

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

TAZE DONMUŞ PLAZMA İLE UYGULANAN PLAZMAFEREZE YANITSIZ "TTP-HÜS" OLGUSU: DONMAMIŞ TAZE PLAZMA İLE PLAZMAFEREZİN ETKİNLİĞİ

AN UNANSWERED PLASMAPHERESIS TREATMENT WITH FRESH FROZEN PLASMA IN THE "TTP-HUS" CASE: EFFECT OF PLASMAPHERESIS WITH UNFROZEN FRESH PLASMA

¹Erkan Cem ÇELİK, ²Mürsel EKİNCİ, ¹Cem SOYKUT, ³Ali AHISKALIOĞLU, ⁴Muhammet Ahmet KARAKAYA, ³Nazım DOĞAN, ³Hüsnü KÜRŞAD

¹Palandöken Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Harakani Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kars, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

⁴Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹Palandoken State Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Erzurum, Turkey

²Harakani State Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Kars, Turkey

³Ataturk University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Erzurum, Turkey

⁴Medipol University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

ÖZET

Trombotik Mikroanjiopatik Hastalıklar içerisinde değerlendirilen TTP ve HÜS fizyopatolojisi farklı olan yalnız benzer klinik ve tedavisi olan hastalıklardır. Ateş, kanlı ishal, şuurunda gerileme, idrar yapamama şikâyetleri ile yoğun bakım ünitemize yatırılan 39 yaşında bayan hastanın bakılan laboratuvar sonuçları ve klinik muayenesi sonrası TTP-HÜS tanıları ile takibine başlandı. Plazmaferез tedavisi düzenlenen hastanın taze donmuş plazma ile uygulanan plazmaferез tedavisine yanıt vermediği görüldü. Donmamış taze plazma ile uygulanan plazmaferез işlemiyle ise dramatik bir iyileşme izlendi. Taze donmuş plazmanın etkisiz olduğu vakalarda donmamış taze plazma kullanımının hastanın tedavisinde başarı oranını artırabileceği düşünüldü.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: TTP; HÜS; Plazmaferез; Donmamış taze plazma; Yoğun bakım

SUMMARY

TTP and HUS are evaluated in Thrombotic Microangiopathic Disaeases which have a different pathophysiology but have a same sign and treatment. Thirty nine years old woman who was presented with fever, bloody diarrhea, decrease in consciousness and inability to urinate complaint for one week was admitted to our intensive care unit and she was diagnosed TTP-HUS due to laboratory results and physical examinations. Plasmapheresis was planned with fresh frozen plasma for the patient and we could not acquire any response with this treatment. Subsequently unfrozen fresh plasma treatment was applied and we gained a dramatical healing in physical and laboratory status. In the cases which does not response to the fresh frozen plasma treatment, unfrozen plasma treatment should be considered to increase the success.

KEY WORDS: TTP, HUS, Plasmapheresis, Unfrozen fresh plasma, Intensive care unit

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 12/10/2015

Kabul tarihi/Accepted: 13/12/2015

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Erkan Cem ÇELİK, Palandöken Devlet Hastanesi Ameliyathanesi Palandöken, Erzurum, Türkiye

E-posta (E-mail): drerkancem@yahoo.com

GİRİŞ

Trombotik Mikroanjiopatiler (TMA) içerisinde değerlendirilen Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) seyrek görülen ancak görüldüğü takdirde yaşamı tehdit eden ciddi rahatsızlıklardır (1). Her iki hastalık da hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek yetmezliği, nörolojik bulgular ve ateş ile seyretse de; HÜS'de böbrek yetmezliği, TTP'da ise nörolojik bulgular ağır basmaktadır. TMA'de trombosit agregatlarından oluşan mikrotrombüsler ile organ hasarı oluşturmaktadır (2).

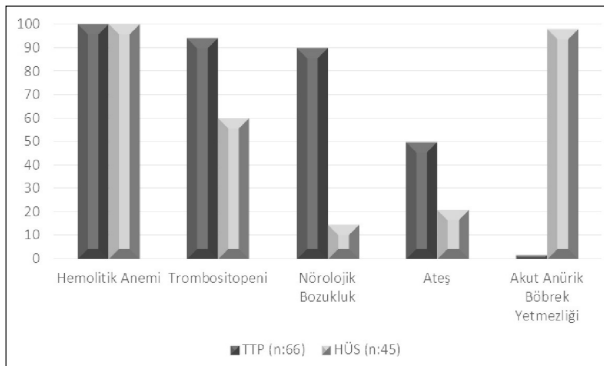
HÜS, yiyecek veya içecek kaynaklı shiga toksin üreten Escherichiacoli (STEC) O157: H7 suşu nedeniyle oluşur ve diare, hemorajik kolit gibi intestinal şikâyetleri takiben gelişir (3). Komplemanın alternatif yolağının kontrolsüz aktivasyonu sonucu oluştuğuna inanılan HÜS olgularında tüm klinik bulgulardan da yine bu kontrolsüz kompleman aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (4). TTP, ADAMTS13 eksikliğidir. ADAMTS13 vWF'ü parçalayan metalloproteaz içeren bir enzimdir. Karaciğerden ve endotel duvarından sentezlenir. Endotel hasarında trombositlerin endotele bağlanmasını sağlayan vWF hemostazdaki görevini gerçekleştirdikten sonra yetersiz ADAMTS13 nedeniyle parçalanmış eritrositler ve serbest trombosit agregatları oluşmasına neden olmaktadır (5). ADAMTS13 eksikliği edinsel ve kalıtsal olarak gelişebilir. Edinsel olgularda tedavi plazma replasmanı ve plazma değişimi ile uygulanırken, otoimmün olgularda immünsupresyon ve splenektomi tedavisi uygulanabilmektedir (6). Yalnız ADAMTS13 aktivitesini belirlemek tedavi kararını vermek için gerekli değildir. TTP'de tanı klinik ve laboratuvar verilerine göre konulur. ADAMTS13 aktivitesi prognoz açısından önemlidir. Nörolojik bulgular ve şiddetli renal yetmezlik gelişen hastalar miks olgular olarak değerlendirilip TTP-HÜS olarak isimlendirilir (7).

TTP'de prognoza etkisi gösterilen başlıca tedavi yöntemi plazma değişimidir. Plazma değişimi için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile

60 mL kg⁻¹). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. Plazma değişiminin hemen yapılmadığı durumlarda plazma infüzyonu (20-40 mL kg gün⁻¹) geçici yarar sağlayabilir. Trombosit transfüzyonu sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında endikedir. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir (8).

OLGU

Yoğun bakımımızda takip edilen 39 yaşında kadın hasta yatışından 1 hafta önce kanlı ishal halsizlik ve ilerleyen günlerde başlayan şuurunda gerileme şikâyetleri ile acil servisimize başvurmuş. Acil servisimizde "TTP-HÜS" ön tanısı konulan hasta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Kliniğimize yatırıldı. Yoğun Bakımımızda GKS:14 şuurunda somnole olan hastaya giderek GKS'unun düşmesi ve solunum paterninin kötüleşmesi üzerine aralıklı olarak non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi uygulanmaya başlandı. Periferik kan, idrar ve gayta kültürleri alınarak laboratuvara gönderildi. Yatışının 1. gününde kan gazında oksijen saturasyonu düşen, solunum paterni daha da kötüleşen, konvülsiyon geçiren ve konvülsiyonları durdurulamayan hasta entübe edilerek SIMV-PS (Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon-Basınç Destekli) modunda mekanik ventilasyona bağlandı. Yatış sonrası sedasyon amaçlı propofol infüzyonu, konvülsiyonları için belirli sürelerle epdantoin, valproik asit, enfeksiyon tedavisi için belirli sürelerle trimetoprim-sulfametoksazol, sulbaktam sodyum-sefoperazon sodyum, mevcut hipertansif durumu için belirli sürelerle amlodipin, doksazosin ve plazmafereze yanıtız olgularda önerildiği için metliprednizolon tedavisi başlandı. Alınan kültürler ile Shiga Toksin Üreten E.coli (STEC) mevcudiyeti ve ADAMTS13 aktivitesi araştırıldı. Fakat hastada kültür sonuçları E.coli lehine negatif olarak değerlendirildi ve ADAMTS13 aktivitesinin ise yeterli olduğu görüldü. Yatışının ikinci gününde sedasyonu kesilen ve antikonvülsiyon tedavisi devam edilen hasta önce CPAP-PS (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı-Basınç Destekli) modunda mekanik ventilatöre bağlı şekilde takip edilip ardından T-Tüple spontan solunuma bırakıldı. Oda havasında solunum paterni rahat olan ve konvülsiyonları duran hasta kan gazı değerlerinin iyi olması üzerine ekstübe edildi. Yatış gününden itibaren anüri tablosu bulunan hasta kliniğimizde ilki yatışının ikinci günü, ikincisi yatışının beşinci günü, üçüncüsü yatışının sekizinci günü olmak üzere yatış süresince 3 kere hemodiyalize alındı. Hastaya yatışının ikinci gününden itibaren günde bir kere plazmaferez uygulandı. Yatışının 7. gününde tekrar konvülsiyonu olan



Şekil 1. Klinik Özelliklerine Göre TTP ile HÜS Ayırımı (8).

ve yüksek doz pentotal ile konvülziyonu durdurulan hasta bir kez daha entübe edilerek SIMV-PS'de mekanik ventilasyona bağlandı. İki gün entübe olarak takip edilen ve solunum paterni rahat olan hasta kan gazı değerlerinin iyi olması üzerine ekstübe edildi. Laboratuvar verilerinde ve kliniğinde düzelme görülmeyen hastaya taze donmuş plazmadan vazgeçilerek taze plazma ile günde 2 kere plazmaferez uygulanmaya başlandı. Taze plazma kullanılarak yapılan plazmaferez tedavisinin 3. gününde kontrol için bakılan trombosit, kreatinin, BUN ve hemoglobin düzeylerinde dramatik düzelme saptandı. Hastaya 7 gün daha günde 2 kez taze plazma ile plazmaferez uygulandı. Reanimasyon kliniğinde yatış sürecinde toplam 3 kez hemodiyaliz, 40 kez plazmaferez uygulanan, 4 ünite eritrosit süspansiyonu verilen ve hiç trombositreplasmanı almayan, konvülziyonları duran trombosit, BUN, kreatinin, hemoglobin değerleri normal değerlere gelen hasta 28. gün sonunda iç hastalıkları servisine devredildi. Buradaki takiplerinin ardından 42. gününde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Trombotik Mikroanjiopatik (TMA) hastalıklar içerisinde incelenen TTP ve HÜS insidansı toplumda milyonda 3.7 olarak görülür. Kadınlarda 4. dekada daha yüksek oranda görülmektedir (9). TMA'nın kliniğinde ateş, renal sıkıntılar ve nörolojik belirtilerle sıklıkla kendini gösterir. Renal sıkıntılar HÜS lehine yorumlanırken nörolojik belirtiler ise TTP lehine yorumlanmaktadır (2). Fakat hastalar pür renal ve nörolojik belirtiler göstermeyebilir. Bu hastalar TTP-HÜS olarak ortak başlık altında incelenir. Hastamız da 39 yaşında kadın hasta olarak genel yaş ve cinsiyet insidansına uymaktaydı. Kanlı ishal şikâyetini takiben 1 hafta sonra şuurunda gerileme ile hastaneye başvuran hastada takiplerinde anürik böbrek yetmezliği görülmesi sebebiyle TTP-HÜS tanısı ile takiplerine başlandı. Yatış laboratuvar sonuçlarında LDH 486, Trombosit $14.5 \times 10^9 L^{-1}$, BUN 35, Kreatinin 4.2 idi. Bakılan periferik yaymasında hemolitik anemiyi düşündürülen eritrosit şistozitleri mevcut idi. İlk 24 saatlik çıkarılan idrar miktarı 110 mL, ateş $37.8^{\circ}C$ idi.

Her ne kadar hastanın TMA'nın hangi türü olduğu tanımlanmaya çalışılsa bile tedavi planı benzerdir. Tedavinin en önemli basamağı plazmaferez işlemidir. Plazmaferez uygulanmadığı durumlarda tedavi plazma replasman tedavisidir. Plazmaferezin önerilen uygulama dozu $40-60 mL kg^{-1} gün^{-1}$ olarak önerilmektedir. Eğer plazmaferez uygulanamıyorsa plazma infüzyonu $20-40 mL kg^{-1} gün^{-1}$ dozunda uygulanabilir. Plazmaferez tedavisi uygulanamayan hastalarda mortalite oranları %90'lara varmaktadır (8). Escherichia coli O157:H7 su-

şuna asekonder oluşabilen HÜS olgularında plazmaferez tedavisine ek olarak shiga toksin tayini ve TTP tanısı içinde ADAMTS13 aktivitesi tayini hastalığın tanısı ve tedavisi için araştırılabilir. Bazı kaynaklarda STEC vakalarında antibiyotik kullanımının HÜS insidansını arttırdığı söylenmektedir. Hastaya yatışı takiben başlanılan antibiyoterapi bu sebeple yatışın 2. günü sonlandırılmıştır (10).

TTP-HÜS tanısı için en önemli göstergeler hastadan alınan gastroenterik veya üst solunum yoluna ait şikâyet anamnezinin yanında klinik ve laboratuvar sonuçlarıdır (1). Yalnız hastamızda yatışından 2 gün sonra başlanan ve 8 gün süre ile devam eden plazmaferez tedavisine gerekli yanıt tam olarak alınamamıştır. Gerek günlük takiplerinin sonuçları, gerek laboratuvar sonuçları ve gerekse Glaskow Koma Skalası ile değerlendirdiğimiz şuur takipleri hastanın tedavisi için etkili olmadı. Bu süre zarfında mikroembolilere bağladığımız şuur bozuklukları ve neticesinde kötüleşen solunum paterni ve buna ek olarak düşük renal klirensi, günlük 2 kez uyguladığımız plazmafereze rağmen tedavinin başarısızlığını düşündürdü. Böyle yanıtız vakaların takibinde altta yatan otoimmün hadisenin olabileceği şüphesi ile bazı vaka serilerinde steroid tedavisi ve immünomodülatör ve antineoplastik ilaçlar grubundan ilaçların kullanımını tedaviye katkı sağlayabileceği önerilmiştir (11). Uyguladığımız $0.5 mg kg^{-1}$ metilprednizolon tedavisi de hastanın prognozunda bir iyileşmeye neden olmadı. Tedavi planımızı taze donmuş plazmadan ziyade dondurulmamış taze plazma ile uygulamamızı takiben hastanın kliniği ve laboratuvar sonuçlarında dramatik şekilde bir iyileşme görüldü. Hastanın solunum paterninin iyileşmesi ve GKS'nın düzelmesi sonucu hasta ekstübe edildi ve 7 gün süre zarfında taze plazma ile plazmaferez uygulandı ve 3 gün sonra iç hastalıkları servisine devredildi.

Almanya'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada 4000 vakanın üstünde bir oranda tespit edilen STEC ile oluşan kolit vakalarından 854'ü HÜS tanısı ile takip edilirken 54 vaka (%6.3) ölmüştür (3). Literatür incelendiğinde dondurulmamış taze plazmanın kullanıldığı TTP-HÜS tanılı bir vaka serisi veya vaka raporuna rastlanılmamıştır. Hastamızda görülen bu sonucun donmamış taze plazmada, taze donmuş plazmaya kıyasla daha zengin koagülasyon materyalleri olduğunu veya dondurulma aşamasında plazmanın içeriğinde dejenerasyon olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak mortalite ve morbiditesi yüksek olan Trombotik Mikroanjiopatik Hastalıklarda zaman geçirilmeden uygulanan plazmaferez işlemi tedavinin en önemli basamağıdır. Taze donmuş plazmanın etkisiz olduğu vakalarda donmamış taze plazma kullanımı hastanın tedavi başarısını etkin olarak artırabilir.

Tablo I. Hastanın yatış, donmamış taze plazma ile plazmaferez öncesi ve sonrası ile yoğun bakım ünitesinden çıkış laboratuvar değerleri

	Yoğun Bakım Ünitesine Yatış	Taze Plazma ile Plazmaferez Öncesi	Taze Plazma ile Plazmaferez Sonrası				Yoğun Bakım Ünitesinden Çıkış
			1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	
Hemoglobin	9.8	8.9	9.1	9.4	9.3	9.4	10.6
Hematokrit	29	22	24	28.3	28.1	27.6	30.8
Beyaz Küre	21300	5200	6400	10200	7300	10700	6300
Trombosit	145000	56000	56000	101000	138000	218000	241000
BUN	35	29	31	23	21	20	8.4
Kreatinin	4.2	3.4	3.4	2.6	2.1	1.4	1.2
PT	12	13	12	12	12	11.7	11.7
PTT	81	45	27	27	27	26.7	27
INR	1.19	1.2	1.14	1.18	1.2	1.1	1.1
Trombosit Aktivitesi	89	76	91	89	86	96	99
CRP	34	30	16	13	9	5	2.97
Prokalsitonin	1.9	1.01	0.97	-	0.54	-	0.1
LDH	486	492	320	250	230	226	199

KAYNAKLAR

1. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfusion Medicine Reviews* 2014; 28: 187-197.
2. Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2002; 126: 1430-1433.
3. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC* 2015; 53:1679-1688.
4. Yenerel MN. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Differential Diagnosis from TTP/HUS and Management. *Turkish Journal of Haematology: Official Journal of Turkish Society of Haematology* 2014; 31: 216-225.
5. van der Veen BS, Besseling R, Hoogendoorn M. Serial ADAMTS13 measurements during initial plasma exchange therapy guide decisions for management of unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2015; 55: 2511-2515
6. Riviere E, Saint-Leger M, James C, Delmas Y, Clouzeau B, Bui N, et al. Platelet transfusion and catheter insertion for plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and a low platelet count. *Transfusion* 2015; 55: 1798-1802.
7. Erdoğan A, Erdoğan H, Yılmaz U. Kanlı İshal Sonrası Gelişen Hemolitik Üremik Sendrom-Trombotik Trombositopenik Purpura: Bir Olgu Sunumu. *Klinik Dergisi* 2012; 25: 38-40.
8. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116: 4060-4069.
9. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Cd003595.
10. Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with *Escherichia coli* O157:H7 infection? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 24: 731-742.
11. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125: 1526-1531.