1,2(1-1,3)	1,1(1,1-1,4)	1,1(1-1,5)	0,925
CRP (mg/dL)	18(1-243)	30(25-71)	169(39-262)	65(3-265)	0,016*
ADAMTS-13					
Bakılmamış	19(76,0)	3(60,0)	1(20,0)	11(91,7)	<0,001 *
<%10	6(24,0)	-	-	-	
>%10	-	2(40,0)	4(80,0)	1(8,3)	
Direk coombs					
Pozitif	-	-	-	-	0,072
Negatif	19(76,0)	4(80,0)	5(100,0)	5(41,7)	
Bakılmamış	6(24,0)	1(20,0)	-	7(58,3)	
İndirek coombs					
Pozitif	1(4,0)	-	-	2(16,7)	0,042*
Negatif	18(72,0)	4(80,0)	5(100,0)	3(25,0)	
Bakılmamış	6(24,0)	1(20,0)	-	7(58,3)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.2 Hastanede İzlem, Tedavi Süresi ve Klinik Yanıt

Hastaların ortanca plazmaferez sayıları sırasıyla TTP, Kİ-HÜS, HÜS ve Sekonder TMA da 17, 25, 7 ve 6 kez olarak tespit edildi. HÜS ve sekonder TMA gruplarında ortanca plazmaferez sayısı benzer saptandı. TTP ve Kİ-HÜS grubunda plazmaferez sayısı anlanlı ölçüde diğerlerinden fazla görüldü ($p=0,005$).

TMA'lı hastalarda tanı grupları arasında prednol kullanım oranı istatistiksel farklılık göstermemekle birlikte Kİ-HÜS ve TTP gruplarında daha yüksek saptandı. TTP hastalarının %12'si refrakter kabul edilerek pulse steroid + Rituksimab tedavisi verildi. Kİ-HÜS hastalarının ise %20'sine Eculizimab tedavisi verildi. HÜS ve Kİ-HÜS hastaların tamamının HD tedavisi aldığı belirlendi, TTP hastaların %16'sı ve sekonder TMA hastaların %25'i HD tedavisi aldığı saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. TMA'lı hastalara uygulanan tedavi rejimleri

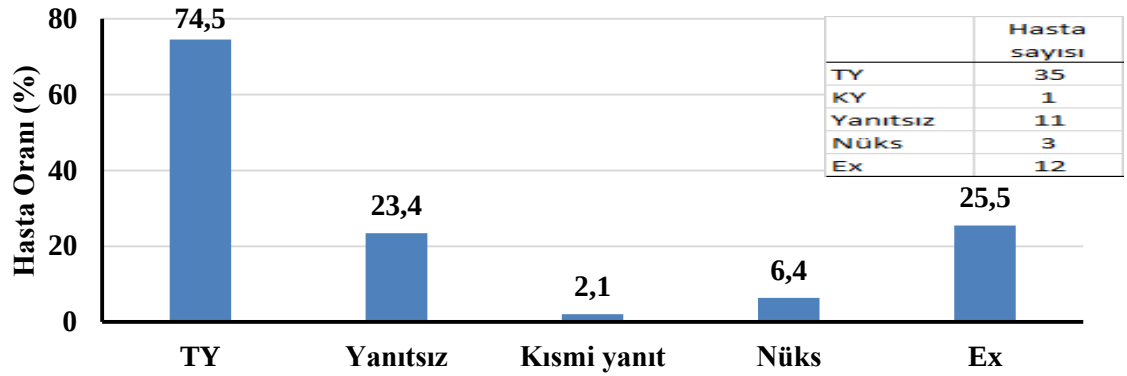
Klinik özellikler	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
Plazmaferez sayısı	17(1-50)	7(1-32)	25(10-37)	6(2-18)	0,005*
Prednol kullanımı	21(84,0)	2(40,0)	4(80,0)	7(58,3)	0,109
Prednol süresi (ay)	2,5(0,1-6)	2,5(2-3)	1,7(1-3)	1(0,5-3)	0,071
Pulse steroid	3(12,0)	-	1(20,0)	2(16,7)	0,922
Eculizumab	-	-	1(20,0)	-	0,207
Rituksimab	3(12,0)	-	-	-	0,782
Hemodiyaliz	4(16,0)	5(100,0)	5(100,0)	3(25,0)	<0,001*

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tüm popülasyonda tedaviye yanıt ve klinik sonlanım oranları Şekil 4.3'te gösterildi. Tüm hastaların %74.5'inde tam yanıt sağlandı. %2.1'inde kısmi yanıt, %23.4'si tedaviye yanıtsız kabul edildi. Tam yanıt sağlanan hastaların %6.4'ünde (n:3) nüks görüldü. Toplam hastaların %25.5'i (n:12) tedavi sırasında ex oldu..



Şekil 4.3. TMA hastalarında tedaviye yanıt ve klinik sonlanım oranlar

TMA tanı gruplarında platelet düzelmesi olan hastaların oranı, ortalama platelet düzelleme günü, tedaviye yanıt dağılımları, hastanede yatış süresi, hastane çıkışı klinik sonlanım dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ortanca platelet düzelleme günleri TTP ,HÜS, Kİ-HÜS Sekonder TMA da sırasıyla 9,6,5 ve 6 gün olarak tespit edildi. Hastane yatış sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da HÜS ve Kİ-HÜS te TTP ve sekonder TMA'ya göre daha uzun yatış süresi görüldü. Tedaviye yanıt oranları da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TTP ve HÜS'te Kİ-HÜS ve Sekonder TMA'dan daha yüksek izlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tedavi süresi ve tedavi yanıtın değerlendirilmesi

Klinik özellikler	TTP	HÜS	CA-HÜS	Sekonder TMA	p
Platelet düzelme					
Yok	4(16,0)	1(20,0)	2(40,0)	5(41,7)	0,264
Var	21(84,0)	4(80,0)	3(60,0)	7(58,3)	
Platelet düzelme günü	9(4-28)	6(3-8)	5(4-5)	6(5-25)	0,056
Tedaviye yanıt					
Yanıt var	21(84,0)	4(80,0)	3(60,0)	7(58,3)	0,142
Yanıt yok	4(16,0)	1(20,0)	1(20,0)	5(41,7)	
Kısmi yanıt	-	-	1(20,0)	-	
Hastanede yatış süresi	29(3-63)	37(4-48)	36(31-55)	20(5-75)	0,264
Hastane çıkışı klinik sonlanım					
Remisyon	19(76,0)	4(80,0)	3(60,0)	7(58,3)	0,447
Refrakter hastalık	-	-	1(20,0)	1(8,3)	
Ölüm	6(24,0)	1(20,0)	1(20,0)	4(33,3)	
Nüks					
Bilinmiyor	4(16,0)	3(60,0)	3(60,0)	1(8,3)	0,112
Yok	19(76,0)	2(40,0)	2(40,0)	10(83,3)	
Var	2(8,0)	-	-	1(8,3)	

Hastaların tanı alt gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Tablo 4.12’de belirtildi.

Tablo 4.12. TTP’li hastalarda izlem süresince laboratuvar bulguları

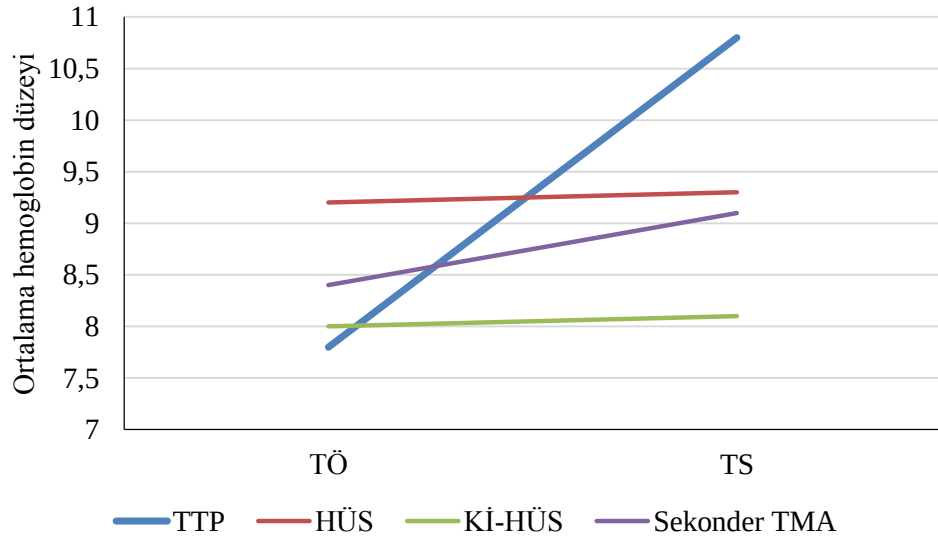
Lab. Bulguları	TTP			HÜS			Ki-HÜS			Sekonder TMA		
	TÖ	TS	P	TÖ	TS	P	TÖ	TS	P	TÖ	TS	P
Hemoglobin (g/dl)	7,8±2,1	10,8±1,9	<0,001*	9,2±1,3	9,3±1,1	0,847	8,0±2,1	8,1±1,0	0,935	8,4±2,0	9,1±1,2	0,207
Platelet (10 ³ x µL)	15 (4-86)	247 (15-424)	<0,001*	72 (17-186)	233 (71-325)	0,080	49 (17-87)	259 (41-373)	0,138	35 (10-94)	156,5 (32-593)	0,021*
Kreatinin (mg/dL)	1,2 (0,6-8)	0,8 (0,5-8,9)	0,032*	3,2 (1,1-8,2)	1,1 (0,4-5,5)	0,144	5,6 (4,6-7,9)	2,3 (0,9-2,7)	0,042*	1,8 (0,5-4,5)	1,4 (0,3-6,6)	0,158
GFR	61 (8-130)	96 (6-130)	0,002*	18 (5-50)	58 (13-119)	0,225	9 (5-10)	26 (20-68)	0,040*	38 (12-170)	49,5 (8-143)	0,136
LDH(µ/L)	1307 (375-2516)	229 (136-2225)	<0,001*	824 (468-2070)	330 (179-366)	0,043*	1832 (817-3704)	193 (129-4191)	0,035*	1128 (334-3980)	344 (147-1265)	0,002*
Total bilirubin (mg/dL)	2,5 (0,6-10,8)	0,5 (0,1-14,8)	0,012*	1,3 (0,5-1,8)	0,5 (0,4-0,9)	0,042*	1,7 (0,9-2,2)	0,3 (0,2-6,3)	0,500	1 (0,4-26)	0,6 (0,1-1,2)	0,015*
Direk bilirubin (mg/dL)	0,5 (0,2-4)	0,2 (0-7,5)	0,034*	0,5 (0,3-0,6)	0,2 (0-0,4)	0,041*	0,5 (0,4-1,1)	0,1 (0,1-5,1)	0,500	0,4 (0-15)	0,2 (0-0,6)	0,065
ALT (µ/L)	26 (10-135)	26 (10-190)	0,770	20 (11-29)	20 (10-33)	0,999	36 (2-178)	13 (4-346)	0,686	16,5 (10-226)	16 (7-1518)	0,530
AST (µ/L)	48 (13-201)	21 (9-166)	0,001*	49 (20-130)	15 (10-35)	0,138	81 (22-87)	10 (8-2015)	0,498	32,5 (17-739)	22 (9-1523)	0,136
GGT (µ/L)	38 (9-187)	35 (13-154)	0,353	16 (6-73)	26 (17-61)	0,893	77 (22-181)	23 (19-90)	0,225	33,5 (9-605)	31,5 (14-80)	0,583
ALP(µ/L)	62 (24-207)	63 (11-363)	0,188	65 (36-80)	66 (53-114)	0,500	77 (36-118)	65 (20-120)	0,893	73 (41-387)	68 (46-814)	0,638
D dimer (x102 ng/mL)	2580 (230-8000)	807,5 (193-19000)	0,005*	4075 (1970-20000)	1900 (560-3600)	0,080	20000 (2500-22000)	1600 (23-7100)	0,043*	2332,5 (1095-35000)	2051 (624-35000)	0,155
Fibrinojen (mg/dl)	306 (111-448)	294 (90-578)	0,523	213 (197-574)	274 (210-358)	0,500	521 (286-590)	403 (209-453)	0,225	284,5 (120-587)	301,5 (86-602)	0,999
INR	1,2 (0,9-2)	1 (0,9-2,7)	0,154	1,2 (1-1,3)	1 (1-1,9)	0,715	1,1 (1,1-1,4)	1,1 (1-6,4)	0,273	1,1 (1-1,5)	1,2 (0,9-1,9)	0,689

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

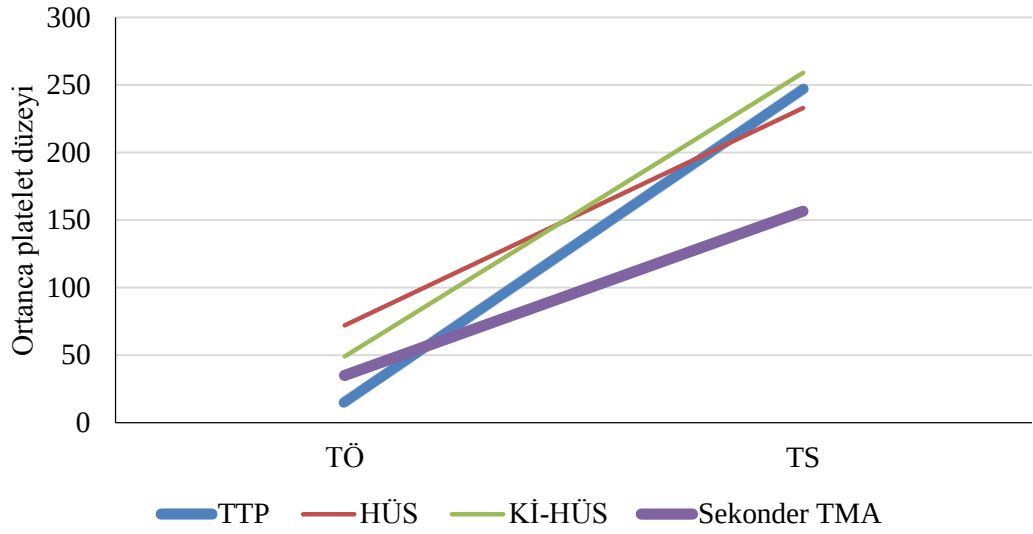
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tedavi sonrası ortalama hemoglobin düzeyi tedavi öncesine kıyasla TTP grubunda anlamlı artış gösterdi (TÖ=7,8±2,1 karşı TS=10,8±1,9; p<0,001). HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama hemoglobin düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=9,2±1,3 karşı TS=9,3±1,1; p=0,847). Kİ-HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama hemoglobin düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=8,0±2,1 karşı TS=8,1±1,0; p=0,935). Sekonder TMA grubunda ise tedavi sonrası ortalama hemoglobin düzeyinde artış gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı (TÖ=8,4±2,0 karşı TS=9,2±1,2; p=0,207) (Şekil 4.4) (Tablo 4.12).



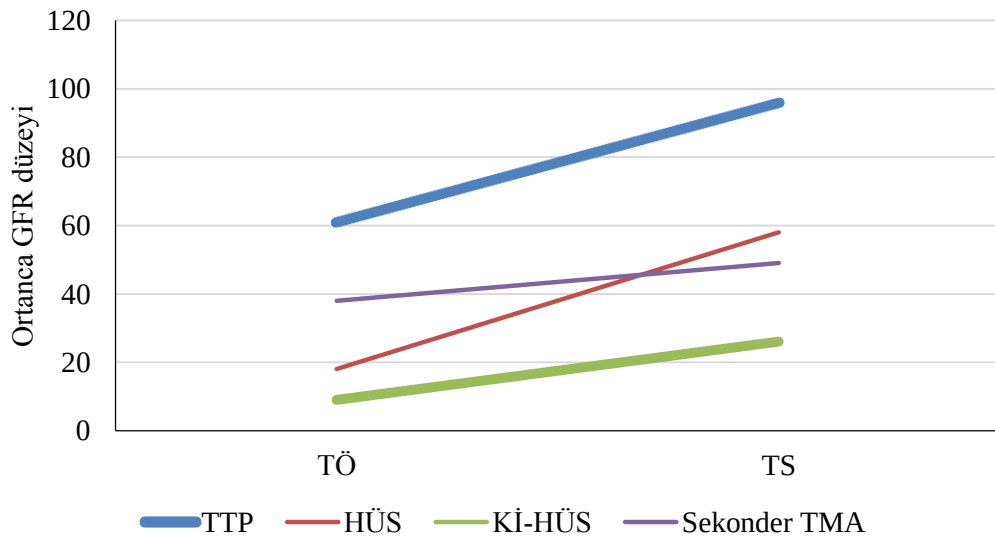
Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin düzeylerinin değişimi

Tedavi sonrası ortalama platelet düzeyi tedavi öncesine kıyasla TTP grubunda anlamlı artış gösterdi (TÖ=15 karşı TS=247; p<0,001). HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama platelet düzeyi tedavi öncesine kıyasla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=72 karşı TS=233; p=0,080). Kİ-HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama platelet düzeyi tedavi öncesine kıyasla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=49 karşı TS=259; p=0,138). Sekonder TMA grubunda ise tedavi sonrası ortalama platelet düzeyinde anlamlı artış saptandı (TÖ=35 karşı TS=156,5; p=0,021) (Şekil 4.5) (Tablo 4.12).



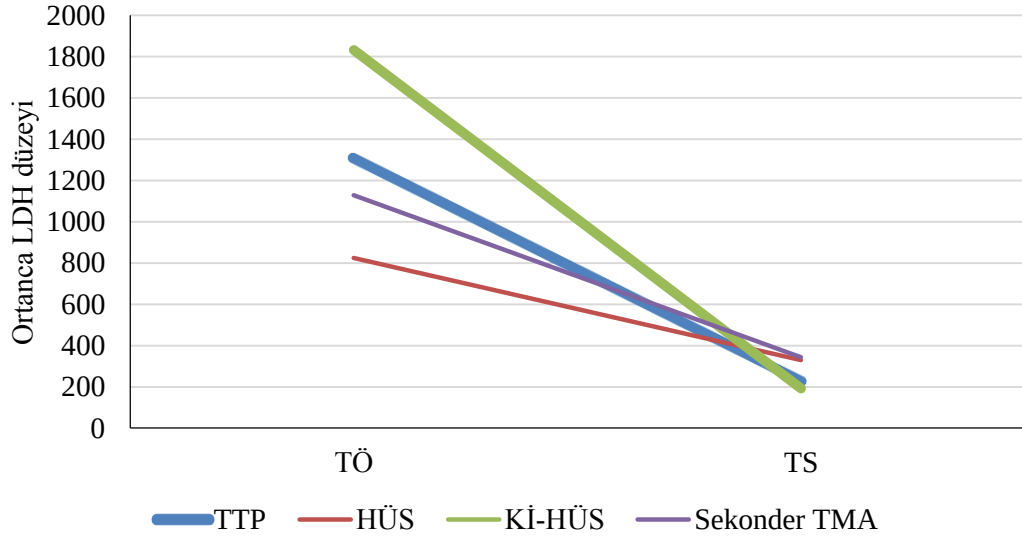
Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca platelet düzeylerinin değişimi

Tedavi sonrası ortanca GFR düzeyi tedavi öncesine kıyasla TTP grubunda anlamlı artış gösterdi (TÖ=61 karşı TS=96; $p=0,002$). HÜS grubunda tedavi sonrası ortanca GFR düzeyi tedavi öncesine göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=18 karşı TS=58; $p=0,225$). Kİ-HÜS grubunda tedavi sonrası ortanca GFR düzeyinde anlamlı artış saptandı (TÖ=9 karşı TS=26; $p=0,040$). Sekonder TMA grubunda ise tedavi sonrası ortanca GFR düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=38 karşı TS=49,5; $p=0,136$) (Şekil 4.6) (Tablo 4.12).



Şekil 4.6. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca GFR düzeylerinin değişimi

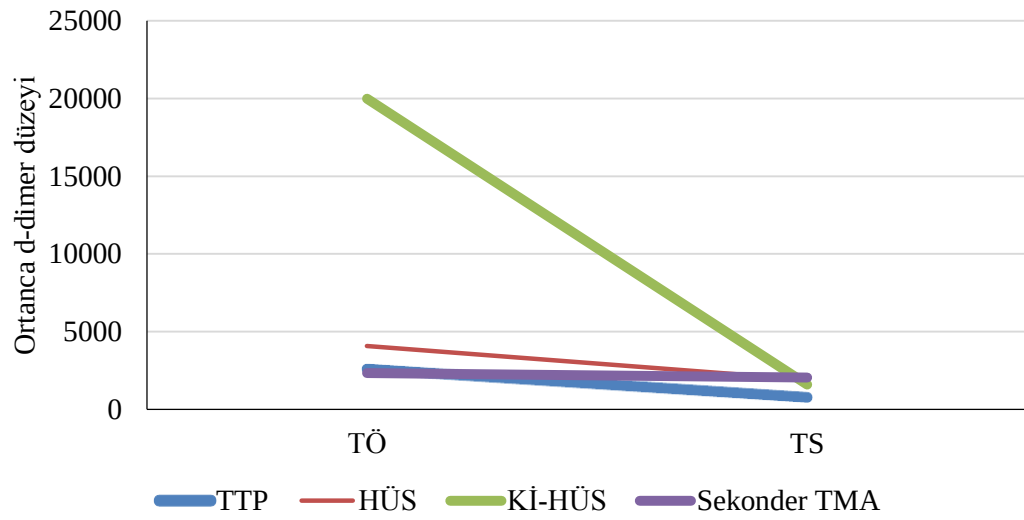
Tedavi sonrası ortalama LDH düzeyi tedavi öncesine kıyasla TTP grubunda anlamlı azalma gösterdi (TÖ=1307 karşı TS=229; $p<0,001$). HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama LDH düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı azalma gösterdi (TÖ=824 karşı TS=330; $p=0,043$). Kİ-HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama LDH düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı (TÖ=1832 karşı TS=193; $p=0,345$).



Şekil 4.7. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama LDH düzeylerinin değişimi

Tedavi sonrası ortalama direkt bilirubin düzeyi tedavi öncesine kıyasla TTP grubunda anlamlı azalma gösterdi (TÖ=0,5 karşı TS=0,2; $p=0,034$). HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama direkt bilirubin düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı azalma gösterdi (TÖ=0,5 karşı TS=0,2; $p=0,041$). Kİ-HÜS grubunda tedavi sonrası ortalama direkt bilirubin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı (TÖ=0,5 karşı TS=1,0; $p=0,500$). Sekonder TMA grubunda ise tedavi sonrası ortalama direkt bilirubin düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık saptanmadı (TÖ=0,4 karşı TS=0,2; $p=0,065$) (Tablo 4.12).

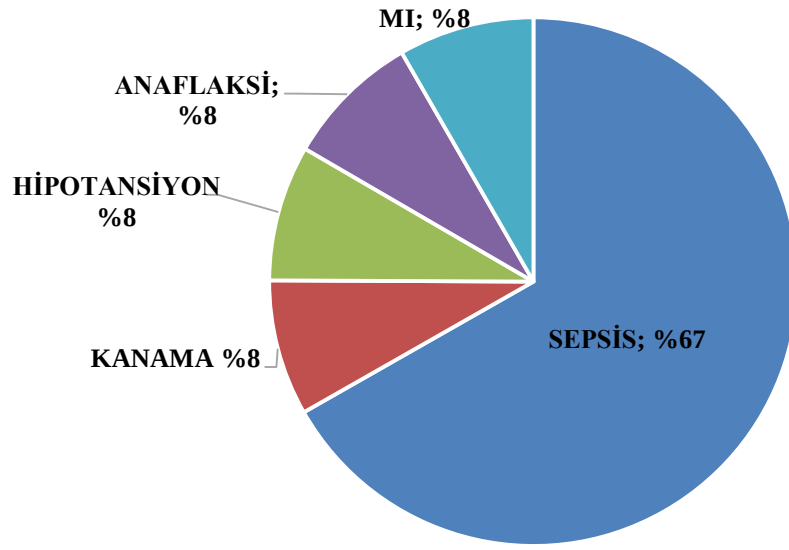
Tedavi sonrası ortalanca d-dimer düzeyi tedavi öncesine kıyasla TTP grubunda anlamlı azalma gösterdi (TÖ=2580 karşı TS=807,5; $p=0,005$). HÜS grubunda tedavi sonrası ortalanca d-dimer düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=4075 karşı TS=1900; $p=0,080$). Kİ-HÜS grubunda tedavi sonrası ortalanca d-dimer düzeyinde anlamlı düşüş gösterdi (TÖ=20000 karşı TS=1600; $p=0,043$). Sekonder TMA grubunda ise tedavi sonrası ortalanca d-dimer düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (TÖ=2332,5 karşı TS=2051; $p=0,155$) (Şekil 4.8) (Tablo 4.12).



Şekil 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası ortalanca d-dimer düzeylerinin değişimi

4.3 Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

TMA hastalarında ölüm oranı %25,5 (n:12) idi. Olası ölüm nedenleri %66,7 (n:8) sepsis, %8,3 (n:1) anafilaksi , %8,3 (n:1) miyokard enfaktrüsü, %8,3'ü (n:1) HD'de hipotansiyon, %8,3 (n:1) kanama olarak belirlendi.



Şekil 4.9. Ölüm nedenlerin dağılımı

TTP tanı grubunda ölen 6 hasta olup %66,7'si (n:4) sepsis, %16,7'si (n:1) MI ve %16,7'si diyalizde hipotansiyon nedeni idi. HÜS tanı grubunda ölen 1 hasta olup kanama nedeni idi. Kİ-HÜS tanı grubunda ölen 1 hasta olup sepsis nedeni idi. Sekonder TMA tanı grubunda ölen 4 hasta olup %75'i (n:3) sepsis ve %25'i (n:1) anafilaksi nedeni idi. Tanı gruplarına göre ölüm nedenleri anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,579$).

TMA hastalarında cinsiyet ve yaş dağılımları mortalite ile ilişki göstermedi. TMA hastalarında eşlik eden hastalık olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski açısından anlamlı farklılık saptanmadı, fakat KBY olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski daha yüksek saptandı (HR:10,2; $p=0,010$) (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Demografik özelliklerin ve başvuru şikayetinin mortalite ile ilişkisi

Değişkenler	Sağkalım		HR	Univariable %95 GA		p
	Yaşayan	Ölen		alt sınır	üst sınır	
Cinsiyet						
Kadın	26(76,5)	8(61,5)	ref			
Erkek	8(23,5)	5(38,5)	1,6	0,5	4,9	0,459
Yaş	46,3±13,8	42,6±18,7	1,0	1,0	1,0	0,951
Başvuru şikayeti						
Bulantı, kusma, karın ağrısı	16(47,1)	6(46,2)				
Bilinç bulanıklığı	6(17,6)	1(7,7)	0,6	0,1	4,8	0,591
İshal	3(8,8)	2(15,4)	2,1	0,4	11,3	0,386
Vücutta ekimoz	0(0)	2(15,4)	6,4	1,1	36,3	0,037*
Vücutta purprik döküntü	1(2,9)	0(0)	0,0	0,0	98,5	0,984
Dispne	3(8,8)	0(0)	0,0	0,0	3,2	0,943
El ayakta uyuşma	1(2,9)	0(0)	0,0	0,0	58,6	0,996
Halsizlik	1(2,9)	2(15,4)	8,3	1,4	51,2	0,022*
Diş eti kanaması	3(8,8)	0(0)	0,0	0,0	1,3	0,970
Eşlik eden hastalık						
Yok	16(47,1)	7(53,8)	ref			
Var	18(52,9)	6(46,2)	1,2	0,4	4,0	0,740
Diyabetes Mellitus	3(8,8)	1(7,7)	1,0	0,1	9,0	0,965
Hipertansiyon	7(20,6)	1(7,7)	0,6	0,1	4,8	0,592
Malignite	2(5,9)	1(7,7)	2,5	0,3	23,1	0,407
SLE	2(5,9)	0(0)	0,0	0,0	68,4	0,994
Sjögren Hastalığı	1(2,9)	0(0)	0,0	0,0	105,5	0,997
Hipotiroidi	1(2,9)	1(7,7)	2,2	0,2	19,0	0,486
FMF	1(2,9)	0(0)	0,0	0,0	78,6	0,993
Kronik Osteomyelit	1(2,9)	0(0)	0,0	0,0	102,7	0,995
Kronik Böbrek Hastalığı	0(0)	2(15,4)	10,2	1,7	60,3	0,010*

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TMA hastaların klinik özellikleri ve 5’li Pentat varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nörolojik semptom varlığı mortalite ile anlamlı ilişki göstermemekle birlikte nörolojik semptom alt grupları arasında da mortalite ile anlamlı ilişki saptanmadı. TMA hastalarında ishal varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.14).

TMA hastalarında kanama bulgusu olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski daha yüksek saptandı (HR:3,8; p=0,025), bununla birlikte ekimoz olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski daha yüksek belirlendi (HR:6,2; p=0,013) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. TMA hastaların klinik özellikleri ve kanama bulgusu ile mortalite ilişkisi

Değişkenler	Sağkalım		HR	Univariable		P
	Yaşayan	Ölen		%95 GA		
				alt sınır	üst sınır	
Klinik özellikler						
Akut Böbrek Yetmezliği	27(79,4)	9(69,2)	0,8	0,3	2,7	0,767
Nörolojik tutulum	21(61,8)	8(61,5)	0,9	0,3	2,8	0,846
Ateş	17(50,0)	8(61,5)	1,3	0,4	3,9	0,690
Ek enfeksiyon	17(50,0)	7(53,8)	0,9	0,3	2,7	0,848
Pentat	7(20,6)	3(23,1)	0,9	0,2	3,2	0,824
İshal						
Yok	23(67,6)	9(69,2)	ref			
Kanlı ishal	3(8,8)	3(23,1)	2,3	0,6	9,2	0,243
Sulu ishal	8(23,5)	1(7,7)	0,4	0,1	3,4	0,414
Kanama bulgusu						
Yok	31(91,2)	5(38,5)	ref			
Var	3(8,8)	8(61,5)	3,8	1,2	12,1	0,025*
Diş eti kanaması	1(2,9)	0(0)	0,0	0,0	68,4	0,992
Ekimoz	0(0)	3(23,1)	6,2	1,5	26,3	0,013*
Peteşi-purpura	1(2,9)	0(0)	0,0	0,0	65,4	0,992
Organize Hematom	1(2,9)	3(23,1)	4,3	0,9	21,2	0,070
İntrakraniyal Kanama	-	-	-	-	-	-
Gastrointestinal	0(0)	1(7,7)	5,8	0,7	50,7	0,112
Kanama						
Vajinal Kanama	0(0)	1(7,7)	2,0	0,2	21,0	0,565

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

İskemik komplikasyon olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski açısından anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, iskemik komplikasyon alt gruplarında MI olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski daha yüksek gözlemlendi (HR:52,4; p=0,006) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Nörolojik semptom ve iskemik komplikasyon ile mortalite ilişkisi

Değişkenler	Sağkalım		HR	Univariable		P
	Yaşayan	Ölen		%95 GA		
				alt sınır	üst sınır	
Nörolojik semptom						
Yok	13(38,2)	5(38,5)	ref			
Var	21(61,8)	8(61,5)	0,9	0,3	2,7	0,846
Bilinç bulanıklığı	12(35,3)	5(38,5)	1,0	0,3	3,4	0,984
Konuşma bozukluğu	1(2,9)	0(,0)	0,0	0,0	99,5	0,992
Nöbet	1(2,9)	3(23,1)	1,8	0,4	7,8	0,456
El ayakta uyuşma	5(14,7)	0(,0)	0,0	0,0	76,2	0,985
Baş ağrısı	2(5,9)	0(,0)	0,0	0,0	142,3	0,989
İskemik komplikasyon						
Yok	22(64,7)	6(46,2)	ref			
Var	12(35,3)	7(53,8)	1,2	0,4	3,8	0,709
Serebro Vasküler Olay	9(26,5)	6(46,2)	1,6	0,5	5,4	0,432
Miyokardiyal Enfaktüs	0(,0)	1(7,7)	52,4	3,1	885,7	0,006*
Sinüs Ven Trombozu	-	-	-	-	-	-
Derin Ven Trombozu	1(2,9)	0(,0)	0,0	0,0	110,5	0,995
Pulmoner Emboli	2(5,9)	0(,0)	0,0	0,0	104,6	0,989

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TMA hastalarında tedavi öncesi laboratuvar bulguları ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tedavi öncesi laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki

Değişkenler	Sağkalım		HR	Univariable		p
	Yaşayan	Ölen		%95 GA alt sınır	üst sınır	
Hemoglobin (g/dL)	7,8±1,6	8,8±2,8	1,2	0,9	1,5	0,146
Platelet (x10³ µL)	24(5-87)	42,5(4-186)	1,00	1,00	1,00	0,073
GFR	49(5-108)	19(8-170)	1,0	1,0	1,0	0,960
LDH (µ/L)	1277(334-3980)	1132(416-2225)	1,0	1,0	1,0	0,606
Total bilirubin (mg/dL)	2,2(0,4-26)	1,4(0,8-6,5)	0,8	0,6	1,2	0,331
Direk bilirubin (mg/dL)	0,5(0-15)	0,4(0,2-3,7)	0,8	0,4	1,4	0,407
ALT (µ/L)	28(2-226)	19(10-135)	1,0	1,0	1,0	0,759
AST (µ/L)	49(13-739)	33(17-201)	1,0	1,0	1,0	0,868
GGT (µ/L)	39(9-605)	28(6-153)	1,0	1,0	1,0	0,251
ALP(µ/L)	64(24-230)	65(36-387)	1,0	1,0	1,0	0,816
Ddimer (x10³ng/ml)	2540(230-22000)	4180(1000-35000)	1,0	1,0	1,0	0,424
Fibrinojen (mg/dL)	325,5(111-587)	236(120-590)	1,0	1,0	1,0	0,247
INR	1,1(0,9-2)	1,1(0,9-1,4)	0,3	0,0	4,6	0,366
CRP (mg/dL)	27,5(1-250)	65(4-265)	1,0	1,0	1,0	0,724
Direk coombs						
Pozitif	-	-				
Negatif	25(73,5)	8(61,5)	ref			
Bakılmamış	9(26,5)	5(38,5)	2,7	0,8	9,2	0,108
İndirek coombs						
Negatif	23(67,6)	7(53,8)	ref			
Pozitif	2(5,9)	1(7,7)	0,7	0,1	6,0	0,709
Bakılmamış	9(26,5)	5(38,5)	2,6	0,8	8,9	0,125

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Plazmaferez sayısı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Prednol kullananlarda kullanmayanlara kıyasla mortalite riski anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, prednol kullanım süresi azaldıkça mortalite riskinin düştüğü saptandı (HR:0,2; p=0,05).

Pulse steroid kullananlar ve kullanmayanlar arasında, eculizumab kullananlar ve kullanmayanlar arasında, rituksimab kullananlar ve kullanmayanlar arasında, HD'li tedavi alanlar ve almayanlar arasında mortalite riski açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Platelet düzelmesi olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski

daha düşük saptandı (HR:0,5; p<0,001). Platelet düzelme süresi açısından mortalite riski farklılık göstermedi. Tedavi yanıt göstermeyenler yanıt gösterenlere kıyasla mortalite riski daha yüksek saptandı (HR:4,54; p<0,001). Ölen hastalarda kısmi yanıt gösteren saptanmadı. Ölen hastalarda nüks olan saptanmadı.

Tablo 4.17. Tedavi tipleri ve tedaviye yanıt ile mortalite arasındaki ilişki

Değişkenler	Sağkalım		Univariable			
	Yaşayan	Ölen	HR	%95 GA		p
				alt sınır	üst sınır	
Plazmaferez sayısı	12(2-50)	8(1-42)	0,95	0,90	1,01	0,100
Prednol kullanımı	28(80,0)	6(50,0)	0,32	0,10	1,02	0,055
Prednol süresi (ay)	2,5(1-6)	0,8(0,1-1,5)	0,02	0,01	0,30	0,005*
Pulse steroid			2,91	0,36	23,47	0,317
Ecilizumab	0(,0)	1(8,3)	3,72	0,47	29,62	0,215
Rituksimab	3(8,6)	0(,0)	0,0	0,0	160,5	0,682
Hemodiyaliz	13(37,1)	4(33,3)	0,84	0,25	2,89	0,783
Platelet düzelme						
Yok	2(5,7)	10(83,3)	ref			
Var	33(94,3)	2(16,7)	0,05	0,01	0,21	<0,001*
Platelet düzelme günü	7(3-28)	6,5(4-9)	0,69	0,23	2,07	0,509
Tedaviye yanıt						
Yanıt var	33(94,3)	2(16,7)	ref			
Yanıt yok	1(2,9)	10(83,3)	4,54	2,14	9,64	<0,001*
Kısmi yanıt	1(2,9)	0(,0)	0,0	0,0	104,8	0,999
Nüks						
Yok	21(60,0)	12(100,0)	ref			
Var	3(8,6)	0(,0)	0,0	0,0	65,8	0,774

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Klinik sonu laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 18'de gösterildi. Buna göre; azalan hemoglobin düzeyi (HR:0,7; p=0,030), azalan platelet düzeyi (HR:0,98; p<0,001), artan kreatinin düzeyi (HR:1,3; p=0,004), azalan GFR düzeyi (HR:0,95; p=0,001), artan LDH düzeyi (HR:1,3; p<0,001), artan total

bilirubin düzeyi (HR:1,2; p=0,001), artan direkt bilirubin düzeyi (HR:1,47; p=0,001), artan AST düzeyi (HR:1,4; p=0,016), artan D-dimer düzeyi (HR:1,7; p=0,008) mortalite riski açısından anlamlı bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Klinik sonu laboratuvar bulguları ile mortalite arasındaki ilişki

Değişkenler	Sağkalım		HR	Univariable		P
	Yaşayan	Ölen		%95 GA		
				alt sınır	üst sınır	
Klinik sonu						
Hemoglobin (g/dL)	14,9±18,9	8,9±2,1	0,70	0,50	1,00	0,030*
Platelet (x 10 ³ /µL)	257(76-593)	46(15-192)	0,98	0,97	0,99	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	0,8(0,3-6,6)	2,5(0,4-8,9)	1,31	1,10	1,60	0,004*
GFR	92(8-135)	30(6-143)	0,95	0,90	0,99	0,001*
LDH (µ/L)	194(129-494)	849(366-4191)	1,30	1,10	1,50	<0,001*
Total bilirubin (mg/dL)	0,4(0,1-3)	0,9(0,6-14,8)	1,20	1,10	1,30	0,001*
Direk bilirubin (mg/dL)	0,1(0-1)	0,4(0,1-7,5)	1,47	1,20	1,80	0,001*
ALT (µ/L)	22(4-190)	22(8-1518)	1,00	1,00	1,00	0,110
AST (µ/L)	16(8-40)	49(12-2015)	1,40	1,20	1,60	0,016*
GGT (µ/L)	26(13-154)	56(24-148)	1,01	1,00	1,00	0,117
ALP (µ/L)	59,5(20-203)	79(11-814)	1,00	1,00	1,00	0,771
D dimer (ng/mL)	876(23-11000)	3752(785-35000)	1,70	1,30	1,10	0,008*
Fibrinojen (mg/dL)	302(210-578)	294(86-602)	1,00	1,00	1,00	0,317
INR	1,1(0,9-2,7)	1,3(0,9-6,4)	1,38	1,00	2,00	0,069

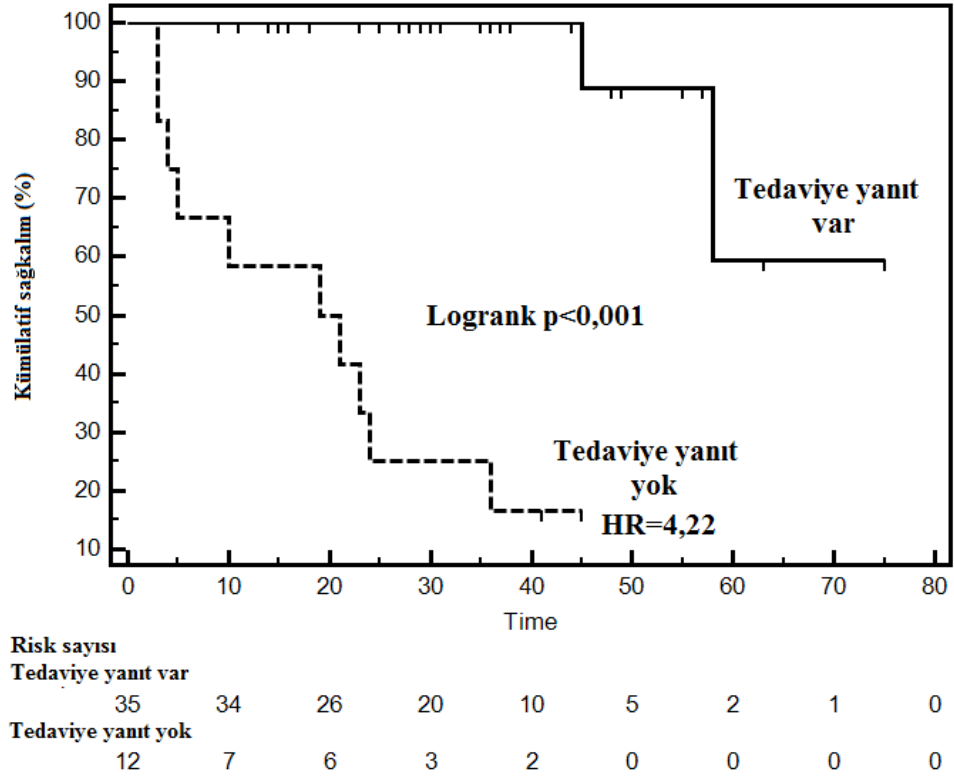
Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Mortaliteyi Öngören Bağımsız Risk Faktörleri

Mortalite ile anlamlı ilişki gösteren olası risk faktörleri Tablo 4.19’ da gösterildi. Buna göre; olası risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli stepwise Cox regresyon modelinde; tedaviye yanıtızlık (HR:4,22; $p=0,001$) ve azalan GFR düzeyi (HR:0,96; $p=0,002$) mortaliteyi öngören bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Buna göre; GFR düzeyindeki 1 birimlik mortalite riskini 1,04 kat ($1/0,96$) arttırdığı saptandı. Tedaviye yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere kıyasla mortalite riski 4,22 kat daha fazla saptandı (HR:4,22; $p<0,001$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Tedaviye yanıt olan ve olmayanlarda mortalite riski

Tablo 4.19. Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler

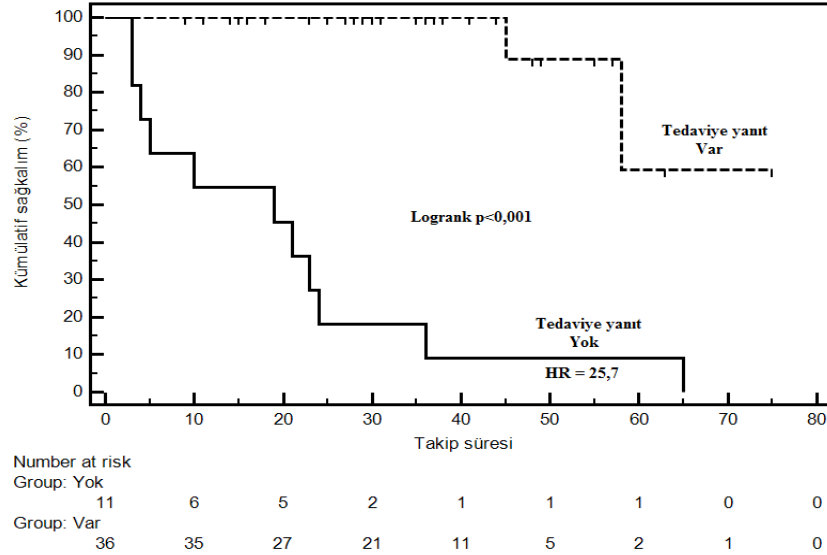
Değişkenler	Univariable				Multivariable			
	HR	%95 GA		p	HR	%95 GA		p
		alt sınır	üst sınır			alt sınır	üst sınır	
Başvuru şikayeti								
Halsizlik	7,12	1,15	44,06	0,035*	-	-	-	-
Kronik Böbrek Hastalığı	10,2	1,73	60,34	0,010*	-	-	-	-
Kanama bulgusu								
Yok	ref				ref			
Var	3,78	1,19	12,07	0,025*	-	-	-	-
Ekimoz	6,23	1,47	26,35	0,013*	-	-	-	-
Organize	5,53	1,23	24,82	0,026*	-	-	-	-
Hematom								
İskemik komplikasyon								
Yok	ref				ref			
Miyokardiyal Enfaktüs	52,36	3,1	885,6	0,006*	-	-	-	-
Hemoglobin	1,3	1,01	1,66	0,040*	-	-	-	-
Platelet düzelme								
Yok	ref				ref			
Var	0,05	0,01	0,21	<0,001*	-	-	-	-
Tedaviye yanıt								
Yanıt var	ref				ref			
Yanıt yok	4,54	2,14	9,64	<0,001*	4,22	1,85	9,61	<0,001*
Klinik sonu								
Platelet	0,98	0,97	0,99	<0,001*	-	-	-	-
Kreatinin	1,31	1,09	1,57	0,004*	-	-	-	-
GFR	0,97	0,95	0,99	0,001*	0,96	0,94	0,98	0,002*
LDH	1,1	1,05	1,15	<0,001*	-	-	-	-
Total bilirubin	1,2	1,08	1,33	0,001*	-	-	-	-
Direk bilirubin	1,47	1,16	1,84	0,001*	-	-	-	-
ALT	1,2	1,1	1,3	0,010*	-	-	-	-
AST	1,1	1,02	1,18	0,016*	-	-	-	-
D dimer	1,07	1,02	1,13	0,011*	-	-	-	-
-2 Loglikelihood = 65,96; p<0,001*								

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

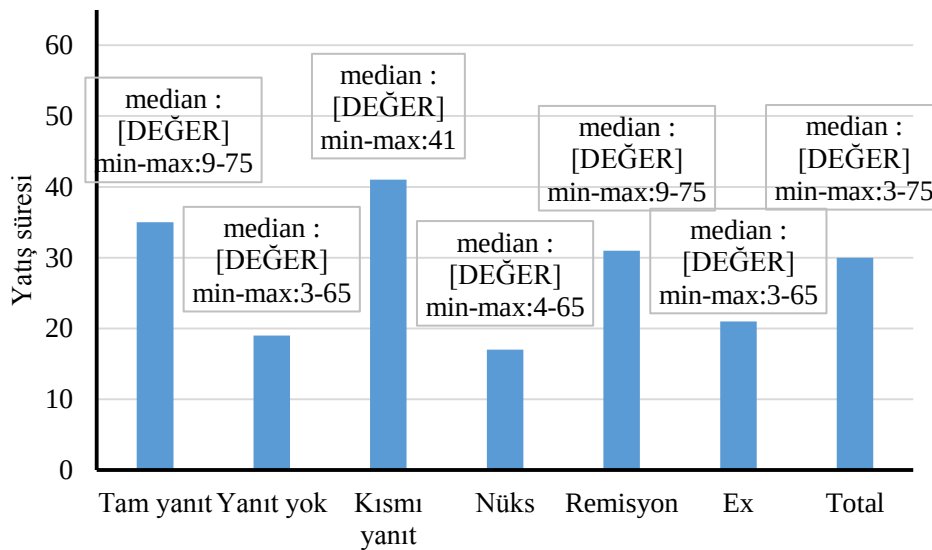
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TS kreatinin düzeyindeki 1 mg'lık artış mortalite riskini 1,76 kat arttırdığı saptandı (HR: 1,76; p=0,002). Tedaviye yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere kıyasla mortalite riski 25,7 kat daha fazla saptandı (HR:25,7; p<0,001) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Tedaviye yanıt olan ve olmayanlarda mortalite riski

Tedaviye yanıt olanlarda olmayanlara kıyasla hastanede ortalama yatış süresi daha fazla saptandı (35 vs 19; p=0,006). Ölen hastalarda ölmeyenlere kıyasla hastanede ortalama yatış süresi anlamlı olarak daha düşük saptandı (20 vs 31; p=0,033). (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Hastaneye yatış süresinin dağılımı

Tedaviye yanıt olmayanlarda olanlara kıyasla ortalanca plazmaferez sayısı anlamlı farklılık göstermedi (13 vs 6; p=0,107). Nüks olanlarda olmayanlara kıyasla ortalanca plazmaferez sayısı anlamlı farklılık göstermedi (9 vs 12; p=0,335). Ölenlerde remisyon olanlara kıyasla ortalanca plazmaferez sayısı anlamlı farklılık göstermedi (8 vs 12; p=0,087) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Klinik yanıt ile platelet düzelme günü, hastaneye yatış ve plazmaferez sayısı arasındaki ilişki

Klinik yanıt	Platelet düzelme günü	p	Hastanede yatış süresi	p	Plazmaferez sayısı	p
Tedaviye yanıt						
Yanıt var	7(3-28)	-	35(9-75)	0,006*	13(2-50)	0,107
Yanıt yok	-		19(3-45)		6(1-42)	
Kısmi yanıt	-		65		2	
Nüks						
Yok	9(4-28)	0,012*	28(3-75)	0,372	12(1-47)	0,335
Var	6,5(6-7)		18(16-65)		9(2-10)	
Bilinmiyor	5(3-21)		37(9-57)		15(2-50)	
Hastane çıkışı klinik sonlanım						
Remisyon	7(3-28)	0,524	31(9-75)	0,033*	12(2-50)	0,087
Ölüm	6,5(4-9)		20(3-58)		8(1-42)	

Tedaviye kısmi yanıt veren 1 hasta olup analize dahil edilmedi. Nüks bilinmeyenler analize dahil edilmedi.

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortalanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.4. Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları

Tanı gruplarına göre uzun dönemde relaps remisyon ex oranları anlamlı farklılık göstermedi. 1. yılın sonunda tüm TMA hastalarının 22 tanesinde (%46.8) takibinde remisyon saptandı. 13 hasta (%27.6) ex, 12 hastanın (%25,6) ise takibi yoktu. Tanılarına göre dağılımları Tablo 4.21’de gösterildi.

Tablo 4.21. Uzun dönemde klinik sonlanım bulguları

Grup	Sonlanım	3.ay	6.ay	1.yıl	p
TTP	Remisyon	14(56,0)	15(60,0)	15(60,0)	0,368
	Relaps	1(4,0)	-	-	
	Ex	6(24,0)	6(24,0)	6(24,0)	
	Takip yok	4(16,0)	4(16,0)	4(16,0)	
HÜS	Remisyon	2(40,0)	1(20,0)	1(20,0)	0,355
	Relaps	-	-	-	
	Ex	1(20,0)	1(20,0)	1(20,0)	
	Takip yok	2(40,0)	3(60,0)	3(60,0)	
Kİ-HÜS	Remisyon	2(40,0)	1(20,0)	1(20,0)	0,348
	Relaps	-	-	-	
	Ex	1(20,0)	1(20,0)	1(20,0)	
	Takip yok	2(40,0)	3(60,0)	3(60,0)	
Sekonder TMA	Remisyon	6(50,0)	5(41,7)	5(41,7)	0,135
	Relaps	1(8,3)	-	-	
	Ex	4(33,3)	5(41,7)	5(41,7)	
	Takip yok	1(8,3)	2(16,7)	2(16,7)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Relaps 47 hastanın 3'ünde (%6) gözlemlendi. TTP hastalarının %8'inde , sekonder TMA hastalarının ise %8,3'ünde relaps saptandı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. TMA hastalarında relaps oranları

Relaps	TTP	HÜS	Kİ-HÜS	Sekonder TMA	p
Bilinmiyor	4(16,0)	3(60,0)	3(60,0)	1(8,3)	0,112
Yok	19(76,0)	2(40,0)	2(40,0)	10(83,3)	
Var	2(8,0)	-	-	1(8,3)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

TMA hastalarda izlem süresince laboratuvar bulguların dağılımı Tablo 4.23'te gösterildi. Tedavi sonrası ortalama hemoglobin düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı. Tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalama hemoglobin düzeyi farklılık göstermemekle birlikte tedavi sonrası izleme kıyasla yüksek saptandı (Şekil 4.13).

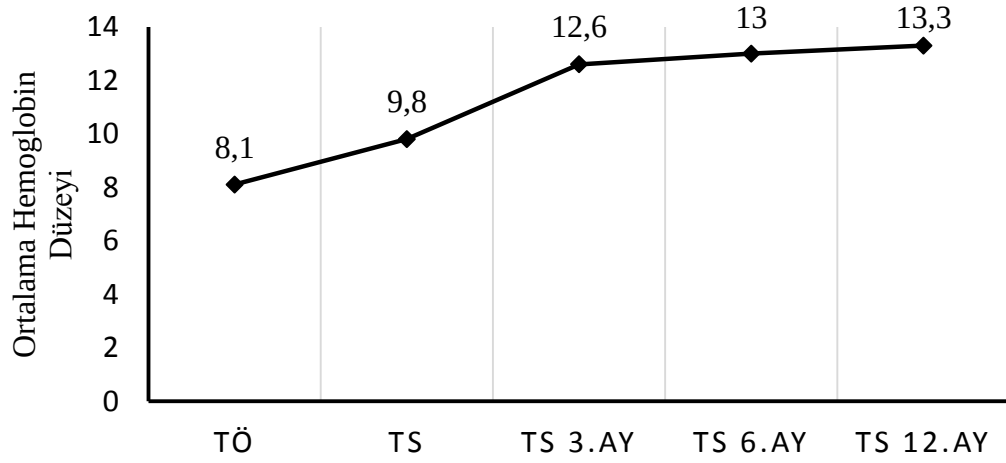
Tablo 4.23. TMA'lı hastalarda izlem boyunca laboratuvar bulguların değişimi

Laboratuvar	Bazal	Klinik sonu	3.ay	6.ay	12.ay	p
Hemoglob in (g/dL)	8,2±1,8	9,8±2,0	12,7±1,6	13±1,8	13,4±1,7	<0,001*
Platelet (x10³ /µL)	29 (4-186)	227,5 (15-593)	271 (131-424)	242,5 (158-385)	246,5 (134-358)	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	2,7(1-8,2)	0,9(0,3-8,9)	0,9(0,5-4,6)	0,8(0,6-1,3)	0,8(0,6-1,4)	<0,001*
GFR	24(5-74)	63(6-135)	84(13-138)	95,5(53-130)	88(47-129)	<0,001*
LDH (µ/L)	1242(334-3980)	256,5(129-4191)	258(124-835)	232(128-1856)	198,5(128-364)	<0,001*
Total bilirubin (mg/dL)	1,7(0,4-26)	0,5(0,1-7,4)	0,3(0,1-0,9)	0,4(0,3-0,8)	0,5(0,2-0,8)	0,003*
Direk bilirubin (mg/dL)	0,5(0-15)	0,2(0-5,1)	0,1(0-0,4)	0,1(0-0,5)	0,2(0-17)	0,044*
ALT (µ/L)	26,5(2-226)	20,5(4-1518)	15(7-224)	15(9-100)	17,5(7-168)	0,201
AST (µ/L)	48,5(17-739)	18,5(8-2015)	19(11-184)	17,5(10-67)	18(9-119)	0,043*
GGT (µ/L)	37,5(6-605)	32(13-148)	24(4-256)	24(6-52)	22(10-65)	0,020*
ALP (µ/L)	65(33-230)	64(20-229)	65(53-178)	64(28-121)	71,5(24-136)	0,894
D dimer (ng/ml)	3332,5(230-22000)	1583,5(23-12112)				<0,001*
Fibrinojen (mg/dL)	322(111-590)	308,5(86-602)				0,106
INR	1,1(0,9-2)	1,1(0,9-6,4)				0,805

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

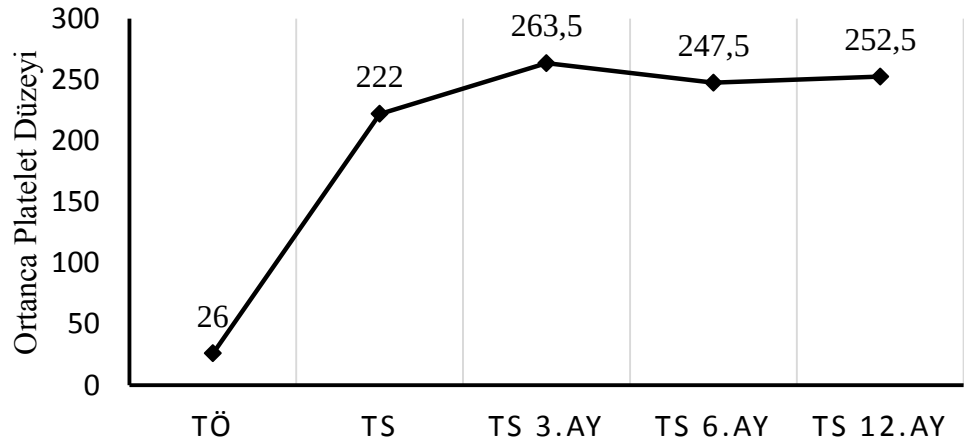
Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



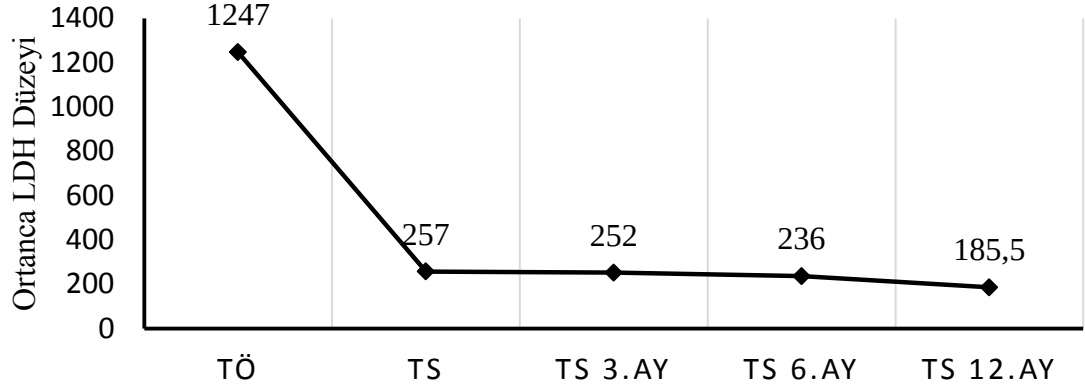
Şekil 4.13. TMA hastalarda izlem boyunca ortalama hemoglobin düzeyleri

TMA hastalarda tedavi sonrası ortalama platelet düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalama platelet düzeyi tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 4.14).



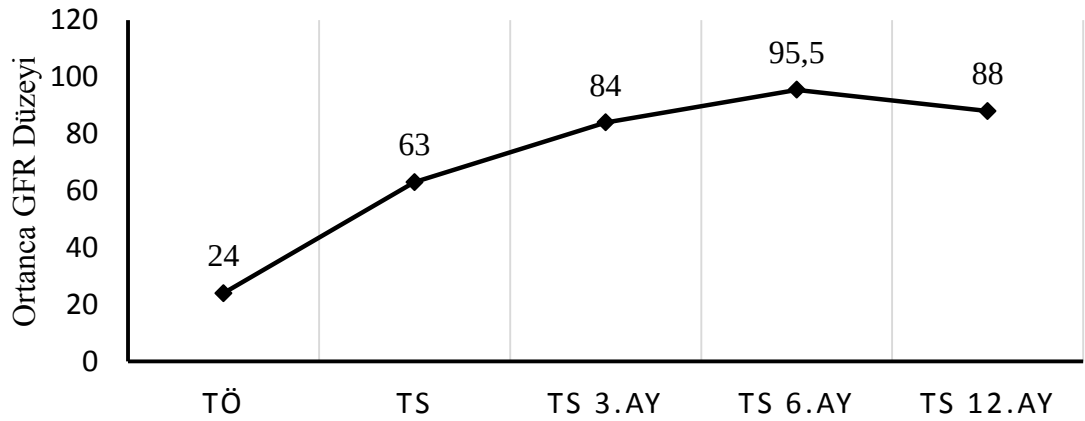
Şekil 4.14. TMA hastalarda izlem boyunca ortalama platelet düzeyleri

TMA hastalarda tedavi sonrası ortalanca LDH düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azalma gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalanca LDH düzeyi tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. TMA hastalarda izlem boyunca ortalanca LDH düzeyleri

TMA hastalarında ABY gelişenlerde tedavi sonrası ortalanca GFR düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalanca GFR düzeyi tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. TMA hastalarda izlem boyunca ortalanca GFR düzeyleri

TTP tanılı hastalarda izlem süresince laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 4.24'te gösterildi. Tedavi sonrası ortalama hemoglobin düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalama hemoglobin düzeyi farklılık göstermemekle birlikte tedavi sonrası izleme kıyasla yüksek saptandı (Şekil 4.17).

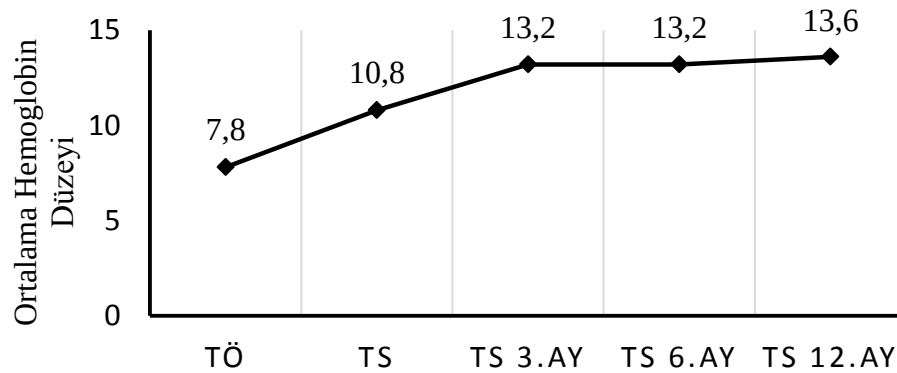
Tablo 4.24. TTP'li hastalarda izlem süresince laboratuvar bulguları

Laboratuvar	TTP					P
	TÖ	TS	TS3.ay	TS 6.ay	TS 12.ay	
Hemoglobin (g/dL)	7,8±2,1	10,8±1,9	13,2±1,3	13,2±1,7	13,6±1,6	<0,001*
Platelet (x10³ µL)	15(4-86)	247(15-424)	269(75-338)	281(177-329)	261(191-381)	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	1,2(0,6-8)	0,8(0,5-8,9)	0,8(0,5-1,1)	0,8(0,5-1,1)	0,8(0,5-1,3)	0,025*
GFR	61(8-130)	96(6-130)	102(63-138)	101(61-125)	96(61-122)	<0,001*
LDH (µ/L)	1307(375-2516)	229(136-2225)	240(133-835)	188(128-1856)	208(123-429)	<0,001*
Tbiluribin (mg/dL)	2,5(0,6-10,8)	0,5(0,1-14,8)	0,3(0,2-0,8)	0,4(0,3-0,8)	0,5(0,2-0,8)	<0,001*
D.biluribin (mg/dL)	0,5(0,2-4)	0,2(0-7,5)	0,1(0-0,4)	0,1(0,1-0,2)	0,1(0,1-0,5)	0,001*
ALT (µ/L)	26(10-135)	26(10-190)	17(9-141)	17(7-100)	17(8-168)	0,642
AST (µ/L)	48(13-201)	21(9-166)	19(11-61)	17(11-67)	18(12-119)	0,006*
GGT (µ/L)	38(9-187)	35(13-154)	19(12-198)	22(10-173)	18(9-56)	0,043*
ALP (µ/L)	62(24-207)	63(11-363)	55(39-218)	67(28-179)	75(43-136)	0,846

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

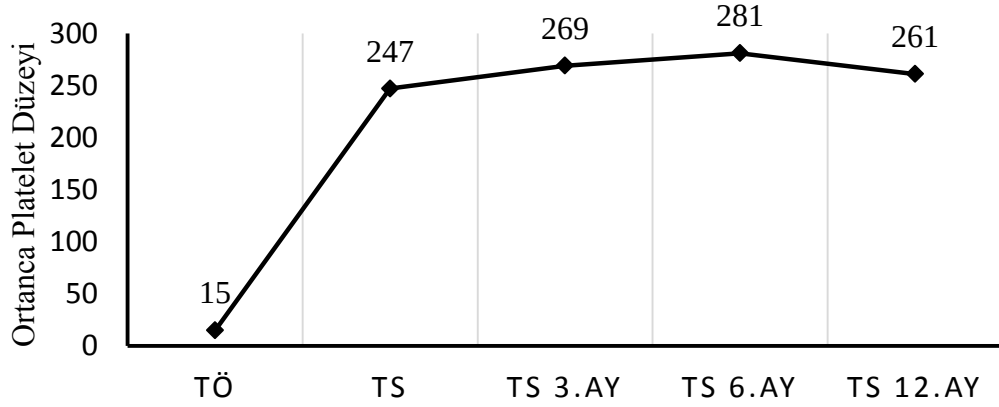
Kategorik Değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



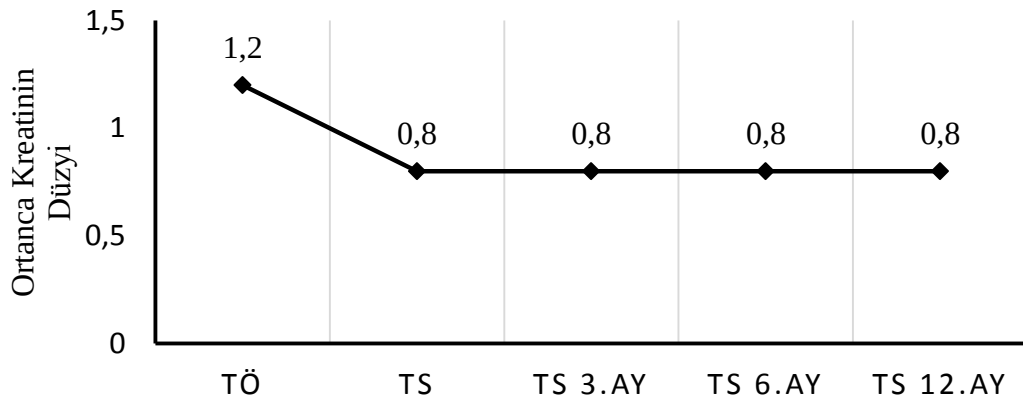
Şekil 4.17. TTP hastalarında izlem boyunca ortalama hemogloblin düzeyleri

TTP grubunda tedavi sonrası ortalama platelet düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalama platelet düzeyi tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 4.18).



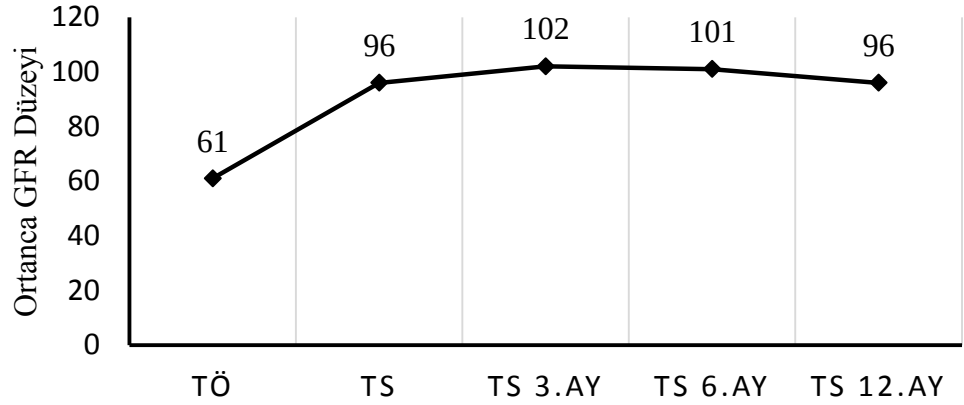
Şekil 4.18. TTP hastalarında izlem boyunca ortalama platelet düzeyleri

TTP grubunda tedavi sonrası ortalama kreatinin düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azalma gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalama kreatinin düzeyi tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 4.19).



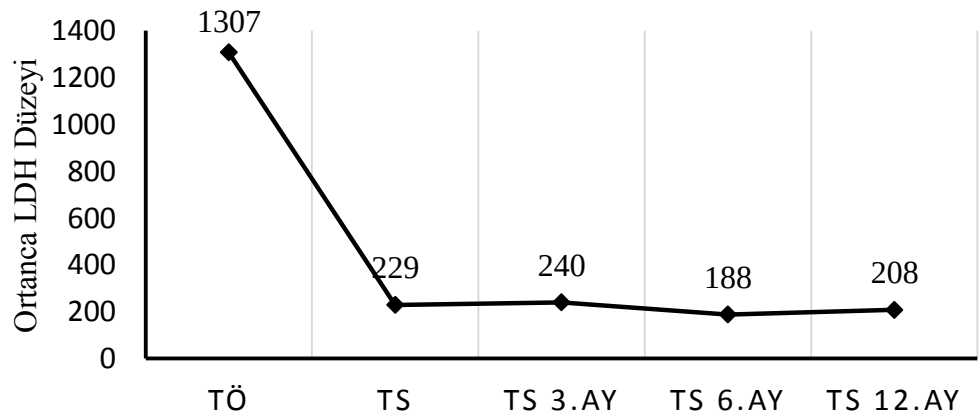
Şekil 4.19. TTP hastalarında izlem boyunca ortalama kreatinin düzeyleri

TTP grubunda tedavi sonrası ortalama GFR düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalama GFR düzeyi tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. TTP hastalarında izlem boyunca ortalama GFR düzeyleri

TTP grubunda tedavi sonrası ortalama LDH düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azalma gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalama LDH düzeyi tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. TTP hastalarında izlem boyunca ortalama LDH düzeyleri

5. TARTIŞMA

Trombotik mikroanjiyopatiler, yılda 11/1.000.000 insidansla [4] nadir görülen hastalıklarlardandır. Çalışmamız tek merkezli olmasına rağmen, 9 yılda merkezimizde 47 hasta değerlendirildi. Rektospektif olarak hastaların tanı alt gruplarına göre etiyolojileri, demografik özellikleri, klinik prezentasyonları, laboratuvar verileri, tedavi rejimleri, tedaviye yanıtları ve uzun dönem takip sonuçları değerlendirildi. TMA'lar önceleri daha çok ayrı ayrı ele alınırken, son yıllarda genel olarak epidemiyolojileri, etyolojileri, tedavi yaklaşımları, klinik yanıtları ve mortalite oranlarıyla ilgili çalışmaların sayıları artmıştır. ABD, Fransa, Almanya, Malezya ve Avusturalya'da benzer çalışmalar yapılmıştır. Bu durum TMA'ların birbiri ile kıyaslanmalarına ve ayırıcı tanın kolaylaşmasına olanak sağlamıştır. Ülkemizde de ayrı ayrı olarak TTP, HÜS, Kİ-HÜS ve sekonder TMA'lar ile ilgili çalışmalar olup, TMA'ların karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar dar kapsamlı ve sınırlı sayıdadır.

Literatüre bakıldığında, 1924'te TMA'ların ilk tanımından itibaren yapılan araştırmalarla, TMA'ların tanımlamaları ve sınıflandırılmaları zaman içerisinde değişiklik göstermiştir. 1955 te Von Gasser tarafından İlk HÜS tanılması yapılmış, sonrasında diyare ilişkili HÜS ve diyare ilişkili olmayan HÜS kavramları oluşmuştur. Zaman içinde diyare ilişkisiz HÜS, atipik HÜS olarak tanımlanmıştır. Atipik HÜS kavramı artık pek tercih edilmemektedir. Çünkü bu kavram spesifik bir nedeni belirtmemektedir. Eskiden diyare ilişkili olmayan HÜS'lere atipik HÜS denilirken artık kompleman yolunun hatalı düzenlenmesi sonucu oluşan TMA'lar gösterilmiş olup, kompleman ilişkili TMA denilmektedir. 2011 yılında Eculizumab'ın FDA tarafından onay almasıyla tanıdaki belirsizlikleri netleştirmek adına birçok makale yayınlanmıştır. 2016 yılında 'Klinik Hemostaz ve Tromboz Dergisi'nde yayınlanan bir makalede tanımlama ve sınıflandırma için ABD ve Avrupa, Kanada ve Japonya'nın dahil olduğu geniş bir uzlaşi raporu yayınlandı. Bu literatüre göre TTP, infeksiyon ilişkili HÜS, kompleman ilişkili HÜS ve TMA ilişkili diğer durumlar olarak sınıflama yapıldı [9]. Bizim çalışmamızda tanıda arada kalınan vakalar olmasına rağmen klinik yaklaşımlara göre sınıflandırma yapıldı. 47 hastanın 25'i TTP (%53,2), 5'i HÜS (%10,6), 5 'i Kİ-HÜS (%10,6), 12'si sekonder TMA (% 25) olarak tanımlandı. Sekonder TMA oranı %25,5 olup bu hastaların %33,3'ü

malignite ilişkili TMA, %25'i YDP, %16,7'si enfeksiyon ilişkili TMA, %16,7'si gebelik ilişkili TMA (Preeklampsi, HELLP vs.) ve %8,3'ü transplantasyona bağlı gelişen TMA etiyolojisine sahip olduğu belirlendi.

Yapılan çalışmalarda TMA hastalarında kadın cinsiyet hakimiyeti görülmektedir. Terrel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 206 TMA hastasının %67'si kadın, yaş ortalaması tüm popülasyonda en çok 30-50 yaş aralığında olduğu belirtilmektedir [4]. Metjian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMA'larda kadın popülasyon oranı %64, yaş aralığı 28-65, ortalama yaş ise 42 olarak belirtilmektedir [1]. Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak çalışma popülasyonunun %74'ünü kadınlar oluşturmaktaydı. Hastaların yaş aralığı 21-78 yıl olup ortalama yaş 45,3 bulundu.

Çalışmamızda TMA hastalarının hastaneye başvuru şikayeti olarak TTP, HÜS, Kİ-HÜS ve sekonder TMA gruplarında bulantı, kusma, karın ağrısı ; HÜS'de ise ishal daha yüksek oranda tespit edildi. Metjian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMA hastalarının da GİS semptomları %47 olarak verilmektedir [1]. Bizim çalışmamızda ise hastaneye başvuru şikayeti en çok GİS semptomlarından oluştu (%57).

Çalışmamızda TTP, HÜS, Kİ-HÜS hasta gruplarının sırasıyla %52, %60 ve %60'ında eşlik eden herhangi bir hastalığın olmadığı saptandı. Sekonder TMA da ise bu oran %33 olarak tespit edildi. Eşlik eden hastalıklardan da en sık eşlik eden hastalık TTP ve HÜS grubunda sırasıyla %20 ve %40 oranlarında hipertansiyon olduğu gözlemlendi. Bu hasta gruplarında en sık hipertansiyonun eşlik etmesini şu şekilde açıklayabiliriz: Hipertansiyon endotel hasarına neden olan kardiyovasküler bir hastalıktır. TTP ve HÜS'ün etyopatogenezinde endotel hasarı gösterilebilmiş önemli bir risk faktörüdür. Literatürde malign hipertansiyon ile TMA arasında ilişki de bu risk faktörü ile açıklanmıştır [55]. Bundan dolayı çalışmamızda hipertansiyonun sık görülme nedeni, kronik ılımlı hipertansiyonun da TMA ya neden olabileceği veya hastaların kan basıncı kontrolünün yeteri kadar sağlanmaması olabileceği düşünüldü.

Trombotik trombositopenik purpura ilk olarak klasik üç bulgusu olan mikroanjiyopatik anemi, trombositopeni ve ABY olarak tarif edilmiştir. Bu üç

bulguya 1964 yılında Amorosi tarafından nörolojik bulgular ve ateş eklenmiştir. Literatürde George ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada TTP tanısı alan hastaların 3'ünde (%5) klasik pentat görülmektedir. 2 hastada sistemik enfeksiyon 1 hastada da SLE tanısı mevcuttur. Bu nedenle çalışma sonunda klasik pentat güncel yaklaşım ile ilişkilendirilmemektedir [56]. Bizim çalışmamızda da 25 TTP hastasının 21'inde (%84) nörolojik semptom, 16'sında (%64) ABY, 12'sinde ateş (%48) saptandı. Klasik pentat 6 hastada (%24) saptandı. Ateş saptanan hastaların hepsinde eşlik eden enfeksiyon odağına rastlandı.. Ateş yapan diğer etmenler ve diğer tanı gruplarına göre TTP'de 5'li pentat oranları anlamlı farklılık göstermemesi nedeni ile bizim çalışmamızda da George ve arkadaşlarına benzer olarak güncel yaklaşımda klasik pentat ile TTP ilişkilendirilmesi zayıf bulunmuştur.

. TTP'de nörolojik bulgular baş ağrısından, bilinç bulanıklığı, afezi, nöbet, görme bozuklukları, komaya kadar birçok şekilde görülebilmektedir [57]. Bu durum gecici iskemi atakları ve multifokal beyin ödemi ile ilişkilendirilmiştir [58]. Bazı hastalarda MRG'de lezyon görülmezken, bazı hastalarda geçici fokal defisiti gösteren MRG bulguları görülmektedir. Genellikle nörolojik bulgular geri dönüşlüdür. Bazı hastalarda ise kalıcı beyin hasarına yol açabilecek laküner ve büyük kortikal enfarktlar ve hemorajik lezyonlar görülebilmektedir. Bunların ayırımı için akut TTP atağında MRG önerilmektedir [59]. Çalışmamızda TTP grubunda nörolojik semptom varlığı %84 olarak saptandı. George ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %66 olarak verilmektedir [56]. Tardy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %90 olarak belirtilmektedir [57]. Çalışmamızda TTP ve Kİ-HÜS tanı gruplarında nörolojik semptom olanların oranı birbirlerine yakın olup diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı. Kİ-HÜS'de nörolojik tutulum (%80), HÜS'e (%20) göre daha yüksek saptandı. Fakat tüm gruplarda nörolojik semptomların alt tanımlarına ait dağılımlarda bilinç bulanıklığı %40 oranında ön planda olmasına rağmen; konuşma bozukluğu, nöbet, el ayakta uyuşma, baş ağrısı arasında anlamlı fark görülmedi. Çalışmamızda TTP'de %84 oranında nöroloji bulgu gözlenirken MRG'de iskemik gliotik değişikliği olanlar iskemik komplikasyon olarak kabul edildi. Nörolojik bulgusu olan TTP hastalarının %73'ünde MRG bulgusu saptandı. Tüm popülasyonun %51,7'si MRG'de iskemi bulguları saptandı ve bu hastaların %73,3'ü TTP, %6,7'si HÜS, %13,3'ü Kİ-HÜS ve %6,7'si sekonder TMA idi.

Akut böbrek yetmezliği, HÜS ve Kİ-HÜS hastalarının tamamında saptandı. Sekonder TMA hastaların %83,3'ünde ABY saptanırken TTP hastaların %64'ünde ABY belirlendi. Bayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği oranı Kİ-HÜS, HÜS ve TTP gruplarında sırasıyla %67, %66 ve %17 olarak verilmektedir [55]. Bizim çalışmamızda ise TTP oranları yukardaki çalışmaya benzer iken HÜS ve Kİ-HÜS hastalarının hepsinde hemodiyaliz ihtiyacı olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda hastaların yıllara dağılımına bakıldığında TTP olgularının %52'sinin 2015 yılından önce tespit edildiği, Kİ-HÜS vakalarının ise 2015 yılından itibaren kayıt edildiği görüldü. Bu durumun hastanemizde 2015 yılından itibaren ADAMTS-13 düzeyine bakılabildiği ve Kİ-HÜS farkındalığının son yıllarda artması ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde hamilelik, grip enfeksiyonu, TTP'ye neden olan güçlü tetikleyicileri olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, son zamanlarda yaşlanma, interferon tedavisi ve yoğun bir şekilde alkol kullanmanında tetikleyici faktörler olabileceği düşünülmektedir [60]. Çalışmamızda TTP hastaların %60'ında tetikleyici faktör olup, bunun %36'sında son iki hafta içinde geçirilmiş ÜS YE , %20'sinde ise NSAII kullanımı, %4'ünde alkol kullanımı saptandı. Alkol kullanımının tetikleyici faktör kabul ettiğimiz vakada bilinen ek hastalık ve ek tetikleyici faktör bulunmamaktaydı. Kronik alkol bağımlılığı olan hasta yoğun alkol alımı sonrası akut TTP kliniği ile başvurmuş, yapılan tetkiklerinde MRG'de Wernike ensefalopatisi ile uyumlu tutulum izlendi. Tedavi sonunda nörolojik semptomları gerilemesine rağmen kalıcı nörolojik defisiti mevcuttu. Hastanın nörolojik tablosu ve TTP atağı alkolle ilişkilendirildi. HÜS'lü hastaların hepsinin akut gastroenterit sonrası geliştiği görüldü. Kİ-HÜS'te gastroenterit, NSAII, viral enfeksiyon akut tablonun tetikleyicileri olarak saptandı. Literatürde de kompleman yolağının aktive olmasına neden olabilecek gastroenterit, ÜS YE gibi tetikleyicilerin olabileceği belirtilmektedir [46].

Çalışmamızda TMA hastalarının %40,4'ünde iskemik komplikasyonlar görüldü. Bunların %31,9'unda (n:15) SVO, %2,1'inde (n:1) MI, %2,1'inde (n:1) DVT, %4,3'ünde (n:2) pulmoner emboli saptandı. Kİ-HÜS ve TTP grubunda iskemik komplikasyonu olan hastaların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı. İskemik komplikasyonlardan ise en çok görülen serebrovasküler olaydı.

TMA hastaların %23,4'ünde kanama bulgusu saptandı. TTP hastalarında kanama bulguları daha çok peteşi, purpura ve ekimoz iken, organize hematoma oranı HÜS ve sekonder TMA gruplarında diğer tanı gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Sekonder TMA'larda ise diğerlerine göre iskemik komplikasyondan çok kanama komplikasyonunun ön planda olduğu izlendi. Sekonder TMA'larda iskemik komplikasyonların oranı %16 iken, kanama komplikasyonu hastaların %41'inde görüldü. Bu durum TTP'deki kanama nedenini platelet düşüklüğü, diğerlerinde ise patofizyolojik olarak koagülasyon kaskadındaki aktivasyon artışı olması ile ilişkilendirildi.

TTP tanısı, ADAMTS-13 aktivitesinin ciddi eksikliği ($<10\%$) ile doğrulanır.[19] Konjenital TTP diyebilmemiz için ADAMTS-13 otoantikörlerinin bulunmaması gerekmektedir. ADAMTS-13 aktivitesi ve antikoru ölçümü konjenital edinisel TTP ayırıcı tanısından önemlidir. Konjenital TTP vakalarının yakından takibi ve cerrahi, gebelik durumlarında profilaktik TDP replasmanı bazı kaynaklarda önerilmektedir. Hemde ADAMTS-13 ölçümü TMA grupları arasında daha net bir ayırım yapabilmek adına gereklidir [9]. Mutlaka tedaviye başlamadan önce ve özellikle plazma değişimi veya infüzyonu yapılmadan önce örnek alınmalı ve tanının doğrulanması için ADAMTS-13 aktivite düzeyi belirlenmelidir. Plazma tedavisi sonrası alınan örnekte ADAMTS-13 aktivitesinde yalancı yükseklik olabilir. Bu durumda ADAMTS-13 antikörleri tanının doğrulanmasına yardımcı olabilir. Hastanemizde 2015 yılından itibaren ADAMTS-13 çalışması nedeni ile çalışmamızda ADAMTS13 aktivitesi sadece 13 hastada ölçülebilmektedir. Bu nedenle bazı hastalarda TTP teşhisi kaçırılmış olabilir veya TTP olarak alınmış olabilir.

Çalışmamızda ortalama platelet değeri en düşük TTP'li hastalarda, ortalama kreatinin ise Kİ-HÜS hastalarında en yüksek düzeyde bulundu. Bayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada platelet değeri en düşük olan grup TTP grubu olarak saptanmıştır. Ortalama kreatinin düzeyi ise HÜS ve Kİ-HÜS gruplarında yüksek saptanmıştır [55].

Tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme kıyasla ortalama hemoglobinin düzeylerindeki artış TTP grubunda diğer gruplara kıyasla belirgin olarak yüksek saptandı. Tedavi sonrası ortalama platelet düzeyi tedavi öncesine kıyasla TTP ve sekonder TMA gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. HÜS ve Kİ-HÜS gruplarında da

artış olmasına rağmen anlamlı olarak saptanmaması hasta sayısı azlığına ve dağılım farklılığına bağlandı. Yine GFR artışı da aynı şekilde HÜS ve Kİ-HÜS gruplarında istatistiksel anlamlılık olması hasta sayısı ve dağılım ile ilişkili düşünüldü. Kİ-HÜS grubunda tedavi sonrası ortanca d-dimer düzeyinde diğerlerine göre anlamlı düşüş saptandı. Tedavi öncesi ortalama d-dimer 20.000 ng/ml iken tedavi sonu 1600 ng/ml olarak saptandı.

TTP, tedavi edilmezse %90 mortalite oranına sahiptir. 1970'lerde plazma tedavisinin ampirik olarak başlanmasına kadar çoğunlukla ölümcül seyretmiştir [2]. Son çalışmalar, şiddetli ADAMTS13 eksikliği olan TTP hastalarının plazma değişimine iyi yanıt verdiğini ve mortalite oranının %8-19'lara kadar düşürüldüğünü göstermiştir [20]. İlk seçilecek tedavi yöntemi plazmaferez dir. Kılavuzlar; Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB) ve Amerikan Aferez Derneğinin (ASFA), ve İngiliz Hematoloji birliğinin önerisinde TTP'de standart başlangıç tedavisi olarak plazma hacminin 1-1,5 katı değiştirilerek plazmaferez yapılmasını önermektedir.

Steroid tedavisi genellikle otoantikör üretimini baskılamak için plazma değişimi ile birlikte kullanılır [3, 21]. Plazmaferez başlandıktan sonra, hastanın klinik durumuna ve/veya tedaviye yanıtına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. Özellikle ciddi trombositopeni ve nörolojik tutulumu olanlarda kullanımı daha fazla yer bulmuştur. Kanser, kemoterapi ve transplant ilişkili TTP'de kullanımı rasyonel değildir. Yaşlı , diyabetik ve ciddi enfeksiyonu olan hastalarda doz azaltılmasına gidilebilir. Yüksek doz steroid (pulse steroid) tedavisinin ilk basamakta kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Her iki yöntemin üstünlüğüne ilişkin mevcut veriler yetersizdir [3]. Bazı çalışmalarda TTP'de tam remisyona sağlanamayan hastaların yüzdesini azalttığı gösterilmiş olup pulse steroid tedavisinin hastalığın seyrinin kısılmasında ve kan bileşenine maruz kalmanın azaltılmasında önemli bir avantaj olduğu düşünülmektedir [24, 61]. Bazı çalışmalarda ise standart dozla anlamlı bir fark gösterilememiştir. Gürkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 81 hastada TPD ile kombine, yüksek doz steroid (20-25mg/kg) ve standart doz steroid (1 mg/kg) tedavisi kullanılmış. Her iki grupta benzer yanıt oranı saptanmakla birlikte; yüksek doz steroid grubunda remisyona ulaşma zamanında gecikme tespit edilmiştir [62]. Genel

kabul edilen plazma değişimi ve standart doz steroide yanıtız vakalarda kullanılmasıdır [3].

Klinik yanıt, TPD'nin kesilmesinden sonra trombosit sayısının 150,000/ μ L'nin üzerinde ve LDH'n normal üst limitin 1,5 katının altında olması , klinik remisyon, TPD'nin kesilmesinden sonra klinik yanıtın 30 günden uzun süre devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Refrakter TTP, beş kez TPD yapılmasına ve steroid tedavisine rağmen ısrarlı trombositopeni, trombosit sayısında artış olmaması olarak tanımlanmaktadır [9].

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 TPD sıklığı yeniden günde bire dūřürülebilir. N.Guyen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada günlük plazma değişimi yapılırken akut nörolojik tablosu bozulan hastalara günde 2 kez plazma değişimine geçilmiş. 3 hasta da net fayda sağlandığı görölmüş. Dięer hastalarda ek tedaviye geçildiği için fayda net olarak değerlendirilememiş. Yine de klinik yanıt olmayan hastalarda günde 2 kez plazma değişimi denenmesi önerilmiş [63]. Bizim alışmamızda da başından itibaren klinik durumu kritik norolojik bulguları baskın hastalarda günde 2 kez plazmaferez uygulaması yapılmıştı.

Refrakter TTP'den şüphelenildiğinde TTP tanısı yeniden gözden geçirilmeli, özellikle sepsis ve ilaca bağlı MAHA olmadığından emin olunmalıdır. TTP hastalarının ikinci basamak tedavisinde literatürde Rituksimab, yüksek doz prednizolon, Siklofoamid, Vinkristin, Siklosporin ve splenektomi tercih edilen tedavilerdir. Rituksimab tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi splenektomiye daha az popüler bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Refrakter TTP tedavisinde ilk tercih Rituksimab olarak gösterilmektedir [64, 65]. Rituksimab 375mg/ m²/hafta- 4 hafta verilir. Fransız'ların yaptığı bir çalışmada 53 hastadan 22 hasta refrakter kabul edilerek, Rituksimab tedavisi verilmiş. 21 hastada 35 gün içinde remisyon sağlanmış. ilk 1 yılda relaps olmazken 3 hastada 1 yıldan sonra relaps izlenmiş [26]. Refrakter hastalarda Rituksimab kullanımının nüks riskini de azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [66]. Yapılan çalışmalarda vinkristin refrakter TTP tedavisinde kullanılmış ve %50-85 oranında yanıt alınmıştır [67]. Son yıllarda bortezomib, N-

asetilsistein, rekombinant ADAMSTS13 ve anti VWF tedavileri de refrakter TTP tedavisinde denenmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda TTP hastalarının hepsine TPD uygulanmıştı. Ortalama platelet düzelme günü 9 gün, ortalama yatış süresi de 29 gün saptandı. 25 TTP hastasının 17'sinde (%72) birinci basamak tedaviye yanıt alınmıştı. 4'ü (%16) yanıt alınamadan ex olmuştu. Hastaların 3'ünde (%12) 7-20 gün içinde yanıt alınmaması nedeniyle pulse steroid ve Rituximab tedavisi verildiği görüldü. Sonuç olarak tedavi sonunda %84'ünde tam yanıt elde edilmiş olarak değerlendirildi. Klinik remisyon sağlanma oranı ise %76 saptandı. Bunun nedeni tedaviye yanıt alan 2 hasta da araya giren sepsis nedeni ile ex olması olarak değerlendirildi. Mortalite oranı %24 olarak saptandı. Literatürde genellikle mortalite %20 nin altında iken bizde görece yüksek saptandı. Mortalite ilişkili olası nedenlere bakıldığında, en sık neden %67 ile sepsis olması nedeni ile; mortalite yüksekliğinin TTP üzerine eklenen enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Altuntaş ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada 8 yılda 52 TTP hastası değerlendirilmiştir. %60 hastada tam yanıt sağlanmıştır. Birinci basamak tedavi olarak 19 hastada TPD, 33 hastada prednizolon ve TPD tedavisi verilmiş. 40 hastada %75 tam yanıt alınmıştır TPD ile TPD ve steroid tedavisi arasında yanıt açısından anlamlı farklılık saptanmamış. İkinci basamak tedavide ise tam cevap Rituximab ile % 100, vinkristin ile % 50 ve siklofosfamid ile %28.5 ile elde edilmiş. Yüksek doz metilprednizolona, IVIG veya splenektomiye ise cevap alınamamış. Altuntaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite oranı %28 olarak belirtilmiştir. Literatüre göre mortalitenin daha yüksek olması sekonder TTP oranının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiş. Sekonder TTP lilerde mortalite oranı (%41,2), primer TTP'lerde (%22,9) olup sekonder TTP lerin sayıca fazla olmasının mortaliteyi arttırdığı düşünülmüş [68].

Shiga-toksin üreten E.Coli ile enfeksiyon sonrası karın ağrısı, bulantı kusma ile kendini gösteren prodromal dönem sonrasında kanlı ishal görülür. Kanlı ishalden 5-7 gün sonra TMA ve böbrek yetmezliği ile HÜS tablosu ortaya çıkar. HÜS gelişme oranı % 6-9 olarak bildirilmiştir [30]. Bizim çalışmamızda %80'i kanlı ishal %20'si sulu ishal sonrası geliştiği gözlemlendi. HÜS'te renal tutulum hematüri ve proteinüriden HD gerektiren ABY'ye kadar geniş bir yelpazededir. Literatürde HÜS vakalarının

%50 sinde HD gerektiren ABY görülmektedir [36] . Bizim çalışmamızda ise HD gerektiren böbrek yetmezliği %100 olarak belirlendi. Bu durum çalışmamızın rektospektif olması ve acile başvuran TMA hastalarının değerlendirmesi nedeni ile ılımlı HÜS vakalarının saptanmamış olması ile ilişkilendirilebilir. Nörolojik tutulum %20 oranında görülmektedir [36]. Bizde de literatürle uyumlu olarak %20'sinde nörolojik semptom saptandı.

HÜS'lü hastalarda ilk tedavi destek tedavisi olup erişkin hastalarda plazmaferezin faydası gösterilmiş olup TDP önerilmektedir. Bizim çalışmamızda HÜS tanısı alan 5 hastamızda TDP'ye alınmış. Steroid tedavisi HÜS'de direk önerilmemesine rağmen 2 hastamızda hastalığın şiddeti göz önüne alınarak ve Kİ-HÜS ekarte edilemediği için 1 mg/kg dan steroid tedavisi verilmiş. HÜS hastalarının ortalama platelet düzelme günü 6 gün ve %80 hastada tedaviye yanıt alındığı görüldü.

2011 yılında Kuzey Almanya'da yaşanan büyük salgın sonucu toplam 4000 kişi etkilenmiş, 800'inde HÜS gelişmiş ve 43 ölüm bildirilmiştir. Bu salgından sorumlu olan serotip E.coli O104: H4 olmuştur. Genellikle genç ve orta yaşlı bayanlarda görülmüş. HD gerektiren böbrek yetmezliği %20, mortalite %6 olarak bildirilmiştir [31]. Bizim çalışmamızda HD gerektiren böbrek yetmezliği %100, mortalite %20 olarak saptandı. Mortalitenin fazla görünmesinin nedeni ise hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

George ve arkadaşlarının HÜS'deki uzun dönem sonuçları hakkındaki önceki gözlemlerinde 3000'den fazla hastanın 4 yıllık sonuçlarının meta-analizinde çocuklarda % 12 mortalite veya son dönem böbrek yetmezliği saptanmış [69]. Bizim HÜS'lü hastalarımızın %20'sinde uzun süreli takip olması nedeni ile son dönem böbrek yetmezliği değerlendirilememiş olup, tedavi öncesi GFR ortalaması 18 iken, tedavi sonu 58 olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda 47 hastadan 5'i Kİ-HÜS olarak kabul edildi. Kİ-HÜS'de prognoz HÜS'e göre daha kötüdür ve %25'e kadar çıkan mortalite oranları bildirilmiştir. Olguların %50 ye yakınında KBY'ye gidiş söz konusudur [31]. Kılavuzlar TTP'de olduğu gibi 24 saat içinde 1-2 plazma hacimli günlük TPD'ye başlanmasını veya 20-30 mL/ kg'dan plazma infüzyonu verilmesini önermektedir.

Plazmaferez ile amaç eksik proteinleri replase etmek ve kompleman faktör H'a karşı gelişen antikorları yok etmektir.

Hemolizin devam etmesi ya da 3-5 günlük plazmaferez sonrası böbrek fonksiyonunda iyileşme olmaması, trombosit sayısı normale dönmüş olsa bile kontrolsüz Kİ-HÜS vakalarında kompleman C5 inhibitörü olan Eculizumab'ın Kİ-HÜS olgularında böbrek fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Eculizumab, Kİ-HÜS hastalarında hem FDA hem de EMA tarafından yaşam boyu tedavi olarak kabul edilmiştir. Güncel çalışmalarda Eculizumab 1. basamak tedavide tercih edilmeye başlanmıştır. Fakat ülkemizde ilaç temini birkaç haftayı bulması nedeni ile güncel yaklaşım birinci basamak plazmaferez tedavisi, yanıtsız hastalarda Eculizimab şeklindedir. Eculizimab kullanımında ilaca devam edilmelidir, çünkü ilaç kesildiğinde relaps gelişebilir. Tedavinin ne zaman kesilmesi konusunda veriler yetersizdir. [70]

Çalışmamızda Kİ-HÜS tedavisinde ilk aşamada TPD tüm hastalara uygulanmıştır. Kontraendikasyonu olmayan %80 hastaya 1 mg/kg dan steroid tedavisi verilmiş. Yanıtsız 1 hastada Eculizimab ve pulse steroid tedavisi verilmiş. Fakat yanıt alınamadan hasta sepsisten kaybedilmiş. 1 hastada kısmi yanıt sağlanmış. Platelet değeri >50.000'e ulaşmış nörolojik bulguları gerilemiş, HD ihtiyacı kalmamış fakat 41 günlük yatış süresine rağmen tam yanıt sağlanamamış hastalara eculizumab planlanmış. Sosyal güvence nedeni ile temin edilemediği için başka merkeze sevk edilmiş. Plazmaferez ve 1 mg/kg dan steroid tedavisi alan %60 hastada tam yanıt sağlandığı, mortalitenin %20 oranında olduğu görüldü. Kİ-HÜS hastalarının ortalama platelet düzelme günleri 5. gün, hastane yatış süreleri 36 gün olarak saptandı.. Uzun süreli takipte Kİ-HÜS hastalarının sadece %20'sinin takibi bırakmadığı gözlemlendi. Geriye kalan hastaların uzun dönem takip sonuçlarına ulaşılamadığı için değerlendirilemedi.

Literatürde Kİ-HÜS ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur. Schaefer ve arkadaşları 851 Kİ-HÜS vakası bildirmiştir. Bunların %47'since kompleman mutasyonu tespit edilmiş. Kompleman Faktör H %21 düzeyinde en sık rastlanan mutasyon olarak görülmüştür. Sonrasında Membran Kofaktör Protein (MCP) %9, kompleman faktör I %6, kompleman faktör 3 %6 oranında tespit edilmiştir [47]. Bizim çalışmamızda olanaklar dahilinde kompleman mutasyon analizleri

yapılamamıştır. Bizim çalışmamıza benzer olarak bir İtalyan çalışmasında TPD tedavisi hastaların %63'ünde etkili olduğu, ancak %5'inde tamamen iyileşme görülmektedir. Ölüm veya son evre böbrek yetmezliği gelişimi % 37 olarak bildirilmektedir [71].

Çalışmamızda 47 hastanın 12 tanesi sekonder TMA olarak tanımlandı. Sekonder TMA vakalarının %33,3'ü malignite ile ilişkili TMA, %25'i YDP, %16,7 enfeksiyon ilişkili TMA, %16,7 gebelik ile ilişkili TMA ve %8,3 transplantasyona sekonder TMA olarak saptandı. Sekonder TMA'nın en sık nedeni %33,3 ile malignite ile ilişkili TMA olarak saptandı. 4 hastanın 2'si adenokarsinom, 1'i lenfoma, 1'i epitelyal karsinom olarak saptandı. Literatürde adenokarsinom, lösemi ve lenfoma'ya sekonder TMA lar bildirilmiştir. Adenokarsinom hücreleri müsin ve müsin üretme etkisine sahiptir. Müsin VWF ile etkileşime geçer ayrıca adenokarsinomlar mikrodamarlar için metastatik mikroembolilere neden olmaktadır [72, 73].

Çalışmamızda transplantasyona sekonder TMA'ların hepsi renal transplantasyon sonrası geliştiği saptandı. İki vakada enfeksiyon ilişkili düşünüldü. Hastalardan biri fusobakterium enfeksiyonu, diğeri s.pneumoniae enfeksiyonuna sekonder olarak ilişkilendirildi. Enfeksiyon ilişkili TMA patogeneğinde nötrofillerin, hücre dışı tuzakların (NET) oluşumu yoluyla iltihaplanma ve trombozda, çok önemli olduğu varsayılmaktadır [74]. Çalışmamızda 2 gebelikte de HELPP sendromu ile ilişkilendirildi. Kennedy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebeliği takiben gelişen TMA olan ve TDP ile tedavi edilen 19 kadının % 24'ü preeklampsi , %52'i HELLP sendromu, %34'ü sezaryen doğum , %29'u spontan kürtaj %11'i indüklenen kürtaj ve %21'i intrauterin fetal ölüm ile ilişkilendirilmiş [75].

Fransada yapılan bir çalışmada 564 hastanın 531'inin sekonder TMA olduğu saptanmış. 197 hasta gebelikle ilişkili TMA, 184 hasta enfeksiyon ilişkili TMA, 144 hasta ilaç ilişkili TMA, 105 hasta malignite ilişkili TMA, 96 hasta transplantasyon ilişkili TMA, 96 hasta otoimmün ilişkili TMA, 20 hasta malign hipertansiyon ilişkili TMA, 31 hasta diğer nedenlere sekonder TMA olarak sınıflandırılmaktadır. 35 HÜS hastası da enfeksiyon ilişkili olması nedeni ile ayrıca STEC-HÜS olarak sekonder TMA'ların arasına dahil edilmiş. Bu çalışmada en sık neden gebelik olarak izlenmiş, gebelik ilişkili sekonder TMA larının %85 i HELLP sendromu ile

ilişkilendirilmiş. Maligniteye sekonder TMA ların %45'i adenokarsinom, %36'sı lösemi ve lenfoma saptanmış. Romatolojik hastalıklardan en sık rastlanan nedenler lupus, katastrofik antifosfolipid antikor sendromu ve sistemik skleroz tespit edilmiş. İlaçlardan en sık kalsinörin inhibitörleri ve gempitabin görülmüş. Diğer nedenler arasında orak hücreli anemi, glikoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği ve folat eksikliğine sekonder TMA vakaları bildirilmiştir [55].

Sekonder TMA hastalarında ilk yaklaşım altta yatan hastalığın tedavisi olmakla birlikte çalışmamızda hastalara TPD uygulandı. 2 hastaya Pulse steroid tedavisi verildi. Birine şiddetli nörolojik tutulum nedeni ile diğerine ise eşlik eden Lupus Nefriti nedeni ile pulse steroid tedavisi verildi.

Ülkemizde de sekonder TMAlarla ilgili vaka bazında bildirimler olmuştur. Bektaş ve arkadaşları Bevasizuma'a sekonder TMA vakası bildirmiş. ADAMTS1-3>%10 tespit edilmiş; pulse steroid tedavisi ile yanıt alınmış [76]. Ayrıca Certolizuma'a sekonder TMA vakası bildirilmiştir [77].

TTP ve Kİ-HÜS grubunda plazmaferez sayısı anlamlı ölçüde diğerlerinden fazla görüldü. Bunun nedeni sekonder TMA hastalarının esas tedavisinin plazmaferez olmaması ve HÜS'lü hastaların plazmafereze hızlı yanıt vermesi olarak değerlendirildi.

Hastane yatış sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; HÜS'de 37 gün, Kİ – HÜS'te 36 gün, TTP'de 29 gün ve sekonder TMA'da 20 gün olarak saptandı. Tüm hastaların %74,5'inde tam yanıt sağlanmış. %2,1'i kısmi yanıt %23,4'ü tedaviye yanıtı kabul edilmiş. Tedaviye yanıt oranları da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TTP ve HÜS'te Kİ-HÜS ve sekonder TMA'dan daha yüksek izlendi. Literatürde TMA'ların hastane yatış süreleri mortalite nedenlerinin birbiri ile karşılaştırılmasına yönelik çalışmaya rastlamadık. Bu konuda TMA'ların karşılaştırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda TMA hastalarında ölüm oranı %25,5 (n:12) idi. Bayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %10 [55], Malezya'daki TMA çalışmasında ise %22 olarak belirtilmiştir [78]. Mortalite oranı TTP'ler arasında görece yüksek olmasına rağmen tüm TMA'larda literatürle benzer sonuçlandı.

Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörlerin multifaktöryel olduğu gözlemlendi. Olası mortalite nedenleri %66,7 (n:8) sepsis, %8,3 (n:1) anafilaksi, %8,3 (n:1) miyokard enfarktüsü, %8,3'ü (n:1) diyalizde hipotansiyon, %8,3 (n:1) kanama olarak belirlendi. Yapılan analizlerde kronik böbrek hastalığı olanlarda, kanama bulgusu olanlar, miyokard infarktüsü geçirilmesi, kreatinin artış gösterenlerde mortalite riski daha yüksek saptandı. İskemik komplikasyon olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski açısından anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, iskemik komplikasyon alt gruplarında MI olanlarda olmayanlara kıyasla mortalite riski daha yüksek gözlemlendi. TMA hastalarında cinsiyet ve yaş dağılımları mortalite ile ilişki göstermedi. TMA hastalarının klinik özellikleri ve 5'li pentat varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nörolojik semptom varlığı mortalite ile anlamlı ilişki göstermemekle birlikte nörolojik semptom alt grupları arasında da mortalite ile anlamlı ilişki saptanmadı. TPD sayısı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Prednol kullananlarda kullanmayanlara kıyasla mortalite riski anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, prednol kullanım süresi azaldıkça mortalite riskinin düştüğü saptandı.

Pulse steroid kullananlar ve kullanmayanlar arasında, Eculizumab kullananlar ve kullanmayanlar arasında, Rituximab kullananlar ve kullanmayanlar arasında, HD tedavisi alanlar ve almayanlar arasında mortalite riski açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Mortaliteyi etkileyen faktörlerden azalan GFR düzeyi ve tedaviye yanıt vermeme mortaliteyi ön gören bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Tedaviye yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere kıyasla mortalite riski 4,22 kat daha fazla saptandı.

Relaps, TMA atağı için yapılan TPD'nin kesilmesinden 30 günden fazla geçtikten sonra; trombosit sayısının 150.000/ μ L'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Nüks oranları çok değişkendir ve yapılan çalışmalardaki takip süreleri farklı olması nedeni ile karşılaştırılması güçtür [79]. Ancak, çalışmalar arasındaki en tutarlı bulgu, nüks insidansının şiddetli ADAMTS13 eksikliği olan hastalarda (<% 10) ADAMTS13 eksikliği doğrulanmayanlara kıyasla daha yüksek olduğudur. Ayrıca sık nüksün endotel hasarı, trombosit fonksiyon bozukluğu ve mikrovasküler trombozu arttırabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda relaps oranı

%6 olarak belirlendi. Çalışmamızda relaps sayısı az olması nedeni ile relapsı etkileyen nedenler net değerlendirilemedi.

Yapılan çalışmalar uzun dönem takipte vasküler komplikasyonlara (hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, preeklampsi, felç, bilişsel bozulma vs) duyarlı olabileceğini göstermektedir [80-83]. Ancak, bu riskin büyüklüğü açık değildir.

Uzun dönem takiple ilgili en kapsamlı çalışma 2016 yılında ‘American journal of hematology’ dergisinde yayınlanmıştır. 11 ülkeden 34 çalışmanın derlendiği metaanalizde 1982-2013 yıllarında takip edilen 1182 hastanın dahil edildiği 34 çalışma incelenmiş. 34 çalışmanın 17 tanesi TTP den oluşmuş, 15 inde ADAM TS-13 düzeylerini %12 ila %100 arasında doğrulanmış. 17 tanesinde TMA etiyolojileri belirtilmiş. Çalışmaların %68 inde nekadarının uzun süre takip edilebildiği belirtilirken neden takipten çıktıkları sadece 2 çalışmada gösterilmiş. Hepsine TDP yapılmış ama hangi oranda hangilerinde immun supresif tedavi belirtilmemiş.

Sonuçlar 16 aydan 13 yıla kadar ki zamanda hipertansiyon, böbrek hastalığı, preeklampsi, nörolojik durumlar, bilişsel işlev, psikiyatrik durumlar vesağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve ortalama bir takip süresinde değerlendirilmiş [79]. Yeni başlayan hipertansiyon dört çalışmada bildirilmiş ve hastaların % 2-45'i arasında gözlenmiş [81, 83-85]. Dört çalışmada, hastaların %1 ila 21'inde hafif orta şiddette böbrek yetmezliği bildirilmiş, ancak sınıflandırma için kullanılan glomerüler filtrasyon hızını belirlememiş. Üç çalışmada kronik diyaliz bağımlılığı% 3–18 oranında belirtilmiş [84-86]. Üç çalışmada inme, nöbet ve ağır bilişsel bozulma dahil olmak üzere nörolojik durumlar nüfusun% 10-32'sinde bildirilmiştir [83, 84, 87]. Hastaların 23 aylık takibinde manyetik rezonans görüntüleme ile tarandığında hafif küçük damar iskemik değişiklikleri % 30'unda mevcut ve ortalama damar takibinde hastaların % 9'unda büyük damar enfarktüsü ve mikrovasküler değişiklikler mevcutmuş. Bu değişikliklerin % 33'ü şiddetli ADAMTS13 eksikliği (<%10) hastalarda meydana geldiği görülmüş [82]. Bir çalışmada hastaların %53 ünde 156 ay takipte depresyon geliştiği gözlenmiş [86].

Bizim çalışmamızda ise bir yılın sonunda tüm TMA hastalarının 22 tanesinde (%46.8) remisyonda olduğu görüldü. 13 hasta (%27.6) ex, 12 hastanın (%25,6) ise takibi yoktu. Takibe gelen hastaların %68 i TTP hastasıydı. Nüks 47 hastanın 3 ünde (%6) gözlemlendi. Relaps olan 3 hastadan 2 si birinci basamak tedavi alan TTP hastalarıydı. 1'i 3 ayda diğerinde 3. yılda relaps gözlemlendi. Diğer relaps ise malignite ilişkili TMA idi. 3. ay relapsı sonrası ex oldu.

TMA hastalarında ABY gelişenlerde tedavi sonrası ortalanca GFR düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı. Takipteki 22 hastanın 1'inde evre 3 KBH kaydedildi. Uzun vadede HD ihtiyacı olan hasta olmadı. Çalışmamız retrospektif olması nedeni ile yeni başlangıçlı HT, nörolojik sekeller, depresyon ve yaşam kalitesi net değerlendirilemedi.

TTP tanılı 25 hastadan ölüm ve takibe gelmeyenleri çıkardığımızda 15 hasta uzun dönem takip edilebildi. Hastaların 3. ay, 6.ay ve 1. yıl laboratuvar değerleri kaydedildi. 1. yılın sonunda TTP hastalarının %16 sının takipten çıktığı, %24 ünün ex olduğu %60 nın remisyonda olduğu görüldü. TTP grubunda tedavi sonrası ortalanca platelet düzeyi tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı, tedavi sonrası 3.ay, 6.ay ve 12.ay izlemlerinde ortalanca platelet, GFR, LDH düzeyleri tedavi sonrası ilk izleme kıyasla anlamlı farklılık göstermedi.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları tek merkezde retrospektif olarak yapılmış olması ve hasta sayılarının genellemeler için yetersiz olmasıdır. Diğer bir kısıtlılığımız, ADAMTS-13 aktivitesi ve inhibitör ölçümleri, enfeksiyon etkenlerinin seroloji veya toksin çalışmaları, kompleman mutasyon analizleri gibi ileri incelemeler yeterli düzeyde yapılamamıştır. Yapılan tetkiklerden bazılarında retrospektif çalışma olması nedeni ile ulaşılamamıştır. Bir diğeri ise uzun dönem takip edilen hasta sayısı az olup takip süreleri kısa süre alınmıştır. Hastaların uzun dönem komorbiditeleri değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Trombotik mikroanjiopati tanısı koyduğumuz hastalarda, retrospektif olarak, TMA etiyolojisi, prezentasyon, klinik sonlanım ve uzun dönem takip sonuçlarını inceledik. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları özetleyecek olursak:

- 1) Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak çalışma popülasyonunun çoğunluğu kadınlardan oluşmakta, yaş aralığı 21-78 yıl olup ortalama yaş 45 ti.
- 2) Çalışmamızda TMA hastalarının hastaneye başvuru şikayetlerinin TTP, HÜS, Kİ-HÜS ve sekonder TMA gruplarında bulantı, kusma, karın ağrısı; HÜS’de ise ishal olduğu saptandı.
- 3) Çalışmamızda TTP, HÜS ve Kİ-HÜS hastalarının %60’ında eşlik eden hastalık saptanmadı. En sık eşlik eden hastalığın TTP, HÜS grubunda Hipertansiyon olduğu saptandı.
- 4) Bizim çalışmamızda da 25 TTP hastasının 21’inde (%84) nörolojik semptom, 16’sında (%64) ABY, 12’sinde ateş (%48) saptandı. Klasik pentat 6 hastada (%24) saptandı.
- 5) Bizim çalışmamızda HD gerektiren ABY, TTP hastalarında literatürle benzer iken (%16), HÜS ve Kİ-HÜS hastalarında %100 oranında literatürden yüksek saptandı.
- 6) TTP hastalarının %60’ında tetikleyici faktör olup, bunun %36’sında son iki hafta içinde geçirilmiş ÜSYE, %20’sinde ise NSAII kullanımı, %4’ünde alkol kullanımı saptandı.
- 7) TTP hastalarında kanama bulguları daha çok peteşi, purpura ekimoz iken, organize hematoma oranı HÜS ve sekonder TMA gruplarında diğer tanı gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı.
- 8) Sekonder TMA’larda diğerlerine kıyasla iskemik komplikasyondan çok kanama komplikasyonu ön planda izlendi. Sekonder TMA’larda iskemik komplikasyonların oranı %16 iken, kanama komplikasyonu hastaların %41’inde görüldü.

- 9) Tüm popülasyonun %51,7'si MRG'de iskemi bulguları saptandı ve bu hastaların %73,3'ü TTP, %6,7'si HÜS, %13,3'ü Kİ-HÜS ve %6,7'si sekonder TMA idi.
- 10) TTP hastalarının %72'sinde birinci basamak tedaviye yanıt alındı. %16'sı yanıt alınamadan ex oldu. %12'sine refrakter hastalık kabule dilerek pulse steroid ve Rituximab tedavisi verildi. Tedavi sonunda %84'ünde tam yanıt elde edildi. Yanıt alınan 2 hastada sepsise bağlı ex nedeni ile klinik remisyon sağlanma oranı ise %76 saptandı.
- 11) Bizim çalışmamızda TTP grubunda mortalite oranı %24 saptandı.
- 12) HÜS hastalarının ortalama platelet düzelme günü 6 gün ve %80 hastada tedaviye yanıt alındığı görüldü.
- 13) Kİ-HÜS Plazmaferez ve 1 mg/kg dan steroid tedavisi ile %60 hastada tam yanıt sağlandığı, %20 kısmi yanıt alındığı, mortalitenin %20 oranında olduğu görüldü.
- 14) Sekonder TMA'nın en sık nedeni %33,3 ile malignite ile ilişkili TMA olarak saptandı. 4 hastanın 2 si adenokarsinom, 1 i lenfoma, 1 i epitelyal karsinom olarak saptandı.
- 15) TTP ve Kİ-HÜS grubunda plazmaferez sayısı anlamlı ölçüde diğerlerinden fazla görüldü.
- 16) Yatış sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; HÜS'de 37 gün, Kİ-HÜS'de 36 gün, TTP'de 29 gün ve sekonder TMA'da 20 gün olarak saptandı. Tüm hastaların %74,5'inde tam yanıt sağlanmış. %2,1' kısmi yanıt %23,4'ü tedaviye yanıtsız kabul edildi.
- 17) Çalışmamızda TMA hastalarında ölüm oranı %25,5 saptandı.
- 18) Mortaliteyi etkileyen faktörler %66,7 (n:8) sepsis, %8,3 (n:1) anafoksi, %8,3 (n:1) miyokard enfarktüsü, %8,3'ü (n:1) diyalizde hipotansiyon, %8,3 (n:1) kanama olarak belirlendi.
- 19) Yapılan analizlerde kronik böbrek hastalığı olanlarda, kanama bulgusu olanlar, miyokard infarktüsü geçirilmesi, kreatinin artış gösterenlerde mortalite riski daha yüksek saptandı.

- 20) Nörolojik semptom varlığı mortalite ile anlamlı ilişki göstermemekle birlikte nörolojik semptom alt grupları arasında da mortalite ile anlamlı ilişki saptanmadı.
- 21) Plazmaferez sayısı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Prednol kullananlarda kullanmayanlara kıyasla mortalite riski anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, prednol kullanım süresi azaldıkça mortalite riskinin düştüğü saptandı.
- 22) Çalışmamızda relaps oranı %6 olarak belirlendi. Çalışmamızda relaps sayısı az olması nedeni ile relapsı etkileyen nedenler net değerlendirilemedi.
- 23) Çalışmamızda bir yılın sonunda tüm TMA hastalarının 22 tanesinin (%46.8) remisyonda olduğu görüldü. 13 hasta (%27.6) ex , 12 hastanın (%25,6) ise takibi yoktu.
- 24) Takipteki 22 hastanın 1'inde evre 3 KBY kaydedildi. Uzun vadede HD ihtiyacı olan hasta olmadı. Çalışmamız rektospektif olması nedeni ile yeni başlangıçlı HT, nörolojik sekeller, depresyon ve yaşam kalitesi net değerlendirilemedi.

TMA'lar nadir görülen hastalıklar olmalarına rağmen, son yıllarda bu hastalıkların klinik ve laboratuvar tanısı, altta yatan genetik anomalilerin varlığında hastalığa yol açan genetik mutasyonun saptanması, sınıflandırılması ve tedavilerin buna göre şekillendirilmesi ile tedavi başarısının yükseltilmesi sağlanabilmektedir. TMA'ların karşılaştırılması risk faktörlerinin ve tedavinin daha detaylı incelenmesi, mortalite nedenlerinin belirlenmesi ve uzun dönemde oluşabilecek komorbiditelerin değerlendirilmesi için daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak yeni rektospektif ve prospektif çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Metjian, A., et al., *The thrombotic microangiopathy Registry of North America: A United States multi-institutional TMA network*. J Clin Apher, 2016. **31**(5): p. 448-53.
2. Byrnes, J.J. and M. Khurana, *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma*. N Engl J Med, 1977. **297**(25): p. 1386-9.
3. Matsumoto, M., et al., *Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan*. Int J Hematol, 2017. **106**(1): p. 3-15.
4. Terrell, D.R., et al., *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**(7): p. 1432-6.
5. Williams, L.A., et al., *Pathology Consultation on the Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies (TMAs)*. Am J Clin Pathol, 2016. **145**(2): p. 158-65.
6. Tsai, H.M., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update*. Hematol Oncol Clin North Am, 2013. **27**(3): p. 565-84.
7. George, J.N. and C.M. Nester, *Syndromes of thrombotic microangiopathy*. N Engl J Med, 2014. **371**(7): p. 654-66.
8. O'Brien, A.O., et al., *Escherichia coli O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a Shigella dysenteriae 1 (SHIGA) like cytotoxin*. Lancet, 1983. **1**(8326 Pt 1): p. 702.
9. Scully, M., et al., *Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies*. J Thromb Haemost, 2017. **15**(2): p. 312-322.
10. Furlan, M., et al., *von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 1998. **339**(22): p. 1578-84.
11. Fox, L.C., et al., *Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand*. Intern Med J, 2018. **48**(6): p. 624-636.
12. Brain, M.C., J.V. Dacie, and D.O. Hourihane, *Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis*. Br J Haematol, 1962. **8**: p. 358-74.
13. Zini, G., et al., *ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes*. Int J Lab Hematol, 2012. **34**(2): p. 107-16.
14. Franchini, M., *Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(11): p. 1679-88.
15. Tsai, H.M., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency*. Hematol Oncol Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 609-32, v.
16. Moake, J.L., et al., *Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 1982. **307**(23): p. 1432-5.

17. Jaffe, E.A., L.W. Hoyer, and R.L. Nachman, *Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1974. **71**(5): p. 1906-9.
18. Scully, M., et al., *Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(2): p. 257-62.
19. Furlan, M., et al., *Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 1997. **89**(9): p. 3097-103.
20. Rock, G.A., 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**(6): p. 393-7.
21. Matsumoto, M., *New developments in treatment modalities of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Rinsho Ketsueki, 2017. **58**(10): p. 2081-2086.
22. Pereira, A., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange*. Ann Hematol, 1995. **70**(6): p. 319-23.
23. Scully, M., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies*. Br J Haematol, 2012. **158**(3): p. 323-35.
24. Rojnuckarin, P., et al., *The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(5): p. 1148-50.
25. Miyakawa, Y., et al., *Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy*. Int J Hematol, 2016. **104**(2): p. 228-35.
26. Froissart, A., et al., *Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center*. Crit Care Med, 2012. **40**(1): p. 104-11.
27. Kappers-Klunne, M.C., et al., *Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2005. **130**(5): p. 768-76.
28. Kawano, N., et al., *Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011*. Intern Med, 2013. **52**(17): p. 1883-91.
29. Noris, M. and G. Remuzzi, *Hemolytic uremic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(4): p. 1035-50.
30. Boyce, T.G., D.L. Swerdlow, and P.M. Griffin, *Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 1995. **333**(6): p. 364-8.
31. Ruggenti, P. and G. Remuzzi, *A German outbreak of haemolytic uraemic syndrome*. Lancet, 2011. **378**(9796): p. 1057-8.
32. Freedman, S.B., et al., *Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2016. **62**(10): p. 1251-1258.
33. Del Beccaro, M.A., et al., *Outbreak of Escherichia coli O157:H7 hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome: effect on use of a pediatric emergency department*. Ann Emerg Med, 1995. **26**(5): p. 598-603.
34. Piercefield, E.W., et al., *Hemolytic Uremic Syndrome After an Escherichia coli O111 Outbreak*. Arch Intern Med, 2010. **170**(18): p. 1656-63.

35. Karmali, M.A., et al., *Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools*. Lancet, 1983. **1**(8325): p. 619-20.
36. Nathanson, S., et al., *Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(7): p. 1218-28.
37. von Baeyer, H., *Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies*. Ther Apher, 2002. **6**(4): p. 320-8.
38. Grisaru, S., et al., *Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin-Producing Escherichia coli: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Pediatr, 2017. **171**(1): p. 68-76.
39. Kaplan, B.S., P.D. Thomson, and J.P. de Chadarevian, *The hemolytic uremic syndrome*. Pediatr Clin North Am, 1976. **23**(4): p. 761-77.
40. Balestracci, A., et al., *Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2013. **28**(6): p. 919-25.
41. Powell, H.R., et al., *Plasma renin activity in acute poststreptococcal glomerulonephritis and the haemolytic-uraemic syndrome*. Arch Dis Child, 1974. **49**(10): p. 802-7.
42. Colic, E., et al., *Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study*. Lancet, 2011. **378**(9796): p. 1089-93.
43. Rosales, A., et al., *Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(10): p. 1413-21.
44. Thurman, J.M., et al., *Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(12): p. 1920-4.
45. Loirat, C., et al., *[Treatment of childhood hemolytic-uremic syndrome with urokinase. Cooperative controlled trial]*. Arch Fr Pediatr, 1984. **41**(1): p. 15-9.
46. Vieira-Martins, P., et al., *Defining the genetics of thrombotic microangiopathies*. Transfus Apher Sci, 2016. **54**(2): p. 212-9.
47. Schaefer, F., et al., *Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome*. Kidney Int, 2018. **94**(2): p. 408-418.
48. Kaplan, B.S., et al., *Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome*. Intractable Rare Dis Res, 2014. **3**(2): p. 34-45.
49. Verhave, J.C., J.F. Wetzels, and N.C. van de Kar, *Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29 Suppl 4**: p. iv131-41.
50. Bresin, E., et al., *Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(3): p. 475-86.
51. Sellier-Leclerc, A.L., et al., *Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(8): p. 2392-400.

52. Jodele, S., et al., *Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(4): p. 518-25.
53. Spinale, J.M., et al., *Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome*. Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(2): p. 203-8.
54. Sharma, A.P., et al., *Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(12): p. 2097-103.
55. Bayer, G., et al., *Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies*. Clin J Am Soc Nephrol, 2019. **14**(4): p. 557-566.
56. George, J.N., *How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010*. Blood, 2010. **116**(20): p. 4060-9.
57. Tardy, B., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: MR findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 1993. **14**(2): p. 489-90.
58. D'Aprile, P., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: MR demonstration of reversible brain abnormalities*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(1): p. 19-20.
59. Gruber, O., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: MRI demonstration of persistent small cerebral infarcts after clinical recovery*. Neuroradiology, 2000. **42**(8): p. 616-8.
60. Fujimura, Y., et al., *Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan*. J Thromb Haemost, 2011. **9 Suppl 1**: p. 283-301.
61. Balduini, C.L., et al., *High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study*. Ann Hematol, 2010. **89**(6): p. 591-6.
62. Gurkan, E., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single-center experience of 29 cases*. Clin Lab Haematol, 2005. **27**(2): p. 121-5.
63. Nguyen, L., et al., *Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006*. Transfusion, 2008. **48**(2): p. 349-57.
64. Caramazza, D., et al., *Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura--haemolytic uraemic syndrome*. Blood Transfus, 2010. **8**(3): p. 203-10.
65. Scully, M., 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): p. 451-61.
66. Coppo, P. and M. French Reference Center for Thrombotic, *Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms*. Transfus Apher Sci, 2017. **56**(1): p. 52-56.
67. Bobbio-Pallavicini, E., et al., *Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP*. Eur J Haematol, 1994. **52**(4): p. 222-6.
68. Altuntas, F., et al., *Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study*. Transfus Apher Sci, 2007. **36**(1): p. 57-67.
69. Garg, A.X., et al., *Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression*. JAMA, 2003. **290**(10): p. 1360-70.

70. Yenerel, M.N., *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Differential Diagnosis from TTP/HUS and Management*. Turk J Haematol, 2014. **31**(3): p. 216-25.
71. Noris, M., et al., *Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(10): p. 1844-59.
72. Coppo, P. and A. Veyradier, *Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2009. **9**(1): p. 36-50.
73. Francis, K.K., et al., *Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases*. Oncologist, 2007. **12**(1): p. 11-9.
74. Matevosyan, K. and R. Sarode, *Thrombosis, Microangiopathies, and Inflammation*. Semin Thromb Hemost, 2015. **41**(6): p. 556-62.
75. Kennedy, A.S., et al., *Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura*. Transfusion, 2009. **49**(6): p. 1092-101.
76. Bektas, M., et al., *A severe case of bevacizumab-induced thrombotic microangiopathy*. J Oncol Pharm Pract, 2018: p. 1078155218800371.
77. Baysal, M., et al., *Drug Induced Thrombotic Microangiopathy with Certolizumab Pegol*. Balkan Med J, 2018. **35**(5): p. 398-399.
78. Yap, Y.Y., et al., *Clinical characteristics and outcomes of thrombotic microangiopathy in Malaysia*. Blood Res, 2018. **53**(2): p. 130-137.
79. Thejeel, B., et al., *Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review*. Am J Hematol, 2016. **91**(6): p. 623-30.
80. Tsai, H.M., *The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Minerva Med, 2007. **98**(6): p. 731-47.
81. Viswanathan, S., et al., *Long-term, sub-clinical cardiac and renal complications in patients with multiple relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2010. **149**(4): p. 623-5.
82. Cataland, S.R., et al., *Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura*. Am J Hematol, 2011. **86**(1): p. 87-9.
83. Deford, C.C., et al., *Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2013. **122**(12): p. 2023-9; quiz 2142.
84. Breckenridge, R.L., Jr., et al., *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange, antiplatelet agents, corticosteroid, and plasma infusion: Mayo Clinic experience*. J Clin Apher, 1982. **1**(1): p. 6-13.
85. Hayward, C.P., et al., *Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome*. Arch Intern Med, 1994. **154**(9): p. 982-7.
86. Falter, T., K.J. Alber, and I. Scharrer, *Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes*. Hamostaseologie, 2013. **33**(2): p. 113-20.
87. Hayden, J.A., P. Cote, and C. Bombardier, *Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews*. Ann Intern Med, 2006. **144**(6): p. 427-37.