

## Ayın Vakası

# Trombositopeni ve Çoklu Organ Yetersizliği: İki Arasında Bağlantı Var mı?

Demet DEMİRKOL \*, Ahmet NAYIR \*\*, Metin KARABÖCÜOĞLU \*\*\*, Ayşegül ÜNÜVAR \*\*\*\*, Ömer DEVECİOĞLU \*\*\*\*\*, Diana YANNİ \*\*\*\*\*

### *Trombositopeni ve Çoklu Organ Yetersizliği: İki Arasında Bağlantı Var mı?*

Çoklu organ yetersizliği, kritik hastalarda görülen en ciddi komplikasyonlardandır. Çoklu organ yetersizliği ile yaygın sistemik tromboz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkiye dayanarak son yıllarda trombositopeni ilişkili çoklu organ yetersizliği kavramı kullanılmaya başlamıştır. Trombositopeni ilişkili çoklu organ yetersizliği trombotik trombositopenik purpura, ikincil trombotik mikroanjiyopati ve dissemine intravasküler koagülasyonu kapsayan patoloji spektrumlarıdır. Bu makalemizde trombositopeni ile başvuran ve çoklu organ yetersizliği gelişen bir vaka sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Çoklu organ yetersizliği, trombositopeni, trombositopeni ilişkili çoklu organ yetersizliği, trombotik trombositopenik purpura, trombotik mikroanjiyopati, dissemine intravasküler koagülasyon

Çocuk Dergisi 2009; 9(1):52-56

### *Thrombocytopenia and Multiple Organ Failure: Is There an Association?*

Multiple organ failure is one of the most severe complications of the critically ill patients. The contributing role of the systemic thrombosis and related organ dysfunction is clearly demonstrated. According to this relationship thrombocytopenia-associated multiple organ failure is a recently defined syndrome. Thrombocytopenia-associated multiple organ failure is a thrombotic microangiopathic syndrome that can be defined by a spectrum of pathologies that includes thrombotic thrombocytopenic purpura, secondary thrombotic microangiopathy, and disseminated intravascular coagulation. In this paper we described a patient who has a thrombocytopenia and multiple organ failure.

**Key words:** Multiple organ failure, thrombocytopenia, thrombocytopenia-associated multiple organ failure, thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombotic microangiopathy, disseminated intravascular coagulation

J Child 2009; 9(1):52-56

Çoklu organ yetersizliği (ÇOY), kritik hastalarda görülen en ciddi komplikasyonlardandır. Farklı çalışmalarda kritik hasta çocukların % 11-56'sında ÇOY geliştiği gösterilmiştir <sup>(1-3)</sup>. Medikal ve tedavi stratejilerindeki gelişmelere karşın çocuk yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin % 97-100'ü ÇOY'a bağlı olarak gelişmektedir <sup>(3,4)</sup>. Patologlar, Mississippi

**Alındığı tarih:** 20.02.09

**Kabul tarihi:** 27.02.2009

\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Doç. Dr.

\*\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

\*\*\* İ. Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Prof. Dr.

\*\*\*\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

\*\*\*\*\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

\*\*\*\*\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzm. Öğr.

Üniversitesi Tıp Okulu'nda 1971 yılında sepsise bağlı ÇOY olan erişkin hastaların otopsilerini incelemişler ve tüm organlarda masif tromboz olduğunu saptamışlardır <sup>(5)</sup>. Bu bilgiyi temel alan Lamptey ve ark. <sup>(6)</sup> benzer araştırmayı ÇOY nedeni ile ölen kritik hasta çocuklarda yapmış ve hastaların çoğunda yaygın sistemik tromboz bulmuşlardır. Tromboz saptanan çocuklarda eşlik eden trombositopeninin varlığı gösterilmiştir. Kritik hasta erişkinlerde yapılan birçok araştırmada trombositopeni varlığının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir <sup>(7,8)</sup>. Yoğun bakıma yatıştan yedi gün sonra trombositopeni gelişen kritik hasta çocuklarda gelişmeyenlere göre ÇOY'nin 12 kat fazla ve mortalitenin altı kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda ÇOY'nin trombositopeniden 12-24 saat sonra geliştiği saptanmıştır <sup>(9)</sup>. Tüm bu veriler sonucunda son yıllarda trombositopeni ilişkili çoklu organ yetersizliği (TİÇOY) kavramı kullanılmaya başlanmıştır <sup>(10,11)</sup>.

TİÇÖY, trombotik trombositopenik purpura (TTP), ikincil trombotik mikroanjyopati (TMA) ve dissemine intravasküler koagülasyonu (DİK) kapsayan patoloji spektrumlarıdır.

Bu makalemizde trombositopeni ile başvuran ve sonrasında ÇÖY gelişen 11 aylık kız hastanın tanısı ve tedavisi tartışılacaktır.

## VAKA

Halsizlik yakınması ile getirilen 11 aylık kız hasta soluk, düşkün görünmesi ve hipertansiyon saptanması üzerine İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırıldı.

Fizik muayenede soluk görünümde, kalp tepe atımı 140/dk/ritmik, solunum sayısı 20/dk/düzenli, kan basıncı 220/120 mmHg idi. Dinlemekle sağ bazalde solunum sesleri azalmıştı. Karaciğer kot altında 2 cm ele gelmekteydi. Başvuru anında nörolojik muayenesinde ve diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı.

Hipertansiyon tedavisi için intravenöz nitroprussid infüzyonu başlandı ve kan basıncı arteriyel olarak monitorize edildi. Yapılan tetkiklerinde anemi (hematokrit % 23), trombositopeni (46,000/mm<sup>3</sup>), retikülositoz (% 16), şistositoz (>% 5), proteinüri, renal fonksiyon bozukluğu (üre 46 mg/dL, kreatinin 1.02 mg/dL) ve laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği (636 U/L, N=150-300 U/L) saptandı. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) düzeyleri normal sınırlarda, D-Dimer düzeyi (8830 ng/mL; N=0-300 ng/mL) artmış bulundu. Akciğer grafisi pnömoni ile uyumluydu. Antibiyoterapi başlandı. Yatışının 36. saatinde bilinç değişikliği gelişen hastada çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme sağ serebellar ve talamik infarkt belirlendi. Renal doppler ultrasonografik incelemede renal arterler açık, sağ böbrekte ekojenite artışı ve vaskülarizasyonda belirgin azalma, sol böbrek üst polde infarkt saptandı. Hastada renal, nörolojik tutulum ve eşlik eden trombositopeni nedeni ile TİÇÖY olabileceği düşünüldü. Klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde TİÇÖY alt gruplarından TTP ön tanısı düşünülen hastadan von Willebrand faktör parçalayıcı proteaz (ADAMTS-13) aktivitesi için bazal kan örnekleri alındıktan sonra 42. saatte ste-

roid ve plazma değişim tedavisi başlandı. İlk plazma değişim tedavisi toplam plazma hacminin 1.5 katı değiştirilecek şekilde uygulandı. Plazma değişiminde taze donmuş plazma kullanıldı. Hastaya yatışının 48. saatinde kraniyal ve renal anjiyografi çekildi. Kraniyal anjiyografide posterior inferior serebellar arter oklüzyonu, renal anjiyografide sol renal arterde tam oklüzyon saptandı. Hasta heparinize edildi. Hipertansiyon kontrolü sağlanmakta zorlanan hastada üçlü antihipertansif tedavi (kalsiyum kanal inhibitörü, beta bloker, nitroprussid infüzyonu) ile yaşa uyan kan basıncı değerlerine ulaşılabildi. Anjiyografiden 48 saat sonra çekilen renal doppler ultrasonografik incelemede sol arterde akım saptandı. Daha sonraki plazma değişim tedavilerine plazma hacminin tamamı değiştirilecek şekilde devam edildi. Hastanın beşinci plazma değişim tedavisi sonrası kontrol vonWillebrand faktör parçalayıcı proteaz aktivitesi için alınan kan örnekleri ve bazal kan örnekleri analiz için yurt dışına gönderildi. Kollajen doku hastalıkları ve tromboza yakınlık açısından yapılan diğer tetkiklerinde faktör VIII ve VWF yüksekliği dışında bir özellik saptanmadı (Tablo 1). İlk beş plazma değişim tedavisi sonrasında hastada klinik bulgular kısmen düzeldi ve ağızdan beslenmeye başlandı, trombosit değeri 100,000/mm<sup>3</sup>, LDH düzeyi 140 U/L oldu. Plazma değişim tedavisi tam plazma hacmi ile gün aşırı yapılmaya başlandı. Ancak, hastanın ateşi yükseldi ve eşzamanlı LDH ve D-Dimer düzeyleri arttı. TTP alevlenmesi olarak düşünüldü ve altıncı plazma değişim tedavisi plazma hacminin 1.5 katı olarak uygulandı. Hastada yatışının 10. gününde, dokuzuncu plazma değişim tedavisi sırasında tekrar ateş yükseldi. Hemokültürde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* üredi. Uygun antibiyoterapi başlandı.

**Tablo 1. Hastanın başvuru sırasında yapılan bazı laboratuvar tetkikleri.**

Veri	Sonuç
Protein C	129 U/mL; (N=40-92)
Protein S	144 U/mL; (N=54-118)
Antitrombin III	102 U/mL; (N=82-139)
Homosistein	5-75 mol/L; (N=5-12)
Protrombin 20210A mutasyonu	Negatif
Faktör V Leiden mutasyonu	Negatif
Faktör VIII	300 U/mL; (N=59-142)
vWF	209 U/mL; (N=47-104)
Antinükleer antikor	Negatif
Anti dsDNA	Negatif
Anti-kardiyolipin IgM antikor	3.18 U/mL; (N=0-7)
Anti-kardiyolipin IgG antikor	4.04 U/mL; (N=0-10)
pANCA	Negatif
cANCA	Negatif

Ancak hastada yatışının 12. gününde hipoksemi ve ani kalp durması gelişti. Yapılan canlandırma işlemine yanıt vermedi.

Vakanın öldükten sonra sonuçlanan ADAMTS-13 aktivitesi, tedavi başlangıcı öncesi % 31 (N % 57-100), beşinci plazma değişim tedavisi sonrası % 50 saptandı.

## TARTIŞMA

Hastamızda TİÇÖY tanısı düşünüldü. Kritik hastalarda, TİÇÖY endotel hasarı sonucu gelişmektedir. Sistemik endotelial hasar varlığında uyarılan protrombotik ve antifibrinolitik yanıtların organizma aleyhine çalışarak trombositopeni, sistemik tromboz ve ÇÖY gelişimine neden olduğu düşünülmektedir<sup>(10,11)</sup>. Kritik hastalarda sistemik uyarı sonrasında mikroanjiyopatik hastalık yapabilen durumlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Trombositopeni ilişkili çoklu organ yetersizliğine yol açabilen durumlar<sup>(12)</sup>.**

- Kanser
- Transplantasyon
- Kardiyovasküler cerrahi
- Otoimmün hastalık
- Sistemik infeksiyon
- Vaskülit
- Toksinler
- Siklosporin A
- FK 506
- Kemoterapi
- Radyasyon
- Tiklopidin
- Hemolitik üremik sendrom varyantı hastalıklar

TİÇÖY’a yol açabilen fizyopatolojik süreçleri kavrayabilmek için fokal vasküler hasar sonrası kontrollü koagülasyonun nasıl geliştiğini ve von Willebrand faktörün (vWF), trombositlerin ve fibrinin koagülasyondaki rolünü bilmek gerekmektedir.

vWF, endotel ve trombositlerde sentezlenir, dolaşım da büyük multimerler halinde bulunur. Dolaşımdaki vWF multimerlerinin büyüklüğü trombositlerin trombojenitesini belirler; vWF multimerleri ne kadar büyükse trombositlerin trombojenitesi o kadar fazladır. Damar hasarı geliştiğinde vazokonstriksiyon ve endotel bozukluğu hasar bölgesinde yırtılma stresini artırır. Büyük vWF multimerleri yırtılma stresinin fazla olduğu bölgelerde birikir. Dolaşımda var olan (ADAMTS-13) büyük vWF multimerlerini küçük multimerlere parçalayarak trombojenik potansiyelle-

rini azaltır. Hasar bölgesinde trombosit agregasyonu sonrası protrombin trombine, fibrinojen fibrine ve trombosit trombüsü fibrin trombüsüne dönüşür. Bu olay endotelial aktivasyon tarafından kontrol edilir. Normal koşullarda endotel antitrombotik ve fibrinolitikdir. Prostatiklin trombosit agregasyonunu önler. Trombomodulin protein C’yi aktive eder. Aktive protein C, protein S ile birleşerek protrombinin trombine dönüşümünü engeller. Dolaşan endojen heparin ve antitrombin III trombin gelişimini önler. Doku faktörü yolu inhibitörü, doku faktörünü nötralize eder. Ek olarak endotel, doku plazminojen aktivatörü üretir ve fibrin yıkılır. Endotel, hasar varlığında protrombotik ve antifibrinolitik özellik kazanır. Hasar bölgesinden doku faktörü salgılanır. Doku faktörü, faktör VII ile birleşir, trombin ve fibrin oluşur. Endotelde trombomodulin ekspresyonu ve protein C aktivitesi azalır, antikoagülan mekanizma güçlenir. Plazminojen aktivatör inhibitör düzeyinin yükselmesi ile fibrin plağının parçalanması önlenir. Fokal hasar varlığında sistem son derece iyi çalışır. Vasküler hasar sonucu önce trombosit birikir sonra fibrin oluşur. Hemostaz ve iyileşme sağlanıncaya kadar endotel aktivasyonu protrombotik ve antifibrinolitikdir. Hasar giderilince sistem tekrar antikoagülan fibrinolitik özellik kazanır. ADAMTS-13, büyük VWF multimerlerinin parçalanmasını sağlayarak trombosit kümelenmesinin devam etmesini engeller. Dolaşımda var olan doku faktörü, doku faktörü yolu inhibitörü tarafından nötralize edilir. Trombomodulin üretimi artar, aktive protein C trombin oluşumunu önler ve plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi baskılanır. Endojen doku plazminojen aktivitesi baskın olur ve fibrin pıhtısı parçalanır.

Mikroanjiyopatik tromboz protrombotik ve antifibrinolitik aktivitenin kontrolsüz uyarılması sonucu gelişmektedir. Yeni başlayan trombositopeni ve ÇÖY mikroanjiyopatik trombozun göstergeleridir. O zaman mikroanjiyopatik tromboz sonrası neden farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır? Çünkü aynı ad altında toplanan bu üç ayrı hastalıkta koagülasyon sisteminde patoloji farklı şekillerde gerçekleşmektedir.

TTP, ateş, trombositopeni, mental durum değişikliği, renal fonksiyon bozukluğu ve mikroanjiyopatik hemolizle karakterizedir. Akut ve kronik tekrarlayan olmak üzere başlıca iki alt grubu vardır. Akut TTP’de ADAMTS-13’e karşı antikor üretildiği ve bunun

sonucunda ADAMTS-13 aktivitesinin azaldığı saptanmıştır <sup>(12)</sup>. ADAMTS-13 aktivitesinin azalması mikrovasküler tromboza neden olur. Daha ender olan kronik yineleyen formda ADAMTS-13 aktivitesi konjenital olarak düşüktür ve sistemik hastalıklar sırasında TTP alevlenmelerine rastlanabilir. TTP’de parçalanmayan büyük vWF multimerleri öncelikle yırtılma stresinin fazla olduğu bölgelerde biriktiğinden böbrek, beyin gibi organlarda mikrovasküler trombozlar gelişmektedir.

DİK’te trombositopeni, faktör V, faktör X ve fibrinojen düzeylerinde azalma, PT ve aPTT’de uzamaya neden olur. Ancak, bu grupta PT/aPTT uzamasına karşın tromboz gelişir. DİK hastalarında tromboza eğilimin nedeni doku faktörü-faktör V yolunun kontrolsüz aktifleşmesidir. Doku faktörü, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine yol açarak PT/aPTT uzamasına neden olur ve eşzamanlı endojen antikoagülasyon sistemi tükenir, paradoksal tromboz gelişir. DİK hastalarında protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri azalır. DİK hastalarında antifibrinolitik sistemin artmış aktivitesi tromboza eğilimi artırır. Başlangıçta doku plazminojen aktivatör düzeyleri yükselir, 12-24 saatte plazminojen aktivatör inhibitör antijen düzeyi artar ve plazmin- $\alpha$ 2-antiplazmin üretimi azalır, hipofibrinolitik durum gelişir.

İkincil trombotik mikroanjyopatide, TTP klinik bulguları vardır, ancak periferik yaymada hemoliz belirgin değildir. TMA hastalarında, PT/aPTT normal veya hafif uzamıştır. Bu hastalarda faktör V, VIII, X, fibrinojen ve FYÜ’nin düzeyleri artmıştır; dolaşımda trombojenik özelliği fazla olan çok büyük vWF multimerleri mevcuttur. ADAMTS-13 aktivitesi azalmıştır (ADAMTS-13 aktivitesi < % 57, ender olarak <% 10). ADAMTS-13 inhibitör düzeyi ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 aktivitesi artmıştır. Doku faktörü yolu inhibitör aktivitesi normaldir. Sistemik endotel prokoagülan ve antifibrinolitik durumdadır, ancak faktör tüketimi yoktur.

Yeni veriler ciddi sepsis hastalarında ADAMTS-13 aktivitesindeki değişiklik ve vWF multimerik yapısının trombositopeni, intravasküler koagülasyon ve mikrovasküler yetersizliğe yol açtığını göstermiştir. Nguyen ve ark. yaptıkları çalışmada, trombositopeni (trombosit <100,000/mm<sup>3</sup>) ve ÇOY olan çocuklarda ADAMTS-13 aktivitesinin olmadığını veya çok azal-

dığını, plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesinin belirgin arttığını ve bu bulguların plazma değişimi ile düzeltildiğini saptamıştır <sup>(11)</sup>. Bianchi ve ark. <sup>(13)</sup>, sepsis ve septik şok tanılı 23 trombositopenik hastada ADAMTS-13 aktivitesinin azaldığını bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada vWF ve hastaların klinik bulgularına ait yeterli veri yoktur. Arya ve ark.’nın <sup>(14)</sup> yaptığı çalışmada, 137 sepsis ve septik şoklu hastada ADAMTS-13 aktivitesi düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada yüksek vWF düzeyi ve azalmış ADAMTS-13 aktivitesi olan hastalarda vWF/ADAMTS-13 oranının anlamlı yüksek olduğu, çok büyük vWF multimerlerinin spontan trombosit adezyon ve agregasyonuna yol açtığı bulunmuştur. ADAMTS-13 aktivitesinde azalma olanlarda organ yetersizlik skorunun ve 28. gün mortalitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Öncelikle vakamızda enfeksiyona bağlı TİÇOY geliştiği ve alt gruplardan TMA olabileceği düşünüldü. Ancak, hastamızda hemolizin belirgin olması TTP tanısını destekledi.

TTP hastalarının % 60’ında ADAMTS-13 aktivitesinde ciddi yetersizlik (<% 10) saptanmıştır <sup>(15)</sup>. Geri kalan % 40 hastada ADAMTS-13 aktivitesinin % 33-100 arasında olabileceği bildirilmiştir <sup>(15)</sup>. Vakamızda ADAMTS-13 aktivitesi orta düzeyde düşüktü (% 30). TTP’de tedavide olabildiğince erken ve yoğun plazma değişim tedavisi yapılması önerilmektedir. Hastamızda yatışının 42. saatinde plazma değişim tedavisine başlandı. Ancak, beşinci plazma değişim tedavisi sonrası hastanın ADAMTS-13 aktivitesinin ancak % 50’ye yükseldiği saptandı. İzlemede, plazma değişiminin etkili olduğunu gösteren iki önemli laboratuvar tetkiki olan trombosit sayısı ve LDH düzeyleri istenen seviyelere gelmesine rağmen, ADAMTS-13 aktivitesinin bu düzeyde olması hastada ADAMTS-13 inhibitör düzeylerinin yüksek olduğunu ve yapılan plazma değişiminin yeterli olmadığını düşündürdü. Bu sonuç, dünyada bile birkaç merkezde yapılabilen bu tetkikin yaygın kullanıma girmesinin önemini bir kez daha vurgulamış oldu.

Vakamızın ölüm nedeni tam olarak anlaşılamadı. TTP’li hastalarda kalp ileti sorunları ve akut solunum sıkıntısı tanımlanmış komplikasyonlardandır <sup>(12)</sup>. Hasta, nozokomiyal enfeksiyon sonrasında TTP alevlenmesi sonucu gelişen komplikasyonlara bağlı kaybedilmiş olabilir.

