

Trombotik Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda Terapötik Plazma Değişimi: Tek Merkez Deneyimi

Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Single Center Experience

Aynur Uğur Bilgin, Mehmet Ali Karaselek, Kazım Çamlı

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Terapötik Aferez Merkezi, Konya

Özet

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), mikroangiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik semptomlar, ateş ve böbrek yetmezliği ile karakterize nadir ve fatal bir hastalıktır. TTP nedeni ve optimal tedavi yöntemleri hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak, günümüzde, terapötik plazma değişimi (plazmaferez) ve / veya plazma infüzyonu bu hastalar için standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde, 2008–2011 yılları arasında klinik ve laboratuvar bulguları ile TTP tanısı konulan 18 hasta alınmıştır. Toplam 18 (8 hasta idiopatik, 7 hasta postpartum, 1 hasta protez operasyonu sonrası, 1 hasta pestisid maruziyeti ve 1 hasta NSAİİ tedavisi sonrası) TTP tanılı hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların E/K oranı 6/12 ve ortalama yaş 39 (21-66) bulunmuştur. Hastaların ilk başvuruda semptomları değerlendirilmiş ve tam kan sayımı, koagülasyon testleri, BUN (Kan üre azotu), kreatin, LDH (Laktik Dehidrogenaz) düzeylerine bakılmıştır. Hastaların PLT ve LDH değerleri normal seviyeye gelene kadar günlük plazma değişimi ve steroid ilaç tedavisine devam edilmiştir. Bu çalışmada, 18 hastaya toplam 165 terapötik plazmaferez işlemi uygulanmış ve replasman sıvısı olarak da TDP (Taze Donmuş Plazma) kullanılmıştır. 18 hastadan 12'si tam remisyona ile taburcu edilmiş, 3 hasta da kısmi remisyona sağlanmış ve 3 hastada plazmaferez işlemine yanıt alınamamış ve nörolojik semptomlar ve akut böbrek yetmezliği nedeniyle exitus olduğu tespit edilmiştir. Tedavi edilmeyen TTP hastaları %90 gibi büyük bir mortaliteye sahiptir. Ancak bununla birlikte bu ölüm oranı plazmaferez işlemi ile büyük ölçüde değiştirilebilir. Sonuç olarak, günümüzde, terapötik plazma değişimi TTP için mevcut en etkili tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: TTP, terapötik aferez, plazmaferez

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and fatal disorder characterized with microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurological symptoms, fever, and kidney failure. The reason of TTP and optimal treatment method of TTP is still unknown. However, today, therapeutic plasma exchange (plasmapheresis) and / or plasma infusion is considered as the standard treatment method for these patients. In this study, the clinical characteristics and outcome of 18 patients with TTP treated with plasma exchange at the Department of Hematology, Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, between 2008 and 2011 years were evaluated retrospectively. Among the patients, 6 were male, 12 were females, median age was 39 (21-66), 8 were idiopathic, 7 were postpartum, 1 was post operative periods of prosthetic operation, 1 was pesticide exposure and 1 was NSAİİ induced TTP. The first admission of patients were evaluated for symptoms and complete blood counts, coagulation tests, BUN (blood urea nitrogen), creatinine, LDH (lactic dehydrogenase) levels were performed. All patients were initially treated with a daily plasma exchange plus steroids, which was continued until the normalization of platelet count and the level of LDH. In this study, a total of 165 plasmapheresis procedures were performed to total 18 cases. Fresh frozen plasma (FFP) was used as fluid of replacement. Of the 18 patients, 15 were discharged with complete remission (n:12) and partial remission (n:3), and 3 had no response and died of progressive neurological findings and acute renal failure. Untreated TTP has a high mortality that may be as great as 90%. However, the rate of this mortality is dramatically changed with plasma exchange treatment. As a result, today, plasma exchange is the most effective treatment available for treatment of TTP.

Key words: TTP, therapeutic apheresis, plasmapheresis

GİRİŞ

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), trombositlerin sistemik mikrovasküler agregasyonu ile beyin de ve diğer organlarda iskemiye neden olabilen, nadir bir hastalıktır. İlk kez Moschowitz tarafından 1924 yılında tanımlanmış olmakla birlikte, ailesel veya edinsel olabilmektedir. En sık görülen formu, bir kez geçirilen akut atak ile karakterize edinsel idiyopatik TTP'dir. TTP genellikle sağlıklı kişilerde meydana gelmesine karşın ilaçlara, gebeliğe ve otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişebilir (1).

Trombositopeni, mikroangiopatik hemolitik anemi, nörolojik bozukluklar, böbrek yetersizliği ve ateş TTP'nin 5 önemli bulgusudur (2).

Tanı trombositopeni, mikroangiopatik hemolitik anemi(periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmesi) bulgusu olması ile konulabilir. Terapötik Plazma Değişimi'nin (TPD, plazmaferez), tedavide kullanılması ile hastalığın seyri dramatik bir şekilde değişmiştir. Geçmişte hemen hemen bütün vakalar ölümlü sonuçlanmakta iken, günümüzde plazma değişimi uygulamasından sonra mortalite oranı azalmıştır.

TTP için plazmaferez artık standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Hastaya tanı konulur konmaz tedaviye başlanmalıdır. Plazmaferez yapılmasında ki amaç; zararlı olan büyük vWF multimerlerin ve dolaşan inhibitörlerin kaldırılması, eksik olan komponentlerin yerine konulmasıdır. Günlük, 40 ml/kg plazma değişimi (plazma hacminin 1-1,5 katı) hasta

cevap verinceye kadar devam edilir. Cevap olarak, böbrek yetmezliğinin ve nörolojik bozuklukların düzelmesi, LDH seviyesinin normal veya normale yakın olması ve trombosit sayısının 150.000/mm³ üzerine çıkması olarak kabul edilmektedir. Klinik yanıt ortalama 1 haftada görülürken, tam iyileşme genellikle 3 haftada tamamlanmaktadır. Birinci hafta sonunda bulgulara düzelmeme durumunda plazmaferezin günlük 2 defa yapılması önerilmektedir (3). Yanıt elde edildikten sonra hastalık nükslerini önlemek için, trombosit sayısının 150.000/mm³ geçmesini takiben 2 gün daha plazmaferez tedavisine devam edilmelidir. %20 kadar olguda plazma değişimine yeterli yanıt alınmayabilir. On dört gün süre ile günde 2 kez yapılan plazma değişimine yanıt yoksa diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Bu çalışmada, 2008–2011 yılları arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji bölümünde, klinik ve laboratuvar bulguları ile TTP tanısı alan hastalarda plazmaferez işlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, TTP tanısı alan 18 hasta alınmıştır. Hastalara 5 tanı kriterinden en az ikisini karşılaması ve periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmesi ile TTP tanısı konulmuştur. Kliniğimize başvuran hastaların şikayetleri sorgulanıp hasta dosyasına kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan Tam kan, INR, aPTT, BUN, kreatinin ve LDH değerleri istenerek sonuçlar değerlendirilmiştir. İşlemlerden önce, hastalara veya şuru kapalı ise birinci derece yakınlarına, işlemle ilgili bilgi verilip ve yazılı onam formu (Terapötik Plazma Değişimi Bilgi/Onam Formu) alınmıştır. Plazmaferez işlemleri Haemonetics MCS+ 9000 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalara yapılacak toplam plazmaferez işlem sayısı ve seans aralığı, hastaların klinik ve laboratuvar yanıtına göre belirlenmiştir. Bu amaçla, trombosit sayısı ve LDH düzeyi ile klinik bulgular günlük olarak takip edilmiştir. İşlemlere; trombosit sayısı 150.000/mm³ün üzerine çıkana ve LDH düzeyi 500 U/L'nin altına düşene kadar, günlük olarak devam edilmesi planlanmıştır. Hastaların trombosit sayısının 150.000/mm³ün üzerine çıktıktan sonra 2 gün daha plazmafereze devam edilmiştir. Tüm işlemlerde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma

(TDP) kullanılmış ve her işlemde hastanın en az bir toplam plazma hacmi (1-1.5) kadar plazma değiştirilmiştir. İşlem öncesi, sırasında ve sonrasında işlemlere bağlı gelişebilecek komplikasyonlar kaydedilmiştir (völüm yüklenmesi, hipokalsemi belirti ve bulguları, ateş, hipotansiyon, hipertansiyon, cilt ve alerjik reaksiyonlar, hematoma, kanama, kateter enfeksiyonu gibi). Replasman sıvısı içerisindeki sitrata bağlı hipokalsemi gelişimini önlemek amacıyla tüm hastalara, kalsiyum düzeylerine ve kullanılacak plazma miktarına göre %10'luk kalsiyum glukonat verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 18 TTP tanılı hastanın, E/K oranı 6/12 ve ortalama yaş 39 (21-66) tespit edilmiştir. Tüm hastalarda trombositopeni ve 17 hastada anemi tespit edilmiştir. İşlem öncesinde hastaların ortalama hemoglobin değeri 8.63 g/dL, PLT değeri 19.6 10³/uL ve LDH değeri 2008 U/L olarak kaydedilmiştir. İşlem sonrasında ortalama PLT değeri 148,77 10³/uL ve LDH 449,16 u/L olarak kaydedilmiştir (Tablo 1). Hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 14 (2-25) gün olarak tespit edilmiştir. PLT değerinin 50.000/mm³'nin üzerine çıktığı ortalama işlem sayısı 4 (1-10) ve 100.000/mm³'nin üzerine çıktığı ortalama işlem sayısı 5 (1-20) olarak tespit edilmiştir. Nörolojik bozukluk 13 (%48), akut böbrek yetmezliği 8 (%30), kanama 5 (%19), ateş 4 (%15), halsizlik ve solukluk 1 (%4), sarılık ve karın ağrısı 1 (%4) en sık görülen semptomlar arasındadır.

Hastaların PLT ve LDH değerleri normal seviyeye gelene kadar günlük terapötik plazma değişimine devam edilmiştir. Bu çalışmada 18 hastaya toplam 165 terapötik plazmaferez işlemi uygulanmıştır. Hastalara uygulanan ortalama işlem sayısı 9 (1-22) olarak kaydedilmiştir. İşlemler sırasında hiçbir komplikasyon görülmemiştir. Onsekiz hastadan 12'si (%66,66) tam remisyona ulaşmış, 3 (%16,66) hasta da kısmi remisyona ulaşmış ve 3 (%16,66) hastada plazmaferez işlemine yanıt alınamamış ve nörolojik semptomlar ve akut böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

TTP başlangıçta mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği olarak tarif edilmiştir. Ancak bu üç bulguya daha

Tablo 1. Hastaların başvuruda ve son plazmaferez sonrasındaki değerleri

Cinsiyet	Yaş	Hastaların başvuru anındaki değerleri						Hastaların Son Plazmaferez Sonrası Değerleri	
		HGB (g/dL)	PLT (10 ³ /uL)	LDH (u/L)	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)	PT/aPTT (INR/sec)	PLT (10 ³ /uL)	LDH (u/L)
K	24	4.0	9	863	28	0.7	1.22/29.4	66	282
K	24	12.9	27	2706	46	1.6	1.13/23.6	163	512
E	44	10.4	30	657	82	1.37	1.20/20.1	188	113
K	25	7.5	35	1108	98	2.3	1.4/35.1	181	327
K	45	10.2	12	1259	46	0.81	1.1/26.6	150	277
E	45	7.9	28	636	56	1.2	1.27/27.9	150	244
K	35	11.8	8.75	1688	60	1.84	1.43/32.2	159	402
E	22	11.3	10	1595	161	7.28	0.91/28.4	151	210
E	43	5.3	15	2014	81	1.4	1.08/22.8	20	1893
K	66	5.9	2	440	45	0.7	1.11/20.1	165	300
K	21	6.0	17.5	305	32	0.97	1.33/32.7	198	263
K	26	4.4	21	2097	154	5.4	1.61/37.1	153	323
K	43	11.9	31	17161	67	2.6	2.25/30.2	199	287
K	26	10.2	13	548	54	2.8	1.36/35.9	106	287
E	54	7.7	27	1224	74	1.36	1.23/28	214	222
K	61	7.86	11.2	788	47	1.16	1.08/26.9	194	289
K	27	8.3	10.8	429	49	2.33	3.24/92.5	171	344
E	59	11.8	44	622	164	6.01	1.26/28.6	50	1510

sonra nörolojik bozukluk ve ateş eklenmiştir (4). Literatürde TTP'nin klinik ve laboratuvar bulguları yerleşmeden önce tanınmasında erken dönemde kullanılabilecek bir tarama testi ise henüz tanımlanmamıştır.

Hastalığa tanı konulup etkin tedavi başlansa bile ciddi komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle mortalite oranları halen yüksektir. 1960'lara kadar mortalite oranları neredeyse %100'iken, kortikosteroidler, splenektomi, antiplatelet ajanlar, plazma infüzyonu ve plazma değişiminin tedavide kullanılmasıyla mortalite oranlarında belirgin düzelme görülmüştür. Fakat yine de mortalite oranları plazmaferez işlemlerinin devreye girdiği tarihe kadar daha yüksek seyretmiştir (5-7). Amorosi 1964 yılında TTP saptanan 246 vakayı derlemiş ve mortalite oranını %90 olarak bildirmiştir (8). Ridolfi ve Bell 1964-1980 yılları arasında toplam 275 TTP vakası yayınlamışlar. Bu vakalara; kortikosteroid, kan ya da plazma değişimi, plazma infüzyonu, antiplatelet ajanlar, ya da splenektomi yapılmış, yaşam oranını %46 bulmuşlar (9).

TTP'nin tedavisinde bu gün için yararlılığı gösterilen en önemli tedavi seçeneği plazma değişimidir. Bazı hastaların plazma değişimine olan cevabı iyiyken bir kısım hastalarda hiç cevap alınamamaktadır. Trombosit agregasyonunu inhibe eden ilaçlarla birlikte kortikosteroidlerin bazı hastalarda remisyon sağladığı bildirilmektedir. Yine plazmaferez tedavisine dirençli bu tip olgularda yüksek doz steroid, rituksimab ile birlikte günde 2 kez plazmaferez işlemi uygulanması gerektiğine dair çalışmalar bulunmaktadır.

Gürkan ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takip de %44-46 mortalite oranı verilmiştir. Yapılan yorumda mortalite oranının yüksek olması vakaların geç gelmesi ve standart bir tedavi yöntemi olan TPD'ne geç başlanması olarak değerlendirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda 4 yıllık takip sonucunda mortalite oranı literatürle uyumlu olarak %16,6 bulunmuştur.

Literatürde bahsedilen komplikasyonlar her işleme bağlı olarak yaklaşık %10 olarak görülmesine karşın bizim çalışmamızda hiçbir komplikasyon görülmemiştir. Bu da plazmaferez işleminin güvenliğini kanıtlamaktadır.

Tedavi edilmeyen TTP hastaları yüksek mortalite oranlarına sahiptir. TTP'nin etkin olarak tedavi edilmesi için, TTP tanısı düşünülen hastalarda acil olarak plazmafereze başlanması mortalite oranlarını düşürecek etkin bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991; 325:393-7.
2. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney Int 2001; 60(3):831-46.
3. Bell WR, Hayden GB, Paul MN, Klockler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. N Eng J Med 1991; 325:398-403.
4. Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. Baillieres Clin Haematol 1998; 11:475-95.
5. Fontana S, Hovinga JA, Taleghani BM. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2004; 41:4-14.
6. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000; 96:1223-9.
7. George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006; 354:1927-35.
8. Amorosi EL, Ultmann JE. TTP report of 16 Cases and review of the literature. Medicine 1966; 45:139-59.
9. Ridolfi RL, Bell WR. TTP report of 25 cases and review of the literature. Medicine 1981; 60:413-28.
10. Gürkan E, Başlamışlı F, Güvenç B. Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single center experience of 29 cases. Clinical and Laboratory Haematology 2005; 27:121-5.