

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Trombotik Mikroanjiopatilerde Mortalite Belirteçlerinin Retrospektif
İncelenmesi**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fırat Çağlar Çelik

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Devrim Bozkurt

İZMİR-2019

TEŞEKKÜRLER

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde önemli kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi boyunca bana emek veren, bilgi, deneyim ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fehmi Akçiçek olmak üzere her biri çok değerli olan tüm Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma; tez çalışmamda ve asistanlık eğitimimde bilgi birikim ve görüşleriyle beni yönlendiren ve her daim yanımda olan tez danışman hocam Doç. Dr. Devrim Bozkurt'a; eğitimim süresince deneyimleriyle bana yardımcı olan Uzm. Dr. Miray Bozgöl'e; asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım saygıdeğer tüm asistan arkadaşlarıma; eğitimim süresince birlikte çalıştığımız yardımlarını eksik etmeyen tüm hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde yanımda olan aileme ve son olarak; sevgili hayat arkadaşım Tuğçe' ye...

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fırat Çağlar Çelik

ÖZET

GİRİŞ

Trombotik mikroanjiopatiler (TMA), nadir görülen ancak hayatı tehdit eden, mikrodolaşımda değişik patolojiler ile oluşan trombüsler nedeniyle gelişen hemolitik anemi, trombositopeni ve organ iskemi bulgularıyla seyreden, komplike bir hastalık grubunu oluşturur (1). TMA’da mikrotrombüsler trombosit agregatlarından meydana gelir, koagülasyon sistemi intaktır (2). Klinik pratikte coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni, periferik yaymada şistosit olması, indirekt bilirubin yüksekliği ve haptoglobulin düşüklüğü ile karakterizedir (3). TMA, primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer grupta; TTP, HÜS, metabolizma ilişkili, koagülasyon ilişkili ve ilaç ilişkili TMA’lar yer alırken; sekonder grupta ise gebelik, otoimmün hastalıklar, malignite, kemik iliği transplantasyonu yer almaktadır (3).

Bu çalışmada dahiliye yoğun bakımımıza TMA tanısı ile yatan hastaların demografik verilerini, TMA etyolojik sınıflandırmayı yapmayı ve hastalara uygulanan tedaviler ile laboratuvar parametreler ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL METOD

Bu çalışma; Ocak 2010- Aralık 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı yoğun bakım birimine TMA tanısı ile yatırılan hastaların (n=35) dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı. Çalışmaya; 18 yaş ve üstü, TMA tanılı hastalar alındı. TMA tanısı koymak için gerekli ön koşul olarak tam kan sayımında trombositopeni anemi ve periferik yaymada fragmente eritrositlerin, şistosit, görülmesi esas alındı. Tedavi başlangıcında tüm hastaların ADAMTS 13 aktivitelerinin saptanması için örnek gönderildi ve TTP tanısı test sonucuna göre belirlendi. Hastaların adı, soyadı, protokol numaraları, cinsiyeti, tanı anındaki yaşları, TMA etyolojisi, tanı anındaki, eşlik eden santral sinir sistemi, renal ya da kardiyak semptom varlığı, hemodiyaliz ihtiyacı, laboratuvar verileri ve yatış süreleri her bir hasta için hazırlanan olgu formuna kaydedildi. Akut böbrek hasarlanması, AKI varlığı (NKF-KDOQI, Ulusal Böbrek Birliği) tanı kriterlerine göre belirlendi. Hastaların başvuru anında ve sonlanım (ölüm veya taburculuk) anındaki laboratuvar değerleri kaydedildi.

BULGULAR

TMA etyolojik sınıflandırmasında kliniğimizde en sık TTP ve sekonder sebepler saptanırken en az oranda da atipik HÜS’e rastlandı. Tüm hasta grubunda mortalitemiz %20 iken TTP grubunda %7,1, sekonder grupta %42,6 ve aHÜS grubunda %0 olarak saptandı. Sağ kalan grup ile ölen grup arasında, başlangıç ve sonlanım esnasında bakılan laboratuvar değerlerinin değişimi (Δ), incelendiğinde; serum kreatinin, hemoglobin, trombosit, LDH ve NTproBNP değerlerinde, istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

TARTIŞMA

TMA; klinik pratikte, çoğunlukla yakalanamayan durumların başında gelir. Erken ve etkin, plazmaferez ve/veya anti-kompleman tedavi, direkt hasta sağ kalımı ile ilişkilidir. TTP ve aHÜS grubundaki mortalitemizin düşüklüğünün nedeninin, TPD tedavisinin, hızlı ve etkin başlanması olduğunu düşünüyoruz. Ölen ve sağ kalan gruplar arasında bakılan Δ kreatinin, hemoglobin, trombosit, LDH ve NTproBNP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı saptadık ve bu parametrelerin TMA tedavi takibi sırasında prognoz belirleyicisi olarak takip edilmesinin doğru olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, hasta sayısı azlığı ve klinik izlemde tanı konulamadan ölen hastaların birçoğunun, doğru tanı alamamış olmasından dolayı, hastalığın gerçek prevalansından çok uzakta olduğumuzu düşünüyoruz. Giderek artan tanıli hasta ve izleminin, gelecekte çok daha fazla parametreyi daha iyi ve etkin gösterebileceğini düşünmekteyiz.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

TMA : Trombotik Mikroanjiopati
MAHA : Mikroanjiopatik hemolitik anemi
TTP : Trombotik trombositopenik purpura
HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom
AHÜS : Atipik Hemolitik Üremik Sendrom
TPD : Terapötik plazma değişimi
STEC-HÜS : Shiga toksini aracılı hemolitik üremik sendrom
SLE : Sistemik lupus eritematozus
DİK : Dissemine intravasküler koagülopati
CMV : Sitomegalovirus
SSc : Sistemik skleroz
AFS : Antifosfolipit sendromu
vWF : von Willebrand Faktör
WBC : Lökosit
PT : Protrombin zamanı
aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ADAMTS13 : A Disintegrin and Metalloprotease with a Thrombospondin type 1 motif, member 13
ABY : Akut böbrek yetmezliği
CFH : Kompleman faktörü H
TM : Trombomodulin
CFI : Kompleman faktörü I
CFB : Kompleman faktör B
MAC : Membran atak kompleks
DITMA : İlaç kaynaklı TMA
VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü
MMACHC : Metilmalonik asidüri ve homosistein C
LDH : Laktat dehidrojenaz
MMA : Metilmalonik asit
vWF-CP : von Willebrand factor-cleaving protease
GİS : Gastrointestinal sistem
GÜS : Genitoüriner sistem
RES : Retikulo-endotelial-sistem
TB : Total bilirubin
İ.BİL : İndirekt bilirubin
AST : Aspartat aminotransferaz
ALT : Alanin aminotransferaz
SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği
TDP : Taze donmuş plazma
BUN : Kan üre nitrojen

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo.1. TMA patofizyolojik sınıflama

Tablo 2. TMA şüphenilen durumda yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

Tablo 3. TTP sınıflaması

Tablo 4. TTP de klinik bulgular ve semptomlar

Tablo 5. Trombotik Mikroanjiopati etyolojik dağılım

Tablo 6. Mortalite-TMA etyoloji dağılımı

Tablo 7. Organ tutulumu-TMA dağılımı

Tablo 8. Hastaların izlem periyodu başlangıç laboratuvar değerleri

Tablo 9. Hastaların izlem periyodu sonu laboratuvar değerleri

Tablo 10. Tedavi öncesi-sonrası laboratuvar sonuçları karşılaştırması

Tablo 11. Laboratuvar değerlerinin zamansal değişiminin korelasyon analizi

Tablo 12. AKI-mortalite ilişkisi

Tablo 13. Böbrek yetmezliği olan grupta (n=18) laboratuvar değerlerinin zamansal değişiminin korelasyon analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. TMA ayırıcı tanı algoritması

Şekil 2. TMA tedavi algoritması

Şekil 3. vWF ve ADAMTS 13 bozulmuş fonksiyonları ile oluşan mikrotrombüsler

Şekil 4. TTP tedavi ve takip algoritması



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	2
ÖZET	3
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	5
TABLolar LİSESİ	6
ŞEKİLLER LİSTESİ	7
İÇİNDEKİLER.....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ	10
2.1.1 TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA	16
2.1.2 HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM.....	22
2.1.2.1 KOMPLEMAN ARACILI HÜS.....	22
2.1.3 İLAÇ KAYNAKLI TMA.....	24
2.1.4.METABOLİZMA ARACILI TMA.....	24
2.1.5. KOAGÜLASYON KAYNAKLI.....	24
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR.....	36

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Trombotik mikroangiopatiler (TMA), nadir görülen ancak hayatı tehdit eden, mikrodolaşımda değişik patolojiler ile oluşan trombüsler nedeniyle gelişen hemolitik anemi, trombositopeni ve organ iskemi bulgularıyla seyreden, komplike bir hastalık grubunu oluşturur (1). TMA’da mikrotrombüsler trombosit agregatlarından meydana gelir, koagülasyon sistemi intakttır (2). Klinik pratikte coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni, periferik yaymada şistosit olması,indirekt bilirubin yüksekliği ve haptoglobulin düşüklüğü ile karakterizedir (3). TMA, primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer grupta; TTP, HÜS, metabolizma ilişkili,koagülasyon ilişkili ve ilaç ilişkili TMA lar yer alırken; sekonder grupta ise gebelik, otoimmün hastalıklar, malignite, kemik iliği transplantasyonu yer almaktadır (3).

Bu çalışmada dahiliye yoğun bakımımıza TMA tanısı ile yatan hastaların demografik verilerini, TMA etyolojik sınıflandırmayı yapmayı ve hastalara uygulanan tedaviler ile laboratuvar parametreler ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ

MAHA, kapiller ve arteriol sistem içinde mikrotrombüsteği trombosit-fibrin ağı içinden geçen eritrositlerin yıkımı, yani immün olmayan hemoliz (Coombs-negatif hemoliz) ile karakterize bir grup hastalıktır (4). TMA ise MAHA, trombositopeni ve mikrotrombüslerin çeşitli dokularda yol açtığı iskemik doku hasarı ile karakterizedir. Tüm MAHA'lara bir TMA neden değildir, ancak neredeyse tüm TMA' lar MAHA ile birliktedir. TMA hematolojik bir acildir (3). TMA, doku biyopsisi ile yapılan patolojik bir tanı olsada; uygun klinik ve laboratuvar bulgularla tanı konmaktadır. Periferik yaymada fragmente eritrosit yani şistosit varlığı, mekanik hemolize bağlı laboratuvar bulguları (non-immün hemolitik anemi, laktat dehidrojenaz artışı, indirek bilirubin artışı, haptoglobulin azalması ve retikülositoz) ve rutin koagülasyon parametrelerinin normal olması TMA tanısını kuvvetle destekler (4). TMA lar patofizyolojik olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir (5).

Primer TMA	Sekonder TMA
Trombotik trombositopenik purpura	Malign hipertansiyon
Kompleman ilişkili TMA(atipik HUS)	Gebelik ilişkili; eklempsi, pre-eklempsi, HELLP sendromu
Shiga toksin ilişkili hemolitik uremik sendrom (ST-HUS)	Sistemik maligniteler
İlaç ilişkili TMA	Sistemik enfeksiyonlar
Koagülasyon ilişkili TMA	Otoimmün hastalıklar
Metabolizma ilişkili TMA	Solid organ transplantasyonu
	Kemik iliği transplantasyonu
	Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

Tablo 1: TMA patofizyolojik sınıflama

Primer TMA nedenleri; TTP, HÜS, koagülasyon düzenleyicilerin mutasyonları (DGKE,trombomodulin), ilaçların tetiklediği ve B12 metabolizması mutasyona (MMACHC) olup spontan olarak ortaya çıkarlar (3)

Sekonder TMA nedenleri olarak otoimmün hastalıklar, gebelik (HELLP sendromu), malignite, kemik iliği transplantasyonu, sistemik enfeksiyonlar tetiklediği TMA sayılabilir. Tedavisi de altta yatan nedeni düzeltmeye yönelik olmalıdır (6). Sekonder TMA sebeplerinden enfeksiyonlar; bakteriyel endokardit, HIV, Sitomegalovirus (CMV), Riketsiyoz, sıtma, babesia gibi bazı paraziter hastalıklar ve sistemik aspergilloz MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (7). Herhangi bir solid organ ya da hematolojik malignite MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (8).Sistemik romatizma hastalıklardan; SLE, sistemik skleroz (SSc, skleroderma) ve antifosfolipid sendromu (AFS) hem immün hem de immün olmayan mekanizmalarla trombositopeniye ve MAHA tablosu oluşturabilir (9). Ayrıca SLE de kalıtsal veya kazanılmış TTP yi tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Malign hipertansiyonda MAHA ve trombositopeni ile seyredebilir. Böbreklerde TMA'nın karakteristik patolojik özelliklerine izlenir. Bu hastalarda kan basıncının kontrolü ile TMA tablosu da geriler. Otolog veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli olan hastalar, kemik iliği ablasyon rejimi (maruz kalınan radyasyon, yüksek doz kemoterapi) veya immunsupresif ilaçlar MAHA ve trombositopeniye neden olabilir (10). Organ nakli sonrası yine tedavide kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve transplante böbreklerin akut reddi MAHA ve trombositopeniye nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebelik ile ilişkili TMA ağır preeklampsi ve HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve düşük trombosit değeri) ile birlikte görülmekte olup gebelikte ve postpartum dönemde ortaya çıkar. MAHA ve trombositopeni ile karakterizedir (11). Yine TMA ayırıcı tanısında DİK tablosu akılda tutulmalıdır. Ayrıca B12 vitamini eksikliği ve diğer hematolojik bozukluklar trombositopeni ve inefektif eritropoezle eritrosit morfolojisinde hasar yaparak MAHA'ya neden olabilir (12).

Tanıda ilk olarak ayrıntılı bir anamnez öykü alınıp (özellikle gebelik, ilaç maruziyeti, enfeksiyonlar), detaylı fizik muayene yapılmasıdır. Daha sonra laboratuvar tetkikleriyle fragmantasyon ve trombositopeni gösterilmeli. MAHA saptanmaz ise diğer pansitopeni sebepleri düşünülmelidir. DİK ayırımı için koagülasyon tetkikleri, yine ayırıcı tanı ve tanıyı desteklemek amaçlı böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH, bilirubin, coombs testleri, kan grubu tayini, fertil kadın hasta ise gebelik testi beta-HCG bakılmalıdır (3).

Mikroanjiyopatik trombositopeni düşünölen hastada yapılması gereken tetkikler

Tam kan sayımı: Anemi ve trombositopeni için

Periferik yayma: Eritrosit morfolojisi, fragmantasyonun gösterilmesi, trombositopeni teyit için

Retikülosit: Hemoliz varlığı için

Koagölasyon testleri: DİK'den ayırım için

Biyokimya: BUN, Kreatin, Karaciğer fonksiyon testleri, LDH, Bilirübin

Kan grubu: Acil plazma temini için

D.Coombs: İmmün hemolitik anemi ayırımı için

Viral seroloji: Enfeksiyonları dışlamak için

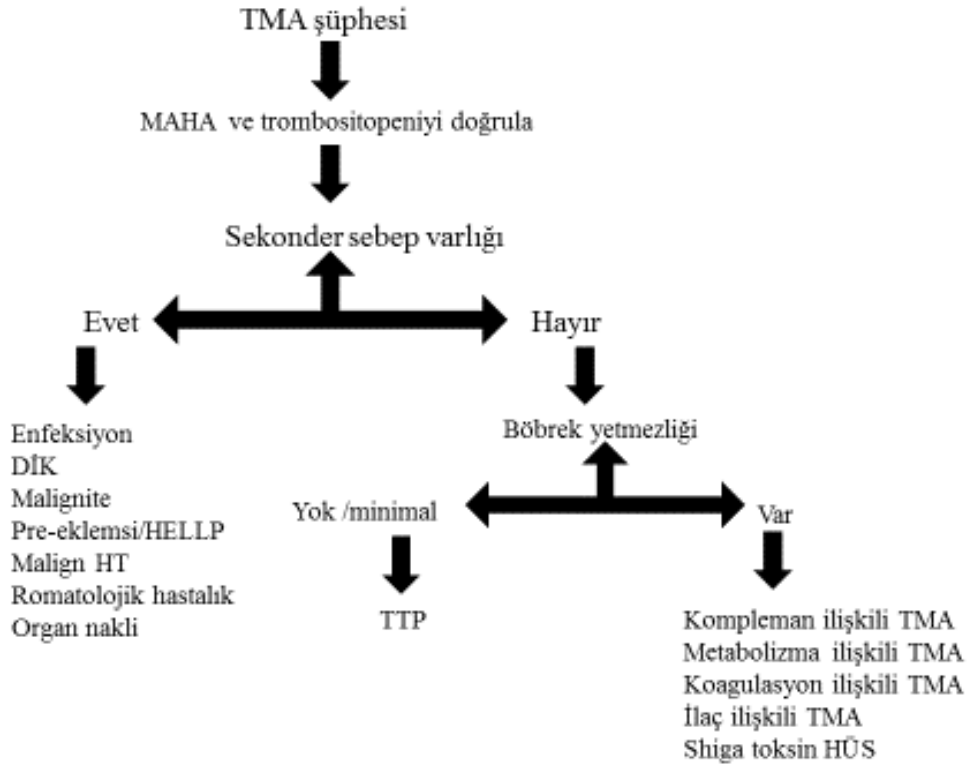
Seroloji ve kültür: Antikardiyolipin antikorlar, ANA, anti DNA otoimmün hastalıklar için, hastada diyare mevcutsa kültür ve serolojik testler, ateş mevcutsa kan, idrar, gaita kültürleri

EKG: Aritmi, kardiyak iskemi için

Gebelik testi: Gebelik dışlanması için

Tablo 2: TMA düşünölen durumda yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

TMA tanısı düşünöldükten sonra TMA ayırıcı tanısı için izlenmesi gereken basamaklar (şekil 1) de algoritma halinde belirtilmiştir. Algoritmada dikkat edilecek olursa bizi tanıya götüren en önemli özellikler neden olan bir hastalık varlığı ve böbrek hasarıdır (3).



Şekil 1: TMA ayırıcı tanı algoritması

Primer TMA düşünülen hastalarda da TTP tanısına erken ve doğru karar verip TPD tedavisini erken başlanması veya atipik HÜS' te kalıcı böbrek hasarı gelişmeden anti-kompleman tedavi başlanması mortalite ve morbiditeyi azaltılması için önemlidir (3).TMA tanısı konduktan sonra izlenmesi gereken basamaklar **şekil 2'**de gösterilmiştir

Tedavide ise öncelikle hastayı; Acil TPD ihtiyacı var mı? açısından değerlendirilmesi ve gereklilik düşünülüyor ise zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Eğer ki TPD yapılan bir merkez değil ise gecikme olacak durumlarda, plazma infüzyonu geçici bir önlem olarak etkili olabilir

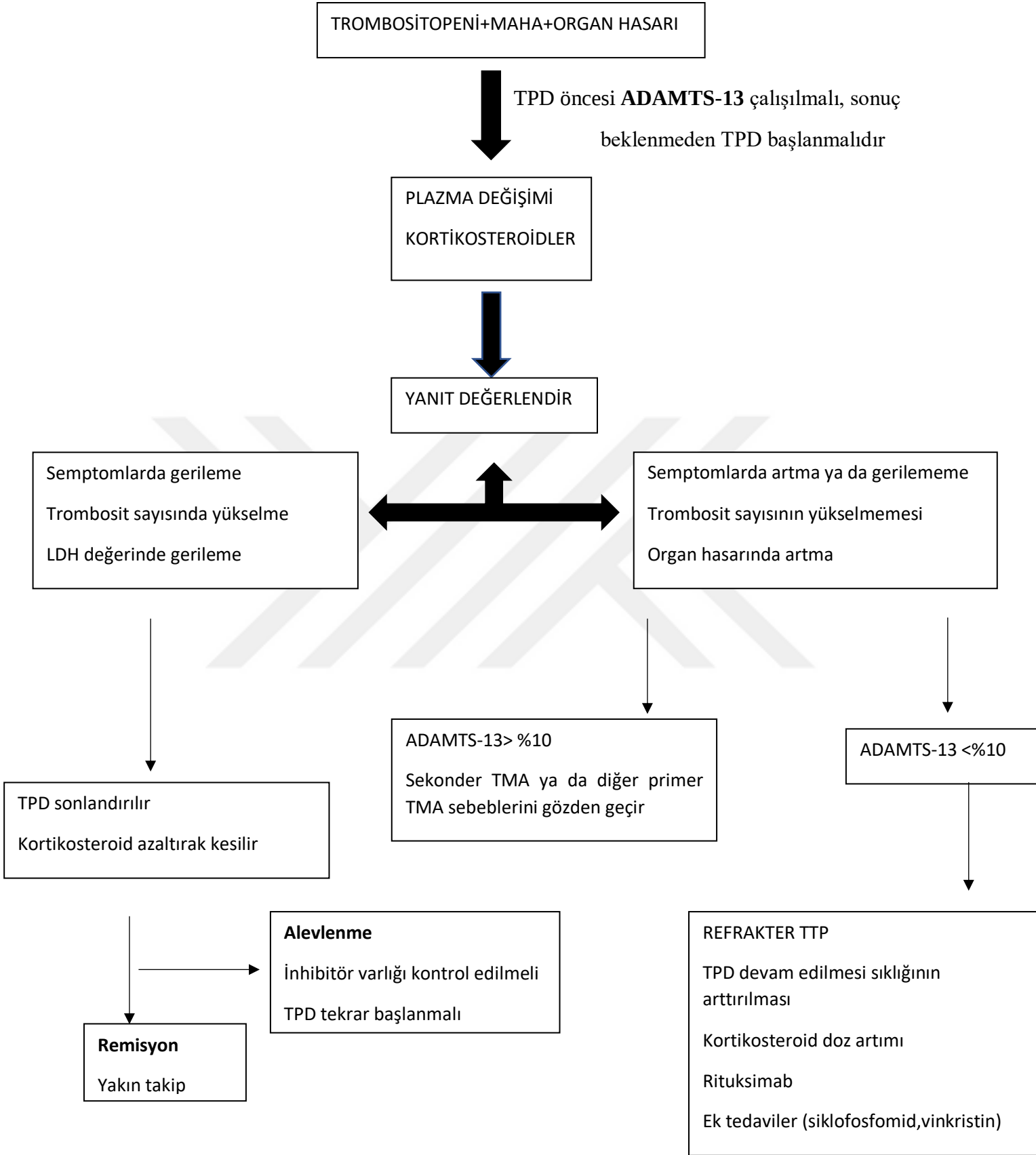
TTP ön planda düşünülüyor ise hastaya TPD tedavisi ile birlikte glukokortikoidler de rutin olarak uygulanır. TPD'ye verilen cevap, trombosit sayısı ile değerlendirilir. Hastada peş peşe iki gün boyunca normal bir trombosit sayısına görülürse TPD tedavisi durdurulur. Bununla birlikte, TPD durdurulduğunda ilk haftada azalan trombosit sayısı alevlenme olarak değerlendirilir (13).

Atipik HÜS düşünülen ya da TTP dışlanan hastalarda C5 monoklonal antikor olan Eculizumab, Eculizumab mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (Tercihen 24-48 saat içinde). Amaç, geri dönüşümsüz böbrek hasarını sınırlamaktır. Eculizumab tedavisi altında hastada meningokok enfeksiyonu riski artar ve bu nedenle meningokok aşılması gereklidir. Aşı riski azaltır, ancak meningokok enfeksiyonu riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Aşılama yapıldıktan sonra iki hafta boyunca hastalara profilaktik antibiyotik verilmelidir. Bazı

klinisyenler eculizumab devam ettiği sürece profilaktik antibiyotiklerin devam edilmesini önermektedir (14).

Geriye kalan primer TMA'lar destekleyici tedavilerle yönetilir. Ağır veya semptomatik anemi için kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonu yapılır. Ağır trombositopeni (trombosit sayısı <20.000/mikroL), kanamalı hastalar, ciddi invaziv bir prosedür gerektiren (trombosit sayısı <50.000/mikroL) hastalar için trombosit transfüzyonu yapılır. STEC-HÜS'te ise destekleyici tedaviler yapılır (Sıvı tedavisi, eritrosit süspansiyon desteği) (15).





Şekil 2: TMA tedavi algoritması (13)

2.1.1.TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA (TTP)

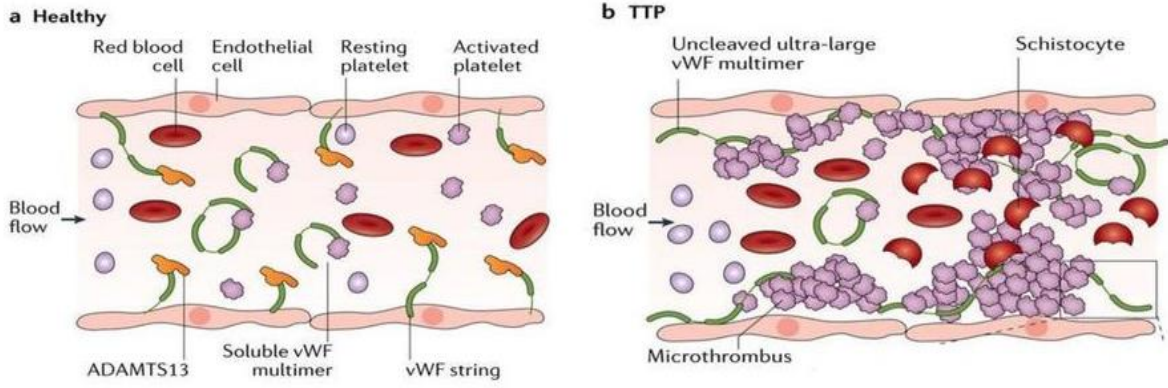
Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk olarak Moschowitz tarafından 1924 yılında mikroanjiopatik hemoliz, peteşi, hemiparezi ve ateşin eşlik ettiği genç bir kızın kısa sürede kaybedildiği ve otopsisinde terminal arteriyollerde hyalin trombüsleri gösterilmesiyle tanımlanmıştır (16). Bu klinik durum 1947 de Singer ve arkadaşları tarafından TTP olarak adlandırılmıştır. TTP, MAHA ve trombositopeni ile karakterizedir. Bu iki klinik tabloya sıklıkla ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği eşlik eder (16). Terminal arterioller ve kapiller dolaşımında trombosit ve von Willebrand faktörden (vWF) zengin mikrotrombüslerin oluşumu başta böbrek ve beyin olmak üzere birçok organda iskemiye bağlı değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. TTP’de tedavi edilmeyen olgular büyük oranda fatal seyrederken günümüzde yoğun TPD tedavisi ile akut mortalite %20’ lere gerilemiştir (17).

Epidemiyolojik veriler yetersiz olmakla birlikte demografik özelliklerini incelediğimizde kadınlarda (kadın-erkek:3-1) daha sık görülmektedir (18). Sıklıkla 3. Ve 4. dekat da görülse bile çocuklarda, yaşlılarda ve gebelerde de görülmektedir (19). Ancak son yıllarda hastalığın farkındalığının artmasının yanı sıra, tanı için başka bir nedenle açıklanamayan mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin yeterli kabul edilmesi TMA ve TTP insidansını artırmaktadır. Yine benzer klinik özelliklere sebep olabilen; yüksek doz kemoterapi, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu uygulamalarındaki artışlarda hastalığın görülme sıklığını artırdığı söylenebilir. Ayrıca TPD ve yeni nesil tedavilerle artan tedavi başarısı kronik TTP sayısını da artırmaktadır (13).

TTP’de karakteristik lezyonlar, yaygın arterioller ve kapiller gibi mikrodolaşımında trombosit ve vWF’den zengin mikrotrombüslerdir. Orta ve büyük arterlerde lezyonlar daha az olup, venler genellikle tutulmaz. Primer olarak böbrek ve beyin dolaşımı etkilenmektedir. Ancak, trombüsler birçok organda görülebilir ve çoklu-organ yetmezliğine yol açabilir. Oluşan mikrotrombüslerde DİK’ ten farklı olarak vWF ve trombositten zengin, eritrosit ve fibrinden fakir birikim vardır. Temel olay endotel hasarı veya trombosit fonksiyonlarında artma sonucu endotel-trombosit ilişkisindeki dengenin tromboz lehine bozulmasıdır. TTP’li hasta plazması kültür ortamında endotel hücre apoptozuna neden olabilmektedir (20).

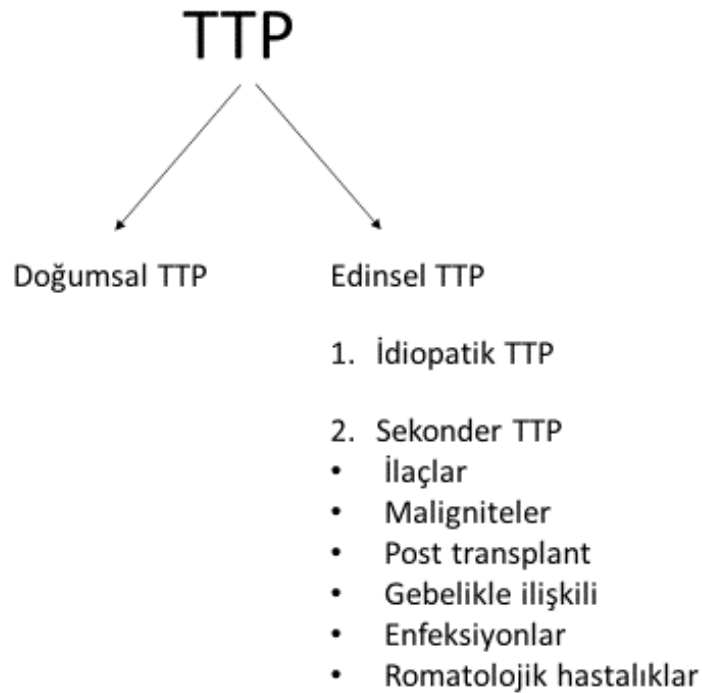
Endotel hasarını takiben TTP gelişmesinde vWF anomalilerinin anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (21). vWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen multimerik bir glikoproteindir. Polimerizasyon ile büyük multimerler haline gelir ve alfa granülleri ile Weibel Palade cisimciklerinde depolanır. Subendotel vWF özellikle "shear stress" altında endotel zedelenmesi bölgelerine trombositlerin adezyonu için gereklidir. Bu adezyon trombosit GP Ib/9 reseptörleri ile olmaktadır. Plazmaya sekrete edilen vWF kısa süre içinde daha küçük multimerlere yıkılır. Çok büyük vWF multimerleri trombositleri direkt olarak aglütine edebilmektedir. Hasara uğrayan endotelden fazla miktarda vWF açığa çıkması veya endotelden aşırı salgılanma sonucu proteaz enzim kapasitesinin aşılması veya kişide bu enzim aktivitesi yetersiz olması TTP’ye neden olabilir (22).

Furlan ve Tsai ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda TTP’li hastalarda vWF’deki spesifik peptid bağlanma noktalarına (santral A2 domaindeki Tyr -Met3) etki ederek multimer büyüklüğünü azaltan plazma metalloproteaz enzim aktivitesinin eksik olduğunu gösterdiler (23). Konjenital TTP’ de yapım kusuru varken (24), akkiz TTP’de bu enzimi inhibe eden antikorlar saptandı (25). Karaciğerde sentezlendiği bildirilen bu yeni enzim von Willebrand factor cleaving protease vWF- CP ya da ADAMTS 13 olarak isimlendirildi (26).



Şekil 3: vWF ve ADAMTS 13 bozulmuş fonksiyonları ile oluşan mikrotrombüsler

Konjenital TTP'li hastalarda antikor bulunmaz ancak proteaz aktivitesi ölçülebilir düzeyin altındadır. Bu kişilerde ilgili gende (9q34) çeşitli mutasyonların varlığı gösterilmiştir (27). Ancak bakılan TTP vakalarının yaklaşık %95'i kazanılmış TTP olup, ADAMTS13'e karşı inhibitör bir oto-antikorun oluşması nedeniyle ortaya çıkmaktadır (28). İnhibitör gösterilmiş vakalarda SLE veya diğer otoimmün hastalıklar daha fazla görülür ancak etkilenen hastaların çoğunda altta yatan bir romatolojik veya immünolojik hastalık bulunmamaktadır (29). Antikor pozitif hastalarda antikor titresi tedavi cevabı ve prognoz için önemlidir. Yüksek inhibitör titreleri ile hastalığın nüksetmesi ve/veya hayatta kalma oranının azalması arasındaki korelasyon vardır (30). Ayrıca gebeliğin son iki trimesterinde, ADAMTS 13 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (31). Şiddetli hemolitik anemi veya kan örneğindeki hemoliz ADAMTS 13 aktivitesinin laboratuvar ölçümlerinde daha düşük çıkmasına neden olabilir (30).



Tablo 3: TTP sınıflaması

TTP'nin kliniği; MAHA, trombositopeni, ateş, nörolojik semptomlar, böbrek fonksiyon bozukluğunun oluşturduğu pentad şeklindedir (32). TTP pentadı eskiden %40 oranında görülmekte iken artık TPD tedavisinin kullanıma girmesi ile %5 oranında görülmektedir. Nedeni açıklanamayan trombositopeni, periferik yaymada fragmantasyon, Coombs negatif hemolitik anemi varlığı tanı için yeterlidir. Birçok olguda TTP açık bir sebep olmadan akut olarak başlar ve tek atak olarak seyrederek (akut sporadik form). İntermittan TTP de ise tekrarlayan ataklar ile karakterize olup tüm TTP'lerin %10–20'sini oluşturur. Bu ataklar konjenital TTP'de 3 – 4 haftalık düzenli aralıklarla ortaya çıkabilir. Olguların büyük kısmı idiyopatik olmasına karşın başka patolojilerle birlikteliği de oldukça iyi tanımlanmıştır (13) (33).

TTP'nin tanısında, mortal seyrettiği için, şüphelenilen durumda hızlıca davranıp TPD ve glukokortikoid tedavisine zaman kaybetmeden başlanmalıdır. ADAMTS 13 aktivite testi, klinik tanı için önemli bir yardımcıdır, ancak tedaviye başlamak için bu testin sonuçlarının beklenmemesi gerekir. TTP teşhisi konmuş ve tedavisi başlanmış olan kişilerde, diğer primer TMA ve sistemik hastalıkları düşündürecek semptomların olması durumunda sürekli olarak olası diğer nedenleri düşünmek gerekmektedir (34).

Tanı için mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni olmazsa olmaz bulgulardır. Ayrıca tam kan sayımı (trombositopeni ve anemi için), retikülosit sayımı (hemolize bağlı yükselir), periferik yayma (fragmente eritrositler ve trombositopeni için bakılır), koagülasyon testleri (fibrinojen, D-dimer, PT ve aPTT normal olup DİK ayırıcı tanısı için), BUN, kreatin, karaciğer fonksiyon testleri, LDH (çok yüksek olur), bilirübin (hemolize bağlı indirek bilirubin artışı olur), serum haptoglobulin seviyesi (azalır), kan grubu (acil plazma temini için), direkt anti-globulin testi (Coombs testi negatiftir), ADAMTS 13 aktivitesi ve inhibitör testi (sonuçları beklenmemelidir) yapılmalıdır (34).

Tanı anında plazma vWF düzeyi sıklıkla artmıştır. VWF multimerik dağılımındaki akut değişikliklerle klinik gidiş arasında korelasyon gösterilememiştir (35). Ancak, remisyon döneminde çok büyük multimerlerinin varlığı intermitan TTP ile ilişkili olabilir. ADAMTS 13 ölçümleri henüz rutin uygulama halini almamıştır. Enzim aktivitesinde azalma TTP tanısını önemli ölçüde destekler. Ayrıca inhibitör taramaları yapılarak hereditör veya akkiz formlar ayrılabilir. Akut idiyopatik TTP' de inhibitöre bağlı olarak enzim aktivitesi azalmıştır. Remisyon sırasında aktivite normale döner. Sekonder TTP' de enzim aktivitesi normal olabilmektedir (27).

Rekürren ve familial TTP' li hastalarda ADAMTS 13 aktivitesi ile hastalık belirtileri ve vWF plazma multimerik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada TTP'li hastaların büyük çoğunluğunda enzim aktivitesi belirgin düşük bulunurken, enzim aktivitesi normal veya düşük olan HÜS hastalarında farklılık olmadığı belirtilmiştir (27). ADAMTS 13 aktivitesi değişiklikleri TTP'ye özgün değildir. ADAMTS 13 aktivitesinin yeni doğanda, gebelikte, siroz, akut viral hepatit, üremi, akut inflamasyon, DİK, malignite gibi başka patolojilerde de düşük olabileceği gösterilmiştir (36).

Hastaların %90'nın da yorgunluk, dispne, peteşi veya mukokutanöz kanama semptomları vardır. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem aktivasyonu gözlenir. Olguların %25'inde trombosit sayısı 20.000/mm³ altındadır. En sık görülen kanama semptomları epistaksis, hematüri, gastrointestinal sistem (GİS) ve genitoüriner sistem (GÜS) sistem kanamalarıdır. Splenomegali beklenen bir bulgu değildir. Tanı anında olguların %75'inde MAHA' ye ve trombositopeniye nörolojik bulgular eşlik eder. En sık baş ağrısı ve konfüzyon vardır. Görme ve konuşma bozuklukları, parezi, plejileri ve konvülsiyonları koma izleyebilir. Ciddi

nörolojik semptomlar olmasına rağmen beyin CT ve MRI bulgularında genellikle patoloji saptanmaz. Nörolojik bulgular dalgalanma gösterebilir. MRI ve CT majör kanama veya trombozu ekarte etmede yararlı olabilir. Böbrek tutulumu; hematüri, proteinüri, granüler veya eritrosit kastları, hafif azotemi vardır. Ancak, tanı anında anüri ve renal yetmezlik beklenen bir bulgu değildir (3). Özellikle kazanılmış TTP'de GİS etkilenip karın ağrısı, bulantı, kusma veya diyare görülebilir. Kalp tutulumu görülebilir. Göğüs ağrısı (%22), aritmi, ani kalp krizi, miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok ve/veya kalp yetmezliği bildirilmiştir. Pankreas, tiroid, adrenal bezler gibi diğer organlar da etkilenebilir. Akciğer tutulumu ise nadirdir. Hastalık farkındalığının artması nedeniyle hastalar daha erken tanı almakta ve ateş daha az oranda (%30) bildirilmektedir (37).TTP klinik bulgular ve semptomlar **tablo 4**'de özetlenmiştir.

KLİNİK BULGULAR	SEMPTOMLAR
MAHA	Solukluk, güçsüzlük, halsizlik, sarılık
Trombositopeni	Peteşi, purpura, kanama
İntestinal iskemi	Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare
Kardiyak iskemi	Angina, hipotansiyon
Santral sinir sistemi iskemisi	Koma, konfüzyon, ensefalopati, baş ağrısı, stroke, nöbet
Renal iskemi	Hematüri proteinüri
Ateş	Ateş

Tablo 4: TTP de klinik bulgular ve semptomlar

Her ne kadar benzer tedaviler ile başlansa da TTP'nin diğer TMA larla ayırıcı tanısı önemlidir. Doku biyopsisinde TTP'yi diğer primer TMA'lardan ayıran spesifik bulgu yoktur. Tanıda önemli olan klinik bulgulardır. HÜS vasküler hasarın sadece böbrekte olduğu kısmen lokalize hastalıkları temsil eder. Çocuklarda daha sık görülür. Böbrek yetmezliği daha ağırdır ve hipertansiyonla seyreder. Karın ağrısı HÜS'da daha sıktır, buna karşılık nörolojik bulgular daha seyrek görülür. HÜS primer bir nefrolojik hastalıktır. TTP ise jeneralize tipik bir hematolojik hastalıktır. HÜS sendromunda ise değişiklikler daha çok glomerülde olup glomerüller ve arterioler fibrin depolanması daha belirgindir. TTP; benzer klinik ve laboratuvar bulgularının görülebildiği sepsis, DİK, bakteriyel endokardit, SLE ve diğer bağ dokusu hastalıkları, fulminan antifosfolipid antikor sendromu, gebelik ilişkili benzer tablolar

(preeklemsi, HELLP sendromu), paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ile de karışabilir. Trombotik mikroangiopatileri, sistemik lupus eritematozusa (SLE) bağlı vasküler hasar, skleroderma, septik veya tümör embolisi, immün kompleks ilişkili vaskülit, malign hipertansiyon, kriyoglobulinemi, riketsiyal veya viral infeksiyonlar gibi pek çok patoloji taklit edebilir. Ayrıca, TMA altta yatan Antifosfolipid sendrom veya SLE gibi immün vaskülitlere eklenebilir. Malignite veya sepsis varlığında gelişen DİK, primer TMA ile karışabilir. Renal transplant hastalarında allograft rejeksiyonunu veya altta yatan renal vasküler bozukluğun TMA'dan ayırt edilmesi için biyopsi gerekebilir. ADAMTS 13 düzeylerinin kök hücre veya organ nakline, kanser, infeksiyon, malign hipertansiyon veya ilaçlara bağlı gelişen TMA'lerde normal olması idiyopatik TTP'den ayırt etmede yardımcıdır. Metastatik karsinomalar ve heparine bağlı trombositopeni ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken en önemli patolojilerdir (3) (13).

TTP acil tedavi edilmediği takdirde nörolojik bozukluk, kardiyak iskemi, geri dönüşsüz böbrek yetmezliği ve mortalitenin yaygın olduğu ilerleyici bir hastalıktır (38). Etkin bir tedavinin olmadığı 1980 öncesinde mortalite yaklaşık %90'ı idi (39). TPD tedavisinin kullanılmaya başlanması ile mortalite %20'ye kadar düşmüş olup, TPD tedavisine ek olarak glukokortikoid ve anti CD20 monoklonal antikoru olan Rituximab tedavisinin eklenmesi ile bu oran daha da azalmıştır (40). Klinik ve laboratuvar olarak TTP'den şüphelendiğinde tanı kesinleşmeden mortal seyrettiği için acil TPD tedavisi başlanmalıdır. Plazma infüzyonu, TPD uygulaması için deneyimli bir merkez bulmak ve hastayı bu merkeze nakletmek ve TPD'yi hazırlanırken geçici bir önlem olarak kullanılabilir. Tüm hastalara TPD ile birlikte glukokortikoid verilmelidir. Seçilmiş vakalarda Rituximab haftada bir kez 375 mg/m² 4 hafta boyunca verilir. TPD ve glukokortikoid tedavisine trombosit sayısı normal ($\geq 150,000/\text{mikroL}$) olduktan sonra en az 2-3 gün süreyle devam edilir. TPD tedavisi yakın gözetim altında kesilirken, glukokortikoidler 2-3 haftada azaltılarak kesilir (41). TPD tedavisi durdurulduğunda hastaların %15 ile %20'sinde hastalığın tekrar alevlenmesine görülebilir. Alevlenme genellikle trombosit sayısının azalması ve nadiren yeni nörolojik semptomların ortaya çıkması kendini gösterir. Bu nedenle, TPD tedavisi kesilse bile santral ven kateteri nüks açısından 5-7 gün daha yerinde tutulmalıdır. Ayrıca hastaların %20-25'inde remisyon sonrası ilk birkaç yıl içinde hastalığın nüksettiği görülmektedir. Bu yüzden remisyon sonrası ilk bir yıl boyunca yakın izlemek gerekliliğini ortaya koymaktadır. Glukokortikoidlerin ve rituksimabın artan kullanımıyla bu yüzdelerin her ikisi de azalmaktadır. Refrakter hastalık ise TTP'nin tanısına güvenin yüksek olduğu, ancak hastalığın TPD'ye yanıt vermediği hastalarda düşünülmelidir (42).

Etkin TPD ve glukokortikoid tedaviye rağmen trombosit sayısının artmaması, kliniğin kötüleşmesi, yeni bir nörolojik bozukluk veya diğer semptomların gelişmesi durumunda tanının yeniden değerlendirilmelidir. Tekrar değerlendirme sonucu tanı olarak yine TTP düşünülüyorsa refrakter hastalık akla gelmelidir. TPD başladıktan sonra, devam terapi ile ilgili kararların ADAMTS 13 aktivitesine göre yapılmasını öneren çalışmalar olsa da; tedavi kararının temel olarak klinik kriterlere (örn. nörolojik semptomlar) ve özellikle de trombosit sayısına göre alınması gerekmektedir. Trombosit sayısı hastalık yanıtının en güvenilir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (43).

Yeni bir tedavi seçeneği olarak da Şubat 2019 da FDA onayı alan caplacizumab; vWF A1 domainine karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikor olup vWF-trombosit arasındaki etkileşimi inhibe ederek vWF aracılı trombosit adezyonunu ve trombosit tüketimini azaltan bir moleküldür. Klinik olarak kötü yüksek riskli hastalarda TPD tedavi ile birlikte kullanılması önerilmektedir (44).

TTP

Acil TPD + Kortikosteroid

Diğer TMA nedenleri için devam eden değerlendirme

Trombosit sayısında artma

TPD tedavisine devam edilir
Trombosit sayısı >150 bin iki gün ve-veya 3 gün boyunca plato yapması

TPD sonlandırılır
Kortikosteroid tedavisi devam edilir
Alevlenme için trombosit takibi

Trombosit sayısında azalma

HAYIR

Santral katater çekilir
Kortikosteroid azaltılarak kesilir

REMİSYON → RELAPS

EVET

Trombosit sayısı yükselmiyor ve yeni gelişen semptom ve/veya organ hasarı

Diğer primer TMA lar ve sistemik hastalıklar

REFRAKTER HASTALIK

TPD, yüksek doz kortikosteroid
Rituksimab, diğer TMA sebepleri açısından değerlendirilir.

Şekil 4: TTP tedavi ve takip algoritması

2.1.2.HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

Akut Böbrek yetmezliği ile eş zamanlı olarak ortaya çıkan TMA tablosu oluşması olarak tanımlanır. HÜS'ün en yaygın nedeni STEC-HÜS'tür. STEC-HÜS daha çok Shiga toksini üreten *Escherichia coli* daha az olarak *Shigella dysenteriae* tip 1 enfeksiyonundan kaynaklanır. STEC-HÜS dışındaki HÜS vakaları genellikle kompleman disregülasyonundan kaynaklanıp, atipik HÜS olarak adlandırılır. Ancak faktör-H karşı antikor oluşması, metabolizma ve koagülasyon ilişkili ve sistemik bir enfeksiyon, malignite, gebelik ve romatolojik hastalık ilişkili olarak görülebilmektedir (45).

2.1.2.1.KOMPLEMAN ARACILI TMA (ATİPİK HÜS)

Komplement aracılı HÜS, nadir görülen bir hastalıktır (46). Atipik HÜS, alternatif kompleman yolağının düzenleyici genlerinin mutasyonlarından meydana gelmektedir. Bu mutasyonlar ile alternatif yolakta kesintisiz bir şekilde membran atak kompleks (MAC) aktivasyonuna neden olur (47). Bu kesintisiz MAC aktivasyonu sonucunda renal endotel hasar ortaya çıkar. Hasar sonucu koagülasyon kaskadının ve trombotik mikroanjiopatinin tetiklenmesine neden olur (48).

Atipik HUS vakalarının yaklaşık %50-60 da

- Kompleman faktör H %20- 30
- CD46, (membran kofaktör protein) %10- 15
- Kompleman faktör I %4- 10
- Kompleman faktör 3 (C3, %2-5)
- Kompleman faktör B (CFB, %1-4)
- Trombomodulin gen %3- 5

Mutasyonları görülürken; hastalarının %6-10 da ise kompleman proteinlerine karşı gelişen antikorlar bildirilmiştir (49). Ayrıca birden fazla mutasyon bir arada olabilir (47).

Mutasyona uğrayan gen ile prognoz yakın ilişkilidir. Örneğin CFH gen mutasyonuna uğrayan hastalar kötü prognoza sahiptir, hastaların çoğu ilk yılında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) veya ölümle sonuçlanmaktadır. CD46 mutasyonları barındıran az sayıda hasta ise SDBY'ne ilerlememektedir, ancak nüks sıktır (50).

HÜS tanısı MAHA, trombositopeni ve ABY klasik triad bulguları ile konulur. Tanı anında sekonder sebep olabilecek durumlar gözden geçirmeli, ishal öyküsü sorgulanmalıdır.

Klinik tanıya kompleman proteinlerin gen mutasyonlarına veya kompleman antikorlara bağlı olarak alternatif kompleman disregülasyonunun eklenmesi ile atipik HÜS akla gelmelidir. Taranması gereken genler, CFH, CD46, CFI, C3, CFB, THBD, kompleman faktör H reseptör 1, kompleman faktör H reseptör 5'i içerir (51). Tanı koymak zordur, çünkü bu genetik testleri kontrol edebilen merkez yaygın değildir. Tarama düşünülecek hastalar pozitif aile öyküsü, HÜS atağı geçirmiş olması, ilk altı ile on iki ay arasında ya da gebelik ya da doğum sonrası ortaya çıkan hastalardan seçilmelidir (52).

Tedavide; diğer TMA nedenlerinde olduğu gibi destekleyici tedaviler, TPD ve/veya plazma infüzyonu, ile başlanır. Takipte tedavi yanıtı alınmayan ya da daha önceden atipik HÜS öyküsü bilinen hastalara eculizumab, (C5'e monoklonal antikor) başlanabilir. Böbrek veya kombine böbrek-karaciğer transplantasyonu bir tedavi seçeneğidir (115).

Tedavide; diğer TMA nedenlerinde olduğu gibi destekleyici tedaviler, TPD ve/veya plazma infüzyonu, ile başlanır. TPD tedavisi, Eculizumab kullanıma girmeden önce atipik HÜS atağı sırasında hastaların temel tedavisiydi. Hızlı bir şekilde geri dönüşsüz böbrek yetmezliği gelişebileceği için non infeksiyöz HÜS' ün düşünüldüğünde komplike test ve genotiplendirme sonuçlarını beklenmeden hızlı bir şekilde TPD tedavisi başlanmalıdır (46). Bununla birlikte, kompleman aracılıklı HÜS hastalarının sadece yaklaşık %50 si plazma tedavisine hem renal hem de tam hematolojik iyileşme ile cevap verecektir (53). Cevap vermeyen hastalarda Eculizumab' a geçilmelidir. Bu strateji kalıcı böbrek yetmezliğinin önlenmesi için en iyi tercihtir. Bununla birlikte, TPD ile tam remisyonda olan hastalar bu tedavide kalabilirler (52). Ayrıca TPD tedavisine verilen cevap, etkilenen kompleman bileşenine bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin TPD tedavisine yanıt vermeyen CFH, CFI veya C3 genlerinde mutasyona sahip hastalar TPD ye rağmen SDBY' ne ilerleme eğilimindedir (54).

Eculizumab anti-C5 humanize monoklonal bir antikor olup günümüzde atipik HÜS tanısı alan hastalarda birinci basamak tedavidir. Veriler gözlemsel olmasına rağmen, kompleman aracılı HÜS'lü hastalarda Eculizumab' ın kullanımı önerilmektedir. Bununla birlikte bu tedavinin maliyetinin yüksek oluşu tedavinin yaygınlaşmasında en büyük engeldir (14) (55). Eculizumab, kompleman proteini C5'e bağlanarak aktif hale gelmesini ve böylece terminal kompleman bileşenleri C5a ve MAC C5b-9'un üretimini engeller. Bu sayede kontrolsüz terminal kompleman aktivasyonunun engellenmesi ile endotel hasarını ve trombozu ve daha sonra böbrek hasarını azaltır (56). Eculizumab tedavisi sırasında kompleman blokajının değerlendirilmesinde kompleman aktivitesinin izlenmesi gerekmekte ve mevcut testler arasında bir CH50 ve Wieslab Komplement Sistemi (fonksiyonel klasik ve alternatif tamamlayıcı yolların nitel tayini için bir enzim immunoassay) bulunmaktadır (51). CH50, uygun süpresyon için <10% olmalıdır. Yaygın olarak bulunmasada, Eculizumab kan seviyesi tedaviyi izlemenin en uygun yolu gibi görünmektedir. Eculizumab tedavisinin ne zaman kesilmesi gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ancak yaygın görüş tam remisyonda olan hastalarda Eculizumab tedavisi kesilebileceği yöndedir. Bununla birlikte, bazı hastalar nüks edebilir, bu yüzden devam eden yakın izlem gereklidir. Nüks eden hastalarda Eculizumab tedavisi yeniden başlatılabilir, çünkü nükseden hastalar tedavinin tekrar başlatılmasına yanıt verirler. Eculizumab'ın bırakılmasından sonra relaps riski altta yatan genetik mutasyona bağlı olarak farklılık göstermektedir (57).

SDBY gelişen hastalarda böbrek transplantasyonu da bir tedavi seçeneğidir. Ancak nakil sonrasında hastalık hastaların %50'sinde tekrarlar ve tekrarlayan ataklar nedeniyle %90 hastada greft reddi görülür (48), (54), (58). Çalışmalar profilaksi tedavisi (örn. Eculizumab tedavisi) olmaksızın tek başına böbrek transplantasyonunun, CFH, CFI veya C3 mutasyonlarına bağlı atipik HÜS'lü hastalar için uygun olmadığını ileri sürmektedir (48). Canlı vericiden nakillerde canlı vericide de mutasyonların bakılmalıdır. Kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu karaciğerde sentezlenen proteinler olan CFH, CFI, CFB ve C3 mutasyonları bulunan hastalarda iyileştirici tedavi olabilir (59).

2.1.3.İLAÇ KAYNAKLI TMA (DITMA)

İlaçların neden olduğu TMA' yı (DITMA), ilacın herhangi bir miktarına maruz kaldıktan sonra ortaya çıkabilen ve ilacı içermeyen kendine özgü, antikora bağlı bir mekanizma ile ortaya çıkan TMA ve direk ilacın toksisitesine bağlı doz ilişkili olarak ikiye ayrılır (60), (61).

1-İmmün aracılı mekanizma: Bazı ilaçlar kullanıldıktan sonra trombositler, nötrofiller, endotel hücreleri ve/veya diğer vücut hücreleriyle reaksiyona girerek ilaç bağımlı antikorlar immün aracılı TMA'ya neden olabilir. Antikor oluşumu için ilaca ya da metabolitine ihtiyaç olduğundan ilacın eliminasyonu sonrası klinik sınırlanır. Bununla birlikte doku hasarı (özellikle böbrek hasarı) yavaş ve-veya eksik şekilde iyileşebilir ve bu nedenle mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ve trombositopeninin düzelmesi daha geç olabilir. Kinin, bağışıklık aracılı TMA'nın en yaygın ve en iyi tarif edilen etyolojisidir. Gemsitabin, oksaliplatin ve ketiapin de immün aracılı TMA'ya neden olabilir (61).

2- Doz bağımlı, toksisite aracılı mekanizma: Birçok ilaç direk hücre hasarı ile toksisiteye bağlı veya doz bağımlı TMA sendromlarına neden olabilir. Bunlar, zehir etkisi yaratacak dozlarda veya yasadışı bir ilacın neden olduğu akut bir tabloda olabileceği gibi, haftalarca veya aylarca süren kronik kullanımda kümülatif doza bağlı olabilir. Doz bağımlı, toksisite aracılı ilaca bağlı TMA, kemoterapötik ajanlar (gemsitabin ve mitomisin 8 gibi), immünosüpresif ajanlar (siklosporin ve takrolimus gibi), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri (Bevacizumab) sentetik opioidler veya yasadışı ajanlardan (oksimorfon ve kokain gibi) oluşmaktadır (61).

2.1.4.METABOLİZMA ARACILI TMA

Hücre içi vitamin B12 (kobalamin) metabolizmasında metil malonik asidüri ve homosistein C (MMACHC) geninde olan homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (62). Plazma homosistein seviyeleri belirgin yüksek, plazma kobalamin seviyeleri normal, metionin seviyeleri düşük ve idrar metilmalonik asidüri mevcuttur (63). Anormal kobalamin C metabolizması, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, artmış doku faktörü ekspresyonu ve pıhtılaşma aktivasyonu ile ilişkilidir.

Genellikle çocukluk çağında gelişim geriliği ile birlikte izlenen klinik semptomlar görülse bile, vaka sunumu şeklinde yetişkinlerde metabolizma ilişkili TMA vakaları literatürde mevcuttur. Bu sebepten dolayı açıklanamayan TMA'lı bireylerde akla gelmelidir (63).

Tedavide başlıca parenteral hidroksikobalamin, folik asit kullanılır (63).

2.1.5.KOAGÜLASYON ARACILI TMA

Trombomodülin, plazminojen ve protein kinaz C ile ilişkili bir protein olan, diaçilgliserol kinaz 8 (DGKE), proteinlerini kodlayan genlerdeki anormalliklerin TMA hastalarında saptanması, TMA patogenezinde rol olabileceğini gösteriyor. Literatüre girmiş tüm vakalar çocukluk çağında tanı almış olup genellikle SDBY gelişmektedir (64).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma; Ocak 2010- Aralık 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı yoğun bakım birimine TMA tanısı ile yatırılan hastaların (n=35) dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı. Çalışmaya; 18 yaş ve üstü, TMA tanılı hastalar alındı. TMA tanısı koymak için gerekli ön koşul olarak tam kan sayımında trombositopeni ve periferik yaymada fragmente eritrositlerin- şistosit görülmesi esas alındı. Tedavi başlangıcında tüm hastaların ADAMTS 13 düzeyleri saptanması için örnek gönderildi ve TTP tanısı test sonucuna göre belirlendi. Hastaların adı, soyadı, protokol numaraları, cinsiyeti, tanı anındaki yaşları, TMA etyolojisi, tanı anındaki, eşlik eden santral sinir sistemi, renal ya da kardiyak semptom varlığı, hemodiyaliz ihtiyacı, laboratuvar verileri ve yatış süreleri her bir hasta için hazırlanan olgu formuna kaydedildi. Hastaların başvuru anında ve sonlanım (ölüm veya taburculuk) anındaki laboratuvar değerleri kaydedildi.

İstatiksel analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22.0 Inc, Chichago, IL, USA) programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren kantitatif değişkenlerin ortanca değerleri, minimum, maksimum değerleri ortalama ve standart sapmaları hesaplanmış, sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak belirtilmiştir. Kalitatif değişkenler frekans ve yüzde olarak tanımlanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2010 – Aralık 2018 yılları arasında Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesinde 35 hasta dahil edildi. Çalışma hastaları demografik özellikleri, organ hasar varlığı, laboratuvar değerleri ve tüm bu verilerinin sonlanım noktası olarak kabul edilen taburculuk ve mortalite üzerine etkileri her grupta ve gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Hastalar 14(%40) erkek, 21(%60) kadından oluşmaktadır. Hastalarda ortalama yaş 43,60 olarak görüldü (erkek:41, kadın:45,33). Hastaların ortalama hastanede kalma süresi 16,1 gün olarak saptandı.

TMA etyolojik sınıflandırılmasında hastalar içinde en sık TTP izlenmiş olup etyolojik sınıflama dağılımı **tablo 5**'de verilmiştir.

Etyoloji	Hasta (n)	%
TTP	14	40,0
aHÜS	7	20,0
Sekonder TMA	14	40,0
Toplam	35	100,0

Tablo 5: Trombotik Mikroanjiopati etyolojik dağılım

Sekonder TMA; en sık malignite zemininde gelişen TMA (n:6 %42,2) izlenmiş, sonrasında transplant ilişkili olarak 3 hastada (%21,1), B12 eksiklik zemininde gelişen (psödo TMA) TMA (n:2 %14,2) olup 3 hastada bir sebep saptanmamıştır.

33 hasta TPD tedavisi almış olup 2 hastaya TPD uygulanmamıştır. TPD uygulanmayan hastalardan biri dış klinikten a-HÜS tanısı ile devir alınmış anti-kompleman tedavi başlanmış olup diğer hasta da TMA kliniği B12 eksikliği ile ilişkilendirilmiş olup replasman tedavisine yanıt alınmıştır.

Tedavi sırasında toplam 7 hasta ölürken mortalite oranı %20 olarak saptandı. Tedaviye başlama zamanı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0.827).

Mortalite ile TMA etyolojisi dağılımı **tablo 6**'da verilmiştir.

		TTP	aHÜS	Sekonder TMA	Toplam
Mortalite	0	13(%46,4)	7(%25,0)	8(%28,6)	28(%100)
	1	1(%14,2)	0	6(%85,8)	7(%100)

Tablo 6: Mortalite-TMA etyoloji dağılımı

Ölen hastaların 6'sı sekonder TMA grubunda olup, TTP grubunda da 1 hasta öldü. Sekonder grupta da ölen hastaların tamamının malignite ve transplant ilişkilidir. Mortalite ile cinsiyet, ve TMA sınıflaması arasında bir ilişki bulunmamıştır.

AHÜS tanısı ile takip edilen hastaların 5'ine anti-kompleman tedavi başlanmış olup bu hastaların 4 tanesinde kalıcı böbrek yetmezliği engellenmiş olup bir hastada evre 3 KBY olarak medikal tedavi ile takip edilmektedir. Anti-kompleman tedavi başlanmayan tüm hastalar son dönem böbrek yetmezliği ile takip edilmektedir.

Tüm hastaların %34 (12) ünde kraniyal organ tutulumu, %51,4 (18) akut böbrek yetmezliği ve %14,3 (5) ünde de akut kalp yetmezliği gelişmiştir.

	TTP (n=14)	aHÜS (n=7)	Sekonder TMA (n=14)	TOPLAM
CNS	%33(4)	%8,3(1)	%58,7(7)	%100(12)
AKI	%27,8 (5)	%38,9 (7)	%33,3 (6)	%100(18)
HF		%40(2)	%60(3)	%100(5)

Tablo 7: Organ tutulumu-TMA dağılımı

Organ tutulumu varlığına bakıldığında kraniyal tutulum olan hastaların en çok %33 ile TTP de görülürken böbrek yetmezliği %38,9 ile AHÜS de kalp yetmezliği ise %60 ile sekonder TMA sebepleriyle birlikte izlenmiştir. AHÜS grubundaki tüm hastalarda böbrek yetmezliği başvuru anında mevcuttu. Böbrek yetmezliği gelişen 18 hastanın 10 unda HD ihtiyacı olmuştur.

Hastaların başvuru anındaki ve izlem sonundaki laboratuvar sonuçları sırasıyla **tablo 8** ve **tablo 9**'da verilmiştir.

	Mean±Std Deviation
Kreatinin (mg/dL)	2,47±2,97
Hg (g/dl)	8,72±2,45
Plt (10³/µL)	38,2±28.85
Lenfosit (10³/µL)	1,894±1.336
PMNL (10³/µL)	9,636±10,240
NLR	9,43±20,80
RDW (%)	18,6±6,1
Monosit (10³/µL)	0,840±0,720
MLR	0,53±0,49
NRBC (10³/µL)	0,229±0,584
LDH (U/L)	1794±2163
İ.Bilirubin (mg/dL)	1,22±0,93
PCT (µg/dL)	3,76±6,15
CRP (mg/dL)	6,18±6,85
Albumin (g/dL)	3,58±0,83
Nt-proBNP (pg/mL)	2532±3535
Ferritin (ng/mL)	2928,3±6591,6
Fibrinojen (mg/dL)	295,1± 132,1
INR	1,13±0,27

Tablo 8: Hastaların izlem periyodu başlangıç laboratuvar değerleri

	Mean±Std Deviation
Kreatinin (mg/dL)	2,47±1,63
Hg (g/dl)	8,904±2,454
Plt (10³/µL)	169,117±132,304
Lenfosit (10³/µL)	2,192±1,660
PMNL (10³/µL)	7,866 ±5,033
NLR	10,3±37,4
RDW (%)	17,67±4,19
Monosit (10³/µL)	0,763±0,403
MLR	0,41±0,22
NRBC (10³/µL)	0,405±1,369
LDH (U/L)	1631±5787
İ.bilirubin (mg/dL)	0,66±0,89
PCT (µg/dL)	1,29±2,91
CRP (mg/dL)	2,9±4,9
Albümin (g/dL)	5,45±10,34
Nt-probnp (pg/mL)	7156±2973
Ferritin (ng/mL)	862,5±1671,5
Fibrinojen (mg/dL)	318,7±138,7
INR	1,17±0,86

Tablo 9: Hastaların izlem periyodu sonu laboratuvar değerleri

Hastaların başvuru sırasındaki ile izlem periyodu sonundaki laboratuvar değerleri değişimi (Δ olarak verilmiştir) **tablo 10**'da verilmiş olup sağ kalan grup ile mortalite izlenen grup arasında kreatinin, hg, trombosit, ldh ve nt-proBNP değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

	Sağ kalan grup	Mortal grup	
	Mean±Std Deviation	Mean±Std Deviation	P
ΔKreatinin	-1,01±2,63	0,20±1,95	0,038
ΔHg	0,52±2,56	-2,36±2,74	0,017
ΔPLT	159,107±131,959	-1.00±43,5	0,001
ΔLenfosit	0,413±1,185	0,056±1,105	0,288
ΔPMNL	-1,065±7,124	-5,073±20,383	0,752
ΔNLR	-2,69±6,76	16,76±39,82	0,124
ΔRDW	-1,56±5,53	2,93±6,91	0,498
ΔMonosit	-0,027±0,74	-0,245±0,606	0,231
ΔMLR	-0,075±0,348	-0,36±0,91	0,651
ΔNRBC	-0,063±0,504	1,640±2,832	0,273
ΔLDH	-1018,5±1019,3	3659,5±9900	0,034
Δİ.Bilirubin	-1,389±0,689	2,71±6,64	0,095
ΔPCT	-3,01±5,78	-0,91±4,32	0,427
ΔCRP	-2,79±4,82	-5,04±4,48	0,114
ΔAlbümin	2,21±11,35	0,26±0,59	0,483
ΔNt-proBNP	-2098,3±3388,9	3873±6159	0,009
ΔFerritin	-1933,5±4987,8	-1028±411	0,206
ΔFibrinojen	32,21±179,93	-59,50±12,02	0,231

Tablo 10: Tedavi öncesi-sonrası laboratuvar sonuçları karşılaştırması

Hastaların başvuru sırasındaki ile izlem periyodu sonundaki laboratuvar değerleri değişimlerinin spearman korelasyon analizi sonuçları **tablo 11**'de verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında nt-proBNP değişimi ile NLR değişimi ve LDH ile trombosit ve nt-proBNP değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir.

		Δ Kreatin	Δ PLT	Δ MLR	Δ NLR	Δ NT_ProBNP	Δ Ferritin	Δ LDH
Δ Kreatin	RR	1,000	-0,187	0,308	0,084	0,350	-0,356	0,158
	p		0,290	0,076	0,637	0,184	0,147	0,374
Δ PLT	RR	-0,187	1,000	-0,167	-0,245	-0,397	-0,026	-.461**
	p	0,290		0,344	0,163	0,128	0,919	0,006
Δ MLR	RR	0,308	-0,167	1,000	0,278	-0,085	-0,325	-0,060
	p	0,076	0,344		0,112	0,753	0,188	0,736
Δ NLR	RR	0,084	-0,245	0,278	1,000	.571*	0,094	0,219
	p	0,637	0,163	0,112		0,021	0,711	0,213
Δ NT- Probnp	RR	0,350	-0,397	-0,085	.571*	1,000	-0,127	.526*
	p	0,184	0,128	0,753	0,021		0,709	0,036
Δ Ferritin	RR	-0,356	-0,026	-0,325	0,094	-0,127	1,000	0,079
	p	0,147	0,919	0,188	0,711	0,709		0,754
Δ LDH	RR	0,158	-.461**	-0,060	0,219	.526*	0,079	1,000
	p	0,374	0,006	0,736	0,213	0,036	0,754	

Tablo 11: Laboratuvar değerlerinin zamansal değişiminin korelasyon analizi (Spearman Correlation)

Çalışmamızda 18 hastada başvuru anında çeşitli derecede böbrek yetmezliği mevcut olup bunların 10 tanesinde HD ihtiyacı olmuştur. Böbrek yetmezliği varlığı mortalite ilişkisi **tablo 12'** de verilmiştir. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde böbrek yetmezliği varlığı ile mortalite arasında anlamlı ($p=0,691$) saptanmamış olsa da sayısal analizde anlamlı bulunmuştur.

		Mortalite		
		0	1	Total
AKI	0	%76,5(13)	%23,5(4)	17(%100)
	1	%83,3(15)	%16,7(3)	18(%100)

P=0.691

Tablo 12: AKI-mortalite ilişkisi

Böbrek yetmezliği olan grupta yapılan Spearman korelasyon analizi **tablo 13**'de verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında LDH değişimi ile PLT değişimi arasında anlamlı korelasyon saptandı.

		Δ Kreatin	Δ PLT	Δ MLR	Δ NLR	Δ NT_ProBNP	Δ Ferritin	Δ LDH
Δ Kreatinin	R	1,000	0,028	0,269	-0,034	0,382	-0,583	-0,129
	p		0,913	0,280	0,893	0,276	0,099	0,610
Δ PLT	R	0,028	1,000	-0,265	-0,278	-0,418	0,083	-626**
	p	0,913		0,287	0,265	0,229	0,831	0,005
Δ MLR	R	0,269	-0,265	1,000	0,209	0,055	-0,450	0,143
	p	0,280	0,287		0,404	0,881	0,224	0,570
Δ NLR	R	-0,034	-0,278	0,209	1,000	0,370	0,067	0,247
	p	0,893	0,265	0,404		0,293	0,865	0,324
Δ NT-ProBNP	R	0,382	-0,418	0,055	0,370	1,000	-0,429	0,418
	p	0,276	0,229	0,881	0,293		0,337	0,229
Δ Ferritin	R	-0,583	0,083	-0,450	0,067	-0,429	1,000	-0,117
	p	0,099	0,831	0,224	0,865	0,337		0,765
Δ LDH	R	-0,129	-626	0,143	0,247	0,418	-0,117	1,000
	p	0,610	0,005	0,570	0,324	0,229	0,765	

Tablo 13: Böbrek yetmezliği olan grupta (n=18) laboratuvar değerlerinin zamansal değişiminin korelasyon analizi (Spearman Correlation)

5.TARTIŞMA

TMA seyrek görülen ancak tedavi için geç kalındığında yüksek oranda mortal seyreden bir klinik durumdur. Bu yüzden TMA'dan şüphe edildiğinde; trombositopeni, anemi ve periferik yaymada fragmantasyon (şistosit) saptanması tanı ve tedaviye başlanması için yeterlidir (13).

TMA etyolojik sınıflandırmasına yönelik literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında var olan kayıtlar tüm TMA hastalarında TTP için % 23–71, sekonder TMA için % 25–33 ve aHÜS için % 6–33 olarak bildirilmiştir (13), (28), (29), (65), (66), (67), (68). Çalışmamızda da %40 hasta TTP %20 hasta aHÜS %40 hastada sekonder (en sık malignite ilişkili) TMA olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur.

TTP, MAHA ve trombositopeni ile karakterize olmakla birlikte ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği de eşlik edebilir. Tedavisiz izlenen olgular hemen daima fatal seyreder (16), (17). TTP acil tedavi edilmediği takdirde ilerleyici nörolojik bozukluk, kardiyak iskemik, SDBY ve mortalitenin yaygın olduğu bir hastalıktır. Bu sebepten dolayı TMA şüphesi olan MAHA ve trombositopenisi gösterilmiş tüm vakalarda acil TPD başlanması, sevk gerekiyor ise bu sürede plazma infüzyonu başlanması önerilmektedir (39). TPD tedavisi keşfinde sonra Kanada Aferez Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışmalarda TPD tedavisinin plazma infüzyonuna üstünlüğünü göstermiş olup TPD kolunda sağ kalım %78 iken; plazma infüzyonu ile başlanıp sonrasında TPD tedavisine geçilen grupta sağ kalım %63 olarak saptanmıştır (16). Ülkemizde Tekgündüz ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli 137 hastanın dahil edildiği çalışmada TTP için mortalite %13,6 saptanırken tüm TMA lı grupta % 18,2 olarak saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda da TTP grubunda mortalite %7,1 iken tüm hasta grubunda %20 olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken TPD tedavisi başlamanın nedeniyle TTP saptanan grupta mortalitenin düşük olduğunu düşünüyoruz. Ölen hastalarımızın çoğunlukla sekonder TMA grubunda olması hastaların TMA neden olan tablo nedeniyle mortalitenin arttığını düşünmekteyiz.

Global a-HÜS kayıtlarına göre günümüzde anti-kompleman tedavi öncesi %61 hasta TPE ya da plazma infüzyon tedavisi almaktadır (70). İtalya verilerine göre de yaklaşık %55-80 hastada TPD tedavisi ile remisyon sağlanmakta ancak bu hastaların üçte ikisinin uzun dönem takiplerde öldüğü yada son dönem böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (53). Bizim çalışmamızda da 7 aHÜS hastasının 5 ine ilk basamakta tanı konulduktan sonra anti-kompleman tedavi başlanmış olup bu hastaların %80'inde kalıcı böbrek yetmezliği gelişimi engellenmiştir. 1 hasta ise evre 3 KBY ile izlenmektedir. Anti-kompleman tedavi almayan 2 hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir.

Son 20 yılda TMA tanısı, patofizyolojisi, sınıflandırılması ve tedavisi konusunda birçok gelişme olsa da klinikte hala daha MAHA ve trombositopeni ile gelen hastalarda klinisyenler non-spesifik klinik ve laboratuvar bulgular ile TPD tedavisi kararı almak zorunda kalmaktadır. Bu sebeple dünyadaki birçok TMA çalışma grubu temel klinik ve laboratuvar testleriyle TTP tanısı koymak için çalışmaktadır (29). Bizim çalışmamızda da basit laboratuvar verilerinin izlem başlangıcında ve sonunda yapılan analizlerinde Δ LDH, Δ Kreatinin, Δ Hemoglobin, Δ Trombosit ve Δ nt-proBNP değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup tedavi izlemi sırasında bu parametrelerin takibi hastalığın prognozu ve vaktinde tedavi değişikliğine gidilmesi konusunda yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Yaptığımız spearman korelasyonunda Δ LDH ile Δ Trombosit sayısı ve Δ nt-proBNP nin anlamlı olması sonuçlarımızı desteklemektedir.

Ayrıca tedavi başlangıcında ve sonunda baktığımız laboratuvar değerlerinden inflamatuvar markerlerin başlangıç yükseklikleri ve tedavi ile bu markerların değişimi TMA tablosunda inflamasyonun yerini ve kontrolünün önemini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %51,4 (n18) de başvuru anından böbrek yetmezliği tablosu mevcut mortalite ile istatistiksel anlamlı saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak Δ kreatinin değerinde sağlıklı ve mortal grup arasında istatistik olarak anlamlı çıkması TMA takibinde böbrek yetmezliği varlığı ve böbrek fonksiyonlarının tedavi ile değişiminin mortalite ve kötü prognoz belirteci olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



6.SONUÇ

Bu tez, yoğun bakım kliniğimize TMA tanısı ile yatırılmış hastalarla ilgili devam eden gözlemsel çalışmanın ilk sonuçlarının paylaşıldığı veriler içermektedir. Hastalar TMA etyolojisine göre sınıflandırılmış olup tedavi sırasında ölen hastalar ile sağ kalan hastalar arasındaki farklılıklar ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Hastalarımızın %40 TTP, %20 aHÜS ve %40 sekonder TMA olarak dağılırken tüm popülasyonda mortalite %20 olarak saptandı. Bakılan Δ hemoglobin, Δ kreatinin, Δ trombosit, Δ LDH ve Δ nt-proBNP değerleri ölen ve sağ kalan gruplar arasındaki analizlerde anlamlı saptanmış olup; bu laboratuvar tetkiklerinin tedavi sırasında iyilik hali göstergesi olarak kabul edilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak TMA lar, klinik pratikte, çoğunlukla yakalanamayan durumların başında gelir. Erken ve etkin, plazmaferez ve/veya anti-kompleman tedavi, direkt hasta sağ kalımı ile ilişkilidir. Hasta sayısı azlığı ve ölen hastaların birçoğunun klinik tanı alamamış olmasından dolayı, birçok laboratuvar parametresinde, mortalite öngörücüsü olarak istatistiksel anlam yakalayamadığımızı düşünmekteyiz.

Ancak, TMA ve eşlik eden inflamasyon varlığı birlikteliği daha büyük çalışmalarda ortaya konabilecek gibi durmaktadır. Özellikle aHÜS vakalarının tamamında, AKI varlığının gözlenmesi ve tüm popülasyonda, kreatinin değişiminin, mortalite öngörücüsü olması, bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi gerekliliğini ortaya koyması bakımından önemlidir.

7.Kaynakça

1. Shen YM. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thromb J*2016;14(Suppl. 1):19.
2. Moake J. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and other thrombotic micrangiopathies. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2009; 22:567-576.
3. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654.
4. Tsai HM. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 2013;126:200-9.
5. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2017;189:153-9.
6. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.
7. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011; 86:743.
8. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. George JN. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25:908.
9. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R12.
10. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011; 118: 1452.
11. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher* 2001;16: 202.
12. Chhabra N, Lee S, Sakalis EG. Cobalamin deficiency causing severe hemolytic anemia: a pernicious presentation. *Am J Med* 2015; 128: e5.
13. George JN. How I treat Patients With Thrombotic Thrombocytopenic purpura: *Blood* 2010;116:4060-9.
14. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81.
15. Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, et al. Escherichia coli O 157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr* 1994;125 :519-26.
16. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma Infusion In the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*; 325:393 -397, 1991.
17. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987; 24: 147.

18. Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, et al. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol* 2010; 85: 844.
19. Török TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *Am J Hematol* 1995; 50: 84-90.
20. Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas Induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997; 89: 1224-1234.
21. McCrae RK, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Hematology. Basic Principles and Practice*. 3rd edition. Eds: Churchill Livinstone, New York 2000; 2126-35.
22. Moake JL. von Willebrand factor in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin LabSci* 1998; 11: 362-4.
23. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 89:3097-3103, 1997.
24. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor - cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 91:2839-2846, 1998.
25. Tsal HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 339:1585-1594, 1998.
26. Soejima K, Mimura N, Hiurashima M, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood; possibly, the von Willebrand factor - cleaving protease? *J Biochem.*; 130: 475-480, 2001.
27. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M, et al. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood*; .
28. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014; 5: 15.
29. Coppo P, Busson M, Veyradier A, et al. HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 856.
30. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98: 2730.
31. Reiter RA, Knöbl P, Varadi K, et al. Changes in von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity after infusion of desmopressin. *Blood* 2003; 101: 946.
32. McCrae RK, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Hematology. Basic Principles and Practice*. 3rd edition. Eds: Churchill Livinstone, New York; p: 2126-35, 2000.

33. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60.
34. George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion* 2015; 55 :11.
35. Veyradier A, Obert B, Houllier A, et al. Specific von Willebrand factor- cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*; 98:1765-1772, 2001.
36. Kavakli K, Cancianimi MT, Manucci PM. Plasma levels of the von Willebrand factor cleaving protease in physiological and pathological conditions in children. *Pediatr Hematol Oncol*; 19: 467-471, 2002.
37. Nokes T, George JN, Vesely SK, et al. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2014; 92: 156.
38. Imanirad I, Rajasekhar A, Zumberg M. A case series of atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2012; 27: 221.
39. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 139.
40. Som S, Deford CC, Kaiser ML, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion* 2012; 52: 2525.
41. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; 118: 1746.
42. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; 136: 451.
43. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, et al. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163: 514.
44. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2017; 15:1448.
45. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1035.
46. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148: 37.
47. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676.
48. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 41.

49. Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 591.
50. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392.
51. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91: 539.
52. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 15.
53. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844.
54. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 126716.
55. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009; 373: 759.
56. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 2015; 125: 3253.
57. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 50.
58. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1095.
59. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 3337.
60. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015; 125:616.
61. 2. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the BloodCenter of Wisconsin. *Am J Hematol* 2015; 90:406.
62. George JN. Cobalamin C deficiency-associated thrombotic microangiopathy: uncommon or unrecognized? *Lancet* 2015; 386: 1012.
63. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Pascual L, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 119.
64. Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:55.
65. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Uhl L, Kaufman R, Stowell C, et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcome in patients with thrombotic microangiopathies: *Brit J Haematol* 2015;171:836–44.

66. Hassan S, Westwood JP, Ellis D, Laing C, Mc Guckin S, Benjamin S, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: *Br J Haematol* 2015;171:830–5.
67. Metjian A, Tanhehco YC, Aqui N, Bhoj VG, Jamensky L, Marques MB, et al. The thrombotic microangiopathy registry of North America: a United States multi-institutional TMA network. *J Clin Apher* 2016;31(5):448–53.
68. Sperati CJ, Moliterno AR. Thrombotic microangiopathy: focus on atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015;29(3):541–59.
69. Feb, A multicenter experience of thrombotic microangiopathies in Turkey: The Turkish Hematology Research and Education Group (ThREG)-TMA01 study. *Transfus Apher Sci.* 2018 ve 20., 57(1):27-30. doi: 10.1016/j.transci.2018.02.012. Epub 2018 Feb.
70. Licht C, Ardissino G, Ariceta G, Cohen D, Cole JA, Gasteyger C, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol* 2015;91(3):539–51.
71. Laszik ZG, Kambham N, Silva FG. Thrombotic Microangiopathies. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney, Jennette JC, D'Agati VD, Olson JL, et al. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2014.
72. James N. George, M.D., and Carla M. Nester, M.D. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy *NEJM* 2014; 371: 654-66.
73. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115: 1500.
74. Rock AG. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura (review). *Br J Haematol*; 109:496 -507, 2000.