

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİKLERİNDE TERAPÖTİK
PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN HASTA
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ŞERİFE ŞEYDA ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİKLERİNDE TERAPÖTİK
PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN HASTA
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ŞERİFE ŞEYDA ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

İÇİNDEKİLER

TABLolar	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Terapötik Plazma Değişimi	2
2.1.1.Aferez Tanım ve Tarihçesi	2
2.1.2.Aferez Sınıflaması	3
2.1.3.Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri	4
2.1.4.Plazma Değişim Hacmi Hesaplanması.....	5
2.1.5.İşlem Süresi ve Sıklığı.....	5
2.1.6.Venöz Erişim	6
2.1.7.Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler.....	6
2.1.8.Replasman Sıvıları.....	11
2.1.9.Komplikasyonlar	12
3. PLAZMAFEREZ UYGULANAN HASTALIKLAR	14
3.1.Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler	14
3.1.1.Trombotik Trombositopenik Purpura.....	14
3.1.2.Hemolitik Üremik Sendrom	20
3.1.3.Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma	21
3.2.Böbrek Nakli Öncesi Plazmaferез Uygulamaları.....	21
3.3.ANCA Pozitif Vaskülitlerde Plazmaferез.....	26

3.3.1.Wegener Granülomatozu.....	26
3.3.2.Mikroskobik Polianjitis	28
3.3.3.Churg Straus Sendromu.....	28
4.GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
6. BULGULAR	32
7. TARTISMA	47
8. SONUÇLAR	52
9. KAYNAKLAR.....	53

TABLÖLAR

- Tablo-1** : Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler
- Tablo.2** : Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler
- Tablo.3** : Plazma Değişimi İşlemlerinde Teorik Etkinlik
- Tablo 4** : Plazmaferezde Hastalık Endikasyon Kategorisi (AABB, ASFA)
- Tablo 5** : Plazmaferez Komplikasyonları
- Tablo 6** : ABO uyumsuzluğu ve yüksek sensitize hastalarda plazmaferez deneyimleri.
- Tablo 7** : Hasta Sayısı ve İşleme Alındığı Klinik İlişkisi
- Tablo 8** : Hasta Sayısı ve Damar Erişimi ilişkisi
- Tablo 9** : Hasta Sayısı ve Damar Yolu Erişim Lokasyonu
- Tablo 10:** Hasta Sayısı ve Tanıları
- Tablo 11:** Cihazlar ve Hasta Sayısı
- Tablo 12:** Kaskad/Filtrasyon İlişkisi
- Tablo 13:** Hastaların Son Görüldüğü Tarihteki Durumu
- Tablo 14:** Sean Sayısı/Replasman Sıvısı İlişkisi
- Tablo 15:** Seans Sayısı/Yanıt İlişkisi
- Tablo 16:** Seans Sayısı/Replasman Gereksinimi ve Premedikasyon
- Tablo 17:** Seans Sayısı/ Komplikasyon İlişkisi
- Tablo 18:** Plazmaferez Seansı İlişkili Mortalite
- Tablo 19:** Plazmaferez- Yaş/Boy/Kilo İlişkisi
- Tablo 20:** Hasta Sayısı İle Viral Seroloji İlişkisi
- Tablo 21:** Cihaz Verileri Karşılaştırması
- Tablo 22:** Tanılara Göre Kullanılan Replasman Sıvıları
- Tablo 23:** Cihazlara Göre Klinik Yanıt Değerlendirmesi
- Tablo 24:** Hasta Sayısı/Kan Grubu İlişkisi
- Tablo 25:** Tanılara Göre Klinik Yanıt Değerlendirmesi
- Tablo 26:** Tanılara Göre Uygulanan Epizot ve Seans Sayısı Değerlendirmesi
- Tablo 27:** Replasman Sıvısı Cinsine Göre Komplikasyonlar
- Tablo 28:** Cihaz Cinsine Göre Komplikasyonlar
- Tablo 29:** Komplikasyonlar Ve İşlem Süresi

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AABB:** Amerikan Kan Bankaları Birliği
- AHR:** Akut Humoral Rejeksiyon
- ASFA:** Amerikan Aferez Derneği
- C-SS:** Churg Strauss Sendromu
- ÇFPF:** Çift Filtrasyon Plazmaferez
- D(+):** Diyare
- DİK:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon
- GBS:** Guillain Barre Sendromu
- HÜS:** Hemolitik Üremik Sendrom
- ITP:** İdiyopatik Trombositopenik Purpura
- IVIG:** İntravenöz İmmünglobulin
- İA:** İmmünadsorbsiyon
- KHR:** Kronik Humoral Rejeksiyon
- MAHA:** Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi
- MPA:** Mikroskopik Polianjitis
- PD:** Plazma Değişimi
- PRA:** Panel Reaktif Antikor
- PTP:** Posttransfüzyon Purpura
- RES:** Retikulo Endotelyal Sistem
- TMA:** Trombotik Mikroanjiopati
- TPD:** Terapötik Plazma Değişimi
- TTP:** Trombotik Trombositopenik Purpura
- WG:** Wegener Granülomatozis

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan İç Hastalıkları Klinikleri hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok dahili hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili endikasyonlarla TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi kan merkezi aferez biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 1048 seans 105 hasta verisi incelendi. En fazla işleme alınan hasta grubu 49 hasta ile nefroloji kliniğindendi. Bunu 21 hasta ile hematoloji kliniği izlemekteydi.

Nefroloji kliniğinden alınan hastaların çoğunluğunu akut rejeksiyon tanılı hastalar, hematoloji kliniğinden alınan hastaların çoğunluğu ise TTP tanılı hastalardı. İşlemler incelendiğinde tüm seansların sonucunda en iyi yanıt alınan hastalık TTP idi. Bunu akut rejeksiyon , multiple myelom, vaskülitler , hiperlipidemi izlemekteydi.

İşlemlerin 920 si olmak üzere çoğunluğu TDP ile yapılmıştı. Astec, Comtec, Optia olmak üzere üç farklı plazmaferez cihazı kullanılmış olup bunlardan 63 hastada olmak üzere en çok Comtec kullanılmıştı ve en iyi yanıt, en kısa süre, en az komplikasyon, en az değişen plazma hacmine sahip olan Comtec cihazı idi.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, dahili hastalıklar, komplikasyon, klinik yanıt, cihaz, replasman sıvısı, seans sayısı, işlem süresi

ABSTRACT

Retrospective analysis of patient data which had been treated with Therapeutic Plasmapheresis in Internal Medicine Clinics

Therapeutic plasmapheresis (TPE) is being used in treatment of internal diseases successfully. In our centre, TPE is also being used in numerous indications. This study analyses patient data, which had been treated with TPE in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine apheresis unit, between January 2010- December 2014.

1048 session and 105 patient's data had been analyzed. Nephrology clinic with 49 patients and hematology clinic with 21 patient were big groups of our study.

Most common diagnosis were acute rejection in nephrology group and TTP in hematology group. The result of our analysis revealed that the best response to TPE was in TTP and this was followed by acute rejection, multiple myeloma, vasculitis, hyperlipidemia.

920 of 1048 sessions had been administered with plasma. Three different machine had been used, which were Astec, Comtec and Optia. Comtec was the most frequently used machine. The best response, the shortest session duration, minimum complication and the minimum exchanged plasma volume had also been provided with Comtec.

Key words: Therapeutic plasmapheresis, internal diseases, complication, clinic response, plasmapheresis machine, plasmapheresis session, session duration

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aferez veya hemaferaz; istenilen kan komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilme işlemidir. Günümüzde hemaferaz işlemleri gelişen teknolojiye paralel olarak bilgisayarlı otomatik cihazlar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Bu cihazlar ile yapılan işlemler özelliklerine göre değişik isimler almaktadır. İşlem hasta için zararlı olduğu düşünülen kan bileşeni veya bileşenlerinin hastadan uzaklaştırılması amacı ile gerçekleştiriliyorsa buna “terapötik aferez” adı verilmektedir. Plazmaferaz, hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir . Terapötik plazma değişimi ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. Terapötik plazma değişiminin amacı çeşitli hastalıkların etiopatogenezinde etkin olduğu bilinen plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan, hastalık patogenezinin sorumlu olabilen ve hastalar için zararlı olduğu düşünülen çeşitli proteinlere monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, otoantikörler, alloantikörler ve toksinler örnek verilebilir.

Bu çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Servisinde 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında plazmaferaz tedavisi uygulanmış hastaların kan merkezi aferez bölümünde bulunan kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların işlem tarihleri, tanıları, kaç seans plazmaferaz uygulandığı, hasta yaşı, klinik yanıt, hastaların boy, kilo bilgileri, damar erişim yolu ve lokalizasyonu, plazmaferazda kullanılan replasman sıvıları, kan grupları, işlem esnasında gelişmiş olan komplikasyonlar, hastaların plazmaferaz sonrası yanıtları not edilerek incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

2.1.1 Aferez Tanımı ve Tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferes; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır (Agishi, 1985). Sitaferes ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferes; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir (Agishi,1985). Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır (Huestis DW ve ark 1981). TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'yi kullanması kabul edilebilir (Barnes, 1983). TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinin sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1) (Volkin RL ve ark, 1982). Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

Tablo-1 :Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler (Volkin RLve ark, 1982)

Patolojik madde	Hastalık
Otoantikörler	Trombotik trombositopenik purpura Myastenia Gravis Anti GBM antikör hastalığı Sistemik Lupus Eritomatozus Sistemik vaskülitler Pıhtılaşma faktör inhibitörleri
Lipoproteinler	Ailevi Hiperkolesterolemiler
İmmünglobulinler	Hiperviskozite Sendromu Waldenstom's makroglobulinemisi Multiple Myeloma
Dolaşan İmmünkompleksler	immün kompleks glomerulonefritleri Sistemik Lupus Eritomatozus Sistemik vaskülitler Akut graft rejeksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi Amanita Phalloides toksinleri

2.1.2 Aferez Sınıflaması (Tanımlamalar)

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - **Terapötik Aferez** (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

- ☐ Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)
- ☐ Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)
- ☐ Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - **Donör Aferezi** (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

- ☐ Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

- ☐ Periferik Kök Hücre Aferezi
- ☐ Granülositoferez
- ☐ Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

2.1.3 Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

- Tam kan
- Plazmaferez
- Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

- Sentrifügasyon
- Devamlı akım
- Aralıklı akım
- Filtrasyon
- Adsorbsiyon

Santrifüj Tekniği

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik

şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

Santrifüj yönteminde iki farklı teknik vardır: aralıklı akım tekniği (intermittan akım), devamlı akım tekniği.

Filtrasyon Tekniği

Filtrasyon tekniği ile yapılan aferezde kanın en küçük komponentleri (genellikle plazma) daha büyük komponentlerden (genellikle hücresel komponentler) ayırmak amacı ile içinde küçük delikler (porlar) bulunduran yarı geçirgen bir membran kullanılır. Filtrasyon santrifugasyon kombinasyonu ve adsorbsiyon tekniği de aferez işlemlerinde kullanılmaktadır.

2.1.4 Plazma Değişim Hacmi Hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boşluğu ve interstisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir [1]. Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

Toplam kan hacmi = [70 ml] x [Vücut ağırlığı (kg)]

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [1][2]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [1][2]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [2]. Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir (59).

2.1.5 İşlem Süresi ve Sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [1][2]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir [1]. Genel olarak, dolaşan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma değişimi, hastanın kliniği düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılması önerilmektedir (Tablo 2). Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz

önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir [1][2]. Plazma değişimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir.

2.1.6 Venöz Erişim

Venöz erişim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [1][3]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [2].

2.1.7 Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

Toplam plazma değişimi sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği açık olarak hesaplanmamıştır. Her hasta için bu karar, hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verilerine göre verilir. Plazma değişimi sıklığı ve değiştirilecek olan plazma volümü, doktorun vereceği karara bağlıdır ve hastadan hastaya değişebilmektedir [4][5][6][7].

Bir maddenin intravasküler kompartmandaki miktarı; o maddenin plazma konsantrasyonu ve plazma volümü yardımı ile bulunabilir. Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler biliniyorsa,“ Plazma değişim miktarı: Plazma volümü x konsantrasyonu ”formülü ile hesaplanabilir[7][8][9]

Tablo.2: Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

Bileşen	Tedavi Hacmi (ml/kg)	Tedavi Aralığı (saat)	Sonlandırma kriteri
Otoantikörler	40-60	24 – 48	4 – 6 siklus
İmmünokompleksler	40-60	24 – 48	Cevap alana kadar
Paraproteinler	40 – 60	24	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40 – 60	24 – 48	Cevap alana kadar
Toksinler	40 – 60	24 – 48	Cevap alana kadar
TTP/HUS	40	24	Remisyona kadar
İmmünolojik rebound	40 – 60	24 – 48	2-3 seans sonrası immunosüpresif tedavi

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazma faktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler. Ekstravasküler alanın büyüklüğü, ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir [10][11].

Tablo.3: Plazma Değişimi İşlemlerinde Teorik Etkinlik

Değiştirilen Plazma Hacmi (Lt)	Uzaklaştırılan Plazma Yüzdesi
0,5	% 39
1,0	% 63
1,5	% 78
2,0	% 86
2,5	% 92
3,0	% 95

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır [12][5].

- 1-) İşlenen kan hacmine
- 2-) Her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine
- 3-) Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına
- 4-) Hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına.

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstrasvasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstrasvasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstrasvasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler [13][8][6][7].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α – 2 makroglobulin’in, ağırlıklı olarak ekstrasvasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G’ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[12][5].

TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan 'sitrat'ın atrioventriküler düğümüne yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir. TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP’ de TPD’nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir.

Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapötik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam

kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur.

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Tablo 4: Plazmaferezde Hastalık Endikasyon Kategorisi (AABB, ASFA)

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV

2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.	I	I
Lupus Nefriti	II	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II/IV	IV
Hiperkolesterolemi	I	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	II	II
Akut Akciğer Yetmezliği	III	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III

ASFA'nın 2007 yılında yaptığı TPD uygulanan hastalık kategorileri sınıflamasında ise birtakım değişiklikler olmuştur[14] . Buna göre;

Kategori I standart tedavi: kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, kriyoglobulinemi, Goodpasture sendromu, myastenia gravis, trombotik trombositopenik purpura, hiperviskozite sendromları, paraproteinemik polinöropati (IgG / IgA), Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiatrik bozukluklar (Sydenham koresi).

Kategori II kabul edilebilir yan tedavi: mantar zehirlenmeleri, ANCA-ilişkili hızlı ilerleyen glomerülonefrit, ABO uyumsuz renal transplantasyon, ABO uyumsuz hematopoietik kök hücre transplantasyonu, renal transplantasyon(antikor aracılıklı rejeksiyon, HLA desensitizasyonu), multipl skleroz (akut santral sinir sistemi demiyelinizasyon hastalığı), Lambert-Eaton miyastenik sendromu, rasmussen ensefaliti, paraproteinemik polinöropati(IgM), gebelikte eritrosit alloimmünizasyonu, refsum hastalığı (fitanik ait depo hastalığı).

Kategori III refrakter hastalıkta denenebilir: katastrofik antifosfolipid sendromu, pemfigus vulgaris, myeloma sekonder akut böbrek yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği, hipertrigliseridemik pankreatit, ilaç zehirlenmeleri, multipl skleroz (kronik ilerleyici tip), akut dissemine ensefalomyelit, fokal segmental glomerüloskleroz, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, idiyopatik hemolitik üremik sendrom (transplant ilişkili mikroanjyopati), koagulasyon faktör inhibitörleri, post transfüzyon purpura, skleroderma, ABO uyumsuz karaciğer transplantasyonu, kalp ve akciğer transplant rejeksiyonu.

Kategori IV kontrollü çalışmalarla etkisiz bulunmuş. Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmistir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

- 1-) Eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması
- 2-) İnflamatuvar mediatörlerin ortamdan uzaklaştırılması
- 3-) İmmünregülasyonun güçlendirilmesi
- 4-) Retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi olarak sıralanabilir.

2.1.8 Replasman Sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[59][61]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[60].

Albümün: Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[63]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[60]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır [59][65].

Taze Donmuş Plazma: Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [59][61]. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir [60]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üşüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir [59][61].

2.1.9 Komplikasyonlar

Günümüzde yeni kuşak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir. Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır[61]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının yarattığı toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat

kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompanzasyon mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyuşma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [60]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [60]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir [59][61].

Tablo 5 : Plazmaferaz Komplikasyonları [61]

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar3. Pıhtılaşma anormallikleri4. Transfüzyon reaksiyonları5. Enfeksiyon6. İlaçların uzaklaştırılması7. Kateter ile ilgili sorunlar8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematoma9. Hava embolisi10. Mekanik hemoliz11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma |
|---|

3. PLAZMAFEREZ UYGULANAN HASTALIKLAR

3.1 Mikroanjiopatik hemolitik anemiler

Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (MAHA), kapiller ve arteriol sistem içinde bulunan mikrotrombüsteği trombosit-fibrin ağı içinden geçen eritrositlerde yıkım ile karakterize bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. Trombositten zengin fibrinin birikimi temelde patolojiden sorumlu olduğundan, trombotik mikroanjiopatiler (TMA) olarak da adlandırılır. Damar sistemi içinde oluşan trombüsteği fibrine bağlanan eritrositler, parçalanmış şekilde tekrar kan akımına geçer. Eritrositlerin parçalanması (*fragmentasyonu*), sadece vasküler yataktaki trombosit-fibrin birikimleri ile etkileşmeden değil, genç eritrositlerdeki integrinlerin vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi endotel hücreleri tarafından ifade edilen adezyon moleküllerine bağlanmasından da kaynaklanabilmektedir. Bir diğer mekanizma, büyük von Willebrand faktör (vWF) multimerlerinin hem genç eritrositler hem de endotel yüzeyinde bulunan integrinler arasında köprü oluşturarak etkileşim sağlamasıdır.

Altta yatan nedene bağlı olarak MAHA' ler aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

Mikroanjiopatik hemolitik anemilerin sınıflandırılması

Primer;

- Trombotik trombositopenik purpura
- Hemolitik üremik sendrom

Sekonder;

- Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DİK)
- Hipertansiyona eşlik eden MAHA
- Maligniteye eşlik eden MAHA
- İlaç/radyasyona bağlı gelişen MAHA
- İmmünolojik hastalıklarla birlikte görülen MAHA
- Konjenital malformasyonlarla birlikte MAHA

3.1.1 Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize olup klinik tabloya sıklıkla ateş, nörolojik bulgular ve böbrek

yetmezliği eşlik eder. 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 tanımlandı. Singer ve ark 1947 yılında bu bozukluk TTP olarak adlandırıldı. 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. Benzer klinik ve patolojik özellikler gösteren hemolitik üremik sendrom (HÜS) ile birlikte erişkin TTP/ HÜS olarak da tanımlanmaktadır. Primer TTP/ HÜS sendromu yanında değişik patolojilerin seyri sırasında TTP/HÜS benzeri klinikopatolojik tablolar ortaya çıkabilmekte (sekonder TTP) ve tümü trombotik mikroanjiopati başlığı altında tanımlanabilmektedir. TTP’ de tedavisiz olgular hemen daima fatal seyreder. Son yıllarda yoğun terapötik plazma değişimi tedavisi (plazmaferaz) ile akut mortalite % 25’ in altına inmiştir [15][16].

TTP ile ilgili epidemiyolojik veriler oldukça azdır. Etnik yatkınlık belirlenememiştir. Ailevi yatkınlık olabilir. Kadınlarda daha sık olup E/K oranı 3/2’dir. En sık başlangıç 3. veya 4. dekatta olmaktadır. Son yıllarda benzer klinik özellikler gösteren birçok patolojinin aynı başlık altında (trombotik mikroanjiopati) toplanması; TTP benzeri klinik tabloların oluşumu ile ilişkili olan yüksek doz kemoterapi, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu uygulamalarındaki artışlara bağlı olarak bu oranların daha da yükselmesi beklenebilir. Akut mortalitenin azaltılmasından sonra giderek daha fazla kronik TTP olgusu ile karşılaşılmalıdır [15][17] [18][19].

Etiyopatogenez: TTP’ de karakteristik lezyonlar, yaygın arterioller ve kapiller trombüslerdir. Primer olarak böbrek ve beyin dolaşımı etkilenmektedir. Ancak, birçok organda görülebilir ve multiorgan yetmezliğine yol açabilir. Orta ve büyük arterlerde lezyonlar daha az olup, venler genellikle sağlamdır. 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 hücre hasarı ile ilişkili olarak PAI-1 ve trombomodulin düzeyleri yüksek bulunabilir. Endotel hasarı, toksin (verotoksin), enfeksiyonlar (HIV), çeşitli ilaçlar (siklosporin A, takrolimus), yüksek doz kemoterapi, arı sokması, otoantikörlerin

etkisi sonucu gelişebilir[21]. Organ tutulumundaki dağılım lokal faktörlerin de (sitokinler, mikro çevre, akım değişiklikleri) bu hasarlanmada rolü olabileceğini göstermektedir. Shiga toksini böbrek kapiller endotelial membran glikolipidlerine bağlanarak etki göstermektedir. Endotel hasarı olmadan endotelden aşırı vWF salınımında TTP gelişiminden sorumlu olabileceği belirtilmektedir [21][20]. Endotel hasarını takiben TTP gelişmesinde vWF anomalilerinin anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir [21][22][23]. vWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen multimerik bir glikoproteindir. Polimerizasyon nedeniyle çok 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 GPIIb/IIIa reseptörleri ile olmaktadır. Plazmaya sekrete edilen vWF kısa süre içinde daha küçük multimerlere yıkılır. Çok büyük vWF multimerleri trombositleri direkt olarak agglutine edebilmektedir. Hasara uğrayan endotelden fazla miktarda vWF açığa çıkması veya endotelden aşırı salgılanma sonucu enzim kapasitesi aşılabilir veya kişide enzim aktivitesi yetersiz olabilir[22][24]. Furlan ve Tsai ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda TTP'li hastalarda vWF' deki spesifik peptid bağlanma (santral A2 domaindeki Tyr -Met3) etki ederek multimer büyüklüğünü azaltan plazma metalloproteaz enziminin eksik olduğunu gösterdiler [25][26]. Konjenital TTP' de yapım kusuru varken [27], akkiz TTP'de bu enzimi inhibe eden antikorlar saptandı [28]. Daha sonra homojen olarak purifiye edilen bu proteazın yapı olarak ADAMTS ailesine ait olduğu gösterildi [29]. Karaciğerde sentezlendiği bildirilen bu yeni enzim von Willebrand factor cleaving protease vWF- CP ya da ADAMTS 13 olarak isimlendirildi [30][31].

Klasik klinik bulgular: Mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni, nörolojik semptomlar, ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğunun oluşturduğu pentad şeklindedir. Tüm olguların ancak % 40' ında görülebilir. % 80 triad şeklinde ortaya çıkar. Akut böbrek yetmezliğinin belirgin olduğu olgular HÜS olarak değerlendirilmelidir. Nedeni bulunamayan trombositopeni ile tipik periferik kan bulgularının görüldüğü, Coombs negatif hemolitik anemi varlığı tanı için yeterlidir. Birçok olguda TTP görünür bir sebep olmadan akut olarak başlar ve tek bir atak şeklinde seyreder (akut sporadik form). % 10–20 olgu ise tekrarlayan ataklar gösterir (intermittan TTP). Bu ataklar konjenital TTP'de 3-4 hafta düzenli aralıklarla ortaya çıkabilir [32][33][18][34][35][36][19][37].

Tanı için mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni olmazsa olmaz bulgulardır. Trombositopeni en göze çarpan bulgudur. Olguların % 25' inde trombosit sayısı 20000/mm³ altındadır. Trombositopeni mikrovasküler alanda aşırı tüketim sonucudur. Hastaların % 90' nında mukokutanöz kanama semptomları vardır. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem aktivasyonu gözlenir. Renal tutulum; hematüri, proteinüri, granüler veya eritrosit kastları, hafif azotemi vardır. Ancak, tanı anında anüri ve renal yetmezlik beklenen bir bulgu değildir. Kemik iliğinde, megakaryositlerde artış ve eritroid hiperplazisi vardır. Tanı anında hastaların % 90' nından fazlasında kanama semptomları vardır. Kanamanın şiddeti trombosit sayısına göre beklenenden fazla olabilir. Bu durum mikro dolaşımdaki bozukluğa bağlanmaktadır. En sık görülen kanama semptomları epistaksis, hematüri, GIS ve GÜ sistem kanamalarıdır. Rutin koagülasyon testleri (PTZ, aPTT, fibrinojen) genellikle normaldir. D-Dimer hafif yüksek olabilir. Bu testler DİK' ten ayırımında yararlıdır. Uzun süren doku iskemilerinden sonra DİK (sekonder) bulguları gelişebilir. Lökosit sayısı normal veya artmıştır. Hemoglobin genellikle 10 gramın altındadır. Retikülosit sayısı yüksektir. LDH düzeyi çoğunlukla 1000 U/L' nin üzerindedir. Hemoliz ve doku iskemilerine bağlı olarak artmıştır. (LDH 1,2 yanında LDH5 de artmıştır). LDH düzeyi normal hastalarda TTP tanısına kuşku ile bakılmalıdır. Coombs testi sıklıkla negatiftir. Serum indirekt bilirubin ve idrarda ürobilinojen artmıştır. Bu değerler hemoliz derecesi ile uyum gösterir. Eritrosit membranın fiziksel bütünlüğü, arterioler mikrovasküler sahadaki lezyonlardan geçişi sırasında uğradığı mekanik güçlerin etkisi ile bozulmaktadır. Normal eritrosit membranın kendini tamir özelliği (viskoelastisite) vardır. Mekanik zararlanmadan sonra bu yolla hemoglobinin dışarı sızması önlenmeye çalışılır. Ancak ciddi ve sürekli membran hasarında kalıcı şekil bozuklukları oluşur. Periferik yaymada tipik eritrosit parçacıkları ve farklı şekilde (eritrosit fragmantları, şistositler), miğfer hücreleri, mikrosferositler görülür.

Şistositler erken dönemde belirgin olmayabilir. Eritrosit deformabilitesi azalır. Bu hücreler retikülo-endotelial-sistem (RES) sinüzoidlerin duvarlarındaki ince aralıklardan geçemez ve makrofajlar tarafından tutulur (ekstravasküler hemoliz). Ciddi olgularda intravasküler hemoliz de görülebilir. Splenomegali beklenen bir bulgu değildir. Tanı anında olguların % 75' inde MAHA' ye ve trombositopeniye nörolojik bulgular eşlik eder. En sık

baş ağrısı ve konfüzyon hali vardır. Görme ve konuşma bozuklukları, parezi, plejileri ve konvülsiyonları koma izleyebilir. Ciddi nörolojik semptomlara karşın beyin CT ve MRI bulguları genellikle normaldir. Nörolojik bulgular dalgalanma gösterebilir. MRI ve CT majör kanama veya trombozu ekarte etmede yararlı olabilir. Böbrek yetmezliği genellikle hafiftir. Ağır olgularda HÜS akla gelmelidir. Olguların % 50' sinde tanı anında böbrek fonksiyon bozuklukları (hematüri, proteinüri, azotemi) saptanır. Ateş muhtemelen erken tanı nedeniyle giderek daha az hastada (% 30) bildirilmektedir. Titreme ile yükselen çok yüksek ateş başta sepsis olmak üzere diğer patolojileri akla getirmelidir. Yaygın kapiller mikrotrombüslere bağlı multipl organ sorunları ortaya çıkabilir. Barsak iskemisi veya pankreatite bağlı şiddetli karın ağrıları görülebilir. Bulantı kusma ve diyare hakim semptomlar olabilir. Karaciğer tutulumu tabloyu ağırlaştırabilir. Plazma vWF düzeyi sıklıkla artmıştır. Anormal multimer yapısı tespit edilebilir. vWF multimerik dağılımındaki akut değişikliklerle klinik gidiş arasında korelasyon gösterilememiştir[35][36]. Ancak, remisyon döneminde çok büyük multimerlerinin varlığı intermitan TTP ile ilişkili olabilir Enzim aktivitesinde azalma TTP tanısının önemli ölçüde destekler. Ayrıca inhibitör taramaları yapılarak hereditör veya akkiz formlar ayrılabilir Konjenital TTP' de enzim aktivitesi ölçülebilir düzeyin altındadır. Akut idiopatik TTP' de inhibitöre bağlı olarak enzim aktivitesi azalmıştır. Remisyon sırasında aktivite normale döner. Sekonder TTP' de enzim aktivitesi normal olabilmektedir. Tanıda klinik bulgular önemlidir. Biyopsi çoğu kez gereksizdir. Eş zamanlı Lupus veya tedavi değişikliği gerektirecek bir patolojiden kuşkulanyorsa yapılabilir. Biyopside arterioller kapillerlerde trombositten ve vWF den zengin trombüsler ve az miktarda fibrin görülür. En yaygın bulgular böbrek ve santral sinir sistemindedir. Böbrek arteriollerinin anevrizmal dilatasyonu glomerüloid yapılar oluşmasına neden olabilir. Glomerüller nispeten korunmuştur.

Tedavi:

Plazmaferez (Terapotik Plazma Değişimi)

Tedavisiz olgular hemen daima fatal seyreder. Hasta birkaç gün içinde kaybedilebilir. Erken ve enerjik müdahale zorunludur. Klinik kuşku varsa tanı kesinleşmeden de tedaviye başlanabilir. Bugün için seçkin tedavi plazma değişimidir. Yalnız plazma infüzyonu yeterli değildir. Hastanın en kısa sürede plazmaferez yapma olanakları olan bir merkeze

gönderilmesi gerekir. Bu tedaviye yaklaşık % 80 yanıt alınmaktadır. Günlük 1-1.5 plazma volümü ile (40 - 60 ml / kg) yapılabilir. İlk hafta günde bir kez plazma değişimine yanıt yoksa 2. hafta günde iki kez yapılması yararlı olabilir. Kanada çalışma grubu ortalama aferez sayısının 15 olarak bulmuştur. Bir seansta fazla miktarda plazmadan çok günde iki kez yapılması tercih edilmelidir. Yerine koyma taze donmuş plazma ile yapılmalıdır [15][33][18][38][39]. Plazma değişimi ile LDH ve trombosit sayısı saatler içinde düzelebilir. Ancak, düzelmenin 1 haftaya kadar geciktiği olgularda vardır. Özellikle hemoglobin değeri tedavi başladıktan sonra da düşmeye devam edebilir. LDH düzeyi ve trombosit sayısı 2 gün süre ile normal sınırlara gelen ve klinik tamamen düzelen hastalarda plazma değişimi azaltılarak kesilebilir. Erken bir yanıtı takiben trombosit sayısında belirgin bir yükselme olmayan hastalarda günlük plazma değişimine devam edilmelidir. % 20 kadar olguda ise plazma değişimine yeterli yanıt alınmayabilir. 14 gün süre ile günde 2 kez yapılan plazma değişimine yanıt yoksa diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Akut olgularda plazmaferez tedavisine steroid veya antiagregan eklenmesi iyileşmeyi ve nüks gelişimini etkilememektedir. Tiklopidin, kinin veya E. Coli infeksiyonu sonrası gelişen TTP olguları plazma değişimine iyi yanıt verirken, Mitomisin C toksitesi, allojeneik kök hücre transplantasyonu, böbrek transplantasyonu sonrası gelişen olgularda bu tedavi genellikle yetersiz kalmaktadır. Çocuklarda diyare sonrası gelişen HÜS tablosunda plazma değişimi gerekmemektedir[40]. Erişkinde ise E.coli infeksiyonu sonrası oluşan TTP/HÜS tablosunda prognoz daha kötüdür ve plazma değişimi yarar sağlayabilir. Gebelik plazmafereze yanıtı değiştirmez ve plazma değişimi güvenle yapılabilir. Gebe TTP de maternal sonuç gebe olmayanlar ile aynı bulunmuştur. Fetal trombositopeni bildirilmemiştir. Plazma değişimine yanıt yoksa gebelik sonlandırılmalıdır [41]. Konjenital TTP olgularında düzenli aralıklarla (21-28 gün) plazma infüzyonu çoğu kez atakları önlemektedir [15][32][33]. Plazmaferez sırasında görülen en önemli komplikasyonlar sistemik infeksiyon ile kateter sorunlarıdır (pnömotoraks, kanama, venöz tromboz). Ayrıca allerjik olaylar, serum hastalığı bulguları, sitrat ilişkili semptomlar, vazovagal belirtiler, ateş. Tromboferez nedeniyle işlem sonrası trombosit sayısının düşebileceği akılda tutulmalıdır [42][43]. Plazma değişiminden sonra ilk 4 haftada hastalık aktivitesinin tekrarlaması alevlenme, 4 haftadan sonra tekrarlaması ise relaps olarak

değerlendirilmektedir. Yeterli tedavi yapılan olgularda bile % 30-50 relaps görülebilir. Relapslar genellikle ilk yılda görülmekle birlikte 10 yıl sonra da olabilir. Kanada aferez grubunun 10 yıl süre ile izlediği olgularda % 36 relaps görülmüştür[44]. Bu olgularda tekrar plazma değişimine başlanmalıdır. Nükslü hastalarda immünsüpresif denenebilir.

3.1.2 Hemolitik Üremik Sendrom

Coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve renal yetmezlikten oluşan tablo hemolitik üremik sendrom (HÜS) olarak tanımlanmıştır. Genellikle altta yatan neden ve klinik seyir olarak farklı iki şekilde görülür. Sporadik HÜS sistemik TMA' nın bir formu olup, tetikleyen bir faktör olmadan renal yetmezlikle karakterizedir. Çocuklukta % 10 oranında görülen bu forma kanlı diyare eşlik etmediğinden D(-) HÜS de denebilir. Diğer HÜS formu ise, epidemik, tipik veya çocukluk HÜS' ü olarak adlandırılmakta olup, verotoksin üreten E. Coli enfeksiyonu ile birlikte seyretmektedir. Bazı D(+) HÜS olguları sporadik ve erişkinlerde görülebilir. Sporadik olgular birden fazla aile üyesinde görülebilen otozomal dominant veya resesif geçiş gösterebilen faktör H mutasyonu ile birlikte görülebilir. Sporadik HÜS olgularında üst solunum yolu enfeksiyonu veya halsizlik gibi özgül olmayan semptomlar olabilir. Ancak, tipik HÜS' te görülen ciddi karın ağrısı ve kanlı diyare yoktur. Nörolojik semptomlar daha nadir olup, TTP'den daha ağır seyreder. Retikülosit, LDH artışı ve MAHA vardır. Ciddi trombositopeni TTP'den daha az sıklıkta görülür. Renal tutulum TTP'den daha ağır seyirli olup % 60 olguda diyaliz tedavisi gerektirir. Belirgin sporadik HÜS, yaşlı ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kötü prognozlidir. Mortalite % 25-50 olup sağ kalan hastalarda kronik renal yetmezlik gelişir. Plazma değişimi tedavisine yanıt TTP' ye göre oldukça azdır. D(+) HÜS, 5 yaş altındaki çocuklarda en sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Verotoksin üreten özellikle E. Coli O157:H7 ile gelişen bu patolojide kaynak, koyun, keçi, at, köpek ve kuşlar olup bu kaynaklardan yeterince pişmemiş et, peynir veya bulaşın olduğu sebzelerin tüketilmesi ile insanlara bulaşmaktadır. Daha sıklıkla gastroenterit, daha az oranda idrar yolu veya cilt enfeksiyonlarından sonra gelişir. Toksine maruz kaldıktan 1- 9 gün sonra karın ağrısı, sulu diyare ile başlayıp, ikinci gün kanlı diyareye dönüşür. Ateş yoktur veya hafiftir. Kolonoskopi, ödemli kolon mukozası, yer yer ülserasyon ve psödomembran görüntüsü

gösterir. Kanlı diyareden 5-6 gün sonra oligüri ve böbrek yetmezliği gelişir. Eşlik eden MAHA % 75 olguda eritrosit transfüzyonu gerektirir. Trombositopeni sık olup trombosit sayısı ortalama 30.000/mm³’ dir. % 25 olguda huzursuzluk, uykuya meyil, daha az sıklıkla konfüzyon, konvülziyon ve parezi şeklinde nörolojik bulgular eşlik edebilir. Tedavide, başlangıçta çocukların % 60’ı diyaliz ihtiyacı duyarken hastalık çoğunlukla kendi kendini sınırlar özelliktedir. Uygun destek tedavisi ile mortalite % 5’e inmiştir. Renal yetmezlik genellikle 2-3 haftada düzelirken bazen bir kaç ayı bulabilir. Olguların % 50-60’ında tam düzelme izlenir. Çocukluk D(+) HÜS’ünde plazma değişiminin bir faydası yoktur. Erişkinlerde ise plazma değişimi klinik seyri düzeltmektedir. Heparin, ürokinaz, aspirin, dipiridamol kullanımının bir yararı gösterilememiştir.

3.1.3 Yaygın Damar içi Pıhtılaşma (DİK)

Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu; damar sistemi içinde yaygın mikrotrombüs oluşumu ve pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen, trombositlerin tüketimi ile ikincil fibrinolizise bağlı, çoğunlukla kanamalarla seyreden bir klinikopatolojik tablodur. Bu olayı başlatan en önemli neden doku faktörünün çeşitli nedenlere bağlı olarak kana geçmesidir. Sistemik inflamasyona (enfeksiyonlar, fungemi, yanık ve ciddi travmalar) bir yanıt olarak, monosit ve endotel hücrelerinden doku faktörü üretimi artabileceği gibi, yabancı hücrelerin yüzeyinde bulunan (malign hücreler, plasenta gibi) doku faktörü de DİK’i başlatabilir. Laboratuvar bulgusu olarak trombositopeni, fibrinojen düşüklüğü, D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde artış, uzamış protrombin, aktive parsiyel tromboplastin ve trombin zamanı saptanır. DİK’ in erken tespit edilmesi ve altta yatan nedene yönelik tedavinin hızla başlatılması yaşam oranını arttırmaktadır. Ayrıca, hasta klinik olarak kanıyorsa, kan komponentleri ile (trombosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat, vb.) desteklenmelidir. Trombozun ağırlıkta olduğu bazı durumlarda heparin tedavisi verilmesi gündeme gelebilmektedir.

3.2 Böbrek Nakli Hastalarında Plazmaferez

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli sonrasında kardiyovasküler olaylar azalmakta, sağ kalım süresi uzamakta ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmektedir. Böbrek nakli sonrasında gelişen akut-kronik rejeksiyonlar ve primer böbrek hastalığının nüksü organ sağ kalımını önemli ölçüde

kısıtlamaktadır. İmmüsupresif tedavilerdeki ilerlemelere rağmen bu klinik durumlarda halen alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir. Bu nedenle transplant sonrası dönemde primer hastalık nüksü veya rejeksiyon gelişim riski yüksek olan gruplar özellikle belirlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Gerek rejeksiyon gerekse primer hastalık nüksü durumlarında kortikosteroid, anti-timosit globulin, rituksimab, intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavileri başarıyla uygulanmaktadır. Bir diğer tedavi alternatifi ise plazmaferezdir. Plazmaferez tedavisi antikorlar, immünkompleksler, krioglobulinler, myeloma hafif zincirleri, endotoksinler ve kolesterol içeren lipoproteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeleri plazmadan temizlemek için kullanılan bir yöntemdir[45][46]. Böbrek nakli hastalarında plazmaferez yöntemi olarak; plazma değişimi (PD), çift filtrasyon plazmaferezis (ÇFPF) ve immünadsorbsiyon gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır.

Plazma değişimi, plazmaferez cihazı ile tam kanın hastadan alınarak plazmasının ayrılması ve şekilli elemanlarının yerine koyma sıvısı ile birlikte hastaya geri verilmesidir. ÇFPF ise; plazma hücrelerden ayrıldıktan sonra plazmadaki çözünenleri molekül boyutlarına göre uzaklaştırmak için ikincil plazma süzgeci (por boyutu 0,01-0,03 µm) kullanılır. Bu nedenle albümin ile birlikte daha yüksek molekül ağırlıklı çözünenlerin çoğu hastaya geri verildiği için replasman sıvısı gereksinimi azalır. İmmünadsorbsiyon işlemi ise replasman sıvısına gereksinim olmadan ve pıhtılaşma faktörleri ve kompleman eksilmeden, plazmadan yalnız immünglobulinleri uzaklaştırmak için kullanılmaktadır [47][48]. Bu teknik otoantikorların anahtar patogenetik rol oynadığı durumlarda örneğin Goodpasture hastalığında, sistemik lupusta, vaskülitlerde ve böbrek nakline hazırlanan hastalarda anti-HLA antikorları uzaklaştırmak için plazma değişiminin yerine kullanılmıştır

3.2.1 Böbrek nakli öncesi plazmaferez uygulamaları:

a) ABO-uyumsuz böbrek nakli: Dolaşımdaki Anti-A ve Anti-B antikorlarının hiperakut-akut antikor aracılıklı rejeksiyona yol açtıkları bilindiği için önceleri ABO uyumsuzluğu böbrek nakli için kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak sonraları transplant öncesi dönemde desensitizasyonun bu konuda yararlı olabileceği düşünüldü. A2 alt grubunun A1 ve B grubuna oranla daha az immünojenik olduğu ve A2 böbreklerde antikor aracılı rejeksiyona daha az rastlandığı bilinmektedir. PD, ÇFPF veya immünadsorbsiyon işlemleri 1:8 ve üstündeki oranlardaki dolaşan IgM ve IgG tipi anti ABO antikorlarını azaltabilir. Önceki yıllarda ABO uyumsuzluğu durumlarında transplant öncesi dönemde splenektomi yapılmaktaydı ancak günümüzde bu uygulamadan uzaklaşmıştır. Japonya’da

1989-2006 yılları arasında yapılan 1012 ABO uyumsuz böbrek naklinde 10 yıllık hasta ve greft sağ kalımı %87 ve 63 olarak bildirilmiştir [49]. ABO uyumsuzluğunda genel yaklaşım transplant öncesi 2-4 seans plazmaferez, sonrasında splenektomi veya rituksimab+İVİG uygulanmasıdır[50][51][52]. İmmünadsorbsiyon işlemi spesifik olarak Anti-A ve Anti-B antikorlarını uzaklaştırdığı için PD tedavisine göre daha yararlıdır [53]. Transplant sonrası ilk iki haftalık dönemde bu hastalarda akut rejeksiyon riski yüksek olup PD yada immünadsorbsiyon işlemi gerekebilir. Tobian ve ark.lar 53 ABO uyumsuz böbrek nakli adayını transplant öncesi 10. Günden transplant sonrası 7. güne kadar gün aşırı plazmaferez tedavisi uygulamışlar ve hiçbir hastada hiperakut rejeksiyon gözlenmemişken, 3 hastada (%5.7) akut rejeksiyon gelişmiş ancak o hastaların hiçbirinde izlemde greft kaybı görülmemiştir [54]. Yine Tobian ve ark.lar retrospektif araştırmasına göre 46 ABO uyumsuz hastaya nakil öncesi ortalama 6.2 ± 2.5 , nakil sonrası ortalama 5.0 ± 2.3 seans plazmaferez uygulanmış, hiçbir hastada hiperakut rejeksiyon görülmemiş, 10 hastada (%21.7) akut rejeksiyon gelişmiş ve bu hastaların 9'u plazmaferez, 1'i ise splenektomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir[55]. Literatürde bu hastalarda plazmaferez tedavisinin yararlarını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır [56][57][57]. Sonuç olarak ABO uyumsuz hastalarda nakil öncesi 7-10.gün öncesinden başlayarak; 3-5 seans ve nakil sonrası dönemde gün aşırı 2-4 seans plazma değişimi tedavisi uygulaması hiperakutakut rejeksiyon gelişimini önleyebilir ve gelişen akut rejeksiyonun tedavisinde de yararlıdır.

b) Sensitize hastalarda plazmaferez uygulamaları: Gebelik, önceki transplantasyon ve yapılan kan transfüzyonları üremik hastaları sensitize hale getirebilir ve bu durum transplant anında ve sonrası dönemde rejeksiyon riskini artırır. Genel olarak panel reaktif antikor (PRA)'nın %80'in üzerinde olması, donör spesifik antikorların ve lenfosit çapraz karşılaştırma testinin pozitifliğinin olması hastanın yüksek sensitize olması anlamına gelmektedir. Bu hastaların böbrek nakli olmaları problemli olduğu için birçok hasta uzun süre kadavra bekleme listelerinde beklemiş ya da canlıdan nakil olamamıştır. Ancak son yıllarda transplant öncesi dönemde immünsuppresif tedavinin başlatılması, rituksimab, intravenöz immünglobulin verilmesi ve plazmaferez uygulamaları bu hastalar için umut verici bir gelişme olmuştur. Özellikle İA işleminin olumlu etkilerinin görüldüğü yayınlar bulunmaktadır. Beimler ve ark.lar lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitifliği olan 2 sensitize hastada tek seans İA'nun bile testi negatifleştirebildiğini göstermişlerdir [58]. Higgins ve ark.lar 6 sensitize böbrek alıcı adayına nakil öncesi İA tedavisi uygulamışlar ve 5 yıllık izlemde sadece 2 hastada kronik rejeksiyon nedeniyle greft kaybı gelişmiştir [59]. Haas ve

ark.nın çalışmasında 20 yüksek sensitize böbrek nakli alıcı adayına peritransplant dönemde ortalama 11 seans immünadsorbsiyon yapılmış ve 1 yıllık greft sağ kalımını %80 olarak bildirmişlerdir [60]. Lorenz ve ark. 9'u lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitif olmak üzere 40 yüksek sensitize alıcı adayına peritransplant dönemde İA tedavisi uygulamış ve ortalama 32 aylık izlemde 9 hastada (%22) greft kaybı gelişmiştir [61]. Lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitif olanlarla olmayanların greft sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. Sonuç olarak sensitize vakalarda öncelikle immünadsorpsiyon işlemi, peritransplant dönemde gün aşırı 8-10 seans kadar uygulanmalıdır ve bu şekilde başarılı bir tedavi yöntemi gibi görülmektedir [62][63].

Tablo 6: ABO uyumsuzluğu ve yüksek sensitize hastalarda plazmaferez deneyimleri.

Çalışma adı, tarihi ve kaynak numarası	Hasta (no)	Plazmaferez zamanı	Ortalama seans sayısı	Başarı oranı
Sonnenday ve ark. (2004)-(13)	ABO uyumsuzluğu (6)	TÖ+TS	5	%100
Tyden ve ark. (2005)-(14)	ABO uyumsuzluğu (11)	TÖ+TS	5	%100
Kumlien ve ark (2006)-(15)	ABO uyumsuzluğu (11)	TÖ+TS	4	%100
Tobian ve ark. (2008)-(11)	ABO uyumsuzluğu (53)	TÖ+TS	3	%100
Tobian ve ark. (2010)-(12)	ABO uyumsuzluğu (46)	TÖ+TS	5	%100
Haas ve ark. (2002)-(18)	Yüksek sensitize hasta(20)	TÖ+TS	11	%80
Lorenz ve ark. (2005)-(19)	Yüksek sensitize hasta(40)	TÖ+TS	-	%78
Wang ve ark. (2010)-(20)	Yükseksensitize hasta(12)	TÖ+TS	-	%100
Yin H ve ark. (2009)-(21)	Yükseksensitize hasta(12)	TÖ+TS	6	%100

TÖ: Transplant öncesi, **TS:** Transplant sonrası

c) Akut ve kronik humoral rejeksiyonlarda plazmaferez deneyimleri: Akut ve kronik rejeksiyonlar, böbrek nakli sonrası erken ve geç dönemde halen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi temel olarak rejeksiyon tipine göre değişmektedir. Akut hücrel rejeksiyonda genellikle pulse steroidler, monoklonal veya poliklonal antikorlar ve intravenöz immünoglobulin kullanılmaktadır. Akut humoral rejeksiyonda (AHR) ise bunlara ilaveten rituksimab ve plazmaferez yöntemleri kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır [64]. Kronik humoral rejeksiyonlarda (KHR) da yine benzer tedavi yöntemleri uygulanmakta ancak alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir. Böhmig ve ark. 10 AHR vakasına İA tedavisi uygulamış; 8'inde başarılı sonuç alınmışken 2 hastada greft kaybı gelişmiştir [65]. Yine Böhmig ve ark. 10 C4d (+) AHR olgusunu İA tedavisi alan ve almayan iki gruba randomize etmişler ve almayan grupta 4 hasta diyalize dönerken, İA tedavisi alan hastaların hiçbirinde izlemde greft kaybı görülmemiştir [66]. Gomes ve ark. 11 AHR tanısı alan hastanın 10'una plazmaferez tedavisi yapmış ve 9'unda başarılı sonuç almışken bir hastada greft kaybı gelişmiştir [67]. Yapılan diğer bir çalışmada 39 AHR vakasının 29'una ortalama 7 seans plazma değişimi, 10 hastaya ise ortalama 4 seans ÇFPF tedavisi uygulanmış ve 24 (%62)'ünde başarılı sonuç alınmıştır [68]. Akut humoral rejeksiyonlarda plazmaferez tedavisi steroid ve/veya ATG tedavisine rağmen yeterli yanıt alınamaması durumunda ya da AHR tanısı konulur konulmaz uygulanmaktadır. Bu konuda merkezler kendi klinik deneyimlerine göre başlangıç zamanını düzenlemektedir ancak tedaviye erken başlamanın daha yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak akut humoral rejeksiyon vakalarında plazma değişimi, ÇFPF veya İA tedavisinin diğer tedavilere ek olarak başarı oranını arttırdığı söylenebilir [69][70][71][72][73][74].

d) Rekküren glomerülonefritlerde plazmaferez uygulaması: Kronik glomerülonefritler gerek ülkemizde gerekse tüm dünyada halen kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Bu hastalara başarılı bir şekilde böbrek nakli yapılabilir ancak nakil sonrası herhangi bir dönemde rekküren glomerülonefrit tablosu karşımıza çıkabilir. İGA nefropatisinin transplant sonrası dönemde tekrarlama riski daha yüksek gibi görünse de fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tekrarladığı takdirde daha yüksek oranda greft kaybına neden olmaktadır. FSGS hastalarında dolaşımda bulunan permeabilite faktörünün hastalık patogenezinin sorumlu olduğu ve plazmaferez tedavisinin bu faktörü dolaşımdan uzaklaştırarak etkili olduğu düşünülmektedir [75]. Transplant sonrası tekrarlama riski yüksek olan hastalar (özellikle Kollapsing FSGS) transplantın hemen öncesi (genellikle 2 seans) ve

sonrası dönemde (ortalama 5 seans) uygulanan plazma değişimi tedavisinden yarar görmektedirler. Sonuç olarak; plazmaferez tedavisi böbrek nakli hastalarında ABO uyuşmazlığı durumunda, yüksek sensitize hastalarda transplant öncesi dönemde, akut humoral rejeksiyonlarda, rekküren FSGS ve TMA olgularında diğer tedavilere ek olarak başarılı bir şekilde uygulanabilir. Kronik humoral rejeksiyonlarda ise henüz etkinliği gösterilememiştir.

3.3 ANCA POZİTİF VASKÜLİTLERDE PLAZMAFEREZ

3.3.1 WEGENER GRANÜLOMATOZU (WG): ilk kez Klinger tarafından dikkat çekilen, sonra da 1936'da Wegener tarafından ayrıntılı olarak tanımlanan bu patoloji, küçük ve orta çaplı damarları etkileyen sistemik, nekrotizan, granüloamatöz bir vaskülitir. Üst hava yolları ve akciğerin nekrotizan granüloamatöz lezyonları, genellikle “pauci-immune” fokal segmental nekrotizan glomerülonefrit (GN) ve diğer organ patolojilerine de neden olan yaygın bir vaskülit ile karakterizedir. Hastalığın, genelde üst hava yolları lezyonları ile kendini gösteren ve böbrek tutulumunun olmadığı varsayılan daha sınırlı bir formu da (Limited WG) tanımlanmıştır. Bu olgularda biyopsi yapıldığında, olguların %50'den fazlasında fokal GN olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle, klasik ve sınırlı WG ayrımı yüzeysel kalmakta ve “bu iki form aynı hastalığın klinik spektrumunda değişik uçları gösteriyor” izlenimi doğmaktadır [76][77][78][79]. Hastalık her yaşta başlayabilir; kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Hastalık, sıklıkla üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri etkiler. En erken yakınma ve belirtiler ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitusyonel bulgulardır. Ateş, başlangıçta olguların 1/4'ünde vardır. Hastalık gelişim ve seyrinde ise, olguların yarısından fazlasında tabloya katılabilir. Üst hava yolu tutulumu en olağan tutulum olup, başlangıçta olguların %70'inde, tüm hastalık seyrinde ise %90'ında görülür. Bu tutulumun en sık başlangıç belirtisi, alınan tedaviye yanıt vermeyen, inatçı sinüzit ve rinit olabilir. Gerçekten de, sinüzit, başlangıçta olguların yarısından fazlasında, tüm hastalık seyrinde ise %85'inde görülebilir. Sinüs mukozasındaki yangı, kemiği de yıkacak şiddette seyredebilir [76][78]. Üst solunum yolları hastalığı ile ilgili diğer belirtiler; pürülan burun akıntısı, burun mukozasında ülser ve kanama ve otitis mediadır. Burun ve sinüs mukozasındaki inflamasyon kıkırdak dokuda iskemiye ve sonuçta nazal septumda perforasyona ve eyer-burun deformitesine yol açabilir. Otitis media nedeniyle gelişen fasiyal sinir hasarı, fasiyal paraliziye neden olabilir. Sıklıkla subglottik bölgede gelişen trakea inflamasyonu ve skleroz, özellikle çocuklarda stridora ve tehlikeli boyutlarda hava yolu darlığına yol açabilir. WG kliniği özellikle staf

aureus enfeksiyonuna bağı olarak ağırlaşabilir [76][78]. WG'lu olguların %45'inde başlangıçta; pulmoner nodüller, infiltratif gölgeler veya her ikisi birlikte görülebilir. Hastalık süresince olguların %87'sinde akciğer tutulumu vardır. Akciğer tutulumu; öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve daha az sıklıkta plöritik ağrı ile yani özgül olmayan belirtilerle kendini gösterir. Radyolojik akciğer tutulumlu bazı olgularda, hiçbir solunum yakınması olmayabileceği de unutulmamalıdır. Nodüller, WG'unda en sık görülen ve tipik kabul edilen radyolojik akciğer belirtisidir. Sıklıkla birden çok ve iki taraflı olup, sıklıkla da kaviteleşebilirler. Alveoler kapillerit, pulmoner hemorajiye neden olabilir. Difüz interstisyel infiltrasyonlar ve hiler lenfadenopati, WG için olağan değildir ve tanı için biyopsi desteği gerekir. WG'nda hiler LAP olmayışı, sarkoidozdan ayırıcıda önemlidir [76][78][80]. WG'lu hastaların başlangıçta %20'sinde ortaya çıkan GN, hastalık seyri sırasında %80 sıklığına ulaşır. Hızlı ilerleyen GN hastalığın en ciddi bulgularından biridir. Proteinüri, glomerüler hematüri ve eritrosit silindirleri saptanır ve böbrek yetmezliği gelişebilir. MPA ve böbrek tutulumlu diğer vaskülitlerin aksine, şiddetli böbrek yetmezliğinde bile hipertansiyon olağan değildir. Böbrek patolojisi fokal segmental nekrotizan GN'tir. Biyopside vaskülit ve granülom oluşumu sık gözlenmez [76][78][79]. Psödötümör olarak adlandırılan orbital kitleler, retrobulber yerleşim gösterir ve proptozis, diplopi veya görme kaybına neden olur. Romatoid nodüllere benzer yerleşim gösteren deri altı nodülleri veya palpabl purpura ortaya çıkabilir. Mononöritis multipleks ve santral sinir sistemi bulguları çok sık değildir [76][78]. Sistemik inflamasyonla seyreden diğer hastalıklarda olduğu gibi, WG'nda da akut faz yanıtlarında yükseklik, eozinofilsiz lökositoz, trombositoz, normokrom normositer anemi ve hipergamaglobülinemi, görülebilir. ilginç olarak olguların %50-60'ında RF pozitifliği dikkat çekicidir. Kompleman düzeyleri, kriyoglobülinler ve ANA'larda anlamlı bir özellik yoktur. Böbrek tutulumu olanlarda; albuminüri, lökositüri, hematüri, hücre silindirler ve varsa böbrek yetmezliğinin biyokimyasal anormallikleri olabilir. Özellikle IgG4 alt gruplu PR3 ANCA'nın, klasik WG tanısında duyarlılık ve özgüllüğü herkesçe kabul edilmiş bir gerçektir. Sınırlı WG olgularında ise, aynı anlamlılıkta değildir. Aktif ve yaygın WG'lu olgularda, cANCA'nın duyarlılığı %90-97, özgüllüğü ise %80-100 düzeyindedir. Lokalize hastalığa sahip olgularda ise düşüktür [76][78]. WG kesin tanısı biyopsi ile konur. Böbrek dışı dokularda saptanan granümatöz inflamasyon, nekroz, nötrofil agregatlar ve nekrotizan veya granümatöz vaskülit, hastalık için tipik bulgulardır. Açık akciğer biyopsisi ile elde edilen dokunun histolojik incelemesi, olguların %91'inde tanı koydurucudur. Üst hava yollarının biyopsisi daha az invaziv bir işlemdir, ancak bu yöntemle yalnız %21 olguda tanısal özellikler

saptanır. Böbreğin patolojik incelemesinde; fokal nekroz, kresent oluşumları ve immün birikimin azlığı ya da hiç olmayışı tipiktir [76][79].

3.3.2 MİKROSKOBİK POLİANJİT (MPA): Yaklaşık 40 yıl önce Dawson tarafından tanımlanmış. MPA arteriyol, kapiller ve venül tutulumunun baskın olduğu, immün birikimin çok az olduğu veya hiç olmadığı bir küçük damar vaskülitidir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür. MPA'nın temel klinik özellikleri; glomerulonefrit, pulmoner hemoraji, mononöritis multipleks ve ateştir. Hastalık akut ve ciddi bir başlangıç gösterebilir. Hastalık genel sistemik belirtilerle başlayabilir. Böbrek tutulumu en sık belirti olup, olguların küçük bir yüzdesinde böbrek yetmezliği gelişir. Ele gelen purpura gibi deri tutulum belirtileri olabilir. Sık olmamakla birlikte, bağırsak, göz ve periferik sinir tutulumları da tanımlanmıştır. Akciğer tutulumuna bağlı pulmoner infiltrasyonlar gözlenir. Bazı olgularda ağır akciğer kanaması (hemoptizi) gelişebilir. MPA'te prognoz; kronik böbrek yetmezliği ve akciğer kanamasının varlığı ve ağırlığı ile belirlenir. Beş yıllık sağ kalım oranı %74'dür. Tedavi sonrası hastaların en azından %34'ünde hastalık tekrarlamaktadır [76][78][81][82]. WG'a benzer özellikleri, hastalığın tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmuştur.

3.3.3 CHURG-STRAUSS SENDROMU: Churg–Strauss Angiitisi veya Sendromu (C-SS) olarak adlandırılan bu hastalık, küçük ve orta çaplı damarların granüloamatöz bir yangısı olup, sıklıkla; deri, periferik sinirler, akciğer, kalp ve gastrointestinal sistemi tutar. Hem periferik eozinofili, hem de dokularda eozinofilik infiltrasyon vardır. C-SS; astma, ateş yüksekliği, hipereozinofili ve sistemik vaskülitte karakterli, nadir görülen sistemik bir hastalık olarak da tanımlanabilir. Her yaşta ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmekte olup, sıklığı milyonda 3 civarındadır [83][84][85]. Temel özelliklerini solunum yollarını tutan eozinofillerden zengin ve granüloamatöz yapıda, küçük orta çaplı damarları tutan nekrotizan bir vaskülit olarak özetleyebileceğimiz bu hastalığın klasik olarak üç dönemi vardır: Prodromal dönemde alerjik rinit, nazal polipozis ve astım görülür. Bu dönem yıllarca sürebilir. İkinci dönem; periferik kan ve doku eozinofilisi ile karakterlidir: Löfler sendromu, eozinofilik pnömoni veya eozinofilik gastroenterit kliniğinin olabileceği dönemdir. Son dönemde ise periferik sinirler, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve böbreklerin etkilenebildiği vaskülitik hastalık tablosu ortaya çıkar. Bu dönemler hastalık için oldukça tipik olmakla beraber, bazı hastalarda bu fazlar birbiri içine geçebilir.

Vaskülitlerde Plazmaferez Tedavisi: Plazmaferez tedavisinin böbrek yetmezliğiyle karşımıza gelen ANCA-pozitif vaskülitlerde etkili olduğu ve böbreklerin toparlanmasına

olanak verdiği eski çalışmalarda gsterildiyse de, bu yaklaşımın son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini ve mortaliteyi pek azaltmadığını ne süren daha yeni çalışmalar da vardır. Günlük pratikte plazmaferez tedavisi, alveoler hemoraji ve diğer ciddi organ tutulumlarında da kullanılmaktadır; fakat bu endikasyonlardaki etkinlik düzeyi henüz net olarak gösterilememiştir. Plazmaferez tedavisinin etki mekanizması dolaşımdaki ANCA'ların, proinflamatuvar sitokinlerin, pıhtılaşma faktörlerinin ve çeşitli inflamasyon aracılarının hızla dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır [86][87][88].

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Servislerinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 105 hastanın kayıtları incelendi.

Hastalar, retrospektif olarak kan merkezi plazmaferez kayıtları incelendi. Hastaların takip edildiği servis, tanıları, işlem tarihleri, yaş, boy ve kilosu, damar erişim yolu ve lokalizasyonu, plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları, kan grupları, işlem sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği, işlem sırasında gelişen komplikasyonlar, işlem öncesi antihistaminik, steroid ve kalsiyum kullanımı, değişen plazma hacmi, hastalara kaç seans plazmaferez uygulandığı kan merkezi kayıtlarından incelendi.

Ayrıca klinik yanıtlar, hepatit ve HIV serolojisi, hastaların son durumları hastanemiz sisteminden incelendi.

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student T testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's Exact test kullanılarak analiz edildi. Sağkalım analizleri Kaplan Meier testi kullanılarak yapıldı, gruplar arası farklılıklar log-rank testi ile değerlendirildi. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunuldu.

İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

6.BULGULAR

Tablo 7: Hasta Sayısı ve İşleme Alındığı Klinik İlişkisi

Geldiği Klinik	Hasta sayısı (adet) (105)	Yüzde (%)
Nefroloji	49	46.7
Hematoloji	21	20.0
Dahiliye Yoğun Bakım	16	15.2
Romatoloji	5	4.8
Gastroenteroloji	4	3.8
KİT	4	3.8
Genel Dahiliye	2	1.9
Onkoloji	1	1.0
Gündüz Tedavi Merkezi	1	1.0
Endokrinoloji	1	1.0
Anestezi Yoğun Bakım	1	1.0

Araştırmaya 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında iç hastalıkları kliniklerinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 21(%20.0)'i Hematoloji servisinde, 16 (%15.2)'sı Dahiliye Yoğun Bakımda, 49 (%46.7)'u Nefroloji servisinde, 4 (%3.8)'ü Kök Hücre Nakil Biriminde, 5 (%4.8)'i Romatoloji servisinde, 4 (%3.8)'ü Gastroenteroloji Servisinde, 2 (%1.9) Genel Dahiliye servisinde; Anestezi Yoğun Bakım , Endokrinoloji Servisi, Gündüz Tedavi Merkezi, Onkoloji Servislerinde 1 (%1,0) 'er hasta takip edilmekteydi.

Tablo 8: Hasta Sayısı ve Damar Erişimi ilişkisi

DAMAR ERİŞİMİ	HASTA SAYISI	YÜZDE (%)
FİSTÜL	6	5,7
GEÇİCİ KATATER	99	94,3
KALICI KATATER	0	0,0
TOTAL	105	100,0

105 hastanın 99 (%5,7)'unda geçici kateter, 6 (%5,7) hastada ise fistül bulunmaktaydı. Kalıcı katateri olan hasta yoktu. Geçici kateteri olan hastaların 12 (%11,4)'sinde subklavian, 3 (%2,9)'ünde juguler, 19 (%18,1)'unda femoral damar yolu erişim lokasyonu bulunmaktaydı. 71 (%67,6) hastanın damar yolu erişim lokasyonu belirtilmemişti.

Tablo 9: Hasta Sayısı ve Damar Yolu Erişim Lokasyonu

Damar Yolu Erişim Lokasyonu	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Subklavian	12	11.4
Juguer	3	2.9
Femoral	19	18.1
Belirtilmemiş	71	67.6
Total	105	100.0

Tablo 10: Hasta Sayısı ve Tanıları

Tanı	Hasta Sayısı (adet)	Yüzde (%)
TTP	22	21.0
ITP	3	2.9
Lenfoma	1	1.0
Myeloma	12	11.4
HÜS	3	2.9
AML	1	1.0
ABY	3	2.9
KBY	9	8.6
Akut Rejeksiyon	3	2.9
Renal Trans	16	15.2
Vaskülit	7	6.7
Glomerülonefrit	4	3.8
Hafif Zincir Hastalığı	1	1.0
Waldenstrom makroglobulinemisi	1	1.0
Hiperlipidemi	1	1.0
Wegener granülamatozu	10	9.5
SLE	1	1.0
Good pasteur sendromu	1	1.0
Mikroskobik PAN	1	1.0
ALL	1	1.0
Pankreatit	1	1.0
Mantar intox.	3	2.9
Toplam	105	100.0

22 (%21,0) hasta ttp tanısı ile plazmaferenze alınan hastaların en yüksek oranını oluşturmaktaydı. 16 (%15,2) hasta renal trans, 12 (%11,4) hasta myelom, 10 (%9,5) hasta wegener granülamatozu, 9 (%8,6) hasta kby, 7 (%6,7) hasta vaskülit, 4 (%3,8) hasta glomerülonefrit, 3 (%2,9) hasta itp, 3 (%2,9) hasta mantar intox., 3 (%2,9) hasta akut

rejeksiyon, 3 (%2,9) hasta aby, 3 (%2,9) hasta hüs, 1 (%1,0) hasta lenfoma, 1 (%1,0) hasta aml, 1 (%1,0) hasta hafif zincir hastalığı, 1 (%1,0) hasta waldenstrom makroglobulinemisi, 1 (%1,0) hasta hiperlipidemi, 1 (%1,0) hasta sle, 1 (%1,0) hasta good pasteur sendromu, 1 (%1,0) hasta mikroskobik pan, 1 (%1,0) hasta all, 1 (%1,0) hasta pankreatit tanıları ile plazmafereze alınmıştı.

105 hasta üç farklı tip plazmaferez cihazı ile işleme alınmış olup; bunların 28 (%26,7)'i Optia marka cihazla, 63 (%60,0)'ü Comtec marka cihazla, 14 (%13,3)'ü Astec marka cihazla işleme alınmıştı.

Tablo 11: Cihazlar ve Hasta Sayısı

CİHAZLAR	HASTA SAYISI	YÜZDE(%)
OPTİA	28	26,7
COMTEC	63	60,0
ASTEC	14	13,3
TOTAL	105	100,0

Hastalara toplam 1048 seans işlem uygulanmış olup bunların 32 (%3,1) seansında kaskad yapıldığı 1016 (%96,9) seansında yapılmadığı; 34 (%3,2) seansta filtrasyon yapıldığı, 1014 (%96,8) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 12: Kaskad/Filtrasyon İlişkisi

Yapılan işlem	Yapılmayan/%	Yapılan/%	Toplam/%
Kaskad	1016/96,9	32/3,1	1048/100,0
Filtrasyon	1014/96,8	34/3,2	1048/100,0

105 hastanın 82 (%78,8)'sinin sağ, 22 (%21,2)'sinin ex olduğu tespit edildi. 1 (%1,0)'inin sağ ya da ex olduğu bilgisine ulaşılamadı.

Tablo 13: Hastaların Son Görüldüğü Tarihteki Durumu

SON GÖRÜLDÜĞÜ HASTA SAYISI YÜZDE(%)
TARİHTE EX/SAĞ

SAĞ	82	78,8
EX	22	21,2
BİLİNMEYEN	1	1,0
TOTAL	105	100,0

Tablo 14: Seans Sayısı/Replasman Sıvısı İlişkisi

Replasman Sıvısı	Seans Sayısı	Yüzde(%)
TDP	920	87,8
Albumin	123	11,7
Belirtilmemiş	5	0,5
Total	1048	100,0

Toplamda yapılan 1048 seans plazmaferez işleminde 920 (%87,8) seansta TDP, 123 (%11,7) seansta albumin kullanılmıştı. 5 (%0,5) seansta işlemin yapıldığı replasman sıvısı bilgisine ulaşılamadı.

Tablo 15: Seans Sayısı/ Yanıt İlişkisi

Klinik Yanıt	Seans Sayısı	Yüzde(%)
Yanıtsız	256	24,4
Yetersiz Yanıt	30	2,9
Yanıtlı	722	68,9
Belirtilmemiş	40	3,8
Toplam	1048	100,0

1048 seans plazmaferez işlemi sonucunda, bunların 256 (%24.4)'sında klinik yanıt alınamamıştı. 30 (%2.9)'unda yetersiz yanıt, 722(%68.9)'unda yanıt alınmıştı. 40 (%3.8) seansın klinik yanıt bilgisine ulaşılamadı.

Tablo 16: Seans Sayısı/ Replasman Gereksinimi- Premedikasyon İlişkisi

Replasman gereksinimi ve premedikasyon	Seans Sayısı (1048)	Yüzde(%) (100,0)
Kalsiyum replasmanı	1000	95,4
Ek TDP replasmanı	15	1,4
Steroid Kullanımı	3	0,3
Antihistaminik Kullanımı	1001	95,5

Toplamda uygulanan 1048 seansın 1000 (%95,4)'inde kalsiyum replasmanı yapılmıştı. 15 (%1,4)'inde ek TDP replasmanı yapılmıştı. 3 (%0,3)'ünde steroid ve 1001 (%95,5)'inde antihistaminik kullanılmıştı.

Tablo 17: Seans Sayısı/ Komplikasyon İlişkisi

Komplikasyon	Seans Sayısı	Yüzde(%)
Gelişmedi	1027	98,0
Katater Problemi	9	0,9
Nörolojik Semptomlar	3	0,3
Ajitasyon	1	0,1
Alerji	3	0,3
Ateş	2	0,2
Hipertansiyon	3	0,3
Hipotansiyon	4	0,4
Anafilaksi	0	0,0
Total	1048	100,0

1048 seans plazmaferezin 1027 (%98,0)'sinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. 9 (%0,9)'unda kateter problemi, 3 (%0,3)'ünde nörolojik semptomlar, 1 (%0,1)'inde ajitasyon, 3 (%0,3)'ünde alerji, 2 (%0,2)'sinde ateş, 3 (%0,3)'ünde hipertansiyon, 4 (%0,4)'ünde hipotansiyon gelişmiştir. Hiçbir seansta ise anafilaksi gelişmemiştir.

Tablo 18: Plazmaferez Seansı İlişkili Mortalite

Epizotta Ex	Seans Sayısı	Yüzde(%)
Gelişmedi	1047	99.9
Gelisti	1	0.1
Total	1048	100.0

1048 seansın 1047 (%99.9)'sinde işlem sırasında ex olan hasta olmamıştır. Yalnızca 1 (%0,1)'inde işlem sırasında hasta ex olmuştur.

Tablo 19: Plazmaferez- Yaş/Boy/Kilo İlişkisi

	Yaş(yıl)	Boy(cm)	Kilo(kg)
Mean	49.8317	166.7875	70.7273
Median	49.0000	165.0000	70.0000
Minimum	22.00	145.00	40.00
Maximum	88.00	190.00	105.00
Belirtilmemiş	4	25	17
Total Hasta Sayısı	105	105	105

İşleme alınan 105 hastanın ortalama yaşı 49,8/ yıl ; ortalama boyu 166.7 cm; ortalama kilosu ise 70.7 kg dır.

Tablo 20: Hasta Sayısı İle Viral Seroloji İlişkisi

Seroloji	Hasta Sayısı			Yüzde (%)		
	Pozitif	Negatif	Bilinmeyen	Pozitif	Negatif	Bilinmeyen
Hepatit B	1	89	15	0.1	84.8	14.3
Hepatit C	1	89	15	0,1	84.8	14.3
HIV	0	90	15	0.0	85.7	14.3
Total	105			100.0		

“İşleme alınan 105 hastanın 1 (%0.1)’inde hepatit b; 1 (%0.1)’inde hepatit c tespit edilmiş olup hiç birinde HIV virüsü tespit edilmemişti. 15 (%14.3)’inin ise serolojisi bilinmiyordu.

Tablo 21: Cihaz Verileri Karşılaştırması

	astec	comtec	optia
İşlem süresi(dk.)	92.13	73.27	96.54
Değişen plazma hacmi (ml)	3101	2374	2599
TDP (adet/%)	111(%10.7)	557 (%53.5)	251 (%24.1)
Albumin (adet/%)	13(%1.2)	87 (%8.3)	23 (%2.2)
Seans sayısı	124(%11.9)	644 (%61.8)	274 (%26.3)

Cihazlar incelendiğinde işlem süresi ortalama Astec’te 92,13 dk, Comtec’te 73,27 dk, Optia’da 96,54 dk olarak bulunmuştur. Değişen Plazma Hacmi ortalama Astec’te 3101 ml, Comtec’te 2374 ml, Optia’da 2599 ml’dir. Astec’te 111 TDP, 13 albumin; Comtec’te 557 TDP, 87 albumin; Optia’da 251 TDP, 23 albumin kullanılmıştır. Comtec ile 644 seans, Astec ile 124 seans, Optia ile 274 seans işlem uygulanmıştır.

Tablo 22: Tanılara Göre Kullanılan Replasman Sıvıları

TANI	REPLASMAN SIVISI CİNSİ	
	TDP	ALBÜMİN
TTP	374	0
İTP	9	4
LENFOMA	3	0
MYELOMA	29	34
HÜS	50	0
AML	5	0
ABY	17	1
KBY	69	10
AKUT REJEKSİYON	20	15
RENAL TRANS	165	32
VASKÜLİT	46	10
GLOMERULONEFRİT	21	2
HAFİF ZİNCİR HASTALIĞI	3	0
WALDENSTROM MAKROGLOBULİNEMİSİ	0	3
HİPERLİPİDEMİ	18	0
WEGENER GRANÜLOMATOZU	68	9
SLE	4	0
GOOD PASTEUR SENDROMU	9	1
MİKROSKOBİK PAN	5	0
ALL	1	0
PANKREATİT	0	2
MANTAR İNTOX.	4	0

Tüm işlemlerde en çok kullanılan replasman sıvısı TDP olmakla birlikte, en çok TTP tanılı hastalarda toplam 374 seansta TDP kullanılmış ve hiç albümin kullanılmamış. Lenfoma, HüS, Aml, Hafif Zincir Hastalığı, SLE, Mikroskobik PAN, Hiperlipidemi, ALL, Mantar İntoksikasyonu olan hastalarda sadece TDP kullanılmış olup; Pankreatit, Waldenstrom Makroglobulinemisi'nde sadece albümin kullanılmıştır.

Tablo 23: Cihazlara Göre Klinik Yanıt Değerlendirmesi

Cihaz		Klinik Yanıt			
		Yanıtsız	Yetersiz Yanıt	Yanıt	Total
Optia	Seans sayısı	103	16	158	277
	Yüzde(%)	37.2	5.8	57.0	100.0
	Total(%)	10.2	1.6	15.7	27.5
Comtec	Seans sayısı	120	3	483	606
	Yüzde(%)	19.8	0.5	79.7	100.0
	Total(%)	11.9	0.3	48.0	60.2
Astec	Seans sayısı	33	11	80	124
	Yüzde(%)	26.6	8.9	64.5	100.0
	Total(%)	3.3	1.1	7.9	12.3
Total	Seans sayısı	256	30	721	1007
	Yüzde(%)	25.4	3.0	71.6	100.0
	Total(%)	25.4	3.0	71.6	100.0

Cihazlar arasındaki klinik yanıt sonuçları değerlendirildiğinde ise; 606 seansta Comtec kullanılmış olup %60,2 oranı ile Optia ve Astec cihazlarından fazla kullanılmıştır. Klinik yanıt değerlendirildiğinde ise %48,0 oranı ile en iyi yanıt alınan cihaz olarak bulunmuştur.

Tablo 24: Hasta Sayısı/Kan Grubu İlişkisi

Kan Grubu	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
0 Rh+	34	32.4
0 Rh-	5	4.8
A Rh+	42	40.0
A Rh-	3	3.0
B Rh+	7	7.0
B Rh-	2	2.0
AB Rh+	7	7.0
AB Rh-	0	0.0
Bilinmeyen	5	4.8
Total	105	100.0

105 hastanın kan grubu incelemesine bakıldığında AB Rh- hiç bulunmazken, O Rh+ 34 (%32.4), O Rh- 5 (%4.8), A Rh+ 42 (%40.0), B Rh+ 7 (%7.0), B Rh- 2 (%2.0), AB Rh+ 7 (%7.0) oranında saptanmıştır.

Tablo 25: Tanılara Göre Klinik Yanıt Değerlendirmesi

TANI	KLİNİK YANIT		
	YANITSIZ	YETERSİZ YANIT	YANITLI
TTP	82	1	199 (%75.6)
İTP	6	0	7 (%46.6)
LENFOMA	0	3	0
MYELOMA	12	3	29(%66)
HÜS	32	0	6(%15.7)
AML	4	0	1(%20.0)
ABY	3	0	15(%83)
KBY	23	0	40 (%63)
AKUT REJEKSİYON	4	0	31 (%88)
RENAL TRANS	4	0	192(%98)
VASKÜLİT	16	0	38(%70)
GLOMERULONEFRİT	3	0	20(%62.5)
HAFİF ZİNCİR HASTALIĞI	3	0	0
WALDENSTROM MAKROGLOBULİNEMİSİ	0	0	3(%100.0)
HİPERLİPİDEMİ	0	0	10(%100.0)
WEGENER GRANÜLOMATOZU	23	11	43(%56)
SLE	0	0	4(%100)
GOOD PASTEUR SENDROMU	0	0	10(%100)
MİKROSKOBİK PAN	5	0	0
ALL	2	0	0
PANKREATİT	0	0	2(%100)
MANTAR İNTOX.	3	0	1(%25)

Çalışmamızda 282 TTP tanılı hastanın %75,6'sında, 13 İTP tanılı hastanın %46,6'sında, MM tanılı 44 hastanın %66'sında, HÜS tanılı 38 hastanın %15.7'sinde, ABY tanılı 18 hastanın %83'ünde, KBY tanılı 63 hastanın %63'ünde, Akut Rejeksiyon tanılı 35 hastanın %88'inde, Renal Trans tanılı 196 hastanın 598'inde, Vaskülit tanılı 54 hastanın %70'inde, Glomerülonefrit tanılı 23 hastanın %62,5'inde, Waldenstrom Makroglobulinemi tanılı 3 hastanın %100.0'ünde, Hiperlipidemi tanılı 10 hastanın %100.0'ünde, Wegener Granülomatoz tanılı 77 hastanın %56'sında, SLE tanılı 4 hastanın %100.0'ünde, Good Pasteure tanılı 10 hastanın %100.0'ünde, AML tanılı 5 hastanın %20.0'sinde, Mantar İntoksikasyonu olan 4 hastanın %25.0'inde klinik yanıt alınmıştır.

Tablo 26: Tanılara Göre Uygulanan Epizot ve Seans Sayısı Değerlendirmesi

TANI	Epizot Sayısı		Seans Sayısı	
	Mean	Maximum	Mean	Maximum
TTP	4.65	17.00	10.48	43.00
İTP	1.00	1.00	2.85	6.00
LENFOMA	1.00	1.00	2.00	3.00
MYELOMA	1.35	3.00	2.86	7.00
HÜS	6.20	13.00	9.48	29.00
AML	1.00	1.00	3.00	5.00
ABY	1.00	1.00	4.00	9.00
KBY	1.10	2.00	5.42	16.00
AKUT REJEKSİYON	1.00	1.00	7.60	16.00
RENAL TRANS	1.06	2.00	10.36	36.00
VASKÜLİT	1.00	1.00	4.82	10.00
GLOMERULONEFRİT	1.00	1.00	3.78	9.00
HAFİF ZİNCİR HASTALIĞI	1.00	1.00	2.00	3.00
WALDENSTROM MAKROGLOBULİNEMİSİ	1.00	1.00	2.00	3.00
HİPERLİPİDEMİ	1.00	1.00	9.50	18.00
WEGENER GRANÜLOMATOZU	1.00	1.00	5.32	14.00
SLE	1.00	1.00	2.50	4.00
GOOD PASTEUR SENDROMU	1.00	1.00	5.50	10.00
MİKROSKOBİK PAN	1.00	1.00	3.00	5.00
ALL	1.00	1.00	1.50	2.00
PANKREATİT	1.00	1.00	1.50	2.00
MANTAR İNTOX.	1.00	1.00	1.25	2.00

İncelenen 105 hastanın toplamda 22 ayrı tanısı mevcuttu. İşleme alınan en yüksek epizot 17, en yüksek seans ise 43'tü. Toplam 1048 seans, ortalama 1,35 epizot ve 8,11 seans içermektedir.

En çok epizot ve seans ile işleme alınan hastaların tanısı TTP olarak bulundu. Epizot sıralamasında ortalama 6 epizotla HÜS, TTP'den sonra yer almaktaydı. Diğer tanıları olan hastalar ortalama 1 epizot işleme alınmışlardı. İşleme alınan seans olarak TTP tanısından sonra sırasıyla renal transplantasyon (36.0), HÜS (29.0), hiperlipidemi (18.0), KBY (16.0), Akut Rejeksiyon (16.0), Wegener Granülomatozu (14.0), Good Pasteure Sendromu (10.0), Glomerulonefrit (9.0), Myeloma (7.0), İTP (6.0), AML (5.0), Mikroskobik PAN (5.0), SLE (4.0), Lenfoma (3.0), Waldenstrom Makroglobulinemisi (3.0), Hafif Zincir Hastalığı (3.0) ve diğerleri 2'ser seans işleme alınmışlardı.

Tablo 27: Replasman Sıvısı Cinsine Göre Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Replasman Sıvısı Cinsi			
	TDP		Albumin	
	Gelişti/ Kullanıldı	Gelişmedi/ Kullanılmadı	Gelişti/ Kullanıldı	Gelişmedi/ Kullanılmadı
Hipotansiyon	2	918	1	122
Anaflaksi	0	920	0	123
Akut MI	0	920	0	123
Ateş	2	920	0	123
Ajitasyon	1	920	0	123
Alerji	3	920	0	123
Kateter Problemi	7	920	1	122
Hipertansiyon	3	920	0	123
Antihistaminik Kullanımı	878	42	119	4
Steroid Kullanımı	917	3	123	0

Çalışmamızda replasman sıvıları ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, TDP kullanılan 920 hastanın 2'sinde hipotansiyon, 2'sinde ateş, 1'inde ajitasyon, 3'ünde alerji, 7'sinde kateter problemi, 3'ünde hipertansiyon geliştiği anaflaksi ve akut MI hiç gelişmediği tespit edildi. TDP kullanılan 920 hastanın 878'inin antihistaminik ve 917'sinin steroid ihtiyacı olduğu tespit edildi.

Albumin kullanılan 123 hastanın 1'inde hipotansiyon, 1'inde kateter problemi geliştiği ve diğer komplikasyonların gelişmediği tespit edildi. Bu 123 hastanın 119'unda antihistaminik ve 123'ünde steroid ihtiyacı olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda cihazlar ve komplikasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde, Optia marka cihaz kullanılan 277 işlemin 2'sinde hipotansiyon, 2'sinde ateş, 1'inde alerji, 2'sinde kateter problemi gelişmiş olup anaflaksi, akut MI, ajitasyon, hipertansiyon gelişmemiş olduğu tespit edildi. Optia marka cihaz ile işleme alınan hastalardan 273'ünde antihistaminik ve 1'inde steroid ihtiyacı olduğu; 1 epizotta da ex geliştiği tespit edildi.

Comtec marka cihaz kullanılan 646 işlemin 1'inde hipotansiyon, 1'inde alerji, 3'ünde kateter problemi, 3'ünde hipertansiyon geliştiği; anaflaksi, akut MI, ateş, ajitasyon, ex gelişmediği ve 646 işlemin 610 tanesinde antihistaminik kullanıldığı hiç steroid kullanılmadığı tespit edildi.

Astec marka cihaz kullanılan 124 işlemin 1'inde hipotansiyon, 1'inde ajitasyon, 1'inde alerji, 4'ünde kateter problemi geliştiği; anaflaksi, akut MI, ateş, hipertansiyon, ex gelişmediği ve 2 işlemde steroid, 36 işlemde antihistaminik kullanıldığı tespit edildi.

Tablo 28: Cihaz Cinsine Göre Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Cihazlar					
	Optia		Comtec		Astec	
	Gelişti	Gelişmedi	Gelişti	Gelişmedi	Gelişti	Gelişmedi
Hipotansiyon	2	275	1	645	1	123
Anaflaksi	0	277	0	646	0	124
Akut MI	0	277	0	646	0	124
Ateş	2	275	0	646	0	124
Ajitasyon	0	277	0	646	1	123
Alerji	1	276	1	645	1	123
Kateter Problemi	2	275	3	643	4	120
Hipertansiyon	0	277	3	643	0	124
Antihistaminik	273	4	610	36	118	6
Steroid Kullanımı	1	276	0	646	2	122
Epizotta ex	1	276	0	646	0	124

Tablo 29: Komplikasyonlar Ve İşlem Süresi

Komplikasyonlar	İşlem Süresi	
	Mean	Maximum
Herhangi Bir Komplikasyon	82,55	193,00
Hipotansiyon	82,54	193,00
Anaflaksi	82,55	193,00
Akut MI	0	0
Ateş	0	0
Ajitasyon	0	0
Alerji	108,00	117,00
Kateter Problemi	107,33	122,00
Hipertansiyon	76,33	79,00
Antihistaminik Kullanımı	78,32	132,00
Steroid Kullanımı	82,52	193,00
Epizotta ex	82,55	193,00

Çalışmamızda komplikasyonlar ile işlem süresi karşılaştırıldığında hipotansiyon gelişen hastalarda işlem süresi ortalama 82 dk, anaflaksi gelişen hastalarda ortalama işlem süresi 82 dk, alerji gelişen hastalarda ortalama işlem süresi 108 dk, kateter problemi gelişen hastalarda ortalama işlem süresi 107 dk, hipertansiyon gelişen hastalarda ortalama işlem süresi 76 dk saptanmıştır.

7. TARTIŞMA

Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Plazma Değişimi endikasyonları Amerika Kan Bankaları Birliği (AABB) ve Amerika Aferez Derneği (ASFA) kategorize edilmiş ve genel olarak bakıldığında TPD yapılan hastaların çoğunluğunu dahili kliniklerden TTP tanılı hastalar oluşturmaktadır. Bizim alışmamızda da plazmaferez uygulanan 105 hastanın % 21,0 olmak üzere en yüksek oranda TTP'li hastalar oluşturmaktadır. Çalışma literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde TTP ve Gullian Barre gibi akut durumlarda plazma değişimi, hastanın kliniği düzelene ve hastanın akut fazı geçene kadar yapılması önerilmektedir [1][2]. Bizim alışmamızda işleme alınan 105 hasta içinde 17 epizot ve toplam 43 seans ile ve senaslar her gün olmak üzere TTP tanılı hasta grubu yer almaktaydı. Çalışma bu açıdan da literatür ile uyumlu bulunmuştur. TTP tanısını toplam 36 seans işlemle renal transplantasyon, 29 seansla HS tanılı hastalar izlemekteydi. Literatürde TTP'de yerine koyma tedavisinin taze donmuş plazma ile yapılması gerekliliği bildirilmiştir [15][33][18][38][39]. Bizim alışmamızda TTP tanısı ile işleme alınan tüm seanslarda yalnızca TDP kullanılmıştır. Bu açıdan da çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde ABO uyumsuz hastalara nakil öncesi 7-10. gün öncesinden başlayarak 3-5 seans ve nakil sonrası dönemde gün aşırı 2-4 seans plazmaferez tedavisi uygulaması hiperakut rejeksiyon gelişimini nleyebileyeceği ve gelişen akut rejeksiyonun tedavisinde de yararlı olacağı belirtilmiştir [60][61][62][63]. Bizim alışmamızda da TTP'den sonra en çok ve en sık işleme alınan hasta grubunu Renal Transplantasyon olan hastalar oluşturmaktadır. Plazmaferez tedavisine renal trans olan hastalarda % 98 yanıt alınmıştır. Akut Rejeksiyonda plazmafereze alınan 35 hastada yanıt oranı % 88 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde plazmaferez tedavisinin böbrek yetmezliğiyle karşımıza gelen ANCA-pozitif vaskülitlerde etkili olduğu ve böbreklerin toparlanmasına olanak verdiği eski çalışmalarda gsterildiyse de, bu yaklaşımın son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini ve mortaliteyi pek azaltmadığını ne süren daha yeni çalışmaların da olduğu bildirilmiştir [32][33][34][35]. Bizim alışmamızda vaskülit tanısı ile işleme alınan 54 hastada yanıt oranı

% 38 olarak tespit edildi. ABY’de yanıt oranını %15, KBY’de yanıt oranını % 40 olarak tespit ettik. Wegener tanılı işleme alınan 75 hastada yanıt oranını ise % 43 olarak tespit ettik.

Literatürde zehirlenmelerde plazmaferez tedavisi sonlanma kriteri olarak cevap alınana kadar, işlemin epizot ya da seans sayısı dikkate alınmayarak, yapılması önerilmiştir [4][5][6][7]. Bizim çalışmamızda mantar intoksikasyonu olan 4 hasta ortalama 1 epizot, 2 seans işleme alınmış ve yalnızca 1 tanesinde yanıt alınmıştır. Bu açıdan çalışma literatür ile uyumlu bulunmamıştır.

Literatürde bahsedilen bir çalışmada hiperlipidemiye bağlı gelişen pankreatit tablosu olan ve plazmafereze alınan 17 hastanın 13’ünde (%76,5) yanıt alınmış olup, plazmaferez tedavisinin tek seansta lipidleri plazmadan uzaklaştırmada etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hiperlipidemisi olan 10 hasta en az 1, en çok 18 seans işleme alınmış olup yanıt oranı % 100.0 bulunmuştur. Pankreatiti olan 2 hastaya en az 1, en çok 2 seans işlem uygulanmış olup yanıt % 100.0 bulunmuştur. Bu açıdan sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda işleme alınan lenfoma tanılı 3 hastanın hiçbirinde yanıt alınmamış; AML tanılı 5 hastanın yalnızca 1 tanesinde yanıt alınmış, ALL tanılı 2 hastanın hiçbirinde klinik yanıt alınamamıştır. Literatürde lösemi tedavisinde plazmaferezin yeri ve yanıt değerlendirmesi açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda prospektif ve retrospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Multiple myelom plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile karakterize neoplastik bir hastalıktır [89]. MM tüm malignitelerin %1’ini oluşturmaktadır. Bu hastaların yaklaşık yarısında tanı anında çeşitli düzeylerde renal disfonksiyon mevcuttur [90][91]. MM’da renal fonksiyon bozukluğunun nedeni multifaktöriyel olup bunlar; hipovolemi, hiperkalsemi ve monoklonal gammopatidir [90][92][93][94]. Renal fonksiyon bozukluğundaki temel tedavi yaklaşımı hipovolemi ve hiperkalseminin düzeltilmesi şeklindedir. Plazmaferez tedavisi ise hafif zincirler ve Bence Jones proteinleri uzaklaştırmada rol alır ancak renal fonksiyonu düzeltmedeki rolü tartışmalıdır [95]. Yapılan bir çalışmada myelom böbreği olan 40 hastaya yapılan plazmaferez tedavisi ile, plazma hafif zincir düzeyinde %50 den fazla düşüş sağlanan hastaların %78’inde renal fonksiyonlarda iyileşme saptanmıştır [96]. Bizim çalışmamızda 44 hastaya yapılan plazmaferez sonucu %66 oranında yanıt alınmış olup çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde TPD işlemini başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanmasının şart olduğu, bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gerekliliği belirtilmiş olup [1][2][3]. Bizim çalışmamızda 105 hastanın 6'sında fistül; 99'unda ise geçici santral venöz kateter kullanılmıştır. Çalışma bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda terapötik plazma değişiminde Optia, Comtec ve Astec marka cihazlar kullanılmıştır. 105 hastanın %60'ında, en yüksek oranda olmak üzere, Comtec cihazı kullanılmış olup, Comtec ile yapılan TPD'de 606 seansın 483'ünde yeterli yanıt, 3'ünde yetersiz yanıt ve 102' sinde yanıt alınamamıştır. Çalışma en iyi yanıt oranlarının Comtec cihazı ile alındığını göstermektedir. Astec'le işleme alınan hastalarda ortalama işlem süresi 92.13 dk, Comtec ile işleme alınan hastalarda ortalama işlem süresi 73.27 dk, Optia'da ise ortalama 96.54'dk dır. İşlem süresi açısından cihazlar karşılaştırıldığında Comtec avantajlı bulunmuştur. Cihazlar arasında değişen plazma hacimleri karşılaştırıldığında Astec marka cihazı ile değişen plazma hacmi 3101 ml, Comtec ile değişen plazma hacmi 2374 ml, Optia ile değişen plazma hacmi 2599 ml'dir. Literatürde cihazlar ile ilgili yeterli yayın olmamakla birlikte Comtec marka cihaz kullanımı avantajlı görünmektedir.

Literatüre göre albümin çoğu merkezde kullanılan replasman sıvısıdır[63]. Bizim çalışmamızda TPD yapılan toplam 1048 seansın 920 (%87.8)'sinde TDP; 123 (%11.7)'ünde albümin kullanılmıştır. Bu açıdan bulgularımız literatür ile uyumlu değildir.

Literatürde özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda TPD'de replasman sıvısı olarak TDP tercih edilmektedir [60]. Bizim çalışmamızda TTP'li hastalarda yapılan 374 seansın tamamında TDP kullanılmış; mantar intoksikasyonlu hastalarda yapılan 4 seansta TDP kullanılmış olup albümin hiç kullanılmamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde belirtilen terapötik plazma değişiminde gelişen reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılmıştır. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılmıştır [61]. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem

başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir [59][61]. Çalışmamızda yapılan 1048 seans TPD işleminde 1 (%0,1) ölüm gelişmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde plazmaferez komplikasyonları: vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar (solunum sıkıntısı, hipotansiyon), sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar, pıhtılaşma anormallikleri, transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, ilaçların uzaklaştırılması, kateter ile ilgili sorunlar, damar yolu ile ilgili sorunlar (damarın yırtılması, hematoma), hava embolisi, mekanik hemoliz, trombosit-lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma olarak sınıflandırılmıştır [61]. Çalışmamızda 1048 seans plazmaferezin 1027 (%98.0)'sinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. 9 (%0.9)'unda kateter problemi, 3 (%0.3)'ünde nörolojik semptomlar, 1 (%0.1)'inde ajitasyon, 3 (%0.3)'ünde alerji, 2 (%0.2)'sinde ateş, 3 (%0.3)'ünde hipertansiyon, 4 (%0.4)'ünde hipotansiyon ve hiçbir seansta anafilaksi gelişmemiştir. Literatürde, gelişen komplikasyon sıklıkları ile ilgili çalışma yoktu ancak belirtilen komplikasyonlar bizim hastalarımızda da gelişmiş olması nedeni ile literatür ile uyumlu bulunmuştur..

Literatürde kullanılan replasman sıvılarından albümin kullanılması, viral bulaşım riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması nedeni ile avantajlı bulunmuştur. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajları olarak bildirilmiştir [59][65]. Bizim çalışmamızda ise albümin kullanılan 123 işlemin sadece 1'inde hipotansiyon ve 1'inde kateter problemi gelişmiş olup diğer komplikasyonlar gelişmemiştir. Komplikasyonlar açısından replasman sıvısı kullanımı literatür ile uyumlu olarak avantajlı bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında replasman sıvısı olarak TDP kullanımı ucuz ve idamesinin kolay olması nedeni ile avantajlı bulunmuştur. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski dezavantajları olarak bildirilmiştir [59][61]. Bizim çalışmamızda TDP kullanılan 920 işlemin 3'ünde alerji, 2'sinde hipotansiyon, 2'sinde ateş, 3'ünde hipertansiyon gelişmiş olup 878 seansta antihistaminik ve 917 seansta da steroid kullanılmıştır. Çalışmamızda işlemlerin büyük kısmında TDP kullanılmıştır. Ucuz ve idamesi kolay olmakla birlikte alerjik reaksiyon albümine oranla daha çok görülmüştür. Bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda yapılan 1048 seans plazmaferez işleminde % 95,4 oranında kalsiyum replasmanı, % 1,4 oranında ek TDP replasmanı, % 0,3 oranında steroid, % 95,5 oranında antihistaminik kullanılmıştır.

8. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜTF Hastanesi iç hastalıkları kliniklerinden farklı tanılarla Kan Merkezi Aferez Birimi'nde plazmaferez uygulanan 105 hastada en çok ve en sık seanslarla plazmaferez işlemine alınan hastalar TTP tanılıydı. En iyi klinik yanıt alınan hasta grubunu da TTP tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Yanıt oranına baktığımızda TTP tanısını renal transplantasyon uygulanan, akut rejeksiyon gelişmiş hastalar oluşturmaktaydı. Literatürle de uyumlu olarak TPD işleminde TTP, akut rejeksiyon, hiperlipidemi, vaskülit, multiple myelom tanılı hastalarda klinik yanıt iyi olmaktadır.

Bizim çalışmamızda %87,7 oranında TDP, %11,7 oranında ise replasman sıvısı olarak albümin kullanılmıştır. Replasman sıvıları ile komplikasyonlar kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunamadı.

Çalışmamızda premedikasyonda antihistaminik ve kalsiyum'un yüksek oranda kullanımı dikkat çekicidir. Premedikasyon kullanılacak hastaların daha iyi seçilmesi ve işlem esnasında yakın takip ile semptom gelişmesi halinde müdahale edilmesi daha uygun olabilir. Diğer taraftan böyle yapılması halinde hipokalsemik semptomların ve allerjik reaksiyonların artma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde sitrat toksisitesinin işlem süresinin ve değişen plazma hacminin fazla olduğu hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan comtec, astec, optia marka cihazlar arasında comtec marka cihaz da değişen plazma hacmi diğerlerinde daha az, işlem süresi daha kısa saptanmış olup nörolojik komplikasyonlar ve diğer komplikasyonlar daha az görülmüştür. Comtec marka cihazla alınan klinik yanıt daha çok bulunmuştur ancak comtec marka cihazın seans olarak diğerlerinden daha çok kullanılmış olması klinik yanıtı kıyaslayarak değerlendirmede kısıtlama oluşturmaktadır. Comtec marka cihazın işlem süresinin kısa, değişen plazma hacmi değerlerinin az, komplikasyonlarının az olması TPD işleminde avantajlı olduğunu göstermektedir.

İşlem sıklığı ve hastalıklardaki klinik yanıt açısından bakıldığında literatürde de önerilen TTP gibi hastalıklarda seans sayısının klinik yanıt alınan kadar yapılması gerekliliği bizim çalışmamızla da uyumlu olup en çok epizot ve en çok seans TTP'li hastalarda uygulanmıştı. En iyi klinik yanıt da TTP tanılı hastalarda alınmıştır. TTP tanılı hastaların kliniği ve laboratuvar değerleri düzelene kadar seansların her gün yapılması gerekliliği çalışmamızda da gösterilmiştir

9. KAYNAKLAR

- [1] A. İçduygu, “The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey: Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement? by Ahmet İçduygu,” *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [2] H. O. Özavcı, “The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture,” *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d’histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [3] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, “Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [4] D. Butler, “French election: is French science in decline...,” *Nature*, vol. 446, no. 7138, p. 854, 2007.
- [5] J. B. Orlin and E. M. Berkman, “Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.,” *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [6] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, “Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience,” *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [7] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yüçemen, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1, 2007, pp. 103–107.
- [8] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V. Prowse, and A. J. Keller, “Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.,” *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [9] K. Titani, S. Kumar, K. Takio, L. H. Ericsson, R. D. Wade, K. Ashida, K. A. Walsh, M. W. Chopek, J. E. Sadler, and K. Fujikawa, “Amino acid sequence of human von Willebrand factor.,” *Biochemistry*, vol. 25, no. 11, pp. 3171–3184, 1986.
- [10] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, “A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia,” *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [11] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, “Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center,” *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.
- [12] J. H. Yeh and H. C. Chiu, “Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis,” *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] Z. M. Szczepiorkowski, B. H. Shaz, N. Bandarenko, and J. L. Winters, "The new approach to assignment of ASFA categories-introduction to the fourth special issue: Clinical applications of therapeutic apheresis," *Journal of Clinical Apheresis*, vol. 22, no. 3, pp. 96–105, 2007.
- [15] G. A. Rock, K. H. Shumak, N. A. Buskard, V. S. Blanchette, J. G. Kelton, R. C. Nair, and R. A. Spasoff, "Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group.," 1991.
- [16] H. C. Kwaan, "JAK2V617F: Better diagnostic tool than marrow?," *Blood*, vol. 111, no. 10, pp. 4835–4836, 2008.
- [17] P. Ruggenenti, M. Noris, and G. Remuzzi, "Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura.," *Kidney Int.*, vol. 60, no. 3, pp. 831–846, 2001.
- [18] J. N. George, "How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome.," *Blood*, vol. 96, no. 4, pp. 1223–1229, 2000.
- [19] C. L. Bennett, P. D. Weinberg, K. Rozenberg-Ben-Dror, P. R. Yarnold, H. C. Kwaan, and D. Green, "Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: A review of 60 cases," *Annals of Internal Medicine*, vol. 128, no. 7, pp. 541–544, 1998.
- [20] D. Mitra, E. A. Jaffe, B. Weksler, K. A. Hajjar, C. Soderland, and J. Laurence, "Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells.," *Blood*, vol. 89, no. 4, pp. 1224–1234, 1997.
- [21] S. W. Quackenbush, "Reliability as a Value in Personality Research: A Rejoinder to McCrae," *Theory & Psychology*, vol. 11, no. 6, pp. 845–851, 2001.
- [22] J. L. Moake, N. A. Turner, N. A. Stathopoulos, L. H. Nolasco, and J. D. Hellums, "Involvement of large plasma von Willebrand Factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation," *J. Clin. Invest.*, vol. 78, no. 6, pp. 1456–1461, 1986.
- [23] M. Furlan, R. Robles, M. Galbusera, G. Remuzzi, P. A. Kyrle, B. Brenner, M. Krause, I. Scharrer, V. Aumann, U. Mittler, M. Solenthaler, and B. Lämmle, "von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 22, pp. 1578–1584, 1998.
- [24] M. Furlan, R. Robles, and B. Lämmle, "Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis.," *Blood*, vol. 87, no. 10, pp. 4223–4234, 1996.

- [25] M. Furlan, R. Robles, M. Solenthaler, M. Wassmer, P. Sandoz, and B. Lämmle, *Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura.*, vol. 89, no. 9. 1997, pp. 3097–3103.
- [26] H. M. Tsai, “Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion.,” *Blood*, vol. 87, no. 10, pp. 4235–4244, 1996.
- [27] M. Furlan, R. Robles, M. Solenthaler, and B. Lämmle, *Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura.*, vol. 91, no. 8. 1998, pp. 2839–2846.
- [28] H. M. Tsai and E. C. Lian, “Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 22, pp. 1585–1594, 1998.
- [29] X. Zheng, D. Chung, T. K. Takayama, E. M. Majerus, J. E. Sadler, and K. Fujikawa, “Structure of von Willebrand Factor-cleaving Protease (ADAMTS13), a Metalloprotease Involved in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura,” *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 44, pp. 41059–41063, 2001.
- [30] K. Fujikawa, H. Suzuki, B. McMullen, and D. Chung, “Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family,” *Blood*, vol. 98, no. 6, pp. 1662–1666, 2001.
- [31] K. Soejima, N. Mimura, M. Hirashima, H. Maeda, T. Hamamoto, T. Nakagaki, and C. Nozaki, “A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease?,” *J. Biochem.*, vol. 130, no. 4, pp. 475–480, 2001.
- [32] D. Bell, “Daniel Bell,” *New York*, pp. 12–14, 2011.
- [33] R. Berthelot, M. Pollet, J. P. Doumerc, and C. Delmas, “(Li/Ag)CoO₂: A new intergrowth cobalt oxide composed of rock salt and delafossite layers,” *Inorg. Chem.*, vol. 50, no. 14, pp. 6649–6655, 2011.
- [34] G. Baronzio, I. Freitas, and H. C. Kwaan, “Tumor Microenvironment and Hemorheological Abnormalities,” *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 29, no. 5. pp. 489–497, 2003.
- [35] G. Remuzzi, M. Galbusera, M. Noris, M. T. Canciani, E. Daina, E. Bresin, S. Contaretti, J. Caprioli, S. Gamba, P. Ruggenenti, N. Perico, and P. O. Mannucci, “Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome,” *Blood*, vol. 100, no. 3, pp. 778–785, 2002.
- [36] A. Veyradier, B. Obert, A. Houllier, D. Meyer, and J. P. Girma, “Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: A study of 111 cases,” *Blood*, vol. 98, no. 6, pp. 1765–1772, 2001.

- [37] L. I. Gordon and H. C. Kwaan, "Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient.," *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 25, no. 2, pp. 217–221, 1999.
- [38] A. Keskin, M. Tombuloglu, S. Cagiran, M. Cetin, and F. Buyukkececi, "Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 10 cases," *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 24, no. 2, pp. 155–158, 1995.
- [39] D. Barz, U. Budde, and P. Hellstern, "Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes," in *Thrombosis Research*, 2002, vol. 107, no. SUPPL.
- [40] S. Dundas, J. Murphy, R. L. Soutar, G. A. Jones, S. J. Hutchinson, and W. T. A. Todd, "Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia cell O157:H7 outbreak," *Lancet*, vol. 354, no. 9187, pp. 1327–1330, 1999.
- [41] J. S. Dashe, S. M. Ramin, and F. G. Cunningham, "The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 91, no. 5 Pt 1, pp. 662–668, 1998.
- [42] M. A. Rizvi, S. K. Vesely, J. N. George, L. Chandler, D. Duvall, J. W. Smith, and R. O. Gilcher, "Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome," *Transfusion*, vol. 40, no. 8, pp. 896–901, 2000.
- [43] A. Keskin, M. Tombuloğlu, M. A. Atamer, and F. Büyükkeçeci, "Mitoxantrone and standard dose cytosine arabinoside therapy in refractory or relapsed acute leukemia.," *Acta Haematol.*, vol. 92, no. 1, pp. 14–17, 1994.
- [44] K. H. Shumak, G. A. Rock, and R. C. Nair, "Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura," *Ann. Intern. Med.*, vol. 122, no. 8, pp. 569–572, 1995.
- [45] A. P. Sanchez and D. M. Ward, "Therapeutic Apheresis for Renal Disorders," *Seminars in Dialysis*, vol. 25, no. 2, pp. 119–131, 2012.
- [46] C. D. Pusey and J. B. Levy, "Plasmapheresis in immunologic renal disease," in *Blood Purification*, 2012, vol. 33, no. 1–3, pp. 190–198.
- [47] E. Dittrich, S. Schmaldienst, M. Langer, M. Jansen, W. H. Hörl, and K. Derfler, "Immunoadsorption and plasma exchange in pregnancy," *Kidney Blood Press. Res.*, vol. 25, no. 4, pp. 232–239, 2002.
- [48] A. Y. Hershko and Y. Naparstek, "Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption," in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, vol. 1051, pp. 635–646.

- [49] N. Ichimaru and S. Takahara, "Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers.," *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, vol. 4, no. 12, pp. 682–692, 2008.
- [50] M. Shin and S.-J. Kim, "ABO Incompatible Kidney Transplantation—Current Status and Uncertainties," *Journal of Transplantation*, vol. 2011, pp. 1–11, 2011.
- [51] S. M. Flint, R. G. Walker, C. Hogan, M. N. Haeusler, A. Robertson, D. M. A. Francis, R. Millar, M. Finlay, A. Landgren, and S. J. Cohney, "Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression," *Am. J. Transplant.*, vol. 11, no. 5, pp. 1016–1024, 2011.
- [52] R. Higgins, D. Lowe, M. Hathaway, F. T. Lam, H. Kashi, L. C. Tan, C. Imray, S. Fletcher, K. Chen, N. Krishnan, R. Hamer, D. Zehnder, and D. Briggs, "Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation," *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 4, pp. 392–399, 2010.
- [53] A.-R. Biglarnia, B. Nilsson, K. Nilsson Ekdahl, G. Tufveson, T. Nilsson, E. Larsson, and J. Wadström, "Desensitization With Antigen-Specific Immunoabsorption Interferes With Complement in ABO-Incompatible Kidney Transplantation," *Transplantation*, vol. 93, no. 1, pp. 87–92, 2012.
- [54] A. A. R. Tobian, R. S. Shirey, R. A. Montgomery, P. M. Ness, and K. E. King, "The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation," *Transfusion*, vol. 48, no. 11, pp. 2453–2460, 2008.
- [55] A. A. R. Tobian, R. S. Shirey, R. A. Montgomery, D. J. Tisch, P. M. Ness, and K. E. King, "Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation," *Transfusion*, vol. 49, no. 6, pp. 1248–1254, 2009.
- [56] C. J. Sonnenday, D. S. Warren, M. Cooper, M. Samaniego, M. Haas, K. E. King, R. S. Shirey, C. E. Simpkins, and R. A. Montgomery, "Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy," *Am. J. Transplant.*, vol. 4, no. 8, pp. 1315–1322, 2004.
- [57] G. Tydén, G. Kumlien, H. Genberg, J. Sandberg, T. Lundgren, and I. Fehrman, "ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab," *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 1, pp. 145–148, 2005.
- [58] J. H. M. Beimler, C. Morath, J. Schmidt, J. Ovens, G. Opelz, A. Rahmel, M. Zeier, and C. Süsal, *Successful deceased-donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients with peritransplant plasma exchange and Rituximab.*, vol. 87, no. 5, 2009, pp. 668–671.
- [59] R. M. Higgins, D. J. Bevan, R. W. Vaughan, A. O. Phillips, S. Snowden, M. Bewick, J. E. Scoble, and B. M. Hendry, "5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoabsorption to remove anti-HLA antibodies.," 1996.

- [60] M. Haas, G. A. Böhmig, Z. Leko-Mohr, M. Exner, H. Regele, K. Derfler, W. H. Hörl, and W. Druml, "Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 17, no. 8, pp. 1503–1508, 2002.
- [61] M. Lorenz, H. Regele, M. Schillinger, J. Kletzmayr, B. Haidbauer, K. Derfler, W. Druml, and G. A. Böhmig, "Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients.," 2005.
- [62] W. WANG, H. LIU, H. YIN, X. LI, X. YANG, L. REN, X. HU, Y. WANG, and X. ZHANG, "Immunoadsorption in highly sensitized renal transplant recipients," *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 90, no. 36, pp. 2532–2535, 2010.
- [63] H. Yin, X. P. Hu, X. B. Li, H. Liu, W. Wang, L. Ren, Y. Wang, and X. D. Zhang, "Protein A immunoadsorption combined with rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients," *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 122, no. 22, pp. 2752–2756, 2009.
- [64] P. Archdeacon, M. Chan, C. Neuland, E. Velidedeoglu, J. Meyer, L. Tracy, M. Cavaille-Coll, S. Bala, A. Hernandez, and R. Albrecht, "Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop," in *American Journal of Transplantation*, 2011, vol. 11, no. 5, pp. 896–906.
- [65] G. A. Böhmig, H. Regele, M. Exner, V. Derhartunian, J. Kletzmayr, M. D. Säemann, W. H. Hörl, W. Druml, and B. Watschinger, "C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 11, pp. 2482–2489, 2001.
- [66] G. A. Böhmig, M. Wahrmann, H. Regele, M. Exner, B. Robl, K. Derfler, T. Soliman, P. Bauer, M. Müllner, and W. Druml, "Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial.," *Am. J. Transplant*, vol. 7, no. 1, pp. 117–121, 2007.
- [67] A. M. Gomes, S. Pedroso, L. S. Martins, J. Malheiro, J. R. Viscayno, J. Santos, L. Dias, A. C. Henriques, A. M. Sarmento, and A. Cabrita, "Diagnosis and Treatment of Acute Humoral Kidney Allograft Rejection," *Transplant. Proc.*, vol. 41, no. 3, pp. 855–858, 2009.
- [68] O. Gungor, S. Sen, F. Kircelli, M. Yilmaz, B. Sarsik, M. Ozkahya, C. Hoscoskun, E. Ok, and H. Toz, "Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: Five-year experience," in *Transplantation Proceedings*, 2011, vol. 43, no. 3, pp. 853–857.
- [69] M. Ibernón, S. Gil-Vernet, M. Carrera, D. Serón, F. Moreso, O. Bestard, J. M. Cruzado, and J. M. Grinyó, "Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation," in *Transplantation Proceedings*, 2005, vol. 37, no. 9, pp. 3743–3745.
- [70] P. N. Rocha, D. W. Butterly, A. Greenberg, D. N. Reddan, J. Tuttle-Newhall, B. H. Collins, P. C. Kuo, N. Reinsmoen, T. Fields, D. N. Howell, and S. R. Smith, "Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal

- allograft survival of patients with acute humoral rejection,” *Transplantation*, vol. 75, no. 9, pp. 1490–1495, 2003.
- [71] N. B. White, S. M. Greenstein, A. W. Cantafio, R. Schechner, D. Glicklich, P. McDonough, J. Pullman, K. Mohandas, F. Boctor, J. Uehlinger, and V. Tellis, “Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection,” *Transplantation*, vol. 78, no. 5, pp. 772–774, 2004.
 - [72] R. W. Lehrich, P. N. Rocha, N. Reinsmoen, A. Greenberg, D. W. Butterly, D. N. Howell, and S. R. Smith, “Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: Experience in renal allograft transplantation,” *Hum. Immunol.*, vol. 66, no. 4, pp. 350–358, 2005.
 - [73] C. Lefaucheur, D. Nochy, J. Andrade, J. Verine, C. Gautreau, D. Charron, G. S. Hill, D. Glotz, and C. Suberbielle-Boissel, “Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose ivig in the treatment of antibody-mediated rejection,” *Am. J. Transplant.*, vol. 9, no. 5, pp. 1099–1107, 2009.
 - [74] M. Liu, S. M. Ji, Z. Tang, D. X. Ji, H. P. Chen, Z. H. Liu, and L. S. Li, “C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: Rescue therapy by immunoadsorption in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil,” in *Transplantation Proceedings*, 2004, vol. 36, no. 7, pp. 2101–2103.
 - [75] T. Ulinski, “Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: strategies and outcome,” *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 15, no. 5, pp. 628–632, 2010.
 - [76] C. G. Kallenberg, “Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis,” *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 17–24, 2007.
 - [77] R. Y. Leavitt, A. S. Fauci, D. A. Bloch, B. A. Michel, G. G. Hunder, W. P. Arend, L. H. Calabrese, J. F. Fries, J. T. Lie, and R. W. Lightfoot, “The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener’s granulomatosis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 33, no. 8, pp. 1101–1107, 1990.
 - [78] P. Eriksson, L. Jacobsson, Å. Lindell, J. Å. Nilsson, and T. Skogh, “Improved outcome in Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts,” *J. Intern. Med.*, vol. 265, no. 4, pp. 496–506, 2009.
 - [79] Y. Renaudineau and Y. Le Meur, “Renal involvement in Wegener’s granulomatosis,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 35, no. 1–2, pp. 22–29, 2008.
 - [80] S. K. Frankel, G. P. Cosgrove, A. Fischer, R. T. Meehan, and K. K. Brown, “Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis,” *Chest*, vol. 129, no. 2, pp. 452–465, 2006.
 - [81] M. Farooq and Arfan-ul-Bari, “Microscopic polyangiitis: A rare ANCA-associated small-vessel vasculitis,” *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan*, vol. 18, no. 12, pp. 771–773, 2008.

- [82] J. S. Oh, C. K. Lee, Y. G. Kim, S. S. Nah, H. B. Moon, and B. Yoo, "Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea," *J. Korean Med. Sci.*, vol. 24, no. 2, pp. 269–274, 2009.
- [83] A. T. Masi, G. G. Hunder, J. T. Lie, B. A. Michel, D. A. Bloch, W. P. Arend, L. H. Calabrese, S. M. Edworthy, A. S. Fauci, and R. Y. Leavitt, "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).," *Arthritis Rheum.*, vol. 33, no. 8, pp. 1094–1100, 1990.
- [84] R. A. Sinico and P. Bottero, "Churg-Strauss angiitis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, vol. 23, no. 3, pp. 355–366, 2009.
- [85] C. Pagnoux, P. Guilpain, and L. Guillevin, "Churg-Strauss syndrome.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 25–32, 2007.
- [86] D. Jayne, "Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis," in *APMIS*, 2009, vol. 117, no. SUPPL. 127, pp. 3–9.
- [87] D. Carruthers and J. Sherlock, "Evidence-based management of ANCA vasculitis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, vol. 23, no. 3, pp. 367–378, 2009.
- [88] L. Pallan, C. O. Savage, and L. Harper, "ANCA-associated vasculitis: from bench research to novel treatments.," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 5, no. 5, pp. 278–286, 2009.
- [89] D. A. Riedel and L. M. Pottern, "The epidemiology of multiple myeloma.," *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 6, no. 2, pp. 225–247, 1992.
- [90] R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, M. E. Plevak, T. M. Therneau, and P. R. Greipp, "Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 78, no. 1, pp. 21–33, 2003.
- [91] J. Bladé, P. Fernández-Llama, F. Bosch, J. Montolíu, X. M. Lens, S. Montoto, A. Cases, A. Darnell, C. Rozman, and E. Montserrat, "Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 158, no. 17, pp. 1889–1893, 1998.
- [92] L. M. Knudsen, E. Hippe, M. Hjorth, E. Holmberg, and J. Westin, "Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group.," *Eur. J. Haematol.*, vol. 53, no. 4, pp. 207–212, 1994.
- [93] J. J. Montseny, D. Kleinknecht, A. Meyrier, P. Vanhille, P. Simon, A. Pruna, and D. Eladari, "Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 13, no. 6, pp. 1438–1445, 1998.
- [94] B. Ivanyi, "Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 114, no. 9, pp. 986–987, 1990.

- [95] R. A. DeFronzo, R. L. Humphrey, J. R. Wright, and C. R. Cooke, "Acute renal failure in multiple myeloma," *Med.*, vol. 54, no. 0025–7974 (Print), pp. 209–223, 1975.
- [96] N. Leung, M. A. Gertz, S. R. Zeldenrust, S. V Rajkumar, A. Dispenzieri, F. C. Fervenza, S. Kumar, M. Q. Lacy, J. A. Lust, P. R. Greipp, T. E. Witzig, S. R. Hayman, S. J. Russell, R. A. Kyle, and J. L. Winters, "Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains.," *Kidney Int.*, vol. 73, no. 11, pp. 1282–1288, 2008.