



T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MERKEZİMİZİN TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ
ENDİKASYONLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SEVGİ ERYILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İRFAN KUKU**

MALATYA- 2019



T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MERKEZİMİZİN TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ
ENDİKASYONLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVGİ ERYILDIZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İRFAN KUKU

MALATYA- 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.2. Aferezin Alt Tipleri ve Aferezle İlgili Tanımlar	3
2.3. Plazmaferez Cihazları ve Çalışma Teknikleri.....	4
2.3.1. Santrifüj Tekniği.....	5
2.3.2. Filtrasyon Tekniği	5
2.4. Terapötik Plazma Değişiminde Kateter Uygulaması	6
2.5. Plazmaferez İşlemi Sırasında Antikoagülasyon	6
2.6. Terapötik Plazma Değişiminde Kullanılabilecek Replasman Sıvıları	7
2.7. Terapötik Plazma Değişiminde İşlemin Yapılma Sıklığı, Değiştirilen Plazma Hacmi ve Etki Mekanizması.....	8
2.8. Terapötik Plazma Değişimi Endikasyonları.....	11
2.9. TPD'nin Endike Olduğu Hastalıklar.....	12
2.9.1. Hematolojik Hastalıklar.....	12
2.9.2. Nefrolojik Hastalıklar	16
2.9.3. Nörolojik Hastalıklar	18
2.9.4. TPD'nin Kullanıldığı Diğer Hastalıklar	20
2.10. Terapötik Plazma Değişiminin Yan Etkileri.....	21
3. MATERYAL METOT	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük emeği olan, uzmanlık tezimin her aşamasında akademik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İrfan KUKU'ya, her türlü sorunumuzda yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a ve eğitimimde büyük katkıları olan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Yine tez verilerimin toplanmasında her türlü desteği sağlayan kan bankası sorumlusu Sayın Mustafa ÖZGÜL'e ve istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na teşekkür ederim.

4 yıllık zorlu asistanlık sürecimde bütün zorluklarda yanımda olan ve yüzümü güldürmek için yol arayan, her problemime birlikte çözüm aradığım, kardeşten öte dostlarım Dr. Fatmagül ÇIKLADİLMEZ ve Dr. Esra SAĞLAM'a, Dr. Akif BİLGİÇ, Dr. Furkan GÜNEN ve Dr. Salih CIRIK'a bana verdikleri destekten dolayı minnettarım. Dostlukta mesafelerin öneminin olmadığına kanıtı olan, tesadüfen hayatıma giren, kısa zamanda uzun yıllar geçirmişçesine yakınlık kurduğum Hakim Gözde BAYRAM'a teşekkür ederim.

Bugüne kadar her zaman arkamda olduğunu bildiğim, her derdimde yaslanacağım omuz olan, hakkın ve hukukun her şeyin üstünde olduğunu ve ne olursa olsun doğruyu savunmaktan vazgeçmemeyi, hem anlattıklarıyla hem kendi yaşantısıyla örnek olarak öğreten canım babama, hep pozitif olmayı öğreten ve yaşam enerjisiyle beni besleyen canım anneme, varlığıyla güç veren biricik kardeşime teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş: Terapötik plazma değişimi (TPD), hasta plazmasındaki patolojik maddelerin (otoantikorlar, alloantikorlar, immün kompleksler, lipoproteinler, kriyoglobulinler vb.) hasta plazması ile birlikte vücuttan uzaklaştırılarak yerine replasman sıvısı (allojenik donör plazma, kolloid, kristalloid) konulması işlemidir. Terapötik plazma değişimi, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen birçok hastalıkta ya hastalığın primer tedavisinde (esas tedavi) ya da hastalığın esas tedavisinde tamamlayıcı tedavi (yardımcı tedavi) yöntemi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde TPD başta hematolojik, nörolojik ve nefrolojik hastalıklar olmak üzere farklı birçok klinikte (toksikoloji endokrinoloji vb.) değişik hastalıklara/nedenlere bağlı olarak giderek artan endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya terapötik aferez merkezimizde Mayıs 2017 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında terapötik plazma değişimi yapılan erişkin hastalar alındı. Hasta bilgileri terapötik aferez merkezi ve hastanemizin otomasyon sistemindeki hasta kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi.

Bulgular: Merkezimiz tarafından 441 hastaya toplamda 1957 TPD işleminin yapıldığı tespit edildi. TPD işlemi yaptığımız hastaların 255'inde (%57.8) endikasyonları karaciğer hastalıklarının (akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliğinin akut alevlenmesi ve karaciğer tranplantasyonu sonrası rejeksiyon), 186'sında (%42.2) ise karaciğer dışı hastalıkların oluşturduğunu tespit ettik. Karaciğer dışı hastalıklar sebebiyle TPD yapılan 186 hastadan 69'una (%37.1) hematolojik, 38'ine (%20.4) nörolojik, 32'sine (%17.2) renal ve 47'sine (%25.3) diğer hastalıklar nedeni ile TPD yapıldığını saptadık.

Sonuç: Hastanemiz bünyesinde bulunan Karaciğer Nakli Enstitümüzde çok sayıda karaciğer nakli yapılması nedeniyle TPD endikasyonlarının çoğunu karaciğer hastalıklarının oluşturduğunu tespit ettik. Bununla birlikte karaciğer hastalıkları hariç tutularak yapılan TPD endikasyonlarının değerlendirilmesi sonucunda, TPD işlemi yapılan hasta endikasyonları ve bu endikasyonların sıklıklarının hem ülkemizden hem de yurtdışından bildirilen çalışma sonuçlarının çoğu ile uyumlu olduğunu tespit ettik.

Anahtar kelime: Terapötik Plazma Değişimi, Karaciğer Yetmezliği, Plazmaferez Endikasyonları, Aferez Çeşitleri

ABSTRACT

Introduction: Therapeutic plasma exchange (TPE) is the process of pathological substances (autoantibodies, alloantibodies, immune complexes, lipoproteins, cryoglobulins, etc.) being removed from one's body with the patient plasma and them being replaced with replacement fluid (allogenic donor plasma, colloid, crystalloid). Therapeutic plasma exchange is used either as a primary treatment (primary treatment) or as a complementary treatment (adjunct treatment) in many diseases that can cause high morbidity and mortality. Nowadays, TPE is used in many different clinics (toxicology, endocrinology, etc.), especially in the treatment of hematological, neurological and nephrological diseases, and for an increasing number of indications due to different diseases.

Materials and Methods: Adult patients who underwent therapeutic plasma exchange between May 2017 and May 2019 in our therapeutic apheresis center were included in the study. Patient information was obtained by retrospectively examining the patient records in the therapeutic apheresis center and the automation system of our hospital.

Results: It was determined that a total of 1957 TPE procedures were performed on 441 patients by our center. The indications were liver diseases (acute liver failure, acute exacerbation of chronic liver failure and rejection after liver transplantation) in 255 (57.8%) patients and non-liver diseases in 186 (42.2%) patients. Of 186 patients who underwent TPE due to non-liver diseases, 69 (37.1%) had hematologic, 38 (20.4%) had neurological, and 32 (17.2%) had renal disease. 47 (25.3%) TPE were performed due to other diseases.

Conclusion: Due to the large number of liver transplants performed in our Liver Transplantation Institute, most of the indications for TPE were liver diseases. However, as a result of the evaluation of TPE indications excluding liver diseases, we found that the indications and the frequency of these indications were consistent with most of the reported results from both Turkey and abroad.

Key words: Therapeutic Plasma Exchange, Liver Failure, Plasmapheresis Indications, Apheresis Types

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ADAMTS13	: A Disintegrin and Metalloprotease with a Thrombospondin type 1 motif, member 13
ANCA	: Antinötrofil sitoplazmik antikor
Anti GBM	: Antiglomerüler bazal membran
CIPD	: Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DSA	: Donör spesifik antijen
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
GBS	: Guillain Barre Sendromu
GPA	: Granülomatöz polianjit
GVHD	: Graft Versus Host Disease
HELLP	: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet
HSP	: Henoch schönlein purpurası
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
iCa⁺²	: İyonize kalsiyum
MG	: Myastenia gravis
MM	: Multiple myelom
MPA	: Mikroskopik polianjit
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülonefrit
RPGN	: Rapidly progressive glomerulonephritis
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TDP	: Taze donmuş plazma
TMA	: Trombotik mikroanjiopati
TPD	: Terapötik plazma değişimi
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Terapötik aferez işlemlerin yapıldığı bölümler/klinikler ve işlem sayıları ... 26



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. TPD’de tedavi süreleri	9
Tablo 2.2. Terapötik plazma değişimi sonrası kandaki bileşenlerin değişim oranları ...	10
Tablo 2.3. Terapötik plazma değişiminde vücuttan uzaklaştırılan patolojik komponentler ve işlemin yapıldığı hastalıklar.	11
Tablo 2.4. Hematolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi (ASFA 2016).....	15
Tablo 2.5. Nefrolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi (ASFA 2016)	18
Tablo 2.6. Nörolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi (ASFA 2016)	20
Tablo 2.7. Çalışmalara göre 2019’da kabul edilmesi ön görülen hastalıklar	21
Tablo 4.1. Plazma değişimi yapılan hastaların tanı dağılımı	27
Tablo 4.2. Replasman sıvısı ile işlem sayısı arasındaki ilişki	28

1. GİRİŞ

Terapötik plazma değişimi (TPD) veya terapötik plazmaferez olarak da adlandırılan bu uygulamada, hasta plazmasındaki patolojik maddelerin (otoantikorlar, alloantikorlar, immün kompleksler, lipoproteinler, kriyoglobulinler vb.) hasta plazması ile birlikte vücuttan uzaklaştırılarak yerine replasman sıvısı (allojenik donör plazma, kolloid, kristalloid) konulması işlemidir (1). Vücuttan çıkarılması istenen madde, (I) hemofiltrasyon/hemodiyaliz gibi tedavi teknikleriyle vücuttan yeterince uzaklaştırılamayacak kadar büyük (15.000 D'dan büyük moleküler ağırlık), (II) endojen klirensi aşan uzun yarı ömre sahip ve (III) akut toksik ve/veya konvansiyonel tedavilere dirençli olması, bu koşullarından en az birinin mevcut olması durumunda TPD rasyonel bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde terapötik plazmaferez birçok hastalıkta ya esas tedavi yöntemi olarak ya da esas tedavinin tamamlayıcısı olarak uygulanmaktadır. TPD başta hematolojik hastalıklar olmakla birlikte nefroloji, nöroloji, romatoloji ve yoğun bakım ünitesi gibi farklı birçok bölümde, çeşitli hastalıklarda kullanılmakta olup, kimi zaman hayat kurtarıcı olabilmektedir (2). TPD endikasyonları içerisinde yer alan hastalıkların başında trombotik trombositopenik purpura, ABO uyumsuz yapılan böbrek nakilleri, hiperviskozite sendromları, Guillain-Barre Sendromu ve Myastenia Gravis gibi hastalıklar gelmektedir (3). TPD endikasyonları her geçen gün artmakta ve tedavi yöntemi olarak günden güne gelişmektedir (4). TPD'nin dünyada uygulanma sıklığı tam bilinmemektedir (5). Kanada Aferez Grubu tarafından yapılan araştırmalarda Kanada'da 1980-1997 yıllarında yapılan terapötik plazma değişimi ile ilgili elde edilen verilere göre; 1981'de 70 farklı endikasyon ile 3189 işlem, 1997'de 23 farklı endikasyon ile 8208 işlem yapıldığı tespit edilmiştir (6). Terapötik plazmaferez işlemi genel olarak güvenli bir işlem olmakla birlikte hastanın genel durumu, işlem sayısı, replasman sıvısı ve venöz erişim yolu gibi nedenlere bağlı çeşitli komplikasyonlar oluşabilmektedir (7).

Bu çalışmada 2018-2019 yılları içerisinde İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp merkezi, Terapötik Aferez Merkezi tarafından erişkin hastalara yapılan TPD işlemleri retrospektif incelendi. Bu çalışmamız terapötik aferez merkezimizde TPD işlemi yapılan hastaların endikasyonlarını ve bu endikasyonların sıklıklarını belirlemek amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Aferez kelime olarak Yunancadan köken alan ve ‘aphairesis’ kelimesinden gelen bir terim olup, güç kullanıp uzaklaştırmak veya ayırmak anlamlarına gelmektedir. Kelime ilk olarak Rowntree, Turner ve Abel tarafından, heparinize tam kanın santrifüj yöntemleriyle plazma ve hücresel elemanlara manuel olarak ayrıştırılması yöntemini anlatmak amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (7). Başlangıçta manuel yöntemlerle yapılan aferez işlemleri 1965 yılında artık yerini hücre ayırıştırma cihazlarına bırakmış, IBM şirketi ve Ulusal Kanseri Enstitüsü’nün birlikte yürüttüğü çalışmalar sonucu, sürekli akımla çalışan cihazlar yapılmış ve ilk kez lökoferez işleminde denenmiştir (8).

Aferez; hastadan elde edilen kanın cihaz yardımıyla komponentlerine ayrıştırılması işlemi sonrası, çıkarılmak istenen komponentin uzaklaştırılması, kalan kan bileşenlerinin ise yeniden hastaya transfüzyonu işleminin genel adıdır. Aferez işlemi sırasında gerekirse ayrıştırılan kan içeriği, dışarıdan transfüzyon yolu ile yerine konulabilmektedir (9).

Donörden elde edilen kandan, transfüzyon için kullanılması amaçlanarak hücresel elemanların ayrıştırılıp toplanması veya hastanın kanından tedavi amacıyla istenilen hücresel elemanların ayrıştırılarak vücuttan uzaklaştırılması işlemine terapötik sitaferezis adı verilir. Terapötik sitaferezis işleminde çeşitli yöntemlerle ayrıştırılan hücreler eritrositler ise işlem eritrositaferezis, lökositler ise lökositaferezis, trombositler ise trombositaferezis ismini alır (10). Hastanın periferik kanından plazması ayrıştırılıp çıkarılarak yerine idame bir sıvı ile birlikte hücresel elemanların yeniden verilmesi işlemine ise terapötik plazma değişimi denilir (11).

Turner ve Rowntree 19. yüzyılın başlarında ilk kez hayvan modelleri üzerinde plazmaferez olarak tanımladıkları işlemi gerçekleştirmişler ve kandaki şekilli elemanları uzaklaştırarak plazmanın ayrıştırılmasına yönelik elle çalıştırılan bir sistem kurmuşlardır. Uygulanan yöntem tedavi anlamında ise ilk kez Waldenström Makroglubulinemisi tanısı olan bir hastada hiperviskosite sendromu nedeniyle uygulanmış ve başarılı olunmuştur. Daha sonra tedaviye veya hastalığa bağlı kanser hastalarında gelişen immünsupresyonda, destek amaçlı tek donörden trombosit ve granülosit toplanması için hücreleri ayırabilen otomatik cihazlar kullanılmıştır. 1975’ten

itibaren yine otomatik cihazlarla Goodpasture Sendromu, Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Myastenia Gravis gibi hastalıklarda da plazma değişimi yapılmaya başlanmıştır (12).

Aferez işlemlerinin her geçen gün endikasyon sayısının ve yapılma oranının artması, yapılan işlemlerin yan etki riskleri konusunda hastaların bilgi istemesi üzerine işlemlerle ilgili verilerin toplanması amacıyla Kanada başta olmak üzere Fransa ve İsveç gibi ülkelerde ulusal aferez birlikleri oluşturulmuş, ardından verilerin global bir çerçevede değerlendirilmesi amaçlanarak Dünya Aferez Derneği (the World Apheresis Association) kurulmuştur (13). Türkiye’de ise 1998’de Türk Hematoloji Derneği’ne bağlı olarak Hemaferaz Komitesi çalışmalarına başlamış olup 2000 yılında Hemaferaz Derneği faaliyete geçmiştir.

2.2. Aferezin Alt Tipleri ve Aferezle İlgili Tanımlar

Aferez: Hastadan veya donörden elde edilen kanın istenen bileşenlerinin ayrıştırılması sonrası geriye kalan komponentlerin tek başına veya ayrıştırılan komponentin de yerine konularak verilmesi işleminin genel adıdır.

Adsorptif Sitaferaz: Hastanın kanında özellikle monosit ve granülositlerin aktif olanlarının adsorbsiyon yöntemiyle ayrıştırılan filtreler yardımıyla ayrıştırılması ve geriye kalan kan komponentlerinin hastaya geri verilmesi işlemdir.

B2 Mikroglobulin adsorpsiyon kolonu: Hastanın sistemden geçirilen kanında bulunan B2 mikroglobulinin sistemde yer alan gözeneklerdeki özel selüloz partiküllerine bağlanarak ayrıştırılması işlemdir.

Yüksek Volml Plazma Değişimi (HVP): Toplam vücut ağırlığının %15’ini oluşturan ve ortalama 8-12 litre aralığında değişen hasta plazmasının tamamına eşit hacimde plazmanın saatte 1-2 litre olacak şekilde değiştirilmesi işlemdir.

Ekstrakorporeal fotoferez (ECP): Hastanın kan hücrelerinin ayrıştırıldıktan sonra önce fotoaktif Psoralen benzeri bir madde ile etkileşime girmesinin sağlanması ardından Ultraviyole A ile ışınlanması ve ardından yeniden hastaya verilmesi işlemdir.

Eritrositaferaz: Hastanın veya donörden elde edilen kandan eritrositlerin ayrıştırılması işlemdir. Eritrositler çıkarıldığında yerine kristalloid veya kolloid zeltiller replase edilebilir.

Filtrasyon Selektif Ayırma: Kan elemanlarının çeşitli boyutlarda filtreler kullanılarak büyüklüklerine göre ayrıştırılması işlemdir. Bu yöntemle plazma değişimi, LDL aferez

gibi işlemler gerçekleştirilebilir.

Immunadsorpsiyon: Hastanın plazmasının kandan ayrıştırılması sonrası, plazma içeriğindeki çıkarılmak istenen immünglobuline bağlanma kapasitesi olan özel kolonların olduğu bir cihazdan geçirilmesi işlemidir.

LDL aferezi: LDL'nin boyutuna göre çift membran filtrasyonu, yüküne göre, düşük pH'da çöktürme yöntemiyle veya immunadsorpsiyon yöntemiyle kandan uzaklaştırılması işlemidir.

Lökoferez: Beyaz kan hücrelerinin (örn: lösemik blastlar veya granülositler) ayrılıp, istenilen hücreler ayrılıp toplandıktan sonra kolloid ve/veya kristalloid solüsyon benzeri sıvılar ile replasman yapılarak ya da yapılmadan kalan kan komponentlerinin tekrar dolaşıma verildiği bir işlemdir.

Terapötik plazma değişimi: Hastanın kanındaki plazma ile şekilli elemanlar ayrıştırıldıktan sonra plazmanın uzaklaştırılıp, kalan komponentler ile albümin ve/veya plazmanın birlikte yeniden hastaya verilmesi işlemidir.

Plazmaferez: Hasta veya donörün plazmasının ayrıştırılıp çıkarılması işlemidir. İşlem plazma ve plazma ürünleri toplamak için yapılır. Total plazma hacminin %15'inden daha az bir plazma çıkarıldığı replasman çözeltisi kullanılmadan yapılır.

Trombosit aferez: Donörden alınan kandan trombositlerin ayrıştırılıp cihaz yardımıyla toplanması işlemidir. Kan ürünü elde etmek için yapılır. İşlem terapötik amaçlı ise hastaya ayrıştırılan trombosit yerine replasman sıvısı verilerek de yapılabilir.

Reoferez: Hasta kanından kanın akışını bozabilecek yüksek molekül ağırlıklı maddelerin (fibrinojen, IgM, a2-makroglobülin, LDL vb.) ayrıştırılarak doku oksijenasyonunun artırılmasını sağlayan bir işlemdir. Seçici filtreleme cihazları ve LDL aferez cihazları kullanılarak işlem gerçekleştirilir (14).

2.3. Plazmaferez Cihazları ve Çalışma Teknikleri

Plazma değişimi işleminde temel olarak iki yöntemden yararlanılmaktadır. Bu yöntemlerden birincisi merkezkaç kuvvetinden faydalanılan ayırma yöntemi/teknik, ikincisi ise membranların bulunduğu sistemlere dayandırılan ayırma yöntemi/tekniktir. Birinci teknik santrifüj yöntemi olup yöntemin temeli plazmayı yoğunluk farkına göre diğer komponentlerden ayırma esasına dayanır. İkinci yöntem veya teknikte ise membran sistemleri ile moleküllerin büyüklük farkına göre ayırma işlemi gerçekleştirilmesi amaçlanır.

2.3.1. Santrifüj Tekniği

Santrifüj işleminden önce hastadan elde edilen kana sitrat gibi bir antikoagülan eklenir. Ekstrakorporeal alanda antikoagüle kan 2000-20000 rpm (revolutions per minute = dakikadaki devir sayısı) hızla dönen bir sistem ile yoğunluk ve ağırlığına göre sırayla plazma, trombosit, lenfosit, monosit, granülosit ve eritrosit bileşenlerine ayrılır. Tam kan vücut dışına çıkarılıp işleme alındıktan sonra ayrılan plazma yerine albümin veya plazma ile replasman yapıp geriye kalan kan elemanları ile yeniden vücuda dönüşü sağlanır (15).

2.3.2. Filtrasyon Tekniği

Filtrasyon yönteminde hastadan alınan kan kullanılan sistemden belli bir basınçla geçirilirken 4-6 µm büyüklüğünde porlardan oluşan membranların yardımıyla plazma ve hücrel elemanları birbirlerinden ayırır. Diyaliz için kullanılan cihazlar ile bu filtreler kullanılabilir. Tekniğin en büyük dezavantajlarından biri işlem yapılırken belli bir basınçla işlemin yapılmasını gerektirirken, optimum basınçla işlem yapılmadığında çeşitli problemlerle karşılaşılmasıdır. Optimumun üzerinde basınçla işlem gerçekleştirildiğinde membranın parçalanması sonucu ayrılması istenilen kanın hücrel elemanları plazmadan ayrılamaz. Optimum basıncın altında bir basınçla gerçekleştirilen işlemlerde ise hücrel komponentler porları tıkayabilir (16).

Agishi ve ark. 19. yüzyılın sonlarında yüksek molekül ağırlığa sahip maddeleri (immünoglobulinler ve immün kompleksler gibi) ayıran, idame sıvı ihtiyacının ve kaybedilen albümin miktarının oldukça düşük olduğu bir yöntem olan çift membran tekniği ile ayrıştırma yöntemini kullandılar (17). Bu yöntemde ikisi birbirinden farklı boyutta porlara sahip membranın kullanıldığı bir sistem kullanılmaktadır. Membranlardan birincisi plazmayı diğer kan bileşenlerinde ayırma işlevi görür. Plazma ayrıldıktan sonra kalan kısım tekrar hastaya verilir. Bu arada ayrılan plazma ise daha küçük boyutta porlara sahip ikinci memrandan geçirilir. Albümin ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin kolaylıkla geçtiği fakat büyük molekül ağırlıklı maddelerin geçemediği ikinci membran yardımı ile hastanın kanından büyük molekül ağırlıklı maddeler ayrıştırılarak işlem sonlandırılır (18).

2.4. Terapötik Plazma Değişiminde Kateter Uygulaması

Aferez cihazları ortalama 50-80 ml/dk hızla kan sirkülasyonu sağlayan cihazlardır (19). Plazmaferez yapılabilmesi için hastaya uygulanacak işlemde 2 yol ile venöz erişim sağlanabilir. Bunların birincisi antekubital damarlar gibi periferik damarlar iken, bir diğer yol santral ven kateter uygulamalarıdır. Kullanılacak venöz erişim yolu tercihi her merkezde farklılık göstermektedir (20). Plazmaferez işleminde santral venöz kateterizasyonda kullanılabilircek venler tercih edilme sırasına göre internal juguler ven, femoral ven ve subklaviyan vendir. Komplikasyon açısından değerlendirildiğinde santral venöz kateterizasyonda enfeksiyöz komplikasyonlar (%5-26), tromboembolik (%2-26) ve mekanik komplikasyonlar (%5-19) izlenebilmektedir. Mekanik komplikasyonlar damar yaralanmaları ve arter kanamaları, deri altı hematomu, hava embolisi, pnömotoraks, hemotoraks ve aritmilerdir (21). Hastanın periferik damarları uygun ise öncelikli olarak santral venöz kateter komplikasyonlarından kaçınmak için periferik yollar tercih edilmelidir. Ancak bazı durumlarda ve hastalıklarda tedavi için defalarca aferez işlemi yapılması gerekebilir veya hastanın periferik venleri plazmaferez işlemine uygun olmayabilir. Böyle hastalarda 18-aguge angiocath ile antekübital bölgeden yapılacak işlemler sağlıklı gerçekleştirilemeyeceğinden santral venöz kateter uygulamaları ile işlemler yapılabilir. Bilindiği gibi optimal bir aferez katateri lümeni 150 ml/dk hızla işlem yapılabilmesine izin verecek düzeyde, çift lümeni olan ve resirkülasyona engel olabilecek özellikte, kırılma ve bükülme konusunda dayanıklı, dokulara uyum sağlayabilen kateterdir. Ayrıca aferez işlemi sırasında güçlü bir akımla kan sirkülasyonu sağlanması gerekmekte olup bazı kateter türleri kollabe olabileceğinden, kateter seçerken bu özelliklere dikkat edilmelidir (19).

2.5. Plazmaferez İşlemi Sırasında Antikoagülasyon

Plazmaferez sırasında ekstrakorporeal alana çıkarılan kan, kullanılan sistemdeki boru sisteminin yüzeyinin trombositleri aktive etmesi nedeniyle pıhtılaşmaya yatkındır. Bu işlemin sağlıklı gerçekleştirilebilmesi ve sirkülasyonun sağlanabilmesi için kan akışının sağlanması şarttır. Bu nedenle çeşitli antikoagülan maddeler kullanılarak işlemin devam etmesi sağlanır. En sık kullanılan iki antikoagülandan biri sitrat iken diğeri heparindir. Etkinlik ve güvenlik bakımından işlemlerde çoğunlukla sitrat kullanılmaktadır. Sitratın ortaya çıkardığı komplikasyonlar çoğunlukla hipokalsemiye sekonder izlenmektedir. Komplikasyonlar verilen toplam sitrat dozuyla orantılı olarak

artmaktadır. Bu nedenle işlemlerde koagüasyonu önleyecek en düşük doz sitrat hastaya uygulanmalıdır. Sitrat toksisitesine bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar disesteziye kadar değişebilen nöromusküler belirtiler ve kardiyak aritmiler olarak ortaya çıkabilmektedir. Sitrat toksisitesine bağlı bu semptomları önlemek için hastaya oral veya intravenöz yolla kalsiyum içeren preparatlar replase edilebilir. Ayrıca sitrat, hipokalsemi dışında daha az olmakla birlikte hipomagnezemi, hipokalemi, metabolik alkaloz ve parathormon düzeyinde değişiklikler gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Heparin ise bazı aferez yöntemlerinde (LDL aferez, fotoferez vb.) veya sitrat toksisitesini azaltmak için sitrat ile birlikte kullanılmaktadır. İyi bilindiği gibi heparin etkili bir antikoagülasyon yöntemi olsa da kanama ve heparin ilişkili trombositopeni gibi komplikasyonu açısından hastaların yakın izlenmeleri gerekebilir (22).

2.6. Terapötik Plazma Değişiminde Kullanılabilecek Replasman Sıvıları

Terapötik plazma değişiminde işlem sırasında kandan ayrılan komponentin yerine hipovolemi semptomlarının önlenmesi için başka bir sıvı ile replasmanı yapılması gerekmektedir. İdeal bir replasman sıvısı onkotik basıncı plazmaya benzer veya eşit, alerji riski düşük, koagülasyon faktörlerinin ve immünglobulinlerin de içeriğinde bulunduğu ve elektrolitler açısından uygun olan sıvılardır. Ancak bu özelliklerin tümünü aynı anda içinde barındıran bir sıvı olmaması nedeniyle seçilecek replasman sıvısına tedavinin amacına ve hastanın kliniğine göre karar verilir. Terapötik plazma değişiminde replasman için en sık kullanılan 2 solüsyon vardır. Bu solüsyonlardan biri %5 albumin diğeri ise taze donmuş plazmadır. Bilindiği gibi albumin kolloidal bir madde olup, kristaloid replasmanlarında meydana gelebilecek sıvı kaymalarını önler. Yine iyi bilindiği gibi albumin plazma ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir onkotik basınca sahiptir. Bu nedenle albumin salin ile kombinasyon şeklinde verilebilmektedir (genelde %30 serum fizyolojik ile %70 albumin). Albumin yan etki açısından değerlendirildiğinde ise plazmaya oranla yan etki olasılığı düşüktür. Alerji izlenme olasılığı ve viral bulaş riski plazmaya göre daha düşüktür. Albuminin dezavantajı ise pahalı olması, koagülasyon faktörlerini içermemesi nedeniyle kanama riskini artırmasıdır. Bu nedenle hepatik yetmezlik olan ve koagülasyon faktörlerinin düzeyinin hastalığa sekonder düşük olduğu durumlarda hastalara plazmaferez yapılırken taze donmuş plazma tercih etmek daha uygundur. Taze donmuş plazma, içeriğinde hem immünglobulinleri hem de koagülasyon faktörlerini barındırır. Trombotik

trombositopenik purpura da ADAMTS13 içermesinden dolayı plazmaferez sırasında özellikle taze donmuş plazmanın kullanıldığı durumlar arasında sayılabilir. Taze donmuş plazma ve albümin dışında nişasta çözeltileri de replasman amaçlı kullanılabilir (23, 24). Hidroksietilenstarch plazmaferezde kullanılan nişasta çözeltisi olup, maliyet açısından albumine alternatif olabileceği düşünülerek kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır (23, 25).

2.7. Terapötik Plazma Değişiminde İşlemin Yapılma Sıklığı, Değiştirilen Plazma Hacmi ve Etki Mekanizması

Plazmaferez değişimi işlemi için değişim yapılacak plazma hacmi hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanırken, yapılacak işlemin sıklığı ve sayısı tamamen hastanın klinik özelliklerine ve hastalığına bağlı olarak belli bir standart olmaksızın değişebilmektedir. IgM'ye bağlı nöropati veya Waldenström makroglobulinemisi benzeri hastalıklarda yapılan plazmaferez işlemine hızlı ve etkili bir yanıt almak mümkündür. Çünkü hastalığa sebep olan IgM 970.000 Da kadar büyük bir molekül ağırlığına sahiptir ve %90 oranında intravasküler aralıkta bulunur. Bu nedenle yapılan plazmaferez değişimine oldukça hızlı cevap alınır. Oysa çoğu antikorlara bağlı gelişen hastalık IgG'ye bağlıdır. IgG 146.000 Da gibi çok daha küçük bir molekül ağırlığına sahip olup intravasküler alanda ortalama %25-35 civarında yer alır. Plazma dışında büyük bir dağılım hacmine sahip bu molekülleri kandan uzaklaştırabilmek ve kandaki etkin seviyesini düşürebilmek için yaklaşık 5-6 kez plazma değişimi yapılması gerekmektedir. Yine hastanın plazmaferez ihtiyacı ve yapılması gereken sıklığı hastalığın etiyolojisinde yer alan toksik molekülün vücuttaki sentezlenme hızına bağlı olarak da değişebilir (26). Çeşitli nedenlere bağlı TPD süreleri tablo 2.1.'de belirtilmiştir (27).

Tablo 2.1. TPD’de tedavi süreleri

Nedenler	Tedavi Hacmi (ml/kg)	Tedavi Aralığı (saat)	Sonlandırma Kriteri
Otoantikörler	40-60	24-48	4-6 işlem
TTP	40	24	Remisyona kadar
İmmunkompleksler	40-60	24-48	Cevap alınana kadar
Paraproteinler	40-60	24	Cevap alınana kadar
Toksinler	40-60	24-72	Cevap alınana kadar
Kriyoproteinler	40-60	24-48	Cevap alınana kadar

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

Plazmaferez yapılırken kan akım hızı 100-200 ml/dk arasında değişmektedir (28). Terapötik plazma değişimi yapılırken değiştirilen plazma hacmi ise değişebilmekle birlikte ortalama olarak toplam plazma hacminin 1-1.5 katı hesaplanılarak gerçekleştirilir (29). Plazma değişim hacmi hesaplanırken öncelikle kişinin toplam kan hacmi hesaplanır. Takiben hemotokritin de kullanıldığı bir formül ile plazma hacmi hesaplanır.

Toplam Kan Hacmi = 70 ml x Vücut Ağırlığı (kg)

Toplam Plazma Hacmi = (1- Htc) x(Toplam Kan Hacmi)

Plazmadan ayrıştırılacak komponent biliniyorsa;

Plazma Değişim Hacmi = Plazma Hacmi x Konsantrasyon formülü ile hesaplanır (27).

Plazmaferezin hastalıklar üzerine etki mekanizmaları; (I) Plazmada miktarı azalan faktörlerin yerine konulması, (II) İnflamasyonda rol alan mediyatörlerin vücuttan uzaklaştırılması, (III) İmmün sistemin regülasyonunun daha güçlü hale getirilmesi ve (IV) Retiküloendotelial sistemin fonksiyonel olarak düzenlenmesi şeklinde sıralanabilir.

Plazma hacmi kadar değişimin yapıldığı bir terapötik plazma değişimi işleminden sonra, kanda bulunan bileşenlerde (koagülasyon faktörleri, trombositler, karaciğer enzimleri, bilirubinler vb.) işlem sonrası ve işlemi takip eden 48 saat sonunda ortaya çıkan değişiklikler tablo 2.2.’de sunulmuştur (30).

Tablo 2.2. Terapötik plazma değişimi sonrası kandaki bileşenlerin değişim oranları

Kandaki Bileşen	İşlem Sonrası Düşüş Oranı (%)	48 Saat Sonra Düzeltme Oranı (%)
Koagülasyon Faktörleri	25-50	60-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Değişken
Bilirubinler	45	100
Karaciğer Enzimleri	55-60	100
Immünglobulinler	63	45
C3	63	60-100
Fibrinojen	63	65

Plazma değişimi işleminin etkinlik derecesi; (I) işlenen kan volümüne, (II) değişim yapılan plazma volümüne, (III) işlem sayısı ve sıklığına, (IV) plazmadaki hücresel veya diğer komponentlerin mobilize olup dengelenme ve yeniden sentezlenme hızı gibi parametrelere bağlı olarak değişir (30).

Plazma değişimi işlemlerinde asıl amaç, ilgili hastalığın patogenezinde yer alan/yer aldığı düşünülen ve periferik kanda bulunan maddelerin ayrıştırılıp bu maddelerin etkisinin en aza indirilmesidir. Hastalıkların patogenezinde yer alan ve plazmada bulunan bazı patolojik komponentlerin başlıcalarını otoantikorlar, immünglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler ve çeşitli toksinler oluşturmaktadır. Bu durumla ilişkili olarak tablo 2.3'de TPD ile vücuttan uzaklaştırılan patolojik komponentlerin ilişkili olduğu hastalıkların başlıcaları gösterilmektedir (31).

Tablo 2.3. Terapötik plazma değişiminde vücuttan uzaklaştırılan patolojik komponentler ve işlemin yapıldığı hastalıklar.

Uzaklaştırılan Patolojik Komponent	İşlemin Yapıldığı Hastalık
Otoantikörler	Myastenia gravis, SLE, Anti-glomerüler bazal membran antikör hastalığı, TTP, Sistemik vaskülitler, Faktör VIII inhibitörleri
İmmünglobulinler	Waldenström makrogloblinemisi, Multiple myelom, Hiperviskosite sendromu
İmmünkompleksler	İmmünkompleks glomerülofritleri, Akut greft rejeksiyonları, Sistemik vaskülitler, SLE
Lipoproteinler	Ailevi Hiperkolesterolemiler
Toksinler ve Proteine Bağlı Maddeler	Amanita phalloides toksinleri, Tiroid krizi

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura, SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

2.8. Terapötik Plazma Değişimi Endikasyonları

TPD etkinlik açısından değerlendirildiğinde daha etkin olduğu hasta gruplarında tercih edilmelidir. Amerikan Aferez Derneği (ASFA) belirli aralıklarla literatür taramaları yapıp birçok hastalık için TPD'nin tedavideki yerini ve etkinliğini, elde ettiği verilere göre kanıta dayalı güncellemekte ve kategorilere ayırıp kılavuz olarak yayınlamaktadır. Yayımlanan bu kılavuzlarda TPD bakımından mevcut hastalıklar 4 ana kategoriye ayrılmıştır.

Kategori I: Bu gruptaki hastalıklarda terapötik aferez değişim işlemi bu hastalıklarda ya primer tedavi yöntemidir ya da birinci seçenek olan başka bir tedavinin yardımcı tedavisi (birinci seçenek tedavinin tamamlayıcısı) olarak standardize edilmiştir.

Kategori II: Bu gruba dahil edilen hastalıklarda TPD başka bir tedavi ile birlikte ya da bağımsız olarak, tek başına ikinci sıra bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Kategori III: Bu gruptaki hastalıkların tedavisine ise TPD'nin katkısı net olarak belirlenememiştir. Bundan dolayı hastaya ve içinde bulunduğu klinik duruma göre kişiselleştirilerek plazma değişim işlemine karar verilmelidir.

Kategori IV: Bildirilen çalışmalara göre kategori IV'e dahil edilen hastalarda TPD işleminin tedavide etkisiz olduğu veya bazı çalışmalarda ise zararlı olduğu gösterilen

hastalıklardır. Böyle bir durumda ancak Kurumsal İnceleme Kurulu'ndan onay alınarak işlem gerçekleştirilebilir (32).

2.9. TPD'nin Endike Olduğu Hastalıklar

2.9.1. Hematolojik Hastalıklar

Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik mikroanjiopati (TMA) grubu hastalıkların en sık görüleni trombotik trombositopenik purpuradır (TTP). Hastalık farklı klinik ve laboratuvar bulguları ile karşımıza çıkabilir. TTP'de laboratuvar olarak mikroanjiopatik hemolitik anemi (direkt Coombs testi negatif) trombositopeni, artmış LDH seviyeleri, azalmış haptoglobulin saptanır ve periferik yaymada fragmente eritrosit (şistosit) izlenir. TTP hastalarının bir kısmında anemi ve trombositopeni ile birlikte nörolojik bulgular, böbrek yetmezliği ve ateş görülebilir. TTP hastalığı ADAMTS13'ün kalıtsal olarak eksikliği ya da sonradan kazanılmış (edinsel) eksikliği nedeni ile oluşur. TTP hastalarında tanı, klinik ve laboratuvar bulgularına göre konur. TTP hastalarında ADAMTS13 aktivitesinin sonucunun beklenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir. TTP tedavisinde TPD standart tedavi olup, tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tedavide replasman sıvısı olarak öncelikli plazma seçilir, işlem günlük 1-1.5 volüm değişimi ile yapılır. TTP tanısı konulan hastaların başlangıç plazmaferez değişimine kortikosteroid (predizolon 1 mg/kg/gün) tedavisi de eklenebilir. TPD hastanın nörolojik semptomları gerileyene, LDH değerleri normal aralığa yaklaşıp veya bakılan hemogramda trombosit sayısı birbirini izleyen en az 2 gün boyunca $\geq 150000/\mu\text{L}$ olana kadar devam etmelidir (33).

TPD 1990'lı yıllardan sonra tedavide kullanılmaya başlanmış olup %90 olan mortalite oranları TPD ile birlikte %10-20 civarına gerilemiştir. Tedavide etkinliği sağlayan 2 faktörden birincisi büyük multimerli vWF ve metalloproteinaz inhibitörlerinin hastanın kanından uzaklaştırılmasıdır. İkinci faktör ise yapılan plazma infüzyonu ile hastaya ADAMTS13 enziminin de verilerek eksiğin yerine konulmasına dayanır.

TTP hastalarında plazma değişimine genellikle ilk haftanın içerisinde cevap alınmaya başlanır. Bu hastalarda TPD ile özellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Hastaların %21-64'ünde ise nüks izlenebilir. Nüks izlenen hastalar için steroid, IVIG, siklosporin,

vinkristin, siklofosfamid ve azotioprin gibi çeşitli immünsupresifler, rituksimab veya cerrahiye verilerek splenektomi yapılması gibi seçenekler değerlendirilebilir (34).

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

Hemolitik üremik sendrom; tipik ve atipik HÜS olmak üzere 2 alt tipe sahip olan bir hastalıktır. Hastalığın triadında mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği vardır. Tipik HÜS ishal ile ilişkili olan alt tip iken, ishal ile ilişkili olmayanlar atipik HÜS (aHÜS) olarak nitelendirilir. Hastaların %90'dan daha büyük bir kısmını atipik HÜS'lüler oluşturur. Hastalığın etyolojisinde verositotoksin olup, bunu üreten bakterilerin prototipi *Escherichia coli* O157: H7'dir (35). İkinci önemli bulaş etkeni ise Shiga toksin üreterek HÜS'e neden olan *Shigella*'dır. Yine *Streptococcus pneumoniae* da hastalığı provoke eden etken olabilirken, bu etken sonrası ortaya çıkan HÜS kliniği daha agresif seyretmektedir. aHÜS ile takipli hastaların %30'unda barsak tutulumuna bağlı kanlı veya kansız diyare izlenebilir. Bu nedenle hastalığın ishalle ilişkili ve ishalle ilişkisiz olarak sınıflandırılmasından uzaklaşmıştır (36).

ASFA, TPD endikasyonlarında atipik HÜS için TPD önermiş ve Kategori III olarak belirtmiştir. 1-1.5 volüm plazma hacmi ile önce her gün, sonrasında gūnaşırı taze donmuş plazma ile veya kriyopresipitat ile işlem yapılmalı, TTP gibi nörolojik bulgular düzelinceye kadar, LDH normal düzeye gelene kadar veya trombosit sayısı >150.000/mm³ olana kadar işleme devam edilmelidir (34).

Monoklonal Gamopatilerde Hiperviskozite Sendromu

Hiperviskozite sendromu tıbbi bir acil olup, nörolojik bozukluklar, mukozal kanamalar ve görme bozuklukları ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalığın ortaya çıkmasından asıl sorumlu olan maddeler paraproteinlerdir ve kanda yükselen paraproteinler öncelikli kılcal damarlarda olmak üzere, kan akımını azaltarak semptomların açığa çıkmasına neden olmaktadır. Hiperviskozite sendromu gelişmesine neden olabilecek paraprotein düzeyleri hastalar arası farklılık gösterse de en az 3 g/dL IgM, 6 g/dL IgA ve 4 g/dL IgG düzeylerinde hastalık izlenir. Waldenström Makroglobulinemisinde hiperviskozite sendromu Multiple Myelom hastalarına göre daha sık görülür (%30'a karşın %2-6). Bu durum Waldenström Makroglobulinemisi hastalarının dolaşımlarında artmış olan IgM'in pentamer yapısı ile ilişkilidir. Hiperviskozite sendromunda acil tedavi için hastaya intravenöz sıvı başlanmalı, TPD yapılmalı ve asıl hematolojik nedene yönelik tedavi prosedürü uygulanmalıdır. TPD

hastalığın semptomlarının hızlı yanıt verdiği bir tedavi olup, tek bir seansta serum viskozitesi yaklaşık olarak %30-50 oranında azalmaktadır. İşlem %5 albumin ile 1-1.5 volüm ile günlük yapılmalı ve akut semptomlar azalana kadar işleme devam edilmelidir. İşlemi ortalama 1-3 seans yapmak gerekirken, bu sayı IgG ilişkili durumlarda artabilir. Waldenström Makroglobulinemisinde asemptomatik olan hastalarda ise IgM>4 g/dL iken bile rituksimab ile birlikte hastalığın alevlenmesini önlemek için TPD yapılabilir (37).

Multiple Myelom'da Akut Böbrek Yetmezliği (Cast Nefropatisi)

Multiple myelom, monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde artması ($\geq 10\%$) ile karakterize hematolojik bir kanserdir. Görülme sıklığı değerlendirildiğinde, tüm hematolojik malignansilerin %13'ünü, tüm kanserlerin ise %1'ini oluşturur. Hastalıkta hafif zincir proteinlerinin distal tübüllerde çökmesi ile tübüllerin tıkanması sonucu böbrekte tübül hasarı ve atrofi gelişir ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Multiple myelom hastalarında yaklaşık %20-50 kadar böbrek yetmezliği gelişmektedir. Tedavide öncelikli olarak hastaların günlük 3 L üzerinde idrar çıkışı olacak şekilde hidrate edilmesi gerekir. Bortezomib gibi kemoterapötikler hafif zincirleri hızlı bir şekilde azalttıkları için tedavide kullanılırlar. TPD de tedavide denenmiş olup, kemoterapilerle tedaviye olumlu katkısı bulunmasına rağmen sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir (38).

Posttransfüzyonel Purpura

Posttransfüzyonel purpura, trombosit ve eritrosit transfüzyonundan sonra ortaya çıkan immünolojik bir trombositopenidir. Transfüzyon sonrası 5-12. günlerde izlenir. Orta yaş ve ileri yaş kadınlarda daha sık izlenir. Trombosit sayısında ani ve hızlı bir düşüş olabilir. Ayrıca hastalarda vücutta purpura ve mukozal kanamalar izlenebilirken, kraniyal kanama ve ölümle sonuçlanabilecek kadar ciddi vakalar da nadir de olsa izlenebilir. Transfüzyon sonrası trombosit yüzey antijenlerine karşı oluşan antikor miktarındaki artmaya bağlı geliştiği düşünülmektedir. Tedavide IVIG, steroidler ve TPD'nin yeri vardır (39). ASFA kriterlerine göre posttransfüzyonel purpura kategori III olarak değerlendirilir. IVIG tedavisine yeterli yanıt alınamayan veya derin trombositopeni ve kanama durumlarında plazma veya albümin ile işlem gerçekleştirilebilir. İşlem günlük yapıp 1-1.5 volüm şeklinde yapılır. Kanama durumlarında non-purpurik kanamalar durana kadar veya trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ üzerine çıkana kadar işleme devam edilmelidir (34).

ABO Uyumsuz Kemik İliği Transplantasyonu

Allojenik kök hücre nakillerinde kimi zaman ABO uyumsuz transplantasyon gerçekleştirilebilir. Bu alıcıların yaklaşık olarak %30-40'ında ABO uyumsuzluğuna sekonder reaksiyonlar izlenebilmektedir. Majör, minör ve çift yönlü olmak üzere 3 tür uyumsuzluk meydana gelebilir. Bunlardan majör olanı kök hücre nakil alıcısının plazmasında donörün antijenlerine karşı oluşan anti A/B izoaglutininlerinin bulunmasıdır. Alıcıda izoaglutininlerin bulunması durumunda transplantasyon başarısız olmasa da hemoliz, eritrosit yapımının gecikmesi veya kemik iliğinde saf eritroid hücre aplazisi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Komplikasyonların gelişmesini önlemek için alıcı kanında bulunan izoaglutininlerin kandan uzaklaştırılması gerekmektedir. Uzaklaştırma işlemi TPD veya immünadsorbsiyon yolu ile gerçekleştirilebilir (40). İzoaglutininleri azaltmak için yapılan TPD işlemi ASFA'da kategori II olarak değerlendirilmiştir. İşlem 1-1,5 plazma volümünde albümin veya plazma ile önerilmekte olup, izoaglutinin oranının 1/16'nın altına düşürülmesi amaçlanmıştır. Yaklaşık 2-4 TPD hedefe ulaşmakta yeterli olabilmektedir (34).

ASFA 2016 yılında hematolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi önerileri tablo 2.4.'te belirtilmiştir (14).

Tablo 2.4. Hematolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi (ASFA 2016)

Hematolojik Hastalıklar	Kategori	Kanıt Düzeyi
Trombotik Trombositopenik Purpura	I	1A
Hemolitik Üremik Sendrom	III, IV	2B, 2C
Monoklonal Gamopatilerde Hiperviskozite Sendromu	I	1B, 1C
Multiple Myelomda Cast Nefropatisi	II	2B
Posttransfüzyonel Purpura	III	2C
ABO Uyumsuz Kemik iliği Transplantasyonu	II	1B, 2B
Aplastik Anemi	III	2C
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	2C

2.9.2. Nefrolojik Hastalıklar

Böbrek Nakli

TPD böbrek transplantasyonunda sık kullanılan bir yöntemdir. Öncelikle uzun süre böbrek nakli için bekleyen ve hiperakut rejeksiyon riski yüksek olan hastalarda nakil öncesi uygulanabilir. Yine canlı vericiden böbrek nakli planlanan ancak donörün antijenlerine karşı vücudunda antikor (DSA) bulunan hastalardan bu antikorlar TPD ile temizlenerek rejeksiyon riski azaltılabilir. Yani TPD böbrek naklinde nakilden önce desantisizasyon amaçlı kullanılır. Plazma değişimine DSA kaybolana kadar ve cross match negatifleşene kadar devam edilir. Hastaların tedavisine plazmaferez ek olarak IVIG veya antiCD20 antikorları eklenebilir. Plazmaferez yapılması için böbrek naklinde ikinci endikasyon ise ABO uyumsuz yapılan transplantasyonlardır (41). ABO uyumsuz nakillerde oluşan izoaglutininler immün yanıtı neden olurlar. Ayrıca nakil sonrası Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) riski yüksek olan hastalarda da TPD bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Nakilden sonra tekrarlayan FSGS’de patogeneze hastanın plazmasında bulunan permeabilite faktörü sorumlu tutulmaktadır. Hastalığı hızlı progrese olan ve genç hastalarda veya daha önceden nakil sonrası FSGS nüks olmuş hastalarda nüks oranları yüksek olduğu için tedavide kortikosteroid ve rituksimab ile birlikte plazmaferez de kullanılabilir (42).

ANCA İlişkili Vaskülitler

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler, sıklıkla küçük damarların tutulduğu, vasküler yapıların nekroza kadar gidebildiği, multiorgan tutulumu olan ve mortal seyredabilen nadir hastalıklardandır. ANCA ilişkili vaskülitlerin 2 fenotipi bulunur. Bunlardan ilki granülomatöz polianjit (GPA) olup eski adı Wegener granülomatozudur. İkincisi ise Mikroskopik polianjit (MPA)’tir. Bunlardan ayrı olarak eozinofilik granülomatozis (eski adı Churg Strauss Sendromu) da bu grup hastalıklara dahil edilmiştir. ANCA ilişkili vaskülitler sıklıkla böbrek ve akciğer tutulumu yaparlar. GPA hastalarının %38-70’inde, MPA hastalarının ise %80-100’ünde glomerülofrit izlenirken, akciğer tutulumu sırayla yaklaşık %60-85 ile %25-55’tir. Hastalığın şiddetli formlarında öncelikli tedavi siklosporin ve glukokortikoid tedavi kombinasyonu olmakla birlikte, TPD de hastalıkta adjuvan tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. ASFA kılavuzlarında da plazmaferez kategorisi hastanın diyalize bağımlı olup olmamasına ve diffüz alveolar hemoraji durumuna göre değişmekte olup, diffüz alveolar hemoraji ve diyaliz bağımlılığı durumunda kategori I, diyaliz bağımsız hastada

kategori III olarak değişmektedir (43).

Anti-glomeruler Bazal Membran Hastalığı (Good Pasture Sendromu)

Anti-glomeruler bazal membran (anti-GBM) hastalığı nadir görülen özellikle küçük damarların etkilendiği bir vaskülitir. Etyolojisi tam aydınlatılamamış olup, hastalığın geliştiği organdaki damarlardaki bazal membrana karşı vücutta oluşan bir otoantikora sekonder ortaya çıktığı bilinmektedir. Enfeksiyon dahil birçok çevresel faktörün tetiklediği ve genetik olarak daha duyarlı olabilecek kişilerde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Anti-GBM hastalığında özellikle renal ve alveolar tutulum izlenir. Hastalar kliniğe hızlı ilerleyen bir glomerülonefrite bağlı gelişebilecek semptomlarla başvururken, %40-60 hastada glomerülonefrite alveolar hemoraji eşlik eder. Anti-GBM hastalığının tedavisinde siklosporin ve kortikosteroidler otoantikör üretimini ve inflamasyonu önlemede kullanılırken, oluşan otoantikörlerin plazmadan uzaklaştırılması için TPD yapılır (44). Plazmaferez ASFA kılavuzuna göre alveolar hemoraji durumunda kategori I olarak değerlendirilirken; diyalizsiz hastalarda kategori I, diyalize giren ve alveolar hemorajisi olmayanlarda kategori III'tür (14).

ASFA 2016 yılında nefrolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi önerileri tablo 2.5.'te belirtilmiştir (14).

Tablo 2.5. Nefrolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi (ASFA 2016)

Renal Hastalık	Kategori	Kanıt Düzeyi
Renal Transplantasyon ABO Uyumlu • Antikor İlişkili Rejeksiyon • Desentisizasyon (Canlı Donör) • Desentisizasyon (Kadavra)	I I III	1B 1B 2C
Renal Transplantasyon ABO uyumsuz • Desentisizasyon (Canlı Donör) • Antikor İlişkili Rejeksiyon	I II	1B 1B
ANCA İlişkili Vaskülitler • Diyaliz Bağımlı • Diffüz Alveolar Hemoraji • Diyaliz Bağımsız	I I III	1A 1C 2C
Anti-glomeruler Bazal Membran Hastalığı • Diyaliz Bağımlı • Diffüz Alveolar Hemoraji • Diyaliz Bağımsız	III I I	2B 1C 1B

2.9.3. Nörolojik Hastalıklar

Myastenia Gravis

Myastenia Gravis (MG), postsinaptik asetilkolin reseptörlerine karşı vücutta otoantikörlerin oluşması sonucu ortaya çıkan, hayatı tehdit edici özelliğe sahip, otoimmün bir hastalıktır. Yıllık insidansı milyonda 30 civarında olup, hastaların %30 kadarı myastenia gravis krizine girmektedir. Krize giren hastaların ise %3-8'i kaybedilmektedir (45). Tutulum yerine göre çeşitli alt tipleri bulunmakla birlikte en sık (%85) iskelet kaslarını tutmakta ve hastalar yorgunluk, kas güçsüzlüğü ile başvurmaktadır. Oluşan otoantikörler en sık IgG1 ve IgG3 tipindedir. Tedavide ise immunsupresif tedavilerle birlikte oluşan antikörlerin plazmadan çıkarılması amaçlı TPD kullanılır. TPD'nin öncelikli kullanım yeri hastalığın akut alevlenme dönemleridir. İşlem yaklaşık 4-6 kez gerçekleştirilir ve etkisi 1-5. günlerde ortaya çıkar (46). ASFA sınıflamasına göre Kategori I olarak sınıflandırılır (14).

Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre Sendromu (GBS) akut başlayan ve progresif seyreden güçsüzlükle karşımıza çıkan otoimmün bir poliradikülopatidir. İnsidansı yılda 0.6-2.4/100.000 olup erkeklerde görülme oranı kadınlardan 1.5 kat fazladır. Etyolojisi net olmamakla birlikte bir enfeksiyona bağlı anti-gangliosid antikor üretiminin arttığı ve hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Başlıca suçlanan etkenler; Campylobacter jejuni, Haemophilus influenzae ve Mycoplasma pneumonia'dır. Hastaların %70'inde geçirilmiş bir enfeksiyondan 1-3 hafta sonra akut semptomlar izlenmektedir. Hastaların kliniğinde fasiyal, bulber ve solunum fonksiyonlarının etkilendiği nöromusküler paralizi izlenir. Genelde hasta ekstremitelerde uyuşma şikayeti ile başvururken birkaç gün içerisinde progrese olup paraliziye dönüşür. Sıklıkla alt ekstremiteler etkilenir. Mortalite %1-18 civarındadır (47). Tanıda klinik önemli olup lomber ponksiyonla birlikte kaslardaki elektriksel aktivitenin değerlendirilmesi de hem tanı için hem de GBS alt tiplerinin ayırımında kullanılmaktadır. Tedavide ise IVIG ve plazmaferez önemli yere sahiptir (48). IVIG ve TPD sinirlerde irreversibl hasar oluşmaya başlamadan önce ve mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 4 hafta içinde (tercihen 2 hafta) TPD başlanmalı ve 2 haftada 5 seans olacak şekilde planlanmalıdır. Her bir seanstaki plazma değişimi hastanın ağırlığına göre 2-3 L civarında yapılabilir (49). ASFA kılavuzuna göre TPD primer tedavi olarak kullanıldığında kategori I olarak değerlendirilirken, IVIG'ten sonra kullanılması durumunda kategori III olarak sınıflandırılmıştır (14).

Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (CIPD)

Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati periferik bir nöropati olup, T ve B hücreler aracılığıyla ortaya çıkan edinsel bir hastalıktır. Prevelansı 100.000'de 1.2-7.7 olup periferik otoimmün nöropatilerin en sık görülenidir. İmmün sistemin aktivasyonu ile periferik sinir hasarı oluşmasına bağlı ortaya çıkar. Hastalık çoğunlukla simetrik proksimal ve distal kas güçsüzlüğü, uyuşmalar ve refleks kaybı ile ortaya çıkar. Progresif olup remisyon ve relapslar izlenir. Tedavide sıklıkla kortikosteroidler, IVIG ve TPD kullanılmaktadır (50). TPD'nin amacı dolaşımdaki immün komplekslerin, sitokinlerin ve immün hücrelerin hızla vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Otoantikorların işleme rağmen sentezinin devam etmesi nedeniyle CIPD gibi kronik hastalıklarda immünsupresif bir tedavi ile kombine edilir (51).

ASFA 2016 yılında nörolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi önerileri tablo 2.6.'da belirtilmiştir (14).

Tablo 2.6. Nörolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi (ASFA 2016)

Nörolojik Hastalık	Kategori	Kanıt Düzeyi
Myastenia Gravis	I	1B
Guillain Barre Sendromu		
• Primer Tedavi	I	1A
• IVIG'ten sonra	III	2C
Kronik İnflamatuvar Demiylenizan Polinöropati	I	1B
Lambert Eaton Sendromu	II	2C

IVIG:İntravenöz immünglobulin

2.9.4. TPD'nin Kullanıldığı Diğer Hastalıklar

Akut karaciğer yetmezliği viral sebeplerle veya metabolik bozukluk ve hepatotoksik bir maddenin vücuda alımı gibi viral olmayan bir sebeple ortaya çıkabilir. Sürekli açığa çıkan endojen toksik maddelere ve inflamasyona bağlı karaciğerde hasar artarken diğer taraftan karaciğerin rejenerasyonu da inhibe olur. Karaciğeri korumak için birçok tedavi uygulanmasına rağmen mortalite %70'in üzerine çıkabilmektedir. TPD de bu tedavi uygulamaları arasında yer alır. Kandan endotoksin, safra asidi ve bilirubin gibi endojen toksinlerin çıkarılmasında, karaciğer yetmezliğine bağlı oluşan pıhtılaşma faktörlerindeki eksikliklerin kısmen yerine konularak koagülasyon bozukluklarının düzeltilmesinde etkilidir (52).

Ailesel hiperkolesterolemi otozomal kalıtımı olan bir hastalık olup, hastalar klinikte yüksek LDL düzeyleri (tedavisiz ölçülen düzey $LDL \geq 180$ mg/dL) erken yaşta ortaya çıkan koroner arter hastalığı ve tendonla ile deride görülen ksantomlarla karşımıza çıkarlar (53). Tedavide yaşam tarzı değişikliği başta olmak üzere, statin, ezetimib gibi farmakolojik ajanların da kullanıldığı geniş bir tedavi spektrumu bulunmaktadır. LDL aferezi haftada bir en az 2 hafta yapıldığında, bazal LDL ve lipoprotein düzeylerinde %50'den daha fazla düşüş izlenmektedir (54). TPD de etkili bulunmuş, fakat daha seçici bir ayırma sistemi olan LDL aferezin kullanılması ile kullanımı azalmıştır. Ekstrakorporeal çıkarma hacminin büyük olduğu durumlarda küçük çocuklarda kullanılabilir.

Reynoud hastalığı, sistemik lupus eritamatozus, amiloidoz, skleroderma, romaroid artrit, mukozis fungoides gibi birçok hastalık da ASFA sınıflamasında yer alan hastalıklardan bazılarıdır (14).

Günümüzde TPD birçok hastalıkta ya esas tedavi yöntemi olarak ya da esas tedavinin tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır ve tablo 2.7.'de gösterilen birçok hastalığın da bu listeye dahil edilmesi ön görülmektedir (55).

Tablo 2.7. Çalışmalara göre 2019'da kabul edilmesi ön görülen hastalıklar

○ Otoimmün Myofasiit
○ Alzheimer Hastalığı
○ Anti-sentetaz Sendromu
○ Fulminan Meningokoksesemi
○ Methemoglobulinemi
○ Kompozit Doku Nakli
○ Mekanik Eritrosit Hemolizi
○ Nekrotizan Myopati
○ Preeklampsi
○ Pankreas Nakli
○ Rekürren Gebelik Kaybı
○ Allorefrakter Trombosit Transfüzyonu

2.10. Terapötik Plazma Değişiminin Yan Etkileri

Terapötik plazma değişimi işleminin yapıldığı sırada veya işlemten bir süre sonra bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve nefes darlığı, hipokalsemiye bağlı parestezi, koagülasyon bozuklukları, enfeksiyonlar, anafilaksiye kadar giden alerjik reaksiyonlar ve hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları başta olmak üzere çok sayıda komplikasyon bunlar arasında sayılabilir (30).

2.10.1. Hipokalsemi

TPD işlemi sırasında hastadan alınan kan, ekstrakorporeal alana çıkarıldığı için pıhtılaşma gerçekleşmekte ve işlem sürdürülememektedir. Kanın pıhtılaşmasını engellemek ve işleme sağlıklı bir şekilde devam edebilmek için en sık kullanılan antikoagüasyon yöntemi sitrat bazlı gerçekleştirilen yöntemdir. Sitrat güvenlik, maliyet

açısından ve sistemik klirensinin daha hızlı oluşu ile heparinden üstündür. Sitrata dolaşımdaki Ca^{+2} ve Mg^{+2} gibi +2 değerlikli katyonların şelasyonunu sağlar. Koaglasyon kaskadında yer alan Ca elementinin şelasyonu ile antikoagülasyon sağlanmış olur. Sağlıklı bir insanda dışarıdan alınan sitrat karaciğer, böbrek ve kasta metabolize edilmektedir. İnfüzyonla alınan sitratın ise %18-20 si vücutta metabolize edilmeden direk böbreklerle atılırken, karaciğerde metabolize edilen sitratın yarı ömrü 36 ± 18 dk'dır. İşlemlerde sodyum sitrat, sitrik asit ve dekstroza içerikli ACD-A (%3 sitrat) ve ACD-B (%2 sitrat) sitrat içerikleri birbirinden farklı sıvılar kullanılır. Hastaya işlem sonrası geri döndürülen kanın içeriğinde sitrat bulunması nedeniyle en sık görülen yan etkilerden biri hipokalsemidir. Hipokalsemiye bağlı gelişebilecek semptomların ortaya çıkışını sitratın infüzyon hızı, sitratın karaciğerde metabolize edilme durumu ve iCa^{+2} düşme oranı etkiler. Gelişen hipokalsemiye bağlı çıkacak semptom her hastada farklı olmaktadır (22). Hipokalsemiye bağlı gelişebilecek başlıca semptomlar; ağız çevresinde ve akral bölgelerde uyuşma, baş dönmesi, titreme ve kasılma, ağızda metalik tat, göğüs ağrısı veya göğüste sıkışma hissi, karında kramp tarzı ağrı, bulantı ve/veya kusma, tetani ve kardiyak aritmilerdir (56). İşlem sırasında hastaya oral veya iv Ca glukonat verilmesinin hipokalsemi semptomlarını azalttığı gözlenmiş olup, modern aferez cihazları hastanın işleme alınan tam kan miktarıyla orantılı kalsiyum infüzyonu yapılmasına olanak sağlamaktadır. Yine de hastada işlemde daha hızlı bir akış hızı gerektiğinde sitrat toksisitesi riski artmakta ve hafıf hipokalsemi semptomları hastalarda izlenebilmektedir (57).

2.10.2. Hipotansiyon

Hipotansiyon plazmaferez işlemleri sırasında sık görülen komplikasyonlardan biridir. Hipotansiyonun ortaya çıkışına neden olarak vazovagal refleksler, onkotik basıncı düşük replasman sıvılarının kullanılması, hastaya sıvı replasmanı yapılırken geç kalınması veya eksik sıvı replasmanı yapılması, kardiyak aritmi veya anafilaksiye sekonder hipotansiyon gelişmesi gibi durumlar sıralanabilir (58). Maliyeti azaltmak için plazma değişimi sırasında replasmanda albminle birlikte salın kullanılmasına sekonder onkotik basınç düşeceğinden hastada hipotansiyon gelişmektedir (59). Diğer bir mekanizmada ise hastada plazma değişimi sırasında ortaya çıkabilecek bir hipovolemi sonrası kan basıncı düşer ve hipotansiyon nedeniyle fizyolojik olarak sempatik sinir aktivasyonu gelişerek kalp hızının artması, vazokonstrüksiyon gibi mekanizmaları devreye koyar ve hipotansiyonu kompanse eder. Hipotansiyon durumunda hastaya sıvı

infüzyonu yapılır ve işleme bir süre ara verilir. Hipotansiyon yalnızca hipovolemiden kaynaklanıyorsa sıvı replasmanı ile hipotansiyon ve taşikardinin düzelmesi beklenir. Fakat vazovagal reaksiyon nedeniyle gelişmişse sıvı replasmanı yeterli olmaz. Ek olarak hastanın Trendelenburg pozisyonuna alınması, boyun ve alın bölgesine soğuk kompres uygulanması gibi tedavi yöntemleri denenebilir (60). Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerini kullanan hastalarda ve özellikle işlem sırasında albümin kullanılan hastalarda TPD sırasında hipotansiyon izlenebilmektedir. Hipotansiyon bu hastalarda ACE inhibitörlerinin kinin artışına sebep olmasına bağlanmış olup, plazma değişim işlemi planlanan hastalarda ACE inhibitörleri 24 saat öncesinde kesilmelidir (61).

2.10.3. Allerjik Reaksiyonlar

TPD işlemi sırasında ürtikerden başlayıp anaflaksiye kadar gidebilecek ciddi allerjik reaksiyonlar izlenebilir. Albumine oranla TDP ile yapılan değişim işlemlerinde bu reaksiyonların görülme sıklığı daha fazla olup, duyarlı hastalarda antihistaminik ve steroidlerle premedikasyon yapılarak tedavinin gerçekleştirilmesi uygun olacaktır (62). Anaflaksi farklı tablolarla karşımıza gelebilir. Ürtiker, ateş ve titreme dışında pulmoner ve kardiyovasküler sistem üzerine etkiler de olabilir. Kardiyak sistem üzerine etkileri sonucu çarpıntı, baş dönmesi, aritmi ve hipotansiyon olabilirken, solunum sisteminde larinks ödemi ile mortal seyredebilecek solunum sıkıntısı görülebilir (63). Periorbital ödem, kemozis gibi atipik allerjik reaksiyonlar ise işlemde kullanılan setlerin etilen oksit ile sterilize edilmesi ile ilgilidir. Setlerdeki boru sistemine çift kaplama yapılması reaksiyon oranını düşürebilir (64).

2.10.4. Kanama ve Tromboz

TPD işlemi sırasında hastanın kanından uzaklaştırılan plazma içerisinde pıhtılaşma faktörleri ve kandaki antikoagülan maddeler de yer almaktadır. İşlemde kandan plazma ayrılırken replasman amaçlı taze donmuş plazma (TDP) ve albümin kullanılabilir. Replasmanda albümin kullanıldığında ayrılan pıhtılaşma faktörleri ve antikoagülanlar yerine konulamadığı için hastada kanamaya ve tromboza eğilim meydana gelebilmektedir (65). Özellikle faktör II, V, VII, VIII, IX ve X düzeyi ile birlikte fibrinojen ve antitrombin düzeyleri albümin ile yapılan işlemlerde düşebilir. Hastanın karaciğeri normal ise koagülasyon faktörleri ortalama 1-2 günde normal seviyesine ulaşır. Fibrinojen düzeyi ise 3-5 günde normale döner. Replasmanda albümin yerine TDP kullanıldığında kanama riski en aza indirilmiş olur. Bu nedenle TTP gibi kanamaya yatkınlık durumlarında özellikle TDP tercih edilmesi daha uygundur (66).

2.10.5. Kateter Komplikasyonları

Venöz kateterler TPD işlemi için periferik venöz erişimde önemli yere sahiptir. İnvaziv bir yöntem olan kateter uygulaması sonucu nadiren hematoma ve tromboz ortaya çıkabilir. Kateterin yerleştirilmesi işlemi sırasında ve/veya sonrasında aritmiler, insizyon bölgesinde kanama, hava embolisi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca kateterin tamamen çıkarılması ve/veya değiştirilmesini gerektiren tromboz, kateterdeki akımın yavaş olması ve enfeksiyon durumları da kateter ile ilişkili komplikasyonlar içerisinde değerlendirilmektedir (67).

2.10.6. Enfeksiyon

Kateterle ilişkili olabilecek ve sepsise yol açabilecek morbidite ve mortaliteyi artıran bakteriyemiler ortaya çıkabilir (67). Özellikle kateterin yerleştirildiği bölge enfeksiyon riski açısından önem arz etmektedir. Sıklıkla kullanılan femoral kateterler, subklavyen ve juguler kateterlerle karşılaştırıldığında enfeksiyon riskini artırmaktadır. Hastanede kalış süresi de kateter enfeksiyonu açısından bir diğer önemli risk faktörüdür (68). TPD sırasında hastanın işlemde ayrıştırılan immünglobulinleri ve komplemanları, replasmanda albumin kullanıldığında yerine konulamadığı için enfeksiyon riskini artırmaktadır (69). Viral bulaş riski 1980'li yıllardan sonra ciddi ölçüde azalmıştır. Albumin ısıya maruz bırakılarak hazırlandığı için viral bulaş açısından düşük risklidir. Viral bulaştan asıl sorumlu replasman sıvısı ise TDP'dir. Bir kez yapılan TPD işleminde ortalama 10-15 IU (3 L) taze donmuş plazma kullanılmaktadır. Ortalama bulaş riski ise HIV ve Hepatit C için 1.000.000 IU birimde 1-2 iken, Hepatit B için 200.000-500.000 IU birimde 1 olarak belirtilmektedir (70).

3. MATERYAL METOT

Bu çalışmamız İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı'na bağlı terapötik aferez merkezinde yapıldı. Çalışmaya terapötik aferez merkezimizde Mayıs 2017 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında terapötik plazma değişimi yapılan hastalar alındı. Bu süre içerisinde merkezimiz tarafından terapötik plazma değişimi yapılan hasta sayısı 441 olarak saptandı. Çalışmamızda 1957 plazmaferez işlemi yapılan toplam 441 hastanın terapötik aferez endikasyonları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya terapötik aferez merkezimiz tarafından plazma değişimi yapılan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar dahil edildi. Pediatri yaş grubu hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hasta bilgileri terapötik aferez merkezi ve hastanemizin otomasyon sistemindeki hasta kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. Bu çalışmada sadece merkezimizde yapılan TPD endikasyonları araştırıldı. Çalışmamızda TPD yapılan hastalarda plazmaferez işleminin etkinliği ve plazmafereze bağlı gelişen komplikasyonların araştırması yapılmadı.

Plazma değişimi için tüm hastalara santral kateter takıldı. İşlem istemi yapıldıktan sonra hastanın kilosuna göre 1-1.5 volüm plazma hacmi hesaplanarak plazma değişimi gerçekleştirildi. Plazma değişimi işlemi 2 farklı cihaz kullanılarak gerçekleştirildi. Optia ve Comtec isimli santrifüj yöntemiyle çalışan aferez cihazları kullanıldı.

Bu çalışma için 2019/415 nolu etik kurul numarası ile İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

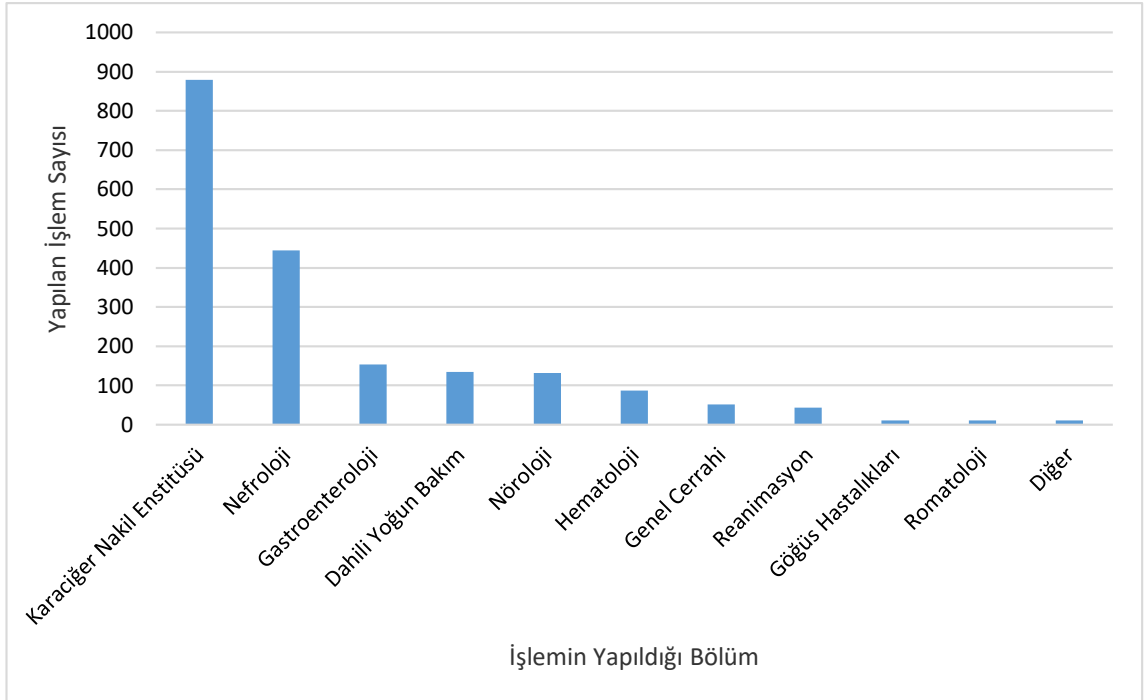
Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows Version 22.0 yazılımı ile yapıldı. Nitel ve nicel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiksel ölçütler kullanıldı. Nitel değişken verileri sayı (n) ve yüzde (%) ile, nicel değişken verileri ise aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ile sunuldu.

4. BULGULAR

Terapötik aferez merkezimiz tarafından yaklaşık 2 yıllık bir süre içerisinde yapılan plazma değişimi işlemleri retrospektif değerlendirildi. Çalışmaya toplam 441 hasta dahil edildi. Hastaların 232'si (%52.6) erkek ve 209'u (%47.4) ise kadın hastaydı. Hastaların yaş ortalaması 46.6 ± 16.3 idi (18-86 yaş). Kadınların yaş ortalaması 44.9 ± 16.6 iken, erkeklerin yaş ortalaması 48.2 ± 16 olarak bulundu.

Terapötik aferez işlemlerin yapıldığı klinikler/bölmeler Şekil 4.1'de gösterildiği gibi sırası ile 879 (%45) işlem karaciğer nakil enstitüsünde, 444 (%22.7) işlem nefroloji bölümünde, 153 (%7.8) işlem gastroenteroloji bölümünde, 134 (%6.8) işlem dahili yoğun bakımda, 132 (6.7) işlem nöroloji bölümünde, 87 (%4.4) işlem hematolojide, 52 (%2.7) işlem genel cerrahi servis ve yoğun bakımında, 43 (%2.2) işlem reanimasyon yoğun bakımında, 11 (%0.6) işlem göğüs hastalıklarında, 11 (%0.6) işlem romatoloji bölümünde, 5 (%0.3) işlem enfeksiyon hastalıkları bölümünde, 3 (%0.2) işlem medikal onkoloji servisinde, 1 (%0.1) işlem genel dahiliye servisinde, 1 (%0.1) işlem ortopedi servisinde ve 1 (%0.1) işlem beyin cerrahi yoğun bakımı bölümündeki hastalara yapıldığı tespit edildi.

Şekil 4.1. Terapötik aferez işlemlerin yapıldığı bölmeler/klinikler ve işlem sayıları



Değerlendirmeye alınan ve plazma değişimi işlemi uygulanan 441 hasta tanılarına göre sınıflandırıldığında tablo 4.1’de görüldüğü gibi; 228 (%51.7) hastaya viral hepatit, toksik hepatit gibi değişik birçok etiyolojiye bağlı gelişen akut veya akut alevlenme ile giden kronik karaciğer yetmezliği, 29 (%6.5) hastaya 9’u Wegener granülomatozu olmak üzere ANCA pozitif vaskülit, 27 (%6.1) hastaya karaciğer transplantasyonu sonrası gelişen rejeksiyon, 22 (%5) hastaya renal transplantasyon sonrası rejeksiyon, 18 (%4.1) hastaya atipik HÜS (atipik hemolitik üremik sendrom), 16 (%3.6) hastaya HELLP sendromu (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet), 14 (%3.2) hastaya multiple skleroz, 10 (%2.3) hastaya TTP (Trombotik trombositopenik purpura), 10 (%2.3) hastaya MM (multiple myelom), 9 (%2.1) hastaya Guillain Barre Sendromu, 8 (%1.8) hastaya SLE (Sistemik lupus eritematozus), 7 (%1.6) hastaya GVHD (Graft versus host disease), 6 (%1.4) hastaya Myastenia Gravis, 4 (%0.9) hastaya transvers myelit, 4 (%0.9) hastaya DIC (dissemine intravasküler koagülasyon), 4 (%0.9) hastaya yılan sokması, 4 (%0.9) hastaya renal transplantasyon öncesi desantisizasyon, 3 (%0.7) hastaya Good Pasture Sendromu, 2 (%0.5) hastaya akut polinöropati, 2 (%0.5) hastaya RPGN (Rapidly progressive glomerulonephritis), 2 (%0.5) hastaya ABY (akut böbrek yetmezliği), 2 (%0.5) hastaya immün trombositopeni, 1 (%0.2) hastaya HSP (Henoch Schönlein Purpurası), 1 (%0.2) hastaya optik perinörit, 1 (%0.2) hastaya otoimmün ensefalit, 1 (%0.2) hastaya inklüzyon cisimcikli miyozit, 1 (%0.2) hastaya çoklu organ yetmezliği, 1 (%0.2) hastaya MPGN (membranoproliferatif glomerulonefrit), 1 (%0.2) hastaya barsak nakli, 1 (%0.2) hastaya organofosfat zehirlenmesi, 1 (%0.2) hastaya hemofagositik sendrom ve 1 (%0.2) hastaya Waldenström Makroglobulinemisi tanısıyla plazma değişim işlemi yapıldığı tespit edildi.

Tablo 4.1. Plazma değişimi yapılan hastaların tanı dağılımı

Hastanın Tanısı	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Karaciğer yetmezliği	228	51.7
ANCA ilişkili vaskülitler	29	6.5
Karaciğer transplantasyonu sonrası rejeksiyon	27	6.1
Renal transplantasyon sonrası rejeksiyon	22	5
Atipik Hemolitik Üremik Sendrom	18	4.1
HELLP	16	3.6
Multiple Skleroz	14	3.2
Trombotik Trombositopenik Purpura	10	2.3
Multiple Myelom	10	2.3
Guillain Barre Sendromu	9	2.1
Sistemik lupus eritematozus	8	1.8
GVHD	7	1.6
Myastenia Gravis	6	1.4
Transvers Myelit	4	0.9
Disemine İntravasküler Koagölasyon	4	0.9
Yılan Sokması	4	0.9
Renal transplantasyon öncesi desentisizasyon	4	0.9
Good Pasture Sendromu	3	0.7
Akut Polinöropati	2	0.5
RPGN	2	0.5
Akut Böbrek Yetmezliği	2	0.5
Trombositopeni	2	0.5
Henoch Schönlein Purpurası	1	0.2
Optik Perinörit	1	0.2
Otoimmün Ensefalit	1	0.2
İnklüzyon cisimcikli myozit	1	0.2
Çoklu Organ Yetmezliği	1	0.2
Membranoproliferatif glomerülonefrit	1	0.2
Barsak nakli	1	0.2
Organofosfat Zehirlenmesi	1	0.2
Hemofagositik Sendrom	1	0.2
Waldenström Makroglobulinemisi	1	0.2
TOPLAM	441	100

RPGN: Rapidly progressive glomerulonephritis, GVHD: Graft Versus Host Disease, HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

Çalışmaya alınan hastaların plazma değişimi işlemlerinin büyük çoğunluğunda replasman sıvısı olarak TDP kullanıldığı saptandı. Tablo 4.2'de de görüldüğü gibi yapılan 1957 plazma değişim işleminin 1940'ında (%99.1) TDP kullanılırken, yalnızca 17'sinde (%0.9) replasman sıvısı olarak albumin kullanıldığı saptandı.

Tablo 4.2. Replasman sıvısı ile işlem sayısı arasındaki ilişki

Replasmanda Kullanılan Sıvı	Uygulanan işlem Sayısı (n)	Yüzde (%)
TDP	1940	99.1
Albumin	17	0.9
Diğer	0	0
Toplam	1957	100

TDP: Taze donmuş plazma

Çalışmaya dahil edilen her bir hasta için en az 1 seans plazma değişimi yapılırken, en fazla 109 seans işlem uygulandığı saptandı. Ortalama seans sayısı 4.4 seans olarak bulundu (1-109).

5. TARTIŞMA

Terapötik plazma değişimi, hasta plazmasındaki patolojik maddeleri (otoantikörler, alloantikörler, immün kompleksler, lipoproteinler, kriyoglobulinler vb.) hasta plazması ile birlikte vücuttan uzaklaştırılarak yerine replasman sıvısı (allojenik donör plazma, kolloid, kristalloid) konulma işlemidir. Vücuttan uzaklaştırılacak olan madde; (I) hemofiltrasyon/hemodiyaliz gibi tedavi teknikleriyle vücuttan yeterince uzaklaştırılamayacak kadar büyük (15.000 D'dan büyük moleküler ağırlık), (II) endojen klirensi aşan uzun yarı ömre sahip, (III) akut toksik ve/veya konvansiyonel tedavilere dirençli olması, bu koşullarından en az birinin mevcut olması durumunda TPD rasyonel bir tedavi seçeneğidir (2). Terapötik plazma değişimi, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen birçok hastalıkta ya hastalığın primer tedavisi (esas tedavi) ya da hastalığın esas tedavisinde tamamlayıcı tedavi (yardımcı tedavi) yöntemi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde TPD başta hematolojik, nörolojik ve nefrolojik hastalıklar olmak üzere farklı birçok klinikte (toksikoloji, endokrinoloji vb.) değişik hastalıklara/nedenlere bağlı olarak giderek artan endikasyonlarda kullanılmaktadır.

TPD işlemi yapılan hastaların endikasyonları ve bu endikasyonların sıklıkları hem merkezden merkeze hem de yıllar içerisinde farklı etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bu durum (I) merkezlerin TPD işlem kapasitesi, (II) TPD'nin yerini alabilecek yeni tedavilerin geliştirilmesi ve (III) merkezlerde belirli hasta gruplarının yoğunlaşması (merkezimizde karaciğer nakillerinde olduğu gibi) gibi farklı nedenlerle ilişkili olabilir. Literatürde TPD endikasyonlarını araştıran/inceleyen hem ülkemizden hem de yurt dışından bildirilen farklı hasta gruplarında yapılan ve değişik sayıda hastayı içeren çalışmalar bulunmaktadır. Bildirilen bu çalışmaların önemli bir kısmında hastaların tanılarının TPD yapılan hasta popülasyonu içerisinde merkezler arasında değişkenlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Ülkemizden 96 hastada (720 işlem) terapötik aferez sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hematolojik hastalıklar en sık TPD endikasyonu olarak raporlandı (71). Ersan S ve Ersan G bu çalışmada, en sık TPD endikasyonu oluşturan hematolojik hastalığın trombotik trombositopenik purpura (TTP) olduğunu bildirdiler. Ankara Üniversitesi'nde 1998-2001 yılları arasında 158 hastaya yapılan toplam 658 TPD işleminin analiz edildiği bir çalışmanın sonuçları 2004 yılında bildirildi (72). Arslan ve arkadaşlarının yayınladıkları bu çalışmada 158 hastanın 55'ine (%34) myastenia gravis ve 13'üne

(%8.5) ise TTP hastalığı nedeniyle plazma değişimi yapıldığını raporladılar. Yine aynı merkez tarafından yakın zamanda bildirilen ve 18 yaş ve (48.17 ± 17.23) yıl üzeri toplam 1160 erişkin hastada yapılan ve 5077 TPD işleminin analiz edildiği çok daha geniş bir çalışmada ise sepsis/erişkin akut solunum sıkıntısı sendromu ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu en sık TPD endikasyonu olarak raporlandı (73). Retrospektif olarak 2000-2012 yılları arasında yapılan TPD işlemlerinin analiz edildiği bu çalışmada plazmaferez işlemlerinin 981'inin (%20.8) geriatrik grupta, 3728'inin (%79.2) ise non-geriatrik grupta yapıldığı bildirildi. Ataca ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı bu çalışmada geriatrik grupta yapılan toplam 981 TPD işleminin 67'si (%6.8) non-geriatrik gruba yapılan toplam 3728 TPD işleminin 443'ünün (%11.9) hematolojik hastalıklar nedeni ile yapıldığını raporladılar. Bildirilen bu çalışmada TTP birinci sırada, multiple myelom ise ikinci sırada en fazla TPD işlemi yapılan hematolojik hastalıklar olarak raporlandı.

Merkezimizin de içerisinde olduğu ülkemizdeki toplam 28 terapötik aferez merkezinin verileri "Türkiye terapötik plazma değişim deneyimi" olarak çok yakın zamanda yayınlanarak literatüre kazandırıldı (74). Bu çalışmada 2007-2017 yılları arasında 3203 hastaya yapılan toplam 24912 TPD işlemi retrospektif olarak değerlendirildi. ASFA'ya göre hastaların çoğunun kategori I ve kategori II'de olduğu bu çalışmada, en yaygın beş TPD endikasyonunu TTP, ABO uyumsuz böbrek transplantasyonu, monoklonal gamopatilerde hiperviskozite, myastenia gravis ve akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati/Guillain Barre sendromunun oluşturduğu bildirildi. Ayrıca bu çalışmada hastalıklara göre TPD endikasyonlarının %36.7'sini nörolojik hastalıkların, %31.04'ünü hematolojik hastalıkların, %25.8'ini renal hastalıkların ve %6.46'sını ise romatolojik hastalıkların oluşturduğu raporlandı.

Geriatrik hasta popülasyonunun da dahil edildiği Ataca ve arkadaşlarının yukarıda bildirilen çalışması hariç tutulacak olursa, ülkemizden bildirilen TPD endikasyonlarında sıklıkla nörolojik veya hematolojik hastalıkların ilk sırayı aldığı görülmektedir. Çalışmamızda ülkemizden bildirilen yukarıdaki çalışmaların aksine en sık TPD endikasyonlarını karaciğer hastalıklarının (karaciğer yetmezliği, karaciğer tranplantasyonu sonrası rejeksiyon) oluşturduğunu saptadık. Çalışmamızda TPD endikasyonları içerisinde hematolojik hastalıkların oranını %15.6 (69 hasta), nörolojik hastalıkların oranını %8.6 (38 hasta) ve renal hastalıkları oranını ise %7.3 (32 hasta)

olarak tespit ettik. Bunlara karşın Songül Samancı ve arkadaşları çeşitli hasta gruplarında 7 yıllık tek merkez TPD deneyimlerini yayınladıkları retrospektif araştırmalarında, renal hastalıkları en sık TPD endikasyonu olarak raporladılar. Toplam 110 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada hastaların 26'sına renal transplantasyon, 18'ine ANCA ilişkili vaskülit, 17'sine RPGN, 11'ine hemolitik üremik sendrom ve 9'una ise TTP nedeni ile TPD işleminin yapıldığı bildirildi (75).

Literatürde bildirilen TPD işlem sayısı yüksek çalışmalardan biri toplam 509 hastada 4857 TPD seansının analiz edildiği çalışmadır (76). Yaklaşık 20 yıllık bir süreyi kapsayan bu çalışmada, TPD endikasyonları ve plazmaferez işlemine bağlı komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bildirilen bu çalışmada TPD endikasyonlarının %62.8'ini (320 hasta) nörolojik hastalıkların oluşturduğu raporlandı. Basic-Jukic ve arkadaşlarının yayınladıkları bu çalışmada, myastenia gravis tanısı olan 247 hasta (%48.5) terapötik plazmaferez endikasyonlarının yarıya yakını oluştururken bizim çalışmamızda sadece 6 hastaya (%1.5) myastenia gravis nedeni ile terapötik plazmaferez yapıldığını tespit ettik. Basic-Jukic ve arkadaşları bu çalışmada 509 hastanın 62'sine (%12.2) hematolojik hastalıklar nedeni ile (en sık 23 hasta ile ABO uyumsuz kemik iliği nakli) TPD yapıldığını bildirdiler. Bildirilen başka bir çalışmada ise Cid ve arkadaşları 11 yıllık tek merkez deneyimlerinde renal hastalıkların ve hematolojik hastalıkların TPD endikasyonlarında ilk iki sırayı aldıklarını bildirdiler (77). Toplam 317 hastada 2730 TPD işleminin retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların %59'una (186 hasta) renal ve %17'sine (53 hasta) hematolojik hastalıklar nedeni ile TPD işlemi yapıldığını raporladılar. Çalışmamızda renal hastalıklara bağlı TPD oranlarımız Tablo 4.1.'de belirtildiği gibi çok daha düşük oranlarda tespit ettik.

TPD endikasyonlarının araştırıldığı çalışmaların önemli bir kısmı retrospektif olarak yapılan çalışmalardır. Prospektif TPD endikasyonlarını araştıran çalışmalar oldukça azdır ve bu çalışmalardan biri Shemin ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (5). Toplam 174 hastanın tek merkez tarafından 66 aydan fazla bir süre takip edildiği bu çalışmada TPD endikasyonlarının ilk 5 sırasında 37 hasta (%21.3) ile Myastenia Gravis, 36 hasta (%20.7) ile TTP, 30 hasta (%17.2) ile Guillain Barre Sendromu, 25 hasta (%14.4) ile rekürren FSGS ve 10 hasta (%5.7) ile Multiple Myelom'un yer aldığı bildirilmiştir.

Literatürde bildirilen çalışmalarda ve ASFA'da akut karaciğer yetmezliklerinde TPD işlemi yapılması önerilmektedir (78-79). Yaklaşık 2 yıllık sonuçlarımızı analiz ettiğimiz bu çalışmamızda, çalışmaya aldığımız hastalarımızın %57.8'inde (441 hastanın 255'i) TPD endikasyonlarını karaciğer hastalıklarının (karaciğer yetmezliği ve karaciğer tranplantasyonu sonrası rejeksiyon) oluşturduğunu saptadık. Çalışmamızda TPD endikasyonları içerisinde karaciğer hastalıklarının oranını hem ülkemizden hem de yurt dışından bildirilen çalışmalara göre yüksek olarak tespit ettik. Bunun başlıca nedeni, Turgut Özal Tıp Merkezi bünyesinde bulunan karaciğer nakil enstitüsünde yıllık çok sayıda karaciğer naklinin yapılıyor olmasıdır. Bu amaçla gerek Malatya ve çevresinden gerekse ülkemizin değişik birçok ilinden karaciğer nakli amacı ile merkezimize önemli sayıda karaciğer hastası müracaat etmektedir. Bu durumun TPD endikasyonları içerisinde karaciğer hastalıklarının ilk sırayı almasının başlıca nedeni olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda TPD endikasyonlarında karaciğer hastalıklarını sırası ile 69 hasta ile (%15.6) hematolojik, 38 hasta (%8.6) ile nörolojik, 32 hasta ile (%7.3) renal ve 47 hasta ile (%10.7) de tablo 4.1.'de belirtilen diğer hastalıklar takip etmektedir.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi bu çalışmamızda karaciğer hastalıklarını en sık TPD endikasyonu olarak saptadık. Bununla birlikte retrospektif olarak değerlendirdiğimiz 441 hastanın 186'sında (%42.2) ise karaciğer dışı hastalıklar nedeni ile TPD işleminin yapıldığını tespit ettik. Bu 186 hastanın 69'una (%37.1) hematolojik, 38'ine (%20.4) nörolojik ve 32'sine (%17.2) renal ve 47'sine (%25.3) ise tablo 4.1.'de belirtilen diğer hastalıklar nedeni ile TPD yapıldığını saptadık. Karaciğer hastalıkları hariç tutularak merkezimizin TPD endikasyonlarının değerlendirilmesi sonucunda ise, TPD endikasyon tanılarımızın ve bu tanıların TPD yaptığımız hasta popülasyonu içerisindeki oranlarının hem ülkemizden hem de yurtdışından bildirilen çalışmaların çoğu ile uyumlu olduğu tespit ettik.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Merkezimizde son iki yıl içerisinde yapılan TPD işlemlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesinde karaciğer hastalıklarını en sık TPD endikasyonu olarak tespit ettik. Bunun başlıca nedeni hastanemiz bünyesinde bulunan Karaciğer Nakli Enstitümüzde yıllık olarak çok sayıda karaciğer naklinin yapılıyor olmasıdır. Bununla birlikte karaciğer hastalıkları hariç tutarak yapılan TPD endikasyonlarının değerlendirilmesinde ise, TPD işlemi yapılan hasta endikasyonları ve bu endikasyonların sıklıkları hem ülkemizden hem de yurtdışından bildirilen çalışma sonuçlarının çoğu ile uyumlu olduğunu tespit ettik.



KAYNAKLAR

1. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: Indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:181-90.
2. Doğu MH, Kabukcu Hacıoğlu S. Alternative Treatment Option Therapeutic Apheresis Diagnosis and Clinical Approach 5 Year Experience. *Acta Oncol Turc*. 2018;50:218-23.
3. Korkmaz S, Solmaz Medeni S, Demirkan F, Kalayoglu Besisik S, Altay Dadin S, Akgun Cagliyan G, Kabukcu Hacıoğlu S, Sari I, Gören Şahin D, Arat M, Dağdas S, Ozet G, Kutlu N, Karaagac Akyol T, Ozcebe OI, Üsküdar Teke H, Kiper Ünal D, Güner N, Altuntaş F. The Turkish experience with therapeutic plasma exchange: A national survey. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58:287-92.
4. Polat M, Ceylan BG, Alanoglu G, Eroglu F, Sipahi T. Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Yogun Bakım Ünitesi plazmaferez uygulamaları. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*. 2009;16:1-5.
5. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher*. 2007;22:270-6.
6. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D, Sutton DM, for the Canadian Apheresis Group. Therapeutic Plasma Exchange: An Update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med*. 1999;131:453.
7. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2012;2012:7-12.
8. Freireich EJ, Judson G, Levin RH. Separation and collection of leukocytes. *Cancer Res*. 1965;25:1516-20.
9. Ersan G, Liv F, Serin Senger S, Kose S. Therapeutic Apheresis: A single center experience. *J Tepecik Educ Res Hosp*. 2011;21:105-8.

10. Yokus O, Gedik H. Adsorptif Sitaferaz: Güncel Endikasyonlar ve Yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Hematol*. 2015;8:42-6.
11. Fernández-Zarzoso M, Gómez-Seguí I, de la Rubia J. Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58:247-53.
12. Clark WF, Huang SS. Introduction to therapeutic plasma exchange. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58:228-9.
13. Stegmayr BG, Ivanovich P, Korach JM, Rock G, Norda R, Ramlow W. World apheresis association-world apheresis registry. *Transfus Apher Sci*. 2005;32:205-7.
14. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis. *The Seventh Special Issue*. 2016;338:149-338.
15. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: Indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9:181-90.
16. Malchesky PS. Membrane processes for Plasma Separation and Plasma Fractionation: Guiding Principles for Clinical Use. *Ther Apher*. 2001;5:270-82.
17. Yeh JH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in myasthenia gravis - analysis of clinical efficacy and prognostic parameters. *Acta Neurol Scand*. 2009;100:305-9.
18. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K, Amemiya H, Sugino N, Abe M, Ono T, Kawai S, Yamane T. Double Filtration Plasmapheresis. *Ther Apher*. 2000;4:29-33.
19. Kalayoglu Beşışık S. Hematoloji pratiğinde intravenöz kateter kullanım alanları ve stratejiler. *Türk Hematol Derneği- Hematol Klin Uygulamalı Kateterizasyon*

Kursu. 2006:7-13.

20. Guptill JT, Oakley D, Kuchibhatla M, Guidon AC, Hobson-Webb LD, Massey JM, Sanders DB, Juel VC. A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia. *Muscle and Nerve*. 2013;47:170-6.
21. Bağcı M, Yeter H, Fırıncıoğlu A, Erkalp K, Alagöl A. Central Venous Catheterization Complication: Delayed Diagnosis of Venous Perforation and Hemothorax. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg*. 2015;13:129-34.
22. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apher*. 2012;27:117-25.
23. Burgstaler EA, Winters JL. Apheresis: principles and technology of hemapheresis. In: Simon TL, McCullough J, Snyder EL, Solheim BG, Strauss RG. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. 5thed. Chichester, WestSussex: John Wiley & Sons, 2016:371-87.
24. Tolunay İ, Yıldızdaş RD, Ekinçi F. Çocuk Yoğun Bakım Ünitimizde Terapötik Plazmaferez Uygulanan Nörolojik Hastalarımızın Değerlendirilmesi : 10 Yıllık Deneyim.CAYD. 2015;2:111-4.
25. Brecher ME, Owen HG, Bandarenko N. Alternatives to albumin: Starch replacement for plasma exchange. *J Clin Apher*. 1997;12:146-53.
26. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25:240-9.
27. McLeod BC, Price TH, Weinstein RA, Robert A. *Apheresis : principles and practice*. 2nded. Bethesda Md.: AABB Press, 2003:295-320.
28. Tan HK, Hart G. Plasma filtration. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:615-24.
29. Szpirt W, Schwartz J. Con: High-volume plasma exchange application in nephrology and beyond. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1461-3.
30. Oral M, Yılmaz AA. Plazmaferez. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg*. 2008;6:19-24.

31. Volkin R, Starz T, Winkelstein A, Shadduck R, Lewis J, Hasiba U, Spero JA. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentrations with plasma exchange. *Transfusion*. 1982;22:54-8.
32. De Back DZ, Neyrinck MM, Vrieling H. Therapeutic plasma apheresis: Expertise and indications. *Transfus Apher Sci*. 2019;58:254-7.
33. Winters JL. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2017;2017:632-8.
34. Kadıköylü G, Soysal N, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z. Hematolojik Hastalıklarda Terapötik Plazma Değişimi. *Nobel Med*. 2008;4:12-8.
35. Kavanagh D, Goodship TH. Update on evaluating complement in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:565-71.
36. Yenerel NM. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Differential Diagnosis from TTP/HUS and Management. *Turk J Hematol*. 2014;31:216-25.
37. Fernández-Zarzoso M, Gómez-Seguí I, de la Rubia J. Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. *Transfus Apher Sci*. 2019;58:247-53.
38. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, Abudayyeh A, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Evaluation and Treatment of Myeloma Cast Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:2273-9.
39. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, Apolseth TO, Popovsky M, Stanworth SJ, Tinmouth A, Van De Watering L, Waters JH, Yazer M, Ziman A, Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2016;388:2825-36.
40. Choi SJ, Kim HS, Kim Y, Lee JW, Lim J. Efficacy of three consecutive therapeutic plasma exchanges in major ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher*. 2019;34:367-72.

41. Alamartine E, Maillard N. Therapeutic plasma exchange in nephrology. Where it applies?. *Transfus Apher Sci.* 2019;58:262-5.
42. Güner Oytun M, Günenç D, Bozkurt D. Böbrek naklinde terapötik plazmaferez kullanımı. *FNG Bilim Tıp Transplant Derg.* 2017;2:30-3.
43. Solar-Cafaggi D, Atisha-Fregoso Y, Hinojosa-Azaola A. Plasmapheresis therapy in ANCA-associated vasculitides: A single-center retrospective analysis of renal outcome and mortality. *J Clin Apher.* 2016;31:411-8.
44. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1162-72.
45. Kumar R, Birinder SP, Gupta S, Singh G, Kaur A. Therapeutic plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19:9-13.
46. Guptill JT, Soni M, Meriggioli MN. Current Treatment, Emerging Translational Therapies, and New Therapeutic Targets for Autoimmune Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics.* 2016 ;13:118-31.
47. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S, Noroozpour Z, Sham MA, Prasad N, Sunny SP, Mohammed MD, Gangadharappa R, Sudarshan RN. Guillain-Barré syndrome: Clinical profile and management. *GMS Ger Med Sci.* 2015;13:1-15.
48. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:469-82.
49. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388:717-27.
50. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2014;14:26.
51. Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical

- considerations. *Autoimmune Dis.* 2014;2014:201657.
52. Li M, Wang Z, Wang Y, Du C, Li S, Shi Z, Lu B. Part of plasmapheresis with plasma filtration adsorption combined with continuous hemodiafiltration in the treatment of severe acute liver failure. *Exp Ther Med.* 2016;12:2582–4.
 53. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, Ishibashi S, Okamura T, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, Bujo H, Miyauchi K, Yamashita S, Yokote K, Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25:751-70.
 54. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:523-9.
 55. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt Y, Wu Y, Zantek ND, Dinbar NM, Schwartz GEJ. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171-354.
 56. Weinstein R. Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2001;16:210-1.
 57. Weinstein R. Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apher.* 1996;11:204-10.
 58. Yeh J-H, Chiu H-C. Plasmapheresis-Related Hypotension. *Artif Organs.* 2000;24:705-9.
 59. Irani MS, Toushan M, Zhang L, Simpson PM, Karafin MS. Risk of hypotensive reactions is increased when using partial saline replacement for therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2019;34:524-7.
 60. Winters JL. Complications of donor apheresis. *J Clin Apher.* 2006;21:132-41.
 61. Yaprak M, Turan MN, Başçı A. Use of Plasmapheresis in Nephrology Practice.

Turk Neph Dial Transpl. 2015;24:249-55.

62. McLeod BC. Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:157-67.
63. Baldemir R, Leblebici F, Dikmen B, Yağmurdur H. Tirotoksik Gebe Hastada Preoperatif Terapötik Plazmaferéz Sırasında Gelişen Anaflaktik Reaksiyon. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg.* 2013;11:121-4.
64. Godbey EA, Schwartz J, Pham HP. Overview of Therapeutic Apheresis. *Transfus Med Hemost.* 2019;58:455–67.
65. Zantek ND, Boral LI, Li Y, Yamada C, Svensson AM, Crane JE, Simith RE, Pagano MB, Rollins-Raval MA, Schmidt AE, Wong ECC, Wu Y. Hemostasis management and therapeutic plasma exchange: Results of a practice survey. *J Clin Apher.* 2018;33:604-10.
66. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:41-9.
67. Tanhehco YC, Zantek ND, Alsammak M, Chhibber V, Li Y, Becker J, Wu DW, Foster T, Wehrli G. Vascular access practices for therapeutic apheresis: Results of a survey. *J Clin Apher.* 2019;34:571-8.
68. Schwanke AA, Danski MTR, Pontes L, Kusma SZ, Lind J. Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors. *Rev Bras Enferm.* 2018;71:1115-21.
69. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:817-27.
70. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher.* 2013;28:3-10.
71. Ersan S, Ersan GA two-year analysis of therapeutic apheresis practices in a tertiary center: are we chasing the new indications? *Hippokratia.* 2018;22:167-172.

72. Arslan O, Arat M, Tek I, Ayyildiz E, İlhan O. Therapeutic plasma exchange in a single center: İbni Sina experience. *Transfus Apher Sci.* 2004;30:181-4.
73. Ataca P, Marasuna OA, Ayyıldız E, Bay M, İlhan O. Therapeutic plasmapheresis in geriatric patients: favorable results. *Transfus Apher Sci.* 2014;51:64-7.
74. Korkmaz S, Solmaz Medeni S, Demirkan F, Kalayoglu Besisik S, Altay Dadin S, Akgun Cagliyan G, Kabukcu Hacioglu S, Sari I, Goren Sahin D, Arat M, Dagdas S, Ozet G, Kutlu N, Karaagac Akyol T, Ozcebe OI, Uskudar Teke H, Kiper Unal D, Guner N, Tombak A, Celik H, Bay I, Kiki I, Ozgur G, Erkurt MA, Ozatli D, Meletli O, Demircioglu S, Demir C, Kurtoglu E, Vural F, Tobu M, Karakus A, Ayyildiz O, Dal MS, Afacan Ozturk B, Albayrak M, Ocakci S, Bolaman Z, Sonmez M, Karakus V, Gokmen Sevindik O, Berber I, Dogu MH, Gulturk E, Ulas T, Payzin B, Kuku I, Cagiran S, Altuntas F. The Turkish experience with therapeutic plasma exchange: A national survey. *Transfus Apher Sci.* 2019;58:287-92.
75. Sengul Samanci N, Ayer M, Gursu M, Ar MC, Yel K, Ergen A, Dogan EE, Karadag S, Cebeci E, Toptas M, Kazancioglu R, Ozturk S. Patients treated with therapeutic plasma exchange: a single center experience. *Transfus Apher Sci.* 2014;51:83-9.
76. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: Experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005;9:391-5.
77. Cid J, Carbassé G, Andreu B, Baltanás A, Garcia-Carulla A, Lozano M. Efficacy and safety of plasma exchange: an 11-year single-center experience of 2730 procedures in 317 patients. *Transfus Apher Sci.* 2014;51:209-14.
78. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auzinger G, Shawcross D, Eefsen M, Bijerring PN, Clemmesen JO, Hockerstedt K, Frederiksen HJ, Hansen BA, Antoniades CG, Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64:69-78.
79. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1217-23.