**TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA (TTP)**

**TANI ve TEDAVİ KILAVUZU**

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) trombotik mikroanjiyopati (TMA) grubunda sınıflanan, nadir görülen (yaklaşık milyonda 2-6), hemen tanınıp tedavi edilmezse mortalitesi çok yüksek olan bir klinik tablodur. Hastalığın patogenezinden ADAMTS-13 (***a******d****isintegrin* ***a****nd* ***m****etalloproteinase with a* ***t****hrombo****s****pondin type 1 motif, member* ***13***) adı verilen ve von Willebrand faktörü (vWF) parçalayan bir metalloproteinaz enziminin kalitatif veya kantitatif eksikliği sorumludur. ADAMTS13 eksikliği %90-95 olguda edinsel (anti-ADAMTS13 otoantikorları ile gelişen immün aracılı TTP; **iTTP**) şeklindedir. Olguların %5-10’unda ise ADAMTS13 mutasyonları sonucu gelişir (kalıtsal TTP, **kTTP).**  iTTP sıklıkla 3-4. dekatta görülür, kadınlarda erkeklere kıyasla 2.5-3.5 kat daha fazladır.

**TROMBOTİK MİKROANJİOPATİLER ve TTP**

Trombotik mikroanjiyopati (TMA); küçük damarlarda trombozların oluşumu, buna bağlı olarak kan hücrelerinin parçalanması ve aşırı tüketimi ile tanımlanan hastalıklar grubunu oluşturur. Beraberinde koagülopati olmayışı ile yaygın damar içi pıhtılaşması sendromundan ayrılırlar.

**Tablo-1: Trombotik Mikroanjiopatiler:**

1. Trombotik Trombositopenik Purpura
   1. İmmün (edinsel) TTP **(iTTP)**
   2. Konjenital TTP (**kTTP,** Upshaw-Schulman sendromu)
2. Hemolitik Üremik sendrom (HÜS)
   1. Tipik veya Shiga-toksin üreten bakterilerle gelişen HÜS
   2. Atipik HÜS
      1. Sporadik
      2. **Kalıtsal**
3. Gebelikle ilişkili TMA
   1. HELLP (Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit düşüklüğü) sendromu
   2. Pre-eklampsi, eklampsi
4. Transplantasyon ile ilişkili TMA
5. İlaçlar ile ilişkili TMA
6. Kanserle ilişkili TMA
7. Otoimmün hastalıklarla ilişkili TMA
8. Viral infeksiyonlarla ilişkili TMA

**Tablo-2: Hemolitik anemi ve trombositopeni birlikte görüldüğünde ayırıcı tanı**



**TTP’DE PATOFİZYOLOJİ:**

TTP kısaca ADAMTS-13 eksikliği olarak tanımlanabilir. ADAMTS13 karaciğerde stellat hücrelerde, böbrekte podositler ve tubuler endotel hücrelerinde, megakaryositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde sentezlenir. Plazma yarı ömrü 2-3 gündür, enzimin %3-5’i vWF’e bağlı olarak dolaşır. ADAMTS13 vWF multimerlerinin daha küçük oligomerlere parçalanmasından sorumludur. iTTP’nin patogenezinden ADAMTS13 enzimine karşı gelişmiş otoantikorlar sorumludur. Oluşan antikorların %90’ı IgG, %10’u IgM grubundandır. Anti-ADAMTS13 antikorları ADAMTS13 aktivitesini bloke ederek veya ADAMTS13 klirensini arttırarak enzim aktivitesini azaltır veya engellerler. Sonuçta von Willebrand faktör (vWF) multimerleri parçalanamaz. Damar endoteli üzerine yapışan yüksek molekül ağırlıklı vWF multimerlerine trombositlerin bağlanması ile mikro damarlarda yaygın trombosit tıkaçları meydana gelir. Antikor titresi arttıkça ADAMTS13 aktivitesi azalır, hastalık şiddeti ve nüks riski artar.

Kalıtsal trombotik trombositopenik purpura (kTTP) veya Upshaw-Schulman Sendromu (OMIM 274150) ADAMTS13 gendeğişimleri nedeniyle ADAMTS13 proteininin üretilememesi veya fonksiyonunun bozukluğu ile tanımlanan, nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır.

**TTP KLİNİK BULGULARI:**

TTP’nin tarihsel pentadı (Moschowitz sendromu) ateş, trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, nörolojik bulgular ve böbrek yetersizliğini içerir. Ancak TTP tanısı koyulan hastalarda yapılan kohort çalışmalarında hastaların sadece küçük bir kısmında (<%10) pentadın tüm bulgularının bir arada olabildiği gösterilmiştir. Tanıda mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ve trombositopeni birlikteliği en önemli kriterlerdir; bu iki bulgunun olduğu her hasta aksi ispat edilene kadar TTP olarak kabul edilmelidir.

**Mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA):** MAHA terimi, TMA sendromlarında küçük damarlarda oluşan tıkaçlara çarpan eritrositlerin mekanik olarak parçalanmasını ifade eder. Bu süreçte gelişen eritrosit parçaları çevresel kan yaymasında ‘şistosit’ veya ‘fragmante eritrosit’ olarak tanımlanır. Sağlıklı bireylerde şistositler 1000 kırmızı kan hücresi başına 2-3 adet görülebilir. Diğer TMA'larla karşılaştırıldığında, TTP'li hastalar da ortalama olarak daha yüksek bir şistosit yüzdesi olduğu saptanmıştır (TTP'de % 4 -% 8'e karşı preeklampside, hemolitik-üremik sendromda [HÜS] ve transplantla ilişkili TMA'da % 0.2 -% 2). Bununla birlikte TTP olasılığını dışlayacak bir eşik şistosit değeri veya yüzdesi bulunmamaktadır. TTP’de oluşan hemoliz immün mekanizmalara bağlı olmadığı için direkt Coombs testi negatif sonuçlanır. Hemolizin diğer bulguları (retikülositoz, indirek bilirubin ve LDH artışı, haptoglobin azalması, çevresel kan yaymasında polikromazi) mevcuttur.

**Trombositopeni:** TTP’de trombosit sayısı genellikle 30 x 109/l’in altında olup TTP hasta kayıt çalışmalarında ortanca trombosit değerleri 10-17 x 109/l olarak izlenmiştir. Hastaların % 46'sında, en sık ekimoz, peteşi ve menoraji olmak üzere kanama belirtileri ve bulguları bildirilmiştir. Genellikle çok düşük trombosit sayılarına rağmen, majör kanama görülmez, aksine trombotik komplikayonlar ön plandadır.

**Nörolojik Bulgular:** Merkezi sinir sistemi en sık tutulan iç organdır. Olguların % 40-80’inde nörolojik belirti ve bulgu görülür. Özellikle konfüzyon ve baş ağrısı gibi değişiklikler yaygındır. Geçici fokal tutuluma ait belirti ve bulgular, nöbet, inme, koma gibi ağır tablolar da görülebilir. Nörolojik bulguların gün içinde dalgalanmalar gösterebilir.

**Böbrek Yetersizliği:** TTP'de akut böbrek yetersizliği görülebilir ancak anüri ve ağır böbrek yetersizliği nadirdir. Oklahoma TTP hasta kayıt serinde, ortanca serum kreatinin değeri 1.3 mg/dl olarak saptanmıştır. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğunun olmaması, TTP'yi oligürik veya anürik böbrek yetersizliğinin daha sık eşlik ettiği HÜS'den ayırmaya yardımcı olur.

**Ateş:** TTP hastalarının %10-50’sinde ateş görülebilmektedir. Neden oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. TTP’yi tetikleyen infeksiyonla ilişkili olabileceği veya mikroanjiopatinin neden olduğu doku hasarına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Hastanın ilk gelişinde olmayan, süreç içinde gelişen ateş durumunda kateter ile ilişkili sepsis ve/veya plazma infüzyonuyla ilgili reaksiyonlar başta olmak üzere ikincil ateş nedenlerini araştırmak gerekir.

**Diğer Bulgular:** TTP'de gastrointestinal belirti ve bulgulara olguların % 35-40’ında rastlanır. En sık bildirilenler mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishaldir. Kalp ile ilişkili belirtiler ve bulgular sık görülmemekle birlikte, aritmi, ani kardiyak ölüm, miyokardiyal enfarktüs, kardiyojenik şok ve/veya kalp yetersizliği tabloya eşlik edebilir. TTP hastalarındaki yüksek troponin seviyesi artmış mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir. Nadiren, TTP alışılmadık bir tabloda karşımıza çıkabilir. Bu bağlamda, akut pankreatit veya kanlı ishal ilk başvuru semptomları olarak bildirilmiştir.

**TTP’de TANI:**

MAHA ve trombositopeni saptanan her olgu, aksi ispat edilene kadar dedik yukarıda TTP kabul edilmeli ve derhal tedavi başlanmalıdır.

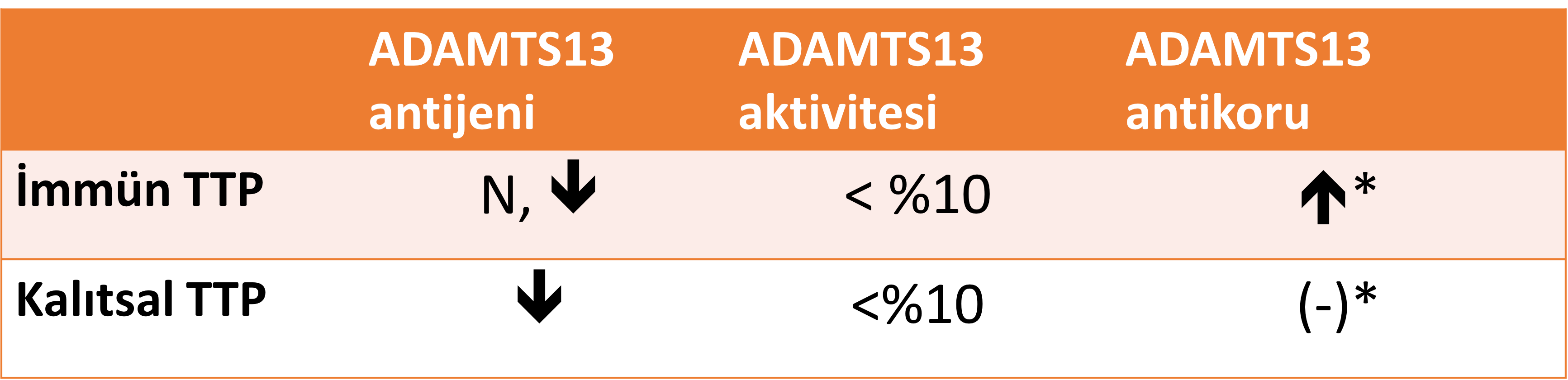
**Tablo-3. TTP’de laboratuvar bulgular**

|  |  |
| --- | --- |
| Tetkik | Bulgular |
| Tam kan sayımı | Anemi (genellikle normokrom normositer), retikülositoz,  normal veya artmış lökosit sayısı, trombositopeni (<30.000/mm3/L) |
| Çevresel kan yayması | Polikromatofilik eritrositler, şistositler, çekirdekli eritrositler bulunabilir  Lökositlerde farklılaşma normaldir (immatür granülositler görülmez) |
| Koagülasyon ve immunohematolojik testler | Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen: normal sınırlar içinde  Direkt Coombs testi: negatif |
| Diğer laboratuvar testleri | LDH : artmış  İndirekt bilirubin: artmış  Haptoglobin: belirgin olarak azalmış  Kreatinin: artmış |

**ADAMTS13 Aktivite Ölçümü:** ADAMTS13 aktivite, antijen ve inhibitör ölçümü iTTP tanısı koymada önemli ölçüde yardımcı olur, ADAMTS13 aktivitesinin < % 10 olması (ciddi ADAMTS13 eksikliği) büyük olasılıkla TTP teşhisini doğrular ve plazma değişimine gerekçe oluşturur. Ancak, ADAMTS13 aktivitesinin < % 10 olması TTP tanısı için % 100 duyarlı ya da özgül olmadığından sadece bu değere dayanarak TTP teşhisi koymak veya TTP’yi dışlamak doğru değildir. ADAMTS13 aktivitesinin % 10-20 arasında olması aktivitenin azaldığını gösterir. Oklahoma TTP kayıt çalışması ve diğer kayıt çalışmalarında nadiren de olsa ADAMTS13 aktivitesi % 10-20 arasında olup iTTP tanısı alan ve plazma değişimi tedavisinden fayda gören hastalar mevcuttur. Bu konuda henüz altın standart sayılacak bir test veya yaklaşım mevcut değildir. ADAMTS13 aktivite ölçümü hasta plazmasının vWF veya ADAMTS13 kesme noktalarını içeren substratlarla inkübe edilmesi ilkesine dayanır. Değişik testlerde, inkübasyon sonunda vWF’ün parçalanmış veya parçalanmadan kalan miktarına bakılarak aktivite ölçülür. ADAMTS13 aktivite testi için kan örneği, hastaya herhangi bir plazma ürünü verilmeden veya plazma değişim tedavisi başlamadan önce alınmalıdır. Hiperbilirubinemi, vWF’ün endojen olarak aşırı arttığı durumlar, plazmada serbest hemoglobin artışı ve hiperlipidemi ADAMTS13 aktivite testlerinin yanlış sonuçlanmasına neden olabilir.

**ADAMTS13 antikor testleri:** ADAMTS13’e karşı oluşan otoantikorların gösterilmesi edinsel veya kalıtsal TTP ayrımında destekleyicidir. ADAMTS13 aktivitesini nötralize eden (inhibitör) antikorlar, Bethesda yöntemiyle ölçülür. Hasta plazmasının farklı dilüsyonları normal havuzlanmış plazma ile inkübe edilerek normal plazmadaki ADAMTS13’ü inhibe etme dereceleri hesaplanır. Çeşitli testlerde 0.4-0.5 Bethesda ünitesinin (BU/mL) üzeri pozitif, >2 BU/mL yüksek titrede pozitif olarak kabul edilir. ADAMTS13 ile bağlanan ve molekülün klirensini arttırarak etki eden antikorlar ise ELISA testi ile ölçülebilir. ELISA ADAMTS13 antikorlarını tespit etmede oldukça duyarlı bir yöntem olmakla beraber, özgüllüğü düşüktür. Eğer iTTP hastasının antikorları IgM grubu ise, testlerde yalancı negatif sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. ADAMTS13 antikorları normal bireylerde ve başka otoimmün hastalıkları olan kişilerde pozitif bulunabilmektedir.

**Tablo-4: İmmün ve kalıtsal TTP ayırımında ADAMTS13 testleri**



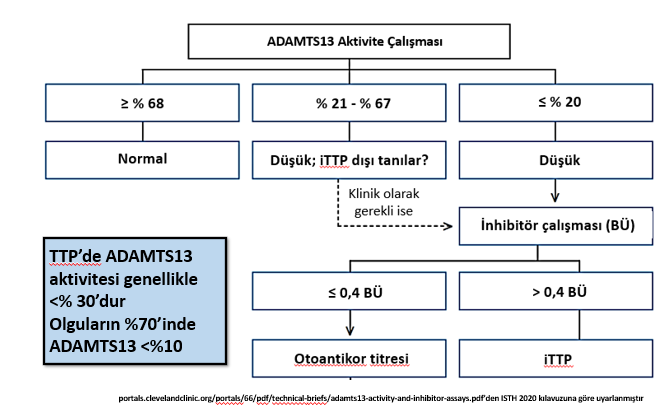
\*Ağır hemolize bağlı olarak plazmada serbest Hb >2 gr/dl ise veya hiperbilirubinemi varsa ADAMTS13 aktivitesi çok düşük bulunabilir *(****yalancı pozitif*** )

\*Edinsel TTP’de antikor IgM ise, antikor saptanamayabilir (***yalancı negatif***)

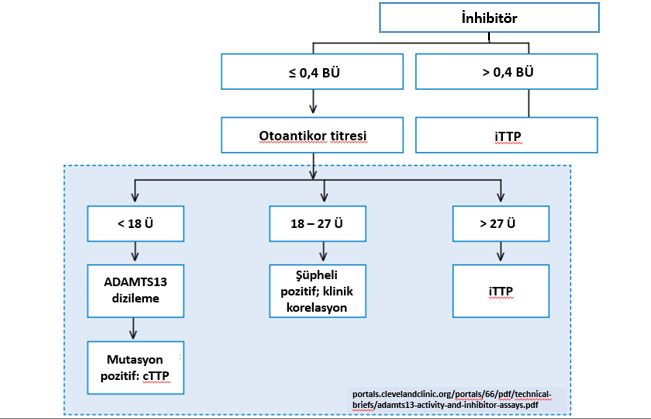
\*Ekzojen ADAMTS13’e maruz kalan kalıtsal TTP hastalarında antikor gelişebilir

-***Non-inhibitor antikorlar normal populasyonda % 4-15 sıklıkta görülebilir***

**Tablo-5a. iTTP’de aktivite testlerinin yorumlanması**



**Tablo-5b. iTTP’de inhibitör testlerinin yorumlanması**



**ADAMTS13 gen değişimlerinin analizi:** ADAMTS13 geni 9q34’de yerleşik, çok sayıda domain (bölge) içeren ve 1427 amioasitten oluşan bir proteindir. kTTP'li hastalarda ADAMTS13 geninde 200’den fazla farklı homozigot veya bileşik heterozigot gen değişimleri tanımlanmıştır.

**TTP’DE KLİNİK ÖNGÖRME SKORLAMALARI**

TMA’lı bir hastayı değerlendirirken birincil amaç plazma değişimi tedavisinden fayda görmesi beklenen TTP’li hastayı ayırt edip bir an önce plazma değişimi tedavisine başlamaktır. Burada ikincil bir hedef ise plazma değişimi tedavisi yerine başka tedavi seçeneklerinden fayda görmesi beklenen TTP dışındaki diğer TMA hastalarını ortaya koyup gereksiz yere kateter takılması ve plazma verilmesinin önlenmesidir. TTP tanısı ön görmek için bugüne kadar geliştirilmiş üç adet skorlama sistemi bulunmaktadır (Bentley, French ve PLASMIC skorlamaları). Bu skorlamalar arasında günlük pratiğe en yatkın olan ve daha sık kullanılan PLASMIC skordur. PLASMIC skoru, ciddi ADAMTS13 eksikliği ile seyreden (ADAMTS13 aktivitesi: <%10) İTTP’yi diğer TMA tablolarından ayırmak için Harvard TMA çalışma grubu tarafından 2017’de geliştirilmiştir. Hastalar PLASMIC skora göre **düşük** (0-4 puan), **orta** (5 puan) ve **yüksek** (6-7 puan) riskli olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2hematoloji2021). Mevcut kanıtlar doğrultusunda önerilen PLASMIC skoru 5 ile 7 arasında olan **(orta ve yüksek risk grubu)** hastalarda bir an önce plazma değişimi tedavisine başlanmasıdır.

**Tablo-6. TTP tanısını öngörmede kullanılan kinik skorlamalar**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **PLASMIC skor** | **French skor** | **Bentley skor** |
| **Trombosit sayısı** | <30 x 109/l: 1 puan | ≤30 x 109/l: 1 puan | >35 x 109/l: - 30 puan |
| **Kreatinin düzeyi** | <2 mg/dl: 1 puan | ≤2.26 mg/dl: 1 puan | <2 mg/dl: - 11.5 puan |
| **Hemoliz parametreleri** | Retikulosit sayısı > 2,5%: 1 puan  Ölçülemeyen haptoglobin düzeyi: 1 puan  İndirekt bilirubin > 2 mg/dl: 1 puan |  | Retikülosit sayısı>%3: + 21 puan  Indirekt bilirubin >1,5 mg/dl:+ 20.5 puan |
| **İlişkili durumular** | Aktif kanser yok: 1 puan  Organ veya hematopoietik kök hücre nakli öyküsü yok: 1 puan |  |  |
| **Ortalama eritrosit hacmi (MCV)** | <90 fl: 1 puan |  |  |
| **Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)** | <1,5: 1 puan |  |  |
| **Anti-nükleer antikor (ANA)** |  | Pozitif: 1 puan |  |
| **D-dimer** |  |  | > 4 mikrog/ml: - 10 puan |
| **Skorlamaların değerlendirilmesi; Risk grupları** | | | |
| **Düşük** | 0-4 | 0 | <20 |
| **Orta** | 5 | 1 | 20-30 |
| **Yüksek** | 6-7 | 2-3 | > 30 |

**iTTP TEDAVİSİ**

iTTP tedavisinde amaç, kanda eksik olan ADAMTS13 enzimini yerine koymak, eğer etiyolojik neden ADAMTS13 aktivitesini bloke eden antikorlar ise bu antikorları uzaklaştırmak veya etkisiz hale getirmek, bu süreçte hastanın organ bozukluklarına bağlı belirti ve bulgularını tedavi etmek ve desteklemektir.

Tedavide plazma değişimi, kortikosteroidler, rituksimab ve kaplasizumab kullanılmaktadır. Bu tedavilerin etki mekanizmaları, kısa ve uzun dönem sonuçları, tedavi ile ilişkili riskleri ve maliyetleri birbirinden farklılıklar göstermektedir. Tedavi öncesi hastaların klinik ve laboratuvar bulguları temel alınarak risk sınıflaması yapılması uygundur. Plazma değişimi tüm olası ve kesin iTTP tanılı tedavinin temelini teşkil etmektedir. iTTP’nin bilinen etkin bir tedavisinin olmadığı 1980’ler öncesi dönemde MSS, kalp ve böbrek tutulumlarına bağlı olarak ölüm oranları %90 seviyesinde iken plazma değişiminin etkili olduğunun gösterilmesinden sonra bu oran %10-20’lere gerilemiştir. ADAMTS13 aktivite testine erişimdeki güçlük nedeni ile tedaviye başlamak için test sonucunu beklemek uygun değildir. iTTP olası tanısı bulunan tüm hastalarda plazma değişimi tedavisi hemen başlanmalıdır.Tedavi yaklaşımı ve takip parametreleri sırasıyla Tablo 3 ve 4’te özetlenmiştir:

**Tablo-7. iTTP’de tedavi yaklaşımı**

|  |
| --- |
| Plazma değişimi 1-1.5xplazma volümü/gün |
| Kortikosteridler (metil predizolon 1 mg/kg/gün) eklenebilir |
| Plazma değişimine başlanması > 12 saat gecikecekse plazma infüzyonu başlanmalıdır (10-15 mL/kg/gün) |
| Aspirin 81-100 mg/gün (Trombosit sayısı >50x109/l yükselen hastalarda) |
| Plazma değişimi süresi (Trombosit sayısı üst üste iki gün >150x109/l olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir |
| Rituksimab 100mg/m2 ya da 375mg/m2 haftada bir, ardışık 4 hafta |

**Tablo-8. iTTP’de takip parametreleri**

|  |
| --- |
| Nörolojik durum |
| Hemoglobin ve trombosit sayısı |
| Çevresel kan yaymasında fragmente eritrositler |
| LDH |
| Elektrolitler, kalsiyum |
| Üre, kreatinin |
| EKG, kalp enzimleri (troponin) |

**AKUT ATAK TEDAVİSİ:**

**Plazma Değişimi**

TTP’de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD); tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır. PD hastanın plazmasının aferez yöntemi ile uzaklaştırılarak yerine donör plazmasının konması yöntemidir. iTTP özelinde ADAMTS13 enziminin yerine konması, var ise ADAMTS13 aktivitesini inhibe eden otoantikorların uzaklaştırılması ve plazmadaki ultra büyük von Willebrand faktör multimerlerinin uzaklaştırılması sağlanır. Bu nedenler ile plazma değişiminde replasman sıvısı olarak plazma dışındaki sıvıların kullanımı uygun değildir.

Plazma değişimi yapılabilen bir merkeze nakil gerektiğinde plazma infüzyonu zaman kazandırıcı olarak kullanılabilmek ile birlikte plazma infüzyonu plazma değişimine bir alternatif değildir ve plazma değişimini geciktirmek amaçlı kullanılmamalıdır. Plazma değişimi yapılabilen merkeze nakil amacı ile plazma infüzyonu yapılacak ise 10-15 mL/kg/gün dozunda uygulanabilir. Her PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. İyileşme ya da TTP tanısı dışlanana dek PD sürdürülmelidir.

Eğer tedavide monoklonal antikorlar kullanılacak ise, PD tedavilerinin zamanlaması önemlidir. Kullanılacak rituksimabın PD biter bitmez uygulanması ile bir sonraki PD işleminde uzaklaştırılması olasılığı azaltılabilir. Birlikte kullanılacak ise rituksimab ile PD ile aynı gün PD öncesinde başlanması dahi etkili bulunmuş, 100-375 mg/m2 dozundaki rituksimabın antikor üreten B lenfositleri azaltmak anlamında oldukça yeterli bir doz olduğu belirtilmiştir (Rituksimab bölümüne bakınız)

Plazma değişimi ile ilgili komplikasyonlar kullanılan plazma ile ya da santral kateter ile ilişkili olabilir. Plazma infüzyonu ile ilişkili komplikasyonlar %12 sıklıkta bildirilmiştir. Ürtiker ve kaşıntı hastaların 1/3-2/3’ ünde görülür ve anti-histaminiklerle tedavi edilebilir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olabilir. Kullanılan santral kateterler ile ilişkili infeksiyonlar en geniş seride %22, kateter ilişkili trombozlar ise %12 sıklıkta bildirilmiştir.

Plazma ilişkili komplikasyonların önlenmesi amacı ile rutin profilaksi önerilmemekle birlikte, alerjik reaksiyonlar gelişmesi halinde hem reaksiyonun durdurulması, hem de sonraki işlemlerde tekrar etmesinin önlenmesi amacı ile difenhidramin kullanılabilir. TTP tedavisinin bir parçası olarak kortikosteroid kullanıldığından ek doz yapılması önerilmemektedir. PD ilişkili bu komplikasyonda immünadsorbsiyon kullanımı ile ilgili vaka bildirileri bulunmakta olup, etkinliğine ilişkin verilere ihtiyaç vardır.

**Kortikosteroidler**

Kortikosteroidlerin dozu hastanın riskine göre belirlenmelidir. Standart risk gösteren (uyanık ve nörolojik bulgusu olmayan ve troponin yüksekliği gözlenmeyen) hastalarda 1 mg/kg/gün oral olarak metil prednizolon başlanılması önerilir. Daha ağır etkilenmiş hastalarda 3 gün 1000 mg ya da 125 mg günde iki-dört kez metil prednizolon başlanması ve risk azalana dek bu dozda devamı; sonrasında hastanın durumuna göre 1mg/kg/gün dozuna düşülmesi uygundur. Gastrointestinal şikayeti olan ya da ağızdan alamayacak hastalarda intravenöz yoldan uygulanabilir. Trombosit sayısı artmaya başlayınca 1mg/kg/güne düşülmelidir. Plazma değişimi ile birlikte 1mg/kg/gün metil prednizolon almakta olan hastalarda 3-4 gün içerisinde trombosit sayısında artış gözlenmez ise doz metil prednizolon 1000 mg/gün olacak şekilde yükseltilmelidir. Kortikosteroid PD kesilene dek 1mg/kg/gün dozunda sürdürülmeli, PD kesildikten sonra azaltılarak bırakılmalıdır.

**Rituksimab**

Bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab önceden relaps/refrakter hastalarda önerilir iken artık birinci basamakta kullanımı yaygın hale gelmiştir. Başlanması için ADAMTS13 test sonucu beklenmeli, kesin tanı konulduktan sonra rituksimab kullanılmalıdır. Dozuna yönelik yerleşmiş bir bilgi bulunmamak ile birlikte 375mg/m2 dozunda hafta da bir olarak dört ardışık hafta kullanılması önerilmektedir. Yaygın kullanımı bu dozda olmak ile birlikte daha düşük dozlarda (100 mg/m2, haftada bir, ardışık dört hafta) kullanımında da benzer yanıt oranları alındığına ilişkin bulgular mevcuttur. Rituksimab dozuna ilişkin çalışmalara ihtiyaç vardır.

PD, kortikosteroid ve rituksimab kullanımı öncesinde, hepatit B serolojik testleri yapılmalı, HBsAg ya da antiHBc total/antiHBc IgG pozitifliği bulunan tüm hastalara tedavi bitiminden bir yıl sonrayı kapsayacak şekilde antiviral profilaksi başlanmalıdır.

**Antiagregan ilaçlar:** Yararları tartışmalıdır. TTP seyrini değiştirmezler. Trombosit sayısı 50x109/l ve üzerinde olan hastalarda tromboproflaksi için düşük doz aspirin (81-100 mg/gün) kullanılması önerilir.

**Trombosit transfüzyonu**: Trombosit sayısını düzeltmek amacı ile trombosit transfüzyonu yapılmamalıdır. Sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında ya da şiddetli kanama beklenen girişimsel işlemler nedeni ile yapılabilir. Kateter takılması gibi işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir.

**Diğer immunosupresif tedaviler:** PD’yedirençli olgular immunosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunosupresif tedavi siklofosfamid veya vinkristin (2 mg İV/haftada bir, 2-4 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir.

**Splenektomi:** PD ve immunosupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamak ya da nüks sıklığını azaltmak amacıyla splenektomi yapılabilir. Laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

**N-asetilsistein**: Oksijen radikallerinin temizlenmesi, endotel hücre gevşemesi, glutatyon geri dönüşümü ve protein multimerizasyonunu azaltmak gibi etkileri bulunan N-Asetil sisteinin (NAC) ultra büyük von Willebrand faktör multimerlerinin konsantrasyonlarını azalttığı hem in vitro hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmalar ışığında benzer şekilde edinsel TTP tedavisinde de yer bulabileceği düşünülen NAC’ın kullanımına ilişkin relaps/refrakter TTP hastaları ile ilgili az sayıda vaka bazında veriler mevcut olup, yararlığına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

**Plazma değişimine yanıt:** Trombosit sayısı 150x109/l’ nin üzerine çıkana, LDH normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek PD tedavisine devam edilmelidir. PD ile birlikte, genellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Klinik yanıtta ilk olarak koma ve hemiparezi gibi nörolojik bulgularda düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir. İlaca bağlı ya da Shiga toksin ile ilişkili TTP genellikle PD ile hemen düzelir ve alevlenmeler nadirdir. Etiyolojisi saptanamayan hastalarda PD’ye yanıt değişkendir.

Trombosit sayısının iki gün üst üste normal değerlerde kaldığının görülmesinden sonra PD direk kesilir? Günaşırı uygulamanın alevlenmeyi azaltmadığı gösterilmiştir.

TTP tedavisi gören hastalar haftada iki kez olmak üzere 2 hafta boyunca izlenir. Bazı hastalarda plazma değişimine ara verilmesi TTP’nin yeniden alevlenmesine yol açar. TTP alevlenmeleri PD’nin kesilmesini takip eden ilk gün içinde olabilse de, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur. Hastanın kötüleşmesi ve trombositopenin derinleşmesi durumunda plazma değişim kateterine bağlı sepsis mutlaka dışlanmalıdır. Kateteri çekmeden önce trombosit sayısının 1-2 hafta normal değerlerde kaldığının görülmesi önerilir. Kateter çekildikten sonra eğer PD ile birlikte steroid de başlanmışsa hızla azaltılarak kesilmesi önerilir.

**Refrakter ve nüks hastalıkta tedavi:** Bazı hastalarda 4-7 günlük PD’ye rağmen trombosit sayısı artmayabilir ya da sürekli plazma değişimine rağmen başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir. Bazen tabloya yeni nörolojik bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir. PD ile birlikte başlanmadı ise tedaviye rituksimab 375mg/ m2/hafta- 4 hafta eklenmesi diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir.

**İyileşme sonrası izlem:** İlk ay haftalık, sonrasında ayda bir kez hemogram ve LDH kontrolü 1 yıl süre ile yapılmalıdır. Herhangi bir yakınma/belirti gelişirse kontrol zamanı beklenmeden trombosit sayısına bakılmalıdır. TTP öyküsü olan kişilerde infeksiyon, cerrahi, aşılama ve ilaç kullanımı gibi durumlar yakın izlem gerekir.

Klinik remisyon yanında ADAMTS13 aktivite düzeyini içeren bir remisyon tanımı yapılmaktadır. ADAMTS13 aktivite düzeyinin kısmi (≥%20) ya da tam düzelmesi, kısmi ya da tam ADAMTS13 remisyonu olarak adlandırılmıştır. Klinik remisyon sağlandığı halde ADAMTS13 remisyonu sağlanamayan vakaların klinik relaps riski altında olduğu düşünülmektedir. Tedavinin birincil hedefi klinik remisyon, ikincil hedefi ise anti-ADAMTS13 antikorlarının ortadan kaldırılmasına yönelik olmalı ve ADAMTS13 remisyonu hedeflenmelidir. Bu nedenle güncellenen bu rehberde rituksimab ve kortikosteroidlerin ilk akut atak sırasında plazma değişimine eklenmesi Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) önerilerine paralel olarak önerilmiştir. Klinik olarak iyileşen hastalarda ADAMTS13 enzim aktivitesi ölçümünü bir kez yaparak ADAMTS13 remisyonu takip edilmeli ancak ilerleyen dönemde düzenli takip yapılmamalıdır.

**Kaplasizumab:** Bir monoklonal anti-vonWillebrand faktör antikorudur. Kaplasizumab , VWF A1 parçasına bağlanır, vWF’ün trombositlerle etkileşimini engeller. Böylece trombosit mikrotıkaçlarının oluşumu engellenmiş olur. Kaplasizumab çeşitli merkezlerde nörolojik bulgusu olan ve daha agresif tedavi gerektirdiği düşünülen hastalarda kullanılmaktadır. İlk doz intravenöz , sonraki dozları subkutan uygulanır. PD ile birlikte kullanılacak ise ilk doz olarak PD’den 15 dakika öncesinde yapılmalıdır. ikinci doz subkutan olarak PD sonrasında (ikisi de aynı gün içerisinde) uygulanmaktadır. Etki mekanizması itibari ile kaplasizumab trombosit/vWF bağlanmasını engeller, ADAMTS13’e karşı antikor üretimini azaltmaz. 2019 yılında ABD Gıda ve ilaç Kurumu (FDA) tarafından onay almak ile birlikte Avrupa’da kullanımı yaygınlaşmış değildir. Kaplasizumab ile ilişkili olabilecek kanama riski net olmadığından ancak yüksek riskli organ tutulumu olan hastalarda akut atak tedavisine eklenerek kullanılması söz konusu olmuştur.

TTP tedavisinde kaplasizumabın etkinliğine ilişkin bilgiler bir faz 3 çalışma olan HERCULES ve faz 2 çalışma olan TITAN çalışmalarından gelmektedir. Bir faz 2 çalışma olan TİTAN çalışmasında, 75 hasta Kaplasizumab+PD ve plasebo+PD olarak randomize edilmiş, hastalar PD kesildikten 30 gün sonrasına kadar kaplasizumab ve plaseboya devam etmişlerdir. Plasebo grubundan 11 hasta (%28) ve kaplacizumab grubundan 3 hastada (%8) bir alevlenme görülmüştür. Çalışma bitiminde her iki grup verileri birbirine yaklaşmış, plasebo grubundan 8 (%22), kaplasizumab grubundan ise 7 hastada persistan ADAMTS13 eksikliği gözlenmiştir. Güncellenen klinik yanıt ve klinik alevlenme tanımlamaları ışığında TİTAN çalışmasında plasebo ve kaplasizumab gruplarında klinik alevlenme oranları benzer bulunmuştur. Bir faz 3 çalışma olan HERCULES çalışmasında bir önceki çalışmaya benzer şekilde randomizasyon yapılmış, ancak PD kesilmesinden sonra ADAMTS13 aktivitesi bakılarak persistan düşük bulunan hastalarda kaplasizumab tedavisinin uzatılması ve bu sürede immünosüpresif tedavi verilmesi hedeflenmiştir. Tüm çalışma sürecinde klinik relaps oranı plaseboya göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmada kaplasizumab ile daha az ölüm (kaplasizumab ile 1, plasebo ile 3), daha hızlı trombosit sayısı düzelmesi (kaplasizumab ile 2.69 gün, plasebo ile 2.88 gün), daha az PD (kaplasizumab ile 5.8 gün, plasebo ile 9.4 gün), daha kısa hastane yatışı (kaplasizumab ile 3.4 gün, plasebo ile 9.7 gün) izlenmiştir. Kaplasizumabın akut atak sırasındaki mikrotrombüslerin ve böylece bilişsel disfonksiyonun önlenmesine ilişkin verilere karşın, maliyet etkinliğine ilişkin bir modellemede PD’ye eklenen kaplasizumabın relaps oranlarını azaltmaması ve yüksek maliyeti nedeni ile maliyet etkin bulunmamıştır. Kaplasizumabın ilk atak ve relaps hastalık durumundaki konumuna (PD yapılmadan kaplasizumab ile ayaktan tedavi gibi) ilişkin bilgi birikimine ihtiyaç bulunmaktadır. İlk atak tedavisinde PD’ye direnç halinde immünosüpresif tedaviler için zaman kazanmak açısından geçici olarak mikrodolaşımdaki trombüslerin önlenmesi gibi etkilerinden dolayı kaplasizumab kullanılabilir.

**Özel hasta gruplarında TTP Yaklaşımı ve Tedavisi**

**Gebelik sırasında ilk akut TTP Atağı ve tedavisi**

Gebelikte TTP ayırıcı tanısında preeklampsi, HELLP sendromu, akut yağlı karaciğer, hemolitik üremik sendrom, antifosfolipid sendromu ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu akılda bulundurulmalıdır.

Gebelik sırasında ilk akut TTP atağı geçiren hastalarda kTTP özellikle düşünülmelidir (kTTP bölümüne bakınız). İlk akut atakta tanısal yaklaşım gebe olmayan hastalar ile aynıdır. ADAMTS13 aktivitesi istenmeli, acil PD tedavisi başlanmalıdır (hemen başlanamayacak ise TDP transfüzyonu ile yapılabilecek bir merkeze transfer edilmeli).

ADAMTS13 düzeyi %10’un altında olup, antikoru pozitif bulunan olgularda kTTP’den ziyade iTTP düşünülmeli, kortikosteroidler gibi immünosüresif tedavi ihtiyacı değerlendirilmelidir. Bu hastalarda sonraki gebeliklerinde de ADAMTS13 düzeyi ve antikor tayini her trimestrda tekrarlanmalı, her ay ise kan sayımı ve hemoliz parametreleri bakılmalıdır.

ADAMTS13 düzeyi %10’un altında olup, antikoru negatif olan hastalarda kTTP düşünülmeli ve mutasyon analizi yapılmalıdır. Postpartum döneminde de hemoliz parametreleri takip edilmelidir. Sonraki gebeliklerinde gebelik başlangıcından itibaren postpartum 6 haftaya kadar iki haftada bir TDP infüzyonu ile profilaksi yapılmalı ve sıkı hemoliz takibi yapılmalıdır.

Gebelikte iTTP tedavisinde rituksimabın yenidoğanda lenfopeni etkisi nedeni ile uygulanması tartışmalıdır ve kullanımı standart bir uygulama değildir. Kaplasizumabın gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

**İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte hastalarda TTP**

Akut atak tedavi yaklaşımı diğer hastalar ile aynıdır, akut atak tedavisinde PD uygulanmalıdır. Antiretroviral tedaviye bağlı hematolojik yan etkiler açısından değerlendirme yapılmalı, şüpheli ajanlar değiştirilmelidir. Rituksimabın lenfopeni etkisi ve antikor aracılı immün sistem üzerindeki etkileri nedeni ile HIV infeksiyonu bulunan iTTP hastalarında kullanımına ilişkin bir veri bulunmamaktadır. Kaplasizumabın da bu hasta grubunda kullanımına ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

Edinsel TTP tanı/ön tanısı

ADAMTS 13 enzim aktivitesi iste, risk sınıflaması\* yap

Acil PD (günde tek hacim) başla, Kortikosteroid başla (riske göre doz planlanmalıdır)

Trombosit yanıtı alınmalı ve bu sürede ADAMTS13 enzim aktivite sonucu belli olmalıdır

Başlangıç ADAMTS13 aktivite düzeyi düşük

Rituksimab 375mg/m2 ardışık 4 hafta

Ya da

Rituksimab 100 mg/m2 ardışık 4 hafta

Başlangıç ADAMTS13 aktivite düzeyi >%10

Edinsel TTP dışındaki diğer TMA tanıları araştırılmalıdır

ADAMTS13 enzim aktivitesi tekrar bak

>%20 ya da normal

ADAMTS13 remisyonu

<%20

ADAMTS13 yanıtı alınamamış

Klinik relaps riski yüksek

İmmünosüpresif tedaviyi gözden geçir

**Kaynaklar**

1. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. The Lancet Haematology. 2017;4(4):e157-e64.
2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;129(21):2836-46.
3. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. Blood advances. 2017;1(10):590-600.
4. George JN. The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective. Blood advances. 2018;2(12):1510-6.
5. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):530-538. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.530.
6. Ayanambakkam A, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, George JN. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%-20. Am J Hematol 2017; 92:E644.
7. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood 2010; 116:4060.
8. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2010; 8:1201.
9. Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. Blood 2019; 134:1106.
10. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2015; 125:1526.
11. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019; 380:335.
12. Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020 Oct;18(10):2496-2502.
13. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. REDEFINING OUTCOMES IN IMMUNE TTP: AN INTERNATIONAL WORKING GROUP CONSENSUS REPORT. Blood. 2021 Feb 2:blood.2020009150.
14. Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey C, Bendapudi PK, Lee AI. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2021 Feb 18;137(7):969-976.

**KALITSAL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA**

Kalıtsal trombotik trombositopenik purpura (kTTP);Upshaw-Schulman Sendromu olarak da bilinen (OMIM 274150) akut yaşamı tehdit eden trombotik mikroanjiopati atakları ile karakterize çok nadir görülen bir otozomal resesif hastalıktır.

kTTP hastaları dört farklı dönemde, farklı klinik bulgularla başvuru yapabilirler ve tanı alabilirler;

**1. Yenidoğan dönemi**: Hiperbilirubinemi, anemi, trombositopeni ve inme benzeri nörolojik bulgular görülebilir, kan değişimi gerekebilir, fatal gidiş gösterebilir.

**2. Çocukluk dönemi:** Trombositopeni ve hafif anemi olabilir. Ekimoz ve peteşileri olabilir, immün trombositopeni (İTP) tanısıyla izlenebilir. Nörolojik bulgular eşlik edebilir.

**3. Ergenlik veya yetişkinlik dönemi:** Alkol tüketimi sonrasında karın ağrısı ve kusma bulgularıyla başvurduğunda, trombositopeni dikkat çekebilir.

**4. Gebelik dönemi:** Ani görme kaybı veya nörolojik bulgularla başvurabilir, trombositleri düşük bulunabilir. Gebelikte sırasında TTP tanısı alan hastalarının yaklaşık %25’i kTTP’dir.

kTTP'li hastalarda doğuştan düşük olan ADAMTS13 aktivitesinin ileri yaşlara kadar neden bulgu vermediği bilinmemektedir. Genel olarak bulguların görüldüğü dönemler VWF’ün sentezinin arttığı dönemlerdir. Büyük hacimli VWF multimerlerinin kanda artışı mikrovasküler trombüse neden olmaktadır.

**kTTP TANI KRİTERLERİ**

1. Klinik olarak bulguları uygun hasta veya aile hikayesi

2. En az 14 gün aralıklarla iki kez bakılan ADAMTS13 aktivitesinin çok düşük olması (≤%10) ve ADAMTS13 inhibitörü olmaması

3A. ADAMTS13 geninde homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonların bulunması

3B. Plazma infüzyonu ile ADAMTS13 düzeyinin tam düzelmesi ve plazma yarı ömrünün 2-4 gün olması

Tanı için 1+2+3A veya 1+2+3B gereklidir.

kTTP'li hastalarda hastalığın başlangıcında veya komplikasyonları olarak son organ hasar semptomları görülür. Arteriyel tromboembolik olaylar tüm yaş gruplarında %28 oranında görülmektedir. Özellikle 40-50 yaşlarında, hastaların %50'sinden fazlasında en az bir arteriyel tromboembolik olay vardır.

Diğer nörolojik komplikasyonlar arasında; epilepsi, baş ağrıları ve psikiyatrik semptomlar bulunur. Böbrek yetmezliği %26'sında görülmektedir, bazı hastalarda hemodiyaliz tedavisi veya böbrek nakli gerekir. Hastaların %50'sinde sarılık veya karaciğer hastalığı eşlik etmektedir. Bazı hastalarda baş ağrısı, uyuşukluk ve karın ağrısı gibi şüpheli semptomlar, normal trombosit sayısına rağmen, düzenli plazma infüzyonuna yanıt vermektedir. Hastalar bu bulgular açısından bilgilendirilmeli, iskemik organ hasarları açısından yakın izlenmelidir.

**TEDAVİ**

1. **Taze donmuş plazma**

Akut dönemde genellikle taze donmuş plazma infüzyonu tedavide yeterlidir. Semptomlar düzelene veya trombosit sayısı normal olana kadar günlük 10-15 ml/kg verilebilir.

Remisyondaki kTTP hastalarında **profilaktik plazma infüzyonları** uygulanabilir veya bekle-gör politikası önerilebilir. Bu konuda çok düşük kesinlikte kanıt vardır. Tekrarlayan klinik bulguları olanlarda profilaktik plazma infüzyonuna başlanmalıdır. Düzenli profilaktik plazma infüzyonu alanlarda ADAMTS13 aktivitesi yarıömrü 2,5-3,5 gündür. Profilaktik olarak 10-15 ml/kg plazma alanlarda ADAMTS13 aktivitesi 5-10 günde başlangıçtaki düzeye düşer. Hastaların klinik bulgularının ortaya çıkmaması için 1-3 haftada bir plazma infüzyonu alması gerekmektedir. Profilaktik plazma infüzyonu ile hastalarda proteinüri bulgularında düzelme ve inme sıklığında önemli bir azalma görülmüştür. Ancak uzun dönem organ zedelenmesinin önlenmesi için ADAMTS13 aktivitesinin hangi sınırın üzerinde olması gerektiği bilinmemektedir.

Taze donmuş plazmaların viral inaktivasyon işlemlerinden geçirilmiş olması önerilir, mutlaka hastane ortamında verilmelidir. Plazma proteinleri nedeniyle alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Tekrarlayan damar yolu girişimleri ve diğer transfüzyon reaksiyonları plazma infüzyonunun olumsuz yönleridir. Plazma alan iki hastada ADAMTS13 inhibitörü gelişmiştir, ancak yarıömrü etkilememiştir.

1. **Von Willebrand faktör içeren plazma kaynaklı orta saflıkta faktör VIII preparatları**

Von Willebrand faktör içeren plazma kaynaklı orta saflıkta iki faktör VIII preparatının (Koate-DVI, BPL 8Y) içinde ADAMTS13 aktivitesi diğer preparatlara göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bu preparatlar daha çok plazma alerjik reaksiyonundan kaçınmak veya evde kendi kendine infüzyon ile kullanılabilmesi nedeniyle endikasyon dışı onay alınarak kullanılabilir. Dozu 10-20IU/kg olarak hesaplanabilir. Ancak plazmadan daha sık kullanılmaları gereklidir. Ayrıca ADAMTS13 konsantrasyonları aynı markada bile flakonlar içinde standart değildir, değişkendir. Düşük ADAMTS13 aktivitesi nedeniyle istenen etkiyi elde etmek için yetersiz olabilir. Evde kendi kendine infüzyon için tercih edilecekse küçük çocuklarda damar yolu bulmak evde çok zordur, büyük hastaların da bu konuda eğitim almaları gerekir. Hastanede yapılması gerekirse plazmaya göre infüzyon süresi çok kısadır. Allerjik reaksiyon ihtimali düşüktür. Maliyeti taze donmuş plazmaya göre çok yüksektir

Şu ana kadar yapılan çalışmaların sonucuna göre, faktör VIII preparatlarının kTTP tedavisindeki etkisi net değildir. Rehberler kTTP hastaları için faktör VIII preparatlarını önermemektedir. Ayrıca faktör VIII düzeyi normal olan hastaya vereceğimiz fazladan faktör VIII’in tromboz riskini arttırma ihtimali de vardır.

1. **Rekombinant insan ADAMTS13 preparatı**

Rekombinant insan ADAMTS13 ile ilgili faz 1 çalışma tamamlanmıştır. Yarı-ömrü 2,5 gündür.

Diğer faz çalışmaları halen devam etmektedir.

**GEBELİKTE kTTP’Lİ HASTANIN TEDAVİSİ**

kTTP’li gebe kadınlarda anne ve bebek için mortalite ve morbidite çok yüksektir, bu nedenle taze donmuş plazma profilaksi tedavisi önerilmektedir. Profilaksi tedavisinin etkinliği ile ilgili yüksek kanıt olmasa da, potansiyel yararı, taşıdığı risklerden daha fazladır, tavsiye edilir. Gebe kTTP’lerde ADAMTS13 içeren faktör VIII preparatları uygun tedavi yöntemi olarak tavsiye edilmez. Ancak gebelik döneminde şiddetli bulgular varsa terapötik plazma değişimi gerekebilir.

Sonuç olarak: kTTP şüphesi olan hastalarda ADAMTS13 aktivitesi, inhibitör titresi ve ADAMTS13 gen mutasyonları çalışılmalıdır. Ülkemizde hem ADAMTS13 aktivitesi ve inhibitör titresi hem de ADAMTS13 gen mutasyonları çalışılmaktadır. Akraba evliliklerinin fazla olduğu düşünülürse daha fazla hasta olması beklenmektedir. Hastaların akut dönemde tanı alamadan kaybedildiği veya başka tanılarla izlendiği akla gelmektedir.

**Kaynaklar**

1. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1653-1662.
2. Furlan M, Lämmle B. [von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10605756/)  Thromb Haemost. 1999 Aug;82(2):592-600.
3. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan J Thromb Haemost. 2011 Jul;9 Suppl 1:283-301.
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18:2496–2502.
5. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. [Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880820/). J Thromb Haemost. 2020 Oct; 18(10): 2503–2512.
6. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2019;133(15):1644-1651.
7. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, et al. [Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912376/) Blood. 2017 Nov 9;130(19):2055-2063.
8. Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, et al. Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2019; 17: 88–98.
9. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-2115.
10. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536.