

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tez çalışmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve şahsında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamda görüş ve deneyimlerini esirgemeyen Kan Merkezi personeline asistanlık eğitimim süresinde beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olup bana güven veren biricik aileme teşekkürler...

Dr. Metin ERGÜL

2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Aferez sınıflaması	4
1.3. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	4
1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	5
1.5. İşlem süresi ve sıklığı	6
1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu	10
1.7. Plazmaferez Endikasyonları	10
1.8. Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları	13
1.9. Plazmaferez Komplikasyonları	14
2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR	16
2.1. Guillain-Barre sendromu	16
2.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	19
2.3. Myastenia Gravis	20
2.4. Lambert–Eaton sendromu:	22
2.5. Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika (NMO)	22
2.6. Paraproteinemik Polinöropati (ppn)	23
2.7. İsaac sendromu	24
2.8. Stiff-Person sendromu	25
2.9. Sydenham Koresi	25

2.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTISMA	36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

Tablo-1 : Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler

Tablo 2: Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler

Tablo 4: Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

Tablo 5: Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri

Tablo 6: Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

Tablo 7. Plazmaferez komplikasyonları

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Tablo 15. Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

Tablo 16. Hastaların son durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	American Association of Blood Banks; Amerikan kan bankaları birliği
ASFA	American Society for Apheresis; Amerikan Aferez Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AChR	Asetilkolin Reseptörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
EMG	Elektromyografi
GBM	Glomerüler bazal membran
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KIDP	Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
LES	Lambert Eaton Sendromu
MG	Myastenia Gravis
MFS	Miller-Fisher Sendromu
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	Nöromyelitis Optika
PML	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
SPS	Stiff Person Sendromu
TDP	Taze donmuş plazma
TPD	Törapötik Plazma Değişimi
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
PPN	Paraproteinemik Polinöropati

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan nöroloji hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok nörolojik hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili hastalığın yanı sıra nörolojik endikasyonlarla da TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 775 seans, 115 epizot ve 105 hasta verisi değerlendirildi. Ortalama yaş 49.8 idi. Hastaların 95 tanesi Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip ediliyordu. 49 hasta ile en sık plazmaferez endikasyonu Myastenia Gravis için konulmuştu ve MG'i 21 hasta ile MS takip ediyordu.

İşlemden replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seanslarda çok az hipotansiyon geliştiği görüldü (hipotansiyon gelişen 28 seansın 2 tanesinde TDP kullanılmıştı). Diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde replasman sıvıları arasında farklılık yoktu. Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde 92.6 dk. ile Comtek marka cihazla yapılan işlemlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde işlem sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$). Nörolojik hastalıklarda TPD, deneyimli ellerde yüksek klinik yanıt oranlarının olduğu güvenli bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, nörolojik hastalıklar, komplikasyon.

ABSTRACT

As known Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) has been used successfully in neurological diseases. Also in our center for a long time TPE is done in many internal diseases as well as neurological indications. In this study, we analyzed the patients datas who enderwent plasmapheresis at DEU Medical Faculty Hospital in the central blood apheresis unit between January 2010-December 2014.

A total of 775 seances, 115 episodes and 105 patients data were evaluated .The mean age was 49,8 . 95 patients were being pursued in Neurology Service and 11 at DYBÜ . The most common indication for plasmapheresis was Myasthenia Gravis with 49 patients and was followed by 21 patients of MS.

In the process it has been observed that TDP as replacement fluids used in few hypotension were observed in this treatments . When Other complications eveluated there was no difference between the replacement fluids. TPD neurological disease that is considered to be a safe procedure in experienced hands of the high clinical response rate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferesis; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır[1]. Sitaferesis ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferesis; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir[1]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[2]. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir[3]. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1)[4]. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

1.2. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavisi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri:

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

• Tam kan

• Plazmaferez

• Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği:

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kaskak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

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

Filtrasyon Tekniği:

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

1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boslugu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluşturlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetigi ile hesaplanabilir [5]. Toplam plazma hacmi, degistirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [5][6]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [5][6]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [6].Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.

1.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [5][6]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (tablo-1) [5].

Tablo-1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler[4]

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

Genel olarak, dolasan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma değişimi, hastanın klinigi düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılması önerilmektedir. Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (tablo 2)[5][6].

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

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

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eğer biliniyorsa, plazma değişim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir[5][6]. Plazma değişimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 3'te %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan değişim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler özetlenmiştir [6].

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
[7][8][9][10][6].

Bileşen	Bazal degerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Degisken
Biluribin	45	100
Karaciger enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazmahacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazmafaktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (tablo 4).

Tablo 4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

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

Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir[11][12].

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[7][8].

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler[13][14][15][16].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α - 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[7][8].

Tablo 5. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri [17]

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albümin	42 ± 3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu

Venöz erisim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [5][18]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [6]. TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

1.7. Plazmaferez Endikasyonları

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP' de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği

değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır. Buna göre (Tanımlamalar) ;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuvar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.		I
Lupus Nefriti	I	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II	IV
Hiperkolesterolemi	II/IV	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	I	II
Akut Akciğer Yetmezliği	II	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III
	III	

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain- Barre Sendromudur (GBS). Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

1.8.Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[5][18]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[6].

Albümin:

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[19]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[6]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır[5][20].

Taze Donmuş Plazma:

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [5][6][18]. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir[6]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üsüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir[5][6][18].

1.9. Plazmaferez Komplikasyonları

Günümüzde yeni kusak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [18]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının neden olduğu toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompensasyon

mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya islenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyusma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [6]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [6]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir[5][18].

Tablo 7. Plazmaferaz komplikasyonları[18]

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

2.1. GUİLLAİN-BARRE SENDROMU(GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir[21]. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir[22]. GBS 1-2/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır[23][24][25]. Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1.2/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir[25].

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virüs, Cytomegalovirüs, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır [26]. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati ve akut motor ve duysal aksonal nöropati gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, Miller-Fisher Sendromu ve Polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 ganglioside karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir[26].Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'daki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir[27].

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, reflekslerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duysal belirtiler vardır[28]. Klasik formunda, akut başlangıçlı, distal simetrik parestezileri takip eden ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü vardır. Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 nında 4

hafta içinde klinik tablo oturur[21]. Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü ve taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom semptomlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan GBS hastalarının üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

Guillain Barre Sendromunun Klinik Varyantları:

Miller-Fisher Sendromu (MFS):

Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır [22]. İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasiyal parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve elektromiyografi normaldir. Elektroensefalografide yavaş-dalga aktivitesi gösterilebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. Miller-Fisher Sendromu gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip C. Jejuni ile ilişkili bulunmuştur. Miller-Fisher Sendromlu hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir [22].

Akut motor aksonal nöropati:

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitik hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu C.jejuni enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir [22].

Akut motor-duysal aksonal nöropati:

Feasby ve arkadaşları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, gecikmiş veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır[29]. Bu hastalardaki

elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır [29]. Bu formdaki hastalarda öncesinde C.jejuni enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir [22].

Polinöritis kranialis:

Akut başlangıçlı multipl kranial sinir paralizileri (sıklıkla bilateral VII ve daha az oranda II) ile birlikte BOS proteininde artış, motor ileti hızlarında yavaşlama ve tam düzelme ile karakterizedir. Bilateral fasial güçsüzlük, disfoni ve disfaji tipik semptomlardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs enfeksiyonlarının yüksek oranda solunum yetersizliği, kranial sinir tutulumu ve ciddi duysal kayıpla seyrettikleri gösterilmiştir [30].

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte Elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır ama BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononukleer hücre sayısı <10/mm³) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır[21]. Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir[31]. Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıktaki kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır [30].

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloku, temporal dağılım, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) ve testin bulguları hastalığın ikinci haftasında tamamlanır[32]. Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki bu ilk hafta içinde hastaların% 97 sinde bulunmaktadır[33].

TPD, genellikle 1-2 hafta boyunca her gün olarak uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır[34][35][36][37][38]. 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın randomizasyonunda, TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme grlmştir [39][37][38][40][41].

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27 den %14 e kadar azaltarak neredeyse yarı yarıya azalma sağlamıştır [24][41][42]. TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük faydası olduğu görülmüştür[43][38][42].

IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir.TPD ile karşılaştırılmak için tasarlanmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde, mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve rezidüel sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiç bir farklılık bulunmamıştır[44]. TPD ve IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir[28].

TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal pıhtılaşma, pnomoni, hipotansiyon ve sepsisidir[28]. IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir[45]. En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, kalp dışı göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır, IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilmektedir.

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KIDP)

KIDP edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalıktır. GBS ile benzer olarak KIDP'te de BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikorlar vardır[46]. Klinik olarak KIDS'te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duysal defisit gelişmektedir[47].

Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon için siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır.

TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duysal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir[48]. 1 ay içinde 10 değişim ile plasebo değişimin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TPD uygulanan grubun %80 ninde nörolojik işlevlerde önemli gelişme görülmüştür. TPD başlanmasının 3-6. Gününde tipik iyileşme kaydedilmiştir. Hastaların %66 sinda daha sonra TPD kesildikten sonra nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve genellikle her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir [49]. Poinöropati hastalarında IVIG ile

TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmakta[50]. İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan 20 hasta 6 hafta boyunca IVIG ve TPD uygulanmak için rastgele ayrılmış, TPD 3 hafta haftada 3 kez ve 3 hafta haftada 2 kez olarak uygulanmış, IVIG ise 3 hafta haftada bir kez 0,2 gr/kg, son 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve iki tedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

2.3. MYASTENİA GRAVİS (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır[46][28]. Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir[51][52]. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenir ama erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür.

MG'in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur[53]. Pratikte hemen hemen tüm hastalar asimetric dalgali ptozis ve diplopi ile başvurulur[54]. Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremite ve axiel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Ptozis ve diplopi gibi oküler şikayetler hastaların %85-90 nında vardır ve hastaların yarısında ilk başvuru esnasında bulunmaktadır [55]. MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon (myastenik kriz) gerektiren solunum zayıflığı gelişmektedir. Myastenik kriz, sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekte ve sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen oto-antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [56]. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında dolaşımda asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) mevcuttur[57][58]. AChRantikoru olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35 inde kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) 'a karşı antikorlar vardır [59]. Geri kalan hastalar seronegatif MG olarak sınıflandırılmaktadır.

MG'te genellikle klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektrofizyolojik ve farmakolojik testler ile tanı doğrulanır[51]. Serolojik teslerde AChR ve MuSK ye karşı gelişen antikora bakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimölasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG) dir. Tekrarlayan sinir stimölasyonu normalse tek lif EMG yapılır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür [51]. Ayrıca MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir[51]. Bu kısa

etkili asetilkolinesteraz inhibitörü nöromüsküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir rahatlama görülür.

MG tedavisinde timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir [46].TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır[60].

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur [61][62][63][64][65]. AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, MuSK-MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir[66][62][67].

Myastenik kriz tedavisinde 3 veya 5 gün 0,4 gr/kg/gün IVIG ile üç seans TPD'yi karşılaştıran 87 hastanın alındığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da 15 gün içinde klinik iyileşme görülmüştür [68]. Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPDuygulanan 1.606 hastayı incelemiştir[69]. IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu görülmüş, ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, $p<0,001$), daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p<0,0001$) ve daha yüksek maliyet (33.924 \$, 53.801 \$; $p<0,001$) ile sonuçlandığı görülmüştür.Miyastenik kriz hastalarında mortalite oranları TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (% 5.67, % 0.59; $p <0.01$). Myastenik krizde yüksek mortalite ilişkili değişkenler, TPD, hastanın acil servisten yatırılmış olması, komorbid hastalıkların varlığı olarak belirlenmiştir.

TPD, GBS'dakine benzer şekilde, haftada 1-2 seans ve 50 ml/kg'lık plazma hacmiyle, 5 seans olarak uygulanır [70].

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve şiddetli MG te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır[71]. IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 ile her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür.

MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkları değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75 inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır [11]. Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyondur.

2.4. LAMBERT EATON SENDROMU (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromüsküler kavşağın otoimmün patolojisidir [51]. LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş ama aynı zamanda kanserle ilişkili olmayan otoimmün bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. P / Q tipi VGCC antikorları otonom sinir sistemi nöromüsküler kavşak ve presinaptik sinir terminaline saldırarak sinsi alt ekstremitte güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur.

LES tanısı labaratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP amplitüdünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitütlü CMAPs vardır [72][73][74].

VGCC antikaorları ise neredeyse bütün kanseri olan LES hastalarda ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır [75].

Yaygın olarak yapılan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sonuçlanan sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin, IVIG ve TPD'dir [51]. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te kısa vadeli iyileşmeye neden olmaktadır[75][76].

2.5. MULTİPL SKLEROZ (MS) VE NÖROMYELITİS OPTİKA (NMO)

MS ve NMO, merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalığıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS de hasarlanan yeri düşündüren işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla gitmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin MSS nde doku hasarına neden olduğu ve otoantikörlerin de bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir [46][70].

TPD, kronik ilerleyici MS hastalarına göre yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda daha yararlı olarak kabul edilir[77][78]. TPD'ye cevap MS hastalarında antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle

birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir [78]. Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroide dirençli immünsüpresif tedavi almamış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürllükte iyileşme olmuştur [77]. MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının incelendiği büyük bir çalışmada TPD, hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır[79].

NMO MSS nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikörleri serolojik tanıda kullanılır [80]. NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar ile giden bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır [77][79][81][82][83]. Yararının otoantikörler, kompleman ve stokinler gibi enflamatuvar araçların ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir [84]. Küçük bir retrospektif çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtı 9 hastaya TPD uygulanmış [85]. Tüm hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasına geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta normal hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremité güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağımlı olan sadece bir hastada solda sekel kalmış ama o hastada da hatırı sayılır iyileşme sağlanmıştır.

Tipik olarak TPD işlemi, 1.5 plazma hacmi değişimi ve 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır [86][87]. Hastalar, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler, ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

2.6. PARAPROTEİNEMİK POLİNÖROPATİ (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati hastalarının %10 kadarında paraproteinemi bulunur [87]. Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler (M-proteini), ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur [88]. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir ama genellikle önemi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48), IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (%15) ile ilişkilidir [89][90]. Hastalarda motor ve duyuusal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda axsonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir [88].

IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır [88]. TPD'nin IgM ilişkili nöropatilerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA ilişkili PPN tedavisinde yararı gösterilmiştir [91][92][93]. IgG ve IgA ilişkili PPN ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine de yanıt verebilmektedir [90][93][94].

2.7. İSAAC SENDROMU

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seğirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır [95]. Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu myokimilerin elektromyografide (EMG) gösterilmesi ile konulur. Vakaların bir kısmında konfüzyon, halüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir. EMG de tutulan kaslarda spontan nöromyotonik aktivasyonlar vardır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekkanizmasının Voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlar ve buna bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik geliştiği kabul edilmektedir [96]. Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immunolojik hastalıklara bağlı ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir [95]. İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek te mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıkları bulmak mümkündür [95][96]. Myokimik ve nöromyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilir [97]. Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir [98]. Ayrıca muhtemel otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immünsüpresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir [97].

2.8. STİFF-PERSON SENDROMU

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin kötüleştirdiği kas spazmları vardır [99]. Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir [100]. Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını oluşturan meme kanseri ile ilişkili amfifizin antikorları ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır [101][102]. Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle duygusal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. İlk olarak, amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir [103][104]. Ayrıca GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS vakaları steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler [105].

2.9. SYDENHAM KORESİ

Sydenham köresi hala çocukluk çağıının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham kore ile prezente olabilmekteler ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir [106][107][108]. Koreiform hareketler genellikle yüz gövde ve ekstremitelerde hızlı ve sarsıntılı kasılmalardır [109]. Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir [110][111][112][113][114][115]. Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikorların bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir [116][117]. Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi [109]. TPD de plazma hacmi 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı düzelme oldu. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon ile tedavide ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

2.10. NATALİZUMAB İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

PML immünosuprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral enfeksiyondur[118][119]. Daha yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili PML tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir [120]. Mayıs 2012 itibarıyla natalizumab alan 99.600 hasta 242 si PML nedeniyle tedavi edilmiştir [121].

PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs anikor durumu, son kemterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir [119]. En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür [119]. Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar vardır [118]. BOS ta JC virüs incelemesi genellikle tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük 500 kopya/ml nin altında olup, tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık sık tekrar edilmelidir[119]. TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin reseptör desatürasyon hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir[122]. Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günken TPD uygulanmayanlarda 82 günde olmaktadır[123].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 106 hasta'nın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

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

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

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirilecek. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılacak. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanılacak. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirilecek. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edilecek. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanılacak. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulanacak. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunulacak. İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapılacak ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edilecektir.

5. BULGULAR

Araştırmaya 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında nöroloji servisinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 95 (%89.6) tanesi Nöroloji Servisinde, 11 (%10.4) tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım'da takip edilmekteydi. Ortalama yaş 49.8 (16-82) idi.

Plazmaferez seanslarının 22 (%2.8)'sinde kalıcı katater, 752 (%97.1)'sinde geçici katater ve sadece 1 (%0.1) tanesinde damar erişimi olarak fistül kullanılmıştı. Damar erişim lokalizasyonlarına bakıldığında, 526 (%67.9) seans femoral kataterden, 36 (%4.6) seans subklavyen kataterden ve 14 (%1.8) seans juguler kataterden plazmaferez uygulandığı görüldü. 199 (%25.7) seansta damar erişim lokalizasyonu bilgisine ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapılırken 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Kan grupları	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)	Türkiye dağılımı (%)
0 Rh+	22	29.7	32.2
0 Rh-	1	1.4	4.3
A Rh+	29	39.2	38.0
A Rh-	4	5.4	5.0
B Rh+	11	14.9	13.5
B Rh-	1	1.4	1.8
AB Rh+	6	8.1	4.6
AB Rh -	0	0.0	0.6

Hastaların kan grupları incelendiğinde 22 (%20.8) hasta 0 Rh (+), 1 (%0.9) hasta 0 Rh (-), 29 (%27.4) hasta A Rh (+), 4 (%3.8) hasta A Rh (-), 11 (10.4) hasta B Rh (+), 1 (0.9) hasta B Rh (-), 6 (%5.7) hasta AB Rh (+) idi. AB Rh (-) kan gurubundan hiç hasta yoktu. 32 (%30.2) hastanın kan gurubuna hastane sisteminden ulaşılamadı (tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Seroloji	Pozitif (Adet/%)	Negatif (adet/%)	Bilinmeyen (adet/%)	Toplam (adet)
Hepatit-B	1/0.9	84/79.3	21/19.8	106
Hepatit-C	0/0	84/79.2	22/20.8	106
HIV	0/0	84/79.2	22/20.8	106

Hastaların 1 (%0.9) tanesinde hepatit-B pozitif, 84 (%79.2) tanesinde hepatit-B negatif, 21 (%19.8) tanesinin hepatit-B serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

Hepatit-C pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde hepatit-C negatif, 22 (%20.8) tanesinin hepatit-C serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

HİV pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde HİV negatif, 22 (%20.8) tanesinin HİV serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapıldığı, 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. Yine 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

	Optia	Comtec	Astec	Toplam Adet/%
Seans Sayısı/yüzde(%)	257/33.3	448/58.0	67/8.7	772/100
TDP	64	117	24	208/26.9
Albümin	193	329	43	565/73.1
Hesaplanan plazma hacmi (ml)	2983	2897	1764	
Değişen plazma hacmi (ml)	3230	2710	2974	
İşlem süresi (dk.)	126.4	92.6	107.0	

Seanslarda Astec, Comtec ve Optia marka cihazlar kullanıldı. 772 seanstan 64'ü TDP ve 193'ü albuminle olmak üzere toplam 257seansta optia marka cihazın kullanıldığı görüldü. Camtec marka cihazla 117 seans TDP ile ve 329 seans albuminle yapılmış olup toplamda 448 seansın yapıldığı görüldü. Astec marka cihaz için bu değerlere bakıldığında 24 seansta TDP ve 43 seansta albumin kullanılmış olup toplamda 67 seansta kullanıldığı görüldü.

Toplamda 772 seanstan 257 seansla %33.3'ü Optia marak cihazla, 448 seansla %58.0'i Comtec marka cihazla, 67 seansla %8.7'sinde ise Astec marka cihazla işlem yapılmıştı.

Hesaplanan plazma hacminin Optia marka cihaz için 2983 ml, Comtec marka cihaz için 2897 ml ve Astec marka cihaz için 1764 ml olduğu görüldü, yine değişen plazma hacimleri değerlendirildiğinde Optia marka cihaz için 3230 ml, Comtec marka cihaz için 2710 ml ve Astec marka cihaz için 2974 ml olduğu görüldü.

Cihazlara göre işlem süreleri değerlendirildiğinde Optia marka cihazda 126.4dakika, Comtec marka cihazda 92.6 dakika, Astec marka cihazda 107.0 dakika olduğu görüldü.

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tanı	Replasman Sıvısı	
	TDP	Albumin
Myastenia gravis	100	215
Polinöropati	8	58
Nöromyelitis optika	21	44
Stiff Person Sendromu	35	23
Gullain Barre Sendromu	8	39
Paraneoplazi	0	14
Multipl Skleroz	15	133
Miller Fisher	0	7
Transvers Miyelit	17	16
İsaac Sendromu	0	5
Optik Nörit	4	3
Limbik ensefalit	0	8
TOPLAM	208	565

Toplamda 208 (%26.9) seansta TDP kullanılırken 565 (%73.1) seansta albumin kullanıldığı görüldü. Hastaların tanılarına göre kullanılan replasman sıvıları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tanı	Ortalama seans (adet)	Epizot Sayısı Adet/(%)	Yanıtsız Adet/(%)	Kısmi yanıt Adet/(%)	Yanıtlı Adet/(%)
Myastenia gravis	4.86	49/42.6	3/2.6	18/15.7	28/42.6
Polinöropati	3.70	10/8.7	1/0.9	3/2.6	6/5.2
Nöromyelitis optika	4.20	9/7.8	0/0.0	5/4.3	4/3.5
Stiff Person Sendromu	4.50	8/7.0	0/0.0	1/0.9	7/6.1
Gullain Barre Sendromu	3.91	7/6.1	0/0.0	5/4.3	2/1.7
paraneoplazi	4.64	2/1.7	1/0.9	0/0.0	1/0.9
Multipl Skleroz	4.16	21/18.3	2/1.7	5/4.3	14/12.2
Miller Fisher	4.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Transvers Miyelit	4.30	5/4.3	1/0.9	3/2.6	1/0.9
İsaac Sendromu	3.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Optik Nörit	4.00	1/0.9	1/0.9	0/0.0	0/0.0
Limbik Ensefalit	4.50	1/0.9	0/0.0	1/0.9	0/0.0
TOPLAM		115/100	9/7.8	41/35.7	65/56.5

Myastenia gravis hastalığı tanısı nedeniyle plazmaferez uygunan hasta sayısı 49 (%42.6)’du. Bunların ortalama seans sayıları 4.86 idi. Bu 49 hastanın 3 (%6.1) tenesi yanıtsız 18 (%36.7) tanesi kısmi yanıt ve 28 (%57.1) tanesi ise yanıtliydi.

Polinöropati tanısı ile plazmaferez uygulanan hasta sayısı 10 (%8.7) idi. Ortalama seans sayısı 3.70 idi. 10 hastanın 1tanesi yanıtsız (%10) , 3tanesi kısmi yanıt ve 6tanesi ise yanıtliydi (%60).

NMO tanısı ile plazmaferez uygulanmış olan 9 (%7.8) hasta vardı ve bunların ortalama seans sayıları 4.20 idi. 9 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%55.6) varken 4tanesi yanıtliydi (%44.4) ve hiç yanıtsız hasta yoktu.

Stiff Person Sendromu tanısı ile plazmaferez uygulanan 8 (%7.0) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.50 idi. 8 hastanın 1 tanesi kısmi yanıt (%12.5) ve 7 tanesi yanıtlı (%87.5) ve hiç yanıtı olmayan hasta yoktu.

Gullain Barre Sendromu ile takip edilen toplam 7 (6.1) hasta vardı. Ortalama seans sayısı 3.91 idi. 7 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%71.4), 2 tanesindeyse tam yanıt (%28.6) vardı ve yanıtı olmayan hasta yoktu.

Paraneoplazi nedeniyle plazmaferez uygulanan 2 (%1.7) hasta vardı, bunların ortalama seans sayısı 4.64 idi. Bunların 1 (%50) tanesi yanıtı olmazken 1 (%50) tanesi yanıtlıydı.

Multipl Skleroz tanısı ile plazmaferez uygulanmış 21 (18.3) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.16 idi. 21 hastanın 2 tanesi yanıtı olmaz (%9.5), 5 tanesi kısmi yanıt (%23.8) ve 14 tanesi yanıtlıydı (%66.7).

Miller Fisher Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan hasta sayısı 1 taneydi. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak tam yanıtlıydı.

Transvers Myelit tanısıyla plazmaferez uygulanan 5 hasta vardı. Bunların ortalama seans sayısı 4.30 idi. 5 hastanın 1 tanesi yanıtı olmaz (%20), 3 tanesi kısmi yanıtlıydı (%60), 1 hasta ise yanıtlıydı (%20).

İsaac Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan 1 hasta vardı, 3 seans plazmaferez uygulanan hasta klinik olarak yanıtlıydı.

Optik Nörit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı, ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak yanıtı olmazdı.

Limbik ensefalit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak kısmi yanıtlıydı.

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları

KOMPLİKASYON	KLİNİK YANIT			
	Yanıtı olmaz (adet/%)	Yetersiz Yanıt (adet/%)	Yanıtlı (adet/%)	Toplam (adet/%)
Gelişmedi	42/5.7	274/37.4	417/56.9	733/96.2
Ateş	0/0	4/44.4	5/55.6	9/1.2
Hipotansiyon	1/14.3	0/0	6/85.7	7/0.9
Tetani	1/7.7	3/23.1	9/69.2	13/1.7
Toplam	44/5.8	281/36.9	437/57.3	762/100

733 (%96.2) seansta herhangi bir komplikasyon görülmedi. 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, 7 (%0.9) seansta hipotansiyon, 13 (%1.7) seansta ise hipokalsemik tetani semptomları görüldü. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Yapılan replasmanlar	Var (seans sayısı)	Yok (seans sayısı)	Oran (%)
Kalsiyum kullanımı	728	46	94.1
Antihistaminik kullanımı	716	58	92.5
Steroid kullanımı	2	772	0.3
Ek TDP replasmanı	3	771	0.4

775 seanstan 728 (%94.1)'inde kalsiyum replasmanı yapıldığı, 716 (%92.5)'sında atihistaminik kullanıldığı, 2 (%0.3)'sinde steroid verildiği ve 3 (%0.4)'ünde ek TDP replasmanı yapıldığı görüldü.

Tablo 15. Kullanılan replasman sınıflarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

İŞLEM SIRASINDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	TDP kullanılan seans sayısı	Albumin kullanılan seans sayısı	Toplam Seans sayısı (adet)	Yüzde (%)
Gelişmedi	205	556	733	96.1
Ateş	5	4	9	1.2
Hipotansiyon	2	26	28	3.6
Müdehale gerektiren hipotansiyon	0	7	7	0.9
Tetani	7	6	13	1.7
Anafilaksi	0	0	0	0.0
İşlem sırasında Ex.	0	0	0	0.0

Plazmaferez seansları sırasında 775 seanstan 733'ünde herhangi bir olay gelişmezken TDP kullanılan seansların 5'inde ve Albumin kullanılan seansların 4'ünde olmak üzere toplam 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, TDP kullanılan seansların 2'inde ve albumin

kullanılan seansların 26'sında olmak üzere toplam 28 (%3.6) seansta hipotansiyon geliştiği, tamamı Albumin kullanılan seanslarda olmak üzere 28 seansın 7 (%0.9) tanesinde tıbbi müdahalede bulunulması gerektiği görüldü. TDP kullanılan seansların 7'sinde ve albumin kullanılan seansların 6'sında olmak üzere toplam 13 (%11.7) seansta hipokalsemik tetani görülürken anaflaksi hiç görülmedi ve işlem esnasında hiç Ex. gelişmedi.

Tablo 16. Hastaların son durumları

SON DURUM	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)
Ex.	7	6.6
Sağ	99	93.4

775 seansın hiç birisinde işlem esnasında Ex. olan hasta olmadı. Son görüldükleri tarihteki durumlarına bakıldığında 7 (%6.6) hastanın Ex. olduğu ve 99 (%93.4) hastanın sağ olduğu görüldü.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ tıp fakültesi kan merkezi aferez biriminde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 105 hasta ile 115 epizot incelendi ve bu hastaların 95 tanesi Nöroloji Servis takibindeyken 11 tanesi Dahiliye Yoğun Bakımda takip ediliyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.8 idi, TPD uygulanan en genç hasta 16 yaşındayken en yaşlı hasta 82 yaşındaydı.

Hastaların hemen hemen tamamında damar erişimi için santral venöz yolun kullanıldığı görüldü, 775 seansın sadece bir tanesinde KBY nedeniyle rutin hemodiyaliz programında olan bir hastada fistül kullanıldı. Geri kalan 774 seansta santral venöz kateter ile işlem uygulandı. Bunların sadece 22 (%2.8) gibi çok az bir kısmında kalıcı kateter kullanılırken, 752 (%97,1) seans gibi çok büyük bölümünde geçici kateter kullanıldı. Kalıcı kateter ve fistül kullanımının bu kadar az olmasının ve geçici kateterin bu kadar yoğun kullanılmasının sebebi muhtemelen nörolojik hastalıklarla takip edilen hastaların KBY gibi komorbid hastalıklarının olmaması veya az olmasına ve TPD'nin kullanım süresinin ve seans sayısının çok uzun olmamasına bağlı olabilir. Nitekim çalışmamızda ortalama epizod sayısının hastalıklara göre değişmekle birlikte 1.0-1.4 arasındaydı. Yine ortalama seans sayısı hastalıklara göre değişmekle birlikte 4-5 arasındaydı.

Katater giriş yerleri değerlendirildiğinde 526 (%67,9) seansta femoralkataterin kullanılırken, 36 (%4.6) seansta subklaviankatater kullanılmış ve 14 (%1.8) seans gibi çok az bir kısmında ise jugulerkatater kullanıldığı görüldü. Seansların yaklaşık ¼'i olan 199 (%25.7) seansta ise katater giriş yeri bilgisine ulaşılamadı. Görüldüğü gibi hastaların çok büyük bölümünde katater giriş yeri olarak femoralven kullanılmış. Katater takılmasının daha kolay olması ve subklavian ve jugulerkatater takılması esnasında gelişebilecek olan pnomotoraks gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenler femoralkatater tercih ediliyor olabilir.

Hastaların kan gurupları, 1993 yılında yapılan Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada bulunan kan gurupları oranlarıyla karşılaştırıldığında birbirleriyle benzer olduğu görüldü (Tablo 8).

Hastaların hepatit ve HIV serolojileri incelendiğinde sadece bir hasta HBV pozitifken HCV ve HIV pozitif hiç hasta yoktu (tablo 10). Hepatit-B sıklığı %0,9 ile literatür ile

uyumluydu[124]. HBV için 21 hasta, HCV ve HIV için 22 hastanın hepaiti/HIV serolojisine hastane sisteminden ulaşamadı (tablo 9). Bunun sebebi hastanemize başvuran hastaların çevre illerden ve çevre hastanelerden gelmeleri ve serolojik tetkiklerinin dış merkezlerde yapılmış olması olabilir.

Replasman sıvısı olarak albumin ve TDP kullanılmaktadır, bizim çalışmamızda seansların %73.1 (565 seans) gibi büyük bir oranı albumin ile yapılırken %26.9 (208 seans)'u ise TDP ile yapılmıştır.

Plazmaferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda veriler cihazlara göre de değerlendirildi. Çalışmada Comtec marka cihaz ile yapılan işlemlerin 92.6 dk. ile işlem süresi diğer cihazlara (Optia için 126.4 dakika, Astec için 107.0 dakika) göre kısa olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık diğer cihazlarda hasta verilerinin girildikten sonra işlem süresinin yine cihaz tarafından hesaplanıyor olması veya Comtek marka cihazlarda işlem hızının sağlık personeli tarafından giriliyor olması sebep olabilir.

Plazmaferez cihazları ile hesaplanan plazma hacimleri ve değişen plazma hacimleri benzer saptandı (tablo 10).

Literatür ile uyumlu olarak en fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık Miyastenia Gravis olmuştur. Toplamda 105 hastanın 49'u, yani %42.6' Myastenia Gravis tanısı ile işleme alınmıştı. 49 hastanın 28 (%57.1)'i tam yanıtlıydı. Klinik yanıt %57.1 ile literatür ile uyumluydu.

Tüm hastalıklar değerlendirildiğinde 115 epizotun 65 tanesi klinik olarak yanıtlıydı(%56.5). Bunlara kısmi yanıtlı hastalarda dahil edildiğinde yanıt oranı %92.2 idi.

GBS tanılı toplam 7 hasta vardı, bu hastalar içinde klinik yanıtsız hiç hasta yoktu ama tam yanıt olan 2 hasta ile %28.6 idi. GBS'nun klinik varyantı olan Miller Fisher sendromlu sadece 1 hasta vardı ve tam klinik yanıtlıydı.

MS için klinik yanıt 21 hastadan 14'ünde tam yanıt ile %66.7 idi ve literatür ile uyumluydu.

NMO tanısıyla TPD uygulanan 9 hastadan 4'ünde tam yanıt vardı. Klinik yanıt %44.4 ile literatür ile uyumluydu.

Polinöropati tanısıyla TPD uygulanan 10 hastanın 6'sında tam yanıt vardı. Litaratürde klinik yanıt oranı %80'lerde olmasına rağmen bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %60 ile litaratüre göre daha düşük bulundu ama Polinöropati tanısı ile TPD uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç tartışmaya açıktır.

Paraneoplazi ile TPD uygulanan 2 hastanın biri yanıtızsız biri tam yanıtlıydı.

SPS tanısı ile 8 hastaya TPD uygulandı, bunların 7 tanesinde tam yanıtla %87.5'luk klinik yanıt oranı vardı ve litaratür ile uyumluydu..

Hastalıklara göre değişmekle birlikte ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı ve litaratür ile uyumluydu.

762 seanstan sadece 29 seansında komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon oranı %3.8 ile litaratür ile uyumluydu. Ateş yüksekliği %1.2, hipotansiyon %0.9 ve hipokalsemiye bağlı semptomlar %1.7 oranında görüldü. Replasman sıvılarına göre değerlendirildiğinde TDP kullanılan seanslarda hipotansiyon gelişiminin çok sınırlı olduğu görüldü. Hipotansiyon gelişen 28 seansın 26'sında replasman sıvısı olarak albumin kullanılmıştı. Yine tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon olgularının sadece albumin kullanılan seanslarda olması da bize özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP nin kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Hipokalsemik semptomlar ve ateş yüksekliği açısından kullanılan replasman sıvıları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Litaratürde premedikasyon olarak kalsiyum, antihistaminik veya steroid kullanımını işlem esnasında gereklilik halinde yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda antihistaminik kullanımı (%92.5) ve kalsiyum kullanımı (%94.1) çok yüksek orandaydı. Yüksek oranda premedikasyon kullanılması komplikasyon oranlarının düşük olmasında sebep olmuş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Birimi'nde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 115 epizotta 105 hasta'ya plazmaferez uygulandı. Bunların 95'i Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise DYBÜ'nde takip edilen hastalardı. Tanılara göre değişmekle birlikte ortalama epizot sayısı 1-1.4 arasında ve ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı.

Sadece 1 hastanın fistülden işleme alındığı ve diğer hastalarda %67.9 ile büyük oranda geçici femoral katater kullanıldığı görüldü.

Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde,Comtek marka cihazın kullanıldığı seanslarda işlem sürelerinin diğer cihazlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (92.6 dk.; $p>0.001$). Bu açıdan bakıldığında Comtek marka cihazlar daha maliyet-etkin olabilir.

Myastenia Gravis tanısı ile TPD uygulanan 49/115 epizot vardı ve %42.6'lık oran ile en sık nörolojik hastalıktı. İkinci sıklıktaki hastalık 21/115 epizot ile MS idi. Bunu 10/115 epizot ile polinöropati, 9/115 epizot ile NMO, 8/115 epizot ile SPS ve 7/115 epizot ile GBS'u takip ediyordu.

Tüm nörolojik hastalıklarda tam yanıt oranı %56.5 idi. %35.7 kısmi yanıt ve sadece %7.8 oranında yanıtız hasta vardı ve literatür ile uyumluydu. En yüksek tam yanıt oranı %87.5 ile SPS'daydı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde en belirgin olan, replasman sıvısı olarak albumin kullanılan seanslarda hipotansiyonun TDP kullanılan seanslara göre belirgin fazla olmasıydı. Bu sonuç özellikle hemodinamisi iyi olmayan hastaların TDP ile işleme alınmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

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

8. KAYNAKLAR

- [1] T. Agishi, "Effects of the external qigong on symptoms of arteriosclerotic obstruction in the lower extremities evaluated by modern medical technology," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 8, pp. 707–710, 1998.
- [2] C. M. Baker, "Quality assurance procedure on a Huestis Styro-former--stay on the cutting edge.," *Med. Dosim.*, vol. 21, no. 4, pp. 251–254, 1996.
- [3] L. van der Maaten, "Barnes-Hut-SNE," *arXiv Prepr. arXiv1301.3342*, pp. 1–11, 2013.
- [4] O. S. Kumru, J. Liu, J. A. Ji, W. Cheng, Y. J. Wang, T. Wang, S. B. Joshi, C. R. Middaugh, and D. B. Volkin, "Compatibility, physical stability, and characterization of an IgG4 monoclonal antibody after dilution into different intravenous administration bags," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 10, pp. 3636–3650, 2012.
- [5] A. İçduygu, "The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey : Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement ? by Ahmet İçduygu," *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [6] H. O. Özavcı, "The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture," *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d'histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [7] J. H. Yeh and H. C. Chiu, "Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis," *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.
- [8] J. B. Orlin and E. M. Berkman, "Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.," *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [9] R. Weinstein, "Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange," *J. Clin. Apher.*, vol. 23, no. 6, pp. 196–201, 2008.
- [10] P. Albers and H. Hofer, "On the Weinstein conjecture in higher dimensions," *Comment. Math. Helv.*, vol. 84, no. 2, pp. 429–436, 2009.
- [11] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, "A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [12] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, "Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center," *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V Prowse, and A. J. Keller, "Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [15] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, "Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [16] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yüçemen, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1. 2007, pp. 103–107.
- [17] J. W. Chopek and P. F. Gardiner, "Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 131, no. 10, pp. 650–659, 2010.
- [18] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, "Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [19] P. McMaster and F. Shann, "The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis.," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 2–7, 2003.
- [20] A. Danek, J. P. Rubio, L. Rampoldi, M. Ho, C. Dobson-Stone, F. Tison, W. A. Symmans, M. Oechsner, W. Kalckreuth, J. M. Watt, A. J. Corbett, H. H. M. Hamdalla, A. G. Marshall, I. Sutton, M. T. Dotti, A. Malandrini, R. H. Walker, G. Daniels, and A. P. Monaco, "McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 755–764, 2001.
- [21] A. K. Asbury and D. R. Cornblath, "Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome.," *Ann. Neurol.*, vol. 27 Suppl, pp. S21–S24, 1990.
- [22] J. Menkes and R. Sankar, "Paroxysmal disorders," *Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurol. 6th ed. ...*, pp. 857–942, 2000.
- [23] A. Chiò, D. Cocito, M. Leone, M. T. Giordana, G. Mora, and R. Mutani, "Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey.," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1146–1150, 2003.
- [24] J. C. Raphaël, S. Chevret, R. A. C. Hughes, and D. Annane, "Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798, 2012.
- [25] M. Alter, "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome," in *Annals of Neurology*, 1990, vol. 27, no. SUPPL.

- [26] N. Yuki, W. C. Ang, M. Koga, B. C. Jacobs, P. A. Van Doorn, K. Hirata, and F. G. A. Van Der Meché, "Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside," *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 314–321, 2000.
- [27] M. M. Ryan, "Guillain-Barre syndrome in childhood," *J Paediatr Child Heal.*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–241, 2005.
- [28] T. M. Burns, "Guillain-Barr?? syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 28, no. 2. pp. 152–167, 2008.
- [29] T. E. Feasby, A. F. Hahn, W. F. Brown, C. F. Bolton, J. J. Gilbert, and W. J. Koopman, "Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms?," *J. Neurol. Sci.*, vol. 116, no. 2, pp. 185–192, 1993.
- [30] K. F. Swaiman and V. L. Machen, "The effect of iron on mammalian cortical neurons in culture.," *Neurochem. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 1261–1268, 1985.
- [31] D. Y. Bradshaw and H. R. Jones Jr., "Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 4, pp. 500–506, 1992.
- [32] A. H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, "Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp. 881–887, 1990.
- [33] P. H. Gordon and A. J. Wilbourn, "Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913–917, 2001.
- [34] R. A. Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Cornblath, A. F. Hahn, J. M. Meythaler, R. G. Miller, J. T. Sladky, J. C. Stevens, and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, "Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 736–740, 2003.
- [35] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94–97.
- [36] Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993;9:16–20.
- [37] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–761.
- [38] The Guillain-Barr_e syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barr_e syndrome. *Neurology* 1985;35:1096–1104.

- [39] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasmaexchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298–306.
- [40] R. J. Greenwood, J. Newsom-Davis, and R. A. C. Hughes, “Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Lancet*, vol. 1, no. 8382, pp. 877–879, 1984.
- [41] S. Vucic, M. C. Kiernan, and D. R. Cornblath, “Guillain-Barre syndrome: an update,” *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733–741, 2009.
- [42] R. A. C. Hughes and D. R. Cornblath, “Guillain-Barré syndrome,” in *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9497, pp. 1653–1666.
- [43] G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, “Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis,” 1988.
- [44] R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, “Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
- [45] L. M. McDanel, J. D. Fields, D. N. Bourdette, and A. Bhardwaj, “Immunomodulatory therapies in neurologic critical care,” *Neurocritical Care*, vol. 12, no. 1, pp. 132–143, 2010.
- [46] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 8, pp. 1066–1071, 2006.
- [47] A. F. Hahn, C. F. Bolton, N. Pillay, C. Chalk, T. Benstead, V. Bril, K. Shumak, M. K. Vandervoort, and T. E. Feasby, “Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study,” *Brain*, vol. 119 (Pt 4), pp. 1055–1066, 1996.
- [48] P. J. Dyck, J. Daube, P. O’Brien, A. Pineda, P. A. Low, A. J. Windebank, and C. Swanson, “Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” 1986.
- [49] M. M. Mehndiratta, R. A. C. Hughes, and P. Agarwal, “Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD003906, 2004.
- [50] P. J. Dyck, W. J. Litchy, K. M. Kratz, G. A. Suarez, P. A. Low, A. A. Pineda, A. J. Windebank, J. L. Karnes, and P. C. O’Brien, “A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Ann. Neurol.*, vol. 36, no. 6, pp. 838–845, 1994.
- [51] B. Mahadeva, L. H. Phillips 2nd, and V. C. Juel, “Autoimmune disorders of neuromuscular transmission,” *Semin Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 212–227, 2008.

- [52] C. M. Isbister, P. J. Mackenzie, D. Anderson, N. K. Wade, and J. Oger, "Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia.," *Mult. Scler.*, vol. 9, no. 6, pp. 550–553, 2003.
- [53] J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2, pp. 233–265, 2006.
- [54] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala, "Lifetime course of myasthenia gravis," *Muscle and Nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 141–149, 2008.
- [55] Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. *MyastheniaGravis and Related Disorders*. Tototwa, NJ, HumanaPress, 2003. pp 115–128.
- [56] Sanders DB, Howard JF Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, JankovicJ, editors. *Neurology in Clinical Practice: The NeurologicalDisorders*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2004. pp2441–2461.
- [57] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, and D. D. Duane, "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.," *Neurology*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1059, 1976.
- [58] A. Vincent and J. Newsom-Davis, "Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, no. 12, pp. 1246–1252, 1985.
- [59] M. Pasnoor, G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini, and O. H. Shin, "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience," *Muscle and Nerve*, vol. 41, no. 3, pp. 370–374, 2010.
- [60] National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988;2:48–53.
- [61] P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang, "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group.," 1997.
- [62] P. Gajdos, C. Tranchant, B. Clair, F. Bolgert, B. Eymard, T. Stojkovic, S. Attarian, and S. Chevret, "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1689–1693, 2005.
- [63] G. I. Wolfe, R. J. Barohn, B. M. Foster, C. E. Jackson, J. T. Kissel, J. W. Day, C. A. Thornton, S. P. Nations, W. W. Bryan, A. A. Amato, M. L. Freimer, and G. J. Parry, "Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.," 2002.
- [64] L. Zinman, E. Ng, and V. Bril, "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 11, pp. 837–841, 2007.

- [65] J. Rønager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.," 2001.
- [66] M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox, and A. Vincent, "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis," *Brain*, vol. 131, no. 7, pp. 1940–1952, 2008.
- [67] A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange.*, vol. 2, no. 8000. 1976, pp. 1373–1376.
- [68] P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
- [69] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, and A. Alshekhlee, "Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 797–805, 2010.
- [70] E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
- [71] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, and V. Bril, "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis," *Neurology*, vol. 76, no. 23, pp. 2017–2023, 2011.
- [72] EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscularconduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol*1956;187:612–613.
- [73] Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations onmyasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J AmMed Assoc* 1957;163:1117–1124.
- [74] Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromesother than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:367–384.
- [75] J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2. pp. 191–198, 2003.
- [76] J. Newsom-Davis and N. M. Murray, "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.," *Neurology*, vol. 34, no. 4, pp. 480–485, 1984.
- [77] B. G. Weinshenker, P. C. O'Brien, T. M. Petterson, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, D. W. Dodick, A. A. Pineda, L. N. Stevens, and M. Rodriguez, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.," 1999.
- [78] M. Keegan, F. König, R. McClelland, W. Brück, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi, and C. F. Lucchinetti, "Relation

- between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange,” *Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 579–582, 2005.
- [79] M. Keegan, A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker, “Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 143–146, 2002.
 - [80] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, P. Waters, F. Zipp, R. Hohlfeld, A. Vincent, and B. Wildemann, “Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 202–214, 2008.
 - [81] S. Watanabe, I. Nakashima, T. Misu, I. Miyazawa, Y. Shiga, K. Fujihara, and Y. Itoyama, *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.*, vol. 13, no. 1. 2007, pp. 128–132.
 - [82] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, and P. Cabre, “Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder,” *Mult. Scler.*, vol. 15, no. 4, pp. 487–492, 2009.
 - [83] S. Llufríu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentà, J. Río, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabia, A. Horga, F. Graus, X. Montalban, and A. Saiz, “Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months,” *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949–953, 2009.
 - [84] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 7, pp. 930–935, 2006.
 - [85] K.-C. Wang, S.-J. Wang, C.-L. Lee, S.-Y. Chen, and C. P. Tsai, “The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–46, 2011.
 - [86] W. M. Carroll and K. Fujihara, “Neuromyelitis optica,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244–255, 2010.
 - [87] M. Habek, B. Barun, Z. Puretić, and V. V. Brinar, “Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 298–302, 2010.
 - [88] Zivković SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1422–1433.
 - [89] K. B. Yeung, P. K. Thomas, R. H. M. King, H. Waddy, R. G. Will, R. A. C. Hughes, N. A. Gregson, and S. Leibowitz, “The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia - Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings,” *J. Neurol.*, vol. 238, no. 7, pp. 383–391, 1991.

- [90] S. Gosselin, R. A. Kyle, and P. J. Dyck, "Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.," *Ann. Neurol.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–61, 1991.
- [91] Z. Simmons, J. W. Albers, M. B. Bromberg, and E. L. Feldman, "Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.," *Brain*, vol. 118 (Pt 2, pp. 359–368, 1995.
- [92] K. C. Gorson, G. Allam, and A. H. Ropper, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.," *Neurology*, vol. 48, no. 2, pp. 321–328, 1997.
- [93] P. J. Dyck, P. A. Low, A. J. Windebank, S. S. Jaradeh, S. Gosselin, P. Bourque, B. E. Smith, K. M. Kratz, J. L. Karnes, and B. A. Evans, "Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.," 1991.
- [94] Z. Simmons, M. B. Bromberg, E. L. Feldman, and M. Blaivas, "Polyneuropathy associated with IGA monoclonal gammopathy of undetermined significance," *Muscle and Nerve*, vol. 16, no. 1, pp. 77–83, 1993.
- [95] D. Sukajintanakarn, E. Mitrabhakdi, and K. Phanthumchinda, "Acquired neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): A case report with autonomic physiologic studies," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 89, no. 8, pp. 1308–1312, 2006.
- [96] R. D. G. Jamora, T. Umapathi, and L. C. S. Tan, "Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome," *Park. Relat. Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–63, 2006.
- [97] U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646–650, 2006.
- [98] H. L. Pan, J. C. Eisenach, and S. R. Chen, "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 288, no. 3, pp. 1026–1030, 1999.
- [99] T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629–636, 1989.
- [100] B. B. Murinson, M. Butler, K. Marfurt, S. Gleason, P. De Camilli, and M. Solimena, "Markedly elevated GAD antibodies in SPS: effects of age and illness duration.," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2146–2148, 2004.
- [101] F. Folli, M. Solimena, R. Cofield, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartledge, G. F. Bottazzo, and G. Piccolo, *Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer.*, vol. 328, no. 8. 1993, pp. 546–551.
- [102] P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofield, F. Folli, B. Lichte, G. Piccolo, H. M. Meinck, M. Austoni, G. Fassetta, and G. Bottazzo, "The synaptic vesicle-associated protein

- amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer.,” *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 6, pp. 2219–2223, 1993.
- [103] J. C. Antoine, L. Absi, J. Honnorat, J. M. Boulesteix, T. de Brouker, C. Vial, M. Butler, P. De Camilli, and D. Michel, *Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors.*, vol. 56, no. 2. 1999, pp. 172–177.
 - [104] S. Floyd, M. H. Butler, O. Cremona, C. David, Z. Freyberg, X. Zhang, M. Solimena, A. Tokunaga, H. Ishizu, K. Tsutsui, and P. De Camilli, “Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer.,” *Mol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 29–39, 1998.
 - [105] K. Schmierer, J. M. Valdueza, A. Bender, P. DeCamilli, C. David, M. Solimena, and R. Zschenderlein, *Atypical stiff-person syndrome with spinal MRI findings, amphiphysin autoantibodies, and immunosuppression.*, vol. 51, no. 1. 1998, pp. 250–252.
 - [106] F. Cardoso, C. Eduardo, A. P. Silva, and C. C. Mota, “Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever.,” *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 5, pp. 701–703, 1997.
 - [107] F. Cardoso, A. P. Vargas, L. D. Oliveira, A. A. Guerra, and S. V. Amaral, “Persistent Sydenham’s chorea,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 805–807, 1999.
 - [108] S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, B. J. Casey, G. B. Mannheim, M. C. Lenane, and D. C. Rettew, “Sydenham’s chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.,” *Pediatrics*, vol. 91, no. 4, pp. 706–713, 1993.
 - [109] M. A. Garvey, L. A. Snider, S. F. Leitman, R. Werden, and S. E. Swedo, “Treatment of Sydenham’s chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone.,” 2005.
 - [110] Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow H. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr* 1953;43:278–289.
 - [111] Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham’s chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child* 1955;89:580–590.
 - [112] Fletcher TF. Sydenham’s chorea treated with cortisone. *PaMed J* 1960;63:63–67.
 - [113] Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham’s chorea. *Indian J Med Res* 1980;72:696–701.
 - [114] A. P. De Queiroz Campos Araújo, P. A. B. Pádua, and H. S. Maia Filho, “Management of rheumatic chorea: An observational study,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231–233, 2002.
 - [115] L. N. Green, “Corticosteroids in the treatment of Sydenham’s chorea.,” *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53–54, 1978.

- [116] G. Husby, I. van de Rijn, J. B. Zabriskie, Z. H. Abdin, and R. C. Williams, "Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.," *J. Exp. Med.*, vol. 144, no. 4, pp. 1094–1110, 1976.
- [117] A. A. Kotby, N. El Badawy, S. El Sokkary, H. Moawad, and M. El Shawarby, "Antineuronal antibodies in rheumatic chorea.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 5, no. 6, pp. 836–839, 1998.
- [118] D. B. Clifford, A. De Luca, A. DeLuca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath, "Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 4, pp. 438–46, 2010.
- [119] R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
- [120] T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkil, N. Mueller-Lenke, E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, H. R. Jäger, and D. B. Clifford, "Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 924–933, 2006.
- [121] B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Miravalle, J. Schowinsky, J. Corboy, and T. Vollmer, "Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 604–617, 2012.
- [122] B. O. Khatri, S. Man, G. Giovannoni, A. P. Koo, J. C. Lee, B. Tucky, F. Lynn, S. Jurgensen, J. Woodworth, S. Goelz, P. W. Duda, M. A. Panzara, R. M. Ransohoff, and R. J. Fox, "Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 402–409, 2009.
- [123] Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:491–493.
- [124] C. W. Shepard, L. Finelli, and M. J. Alter, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, no. 9, pp. 558–567, 2005.
- [125] Jones HR. Childhood Guillain-Barr_e syndrome: clinical presentation,diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996;11:4-12.
- [126] Vall_ee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J. Intravenousimmune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barr_e syndrome in affected children. *Neuropediatrics*1993;24:235–236.

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tez çalışmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve şahsında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamda görüş ve deneyimlerini esirgemeyen Kan Merkezi personeline asistanlık eğitimim süresinde beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olup bana güven veren biricik aileme teşekkürler...

Dr. Metin ERGÜL

2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Aferez sınıflaması	4
1.3. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	4
1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	5
1.5. İşlem süresi ve sıklığı	6
1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu	10
1.7. Plazmaferez Endikasyonları	10
1.8. Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları	13
1.9. Plazmaferez Komplikasyonları	14
2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR	16
2.1. Guillain-Barre sendromu	16
2.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	19
2.3. Myastenia Gravis	20
2.4. Lambert–Eaton sendromu:	22
2.5. Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika (NMO)	22
2.6. Paraproteinemik Polinöropati (ppn)	23
2.7. İsaac sendromu	24
2.8. Stiff-Person sendromu	25
2.9. Sydenham Koresi	25

2.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTISMA	36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

- Tablo-1 :** Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler
- Tablo 2:** Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler
- Tablo 3.** Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
- Tablo 4:** Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik
- Tablo 5:** Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri
- Tablo 6:** Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri
- Tablo 7.** Plazmaferez komplikasyonları
- Tablo 8.** Hastaların kan gurubu dağılımları
- Tablo 9.** Hastaların hepatit/HİV serolojileri
- Tablo 10.** Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri
- Tablo 11.** Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları
- Tablo 12.** Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları
- Tablo 13.** İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları
- Tablo 14.** İşlem esnasında yapılan replasmanlar
- Tablo 15.** Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı
- Tablo 16.** Hastaların son durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	American Association of Blood Banks; Amerikan kan bankaları birliği
ASFA	American Society for Apheresis; Amerikan Aferez Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AChR	Asetilkolin Reseptörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
EMG	Elektromyografi
GBM	Glomerüler bazal membran
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KIDP	Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
LES	Lambert Eaton Sendromu
MG	Myastenia Gravis
MFS	Miller-Fisher Sendromu
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	Nöromyelitis Optika
PML	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
SPS	Stiff Person Sendromu
TDP	Taze donmuş plazma
TPD	Törapötik Plazma Değişimi
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
PPN	Paraproteinemik Polinöropati

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan nöroloji hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok nörolojik hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili hastalığın yanı sıra nörolojik endikasyonlarla da TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 775 seans, 115 epizot ve 105 hasta verisi değerlendirildi. Ortalama yaş 49.8 idi. Hastaların 95 tanesi Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip ediliyordu. 49 hasta ile en sık plazmaferez endikasyonu Myastenia Gravis için konulmuştu ve MG'i 21 hasta ile MS takip ediyordu.

İşlemlerde replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seanslarda çok az hipotansiyon geliştiği görüldü (hipotansiyon gelişen 28 seansın 2 tanesinde TDP kullanılmıştı). Diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde replasman sıvıları arasında farklılık yoktu. Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde 92.6 dk. ile Comtek marka cihazla yapılan işlemlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde işlem sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$). Nörolojik hastalıklarda TPD, deneyimli ellerde yüksek klinik yanıt oranlarının olduğu güvenli bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, nörolojik hastalıklar, komplikasyon.

ABSTRACT

As known Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) has been used successfully in neurological diseases. Also in our center for a long time TPE is done in many internal diseases as well as neurological indications. In this study, we analyzed the patients datas who enderwent plasmapheresis at DEU Medical Faculty Hospital in the central blood apheresis unit between January 2010-December 2014.

A total of 775 seances, 115 episodes and 105 patients data were evaluated .The mean age was 49,8 . 95 patients were being pursued in Neurology Service and 11 at DYBÜ . The most common indication for plasmapheresis was Myasthenia Gravis with 49 patients and was followed by 21 patients of MS.

In the process it has been observed that TDP as replacement fluids used in few hypotension were observed in this treatments . When Other complications eveluated there was no difference between the replacement fluids. TPD neurological disease that is considered to be a safe procedure in experienced hands of the high clinical response rate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferes; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır[1]. Sitaferes ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferes; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir[1]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[2]. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir[3]. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1)[4]. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

1.2. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri:

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

• Tam kan

• Plazmaferez

• Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği:

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kaskak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

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

Filtrasyon Tekniği:

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

1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boslugu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluşturlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetigi ile hesaplanabilir [5]. Toplam plazma hacmi, degistirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [5][6]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [5][6]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [6].Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.

1.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [5][6]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (tablo-1) [5].

Tablo-1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler[4]

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

Genel olarak, dolasan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiginde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma degisimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma degisimi, hastanın klinigi düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılması önerilmektedir. Plazma degisim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (tablo 2)[5][6].

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

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

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eğer biliniyorsa, plazma degisim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir[5][6]. Plazma degisimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 3'te %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan degisim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki degisiklikler özetlenmiştir [6].

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
[7][8][9][10][6].

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Degisken
Biluribin	45	100
Karaciger enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazmahacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazmafaktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (tablo 4).

Tablo 4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

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

Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir[11][12].

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[7][8].

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler[13][14][15][16].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α – 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[7][8].

Tablo 5. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri [17]

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albümin	42 ± 3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu

Venöz erisim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [5][18]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [6]. TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

1.7. Plazmaferez Endikasyonları

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP' de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği

değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır. Buna göre (Tanımlamalar) ;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.		I
Lupus Nefriti	I	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II	IV
Hiperkolesterolemi	II/IV	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	I	II
Akut Akciğer Yetmezliği	II	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III
	III	

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain- Barre Sendromudur (GBS). Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

1.8.Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[5][18]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[6].

Albümin:

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[19]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[6]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır[5][20].

Taze Donmuş Plazma:

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [5][6][18]. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir[6]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üsüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir[5][6][18].

1.9. Plazmaferez Komplikasyonları

Günümüzde yeni kusak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [18]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının neden olduğu toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompensasyon

mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya islenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyusma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [6]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [6]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir[5][18].

Tablo 7. Plazmaferaz komplikasyonları[18]

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

2.1. GUİLLAİN-BARRE SENDROMU(GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir[21]. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir[22]. GBS 1-2/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır[23][24][25]. Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1.2/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir[25].

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virüs, Cytomegalovirüs, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır [26]. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati ve akut motor ve duysal aksonal nöropati gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, Miller-Fisher Sendromu ve Polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 gangliozide karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir[26].Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'daki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir[27].

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, reflekslerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duysal belirtiler vardır[28]. Klasik formunda, akut başlangıçlı, distal simetrik parestezileri takip eden ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü vardır. Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 nında 4

hafta içinde klinik tablo oturur[21]. Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü ve taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom semptomlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan GBS hastalarının üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

Guillain Barre Sendromunun Klinik Varyantları:

Miller-Fisher Sendromu (MFS):

Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır [22]. İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasiyal parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve elektromiyografi normaldir. Elektroensefalografide yavaş-dalga aktivitesi gösterilebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. Miller-Fisher Sendromu gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip C. Jejuni ile ilişkili bulunmuştur. Miller-Fisher Sendromlu hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir [22].

Akut motor aksonal nöropati:

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitik hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu C.jejuni enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir [22].

Akut motor-duysal aksonal nöropati:

Feasby ve arkadaşları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, gecikmiş veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır[29]. Bu hastalardaki

elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır [29]. Bu formdaki hastalarda öncesinde C.jejuni enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir [22].

Polinöritis kranialis:

Akut başlangıçlı multipl kranial sinir paralizileri (sıklıkla bilateral VII ve daha az oranda II) ile birlikte BOS proteininde artış, motor ileti hızlarında yavaşlama ve tam düzelme ile karakterizedir. Bilateral fasial güçsüzlük, disfoni ve disfaji tipik semptomlardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs enfeksiyonlarının yüksek oranda solunum yetersizliği, kranial sinir tutulumu ve ciddi duyuusal kayıpla seyrettikleri gösterilmiştir [30].

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte Elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır ama BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononukleer hücre sayısı <10/mm³) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır[21]. Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir[31]. Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıktaki kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır [30].

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloku, temporal dağılım, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) ve testin bulguları hastalığın ikinci haftasında tamamlanır[32]. Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki bu ilk hafta içinde hastaların% 97 sinde bulunmaktadır[33].

TPD, genellikle 1-2 hafta boyunca her gün olarak uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır[34][35][36][37][38]. 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın randomizasyonunda, TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme grlmştir [39][37][38][40][41].

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27 den %14 e kadar azaltarak neredeyse yarı yarıya azalma sağlamıştır [24][41][42]. TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük faydası olduğu görülmüştür[43][38][42].

IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir.TPD ile karşılaştırılmak için tasarlanmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde, mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve rezidüel sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiç bir farklılık bulunmamıştır[44]. TPD ve IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir[28].

TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal pıhtılaşma, pnomoni, hipotansiyon ve sepsisidir[28]. IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir[45]. En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, kalp dışı göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır, IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilmektedir.

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KIDP)

KIDP edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalıktır. GBS ile benzer olarak KIDP'te de BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikorlar vardır[46]. Klinik olarak KIDS'te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duysal defisit gelişmektedir[47].

Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon için siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır.

TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duysal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir[48]. 1 ay içinde 10 değişim ile plasebo değişimin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TPD uygulanan grubun %80 ninde nörolojik işlevlerde önemli gelişme görülmüştür. TPD başlanmasının 3-6. Gününde tipik iyileşme kaydedilmiştir. Hastaların %66 sinda daha sonra TPD kesildikten sonra nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve genellikle her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir [49]. Poinöropati hastalarında IVIG ile

TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmakta[50]. İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan 20 hasta 6 hafta boyunca IVIG ve TPD uygulanmak için rastgele ayrılmış, TPD 3 hafta haftada 3 kez ve 3 hafta haftada 2 kez olarak uygulanmış, IVIG ise 3 hafta haftada bir kez 0,2 gr/kg, son 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve iki tedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

2.3. MYASTENİA GRAVİS (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır[46][28]. Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir[51][52]. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenir ama erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür.

MG'in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur[53]. Pratikte hemen hemen tüm hastalar asimetrik dalgali ptozis ve diplopi ile başvururlar[54]. Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremit ve axiel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Ptozis ve diplopi gibi oküler şikayetler hastaların %85-90 nında vardır ve hastaların yarısında ilk başvuru esnasında bulunmaktadır [55]. MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon (myastenik kriz) gerektiren solunum zayıflığı gelişmektedir. Myastenik kriz, sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekte ve sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen oto-antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [56]. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında dolaşımda asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) mevcuttur[57][58]. AChRantikoru olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35 inde kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) 'a karşı antikorlar vardır [59]. Geri kalan hastalar seronegatif MG olarak sınıflandırılmaktadır.

MG'te genellikle klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektrofizyolojik ve farmakolojik testler ile tanı doğrulanır[51]. Serolojik teslerde AChR ve MuSK ye karşı gelişen antikora bakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG) dir. Tekrarlayan sinir stimülasyonu normalse tek lif EMG yapılır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür [51]. Ayrıca MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir[51]. Bu kısa

etkili asetilkolinesteraz inhibitörü nöromusküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir rahatlama görülür.

MG tedavisinde timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir [46].TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır[60].

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur [61][62][63][64][65]. AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, MuSK-MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir[66][62][67].

Myastenik kriz tedavisinde 3 veya 5 gün 0,4 gr/kg/gün IVIG ile üç seans TPD'yi karşılaştıran 87 hastanın alındığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da 15 gün içinde klinik iyileşme görülmüştür [68]. Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPDuygulanan 1.606 hastayı incelemiştir[69]. IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu görülmüş, ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, $p<0,001$), daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p<0,0001$) ve daha yüksek maliyet (33.924 \$, 53.801 \$; $p<0,001$) ile sonuçlandığı görülmüştür.Miyastenik kriz hastalarında mortalite oranları TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (% 5.67, % 0.59; $p <0.01$). Myastenik krizde yüksek mortalite ilişkili değişkenler, TPD, hastanın acil servisten yatırılmış olması, komorbid hastalıkların varlığı olarak belirlenmiştir.

TPD, GBS'dakine benzer şekilde, haftada 1-2 seans ve 50 ml/kg'lık plazma hacmiyle, 5 seans olarak uygulanır [70].

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve şiddetli MG te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır[71]. IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 ile her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür.

MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkları değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75 inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır [11]. Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyondur.

2.4. LAMBERT EATON SENDROMU (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromusküler kavşağın otoimmün patolojisidir [51]. LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş ama aynı zamanda kanserle ilişkili olmayan otoimmün bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. P / Q tipi VGCC antikorları otonom sinir sistemi nöromusküler kavşak ve presinaptik sinir terminaline saldırarak sinsi alt ekstremitte güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur.

LES tanısı labaratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP amplitüdünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitütlü CMAPs vardır [72][73][74].

VGCC antikaorları ise neredeyse bütün kanseri olan LES hastalarda ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır [75].

Yaygın olarak yapılan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sonuçlanan sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin, IVIG ve TPD'dir [51]. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te kısa vadeli iyileşmeye neden olmaktadır[75][76].

2.5. MULTİPL SKLEROZ (MS) VE NÖROMYELITİS OPTİKA (NMO)

MS ve NMO, merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalığıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS de hasarlanan yeri düşündüren işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla gitmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin MSS nde doku hasarına neden olduğu ve otoantikorların da bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir [46][70].

TPD, kronik ilerleyici MS hastalarına göre yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda daha yararlı olarak kabul edilir[77][78]. TPD'ye cevap MS hastalarında antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle

birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir [78]. Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroida dirençli immünsüpresif tedavi almamış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürllükte iyileşme olmuştur [77]. MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının incelendiği büyük bir çalışmada TPD, hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır[79].

NMO MSS nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikörleri serolojik tanıda kullanılır [80]. NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar ile giden bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır [77][79][81][82][83]. Yararının otoantikörler, kompleman ve stokinler gibi enflamatuvar araçların ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir [84]. Küçük bir retrospektif çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtı 9 hastaya TPD uygulanmış [85]. Tüm hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasına geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta normal hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremité güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağımlı olan sadece bir hastada solda sekel kalmış ama o hastada da hatırı sayılır iyileşme sağlanmıştır.

Tipik olarak TPD işlemi, 1.5 plazma hacmi değişimi ve 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır [86][87]. Hastalar, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler, ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

2.6. PARAPROTEİNEMİK POLİNÖROPATİ (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati hastalarının %10 kadarında paraproteinemi bulunur [87]. Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler (M-proteini), ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur [88]. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir ama genellikle önemi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48), IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (%15) ile ilişkilidir [89][90]. Hastalarda motor ve duyuşal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda axsonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir [88].

IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır [88]. TPD'nin IgM ilişkili nöropatilerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA ilişkili PPN tedavisinde yararı gösterilmiştir [91][92][93]. IgG ve IgA ilişkili PPN ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine de yanıt verebilmektedir [90][93][94].

2.7. İSAAC SENDROMU

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seğirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır [95]. Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu myokimilerin elektromyografide (EMG) gösterilmesi ile konulur. Vakaların bir kısmında konfüzyon, halüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir. EMG de tutulan kaslarda spontan nöromyotonik aktivasyonlar vardır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekkanizmasının Voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlar ve buna bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik geliştiği kabul edilmektedir [96]. Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immunolojik hastalıklara bağlı ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir [95]. İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek te mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıkları bulmak mümkündür [95][96]. Myokimik ve nöromyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilir [97]. Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir [98]. Ayrıca muhtemel otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immünsüpresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir [97].

2.8. STİFF-PERSON SENDROMU

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin kötüleştirdiği kas spazmları vardır [99]. Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir [100]. Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını oluşturan meme kanseri ile ilişkili amfifizin antikorları ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır [101][102]. Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle duygusal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. İlk olarak, amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir [103][104]. Ayrıca GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS vakaları steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler [105].

2.9. SYDENHAM KORESİ

Sydenham köresi hala çocukluk çağının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham kore ile prezente olabilmekteler ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir [106][107][108]. Koreiform hareketler genellikle yüz gövde ve ekstremitelerde hızlı ve sarsıntılı kasılmalardır [109]. Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir [110][111][112][113][114][115]. Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikorların bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir [116][117]. Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi [109]. TPD de plazma hacmi 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı düzelme oldu. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon ile tedavide ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

2.10. NATALİZUMAB İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

PML immünosuprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral enfeksiyondur[118][119]. Daha yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili PML tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir [120]. Mayıs 2012 itibarıyla natalizumab alan 99.600 hasta 242 si PML nedeniyle tedavi edilmiştir [121].

PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs anikor durumu, son kemterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir [119]. En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür [119]. Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar vardır [118]. BOS ta JC virüs incelemesi genellikle tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük 500 kopya/ml nin altında olup, tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık sık tekrar edilmelidir[119]. TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin reseptör desatürasyon hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir[122]. Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günken TPD uygulanmayanlarda 82 günde olmaktadır[123].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 106 hasta'nın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

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

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

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirilecek. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılacak. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanılacak. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirilecek. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edilecek. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanılacak. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulanacak. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunulacak. İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapılacak ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edilecektir.

5. BULGULAR

Araştırmaya 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında nöroloji servisinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 95 (%89.6) tanesi Nöroloji Servisinde, 11 (%10.4) tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım'da takip edilmekteydi. Ortalama yaş 49.8 (16-82) idi.

Plazmaferez seanslarının 22 (%2.8)'sinde kalıcı katater, 752 (%97.1)'sinde geçici katater ve sadece 1 (%0.1) tanesinde damar erişimi olarak fistül kullanılmıştı. Damar erişim lokalizasyonlarına bakıldığında, 526 (%67.9) seans femoral kataterden, 36 (%4.6) seans subklavyen kataterden ve 14 (%1.8) seans juguler kataterden plazmaferez uygulandığı görüldü. 199 (%25.7) seansta damar erişim lokalizasyonu bilgisine ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapılırken 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Kan grupları	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)	Türkiye dağılımı (%)
0 Rh+	22	29.7	32.2
0 Rh-	1	1.4	4.3
A Rh+	29	39.2	38.0
A Rh-	4	5.4	5.0
B Rh+	11	14.9	13.5
B Rh-	1	1.4	1.8
AB Rh+	6	8.1	4.6
AB Rh -	0	0.0	0.6

Hastaların kan grupları incelendiğinde 22 (%20.8) hasta 0 Rh (+), 1 (%0.9) hasta 0 Rh (-), 29 (%27.4) hasta A Rh (+), 4 (%3.8) hasta A Rh (-), 11 (10.4) hasta B Rh (+), 1 (0.9) hasta B Rh (-), 6 (%5.7) hasta AB Rh (+) idi. AB Rh (-) kan gurubundan hiç hasta yoktu. 32 (%30.2) hastanın kan gurubuna hastane sisteminden ulaşılamadı (tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Seroloji	Pozitif (Adet/%)	Negatif (adet/%)	Bilinmeyen (adet/%)	Toplam (adet)
Hepatit-B	1/0.9	84/79.3	21/19.8	106
Hepatit-C	0/0	84/79.2	22/20.8	106
HIV	0/0	84/79.2	22/20.8	106

Hastaların 1 (%0.9) tanesinde hepatit-B pozitif, 84 (%79.2) tanesinde hepatit-B negatif, 21 (%19.8) tanesinin hepatit-B serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

Hepatit-C pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde hepatit-C negatif, 22 (%20.8) tanesinin hepatit-C serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

HİV pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde HİV negatif, 22 (%20.8) tanesinin HİV serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapıldığı, 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. Yine 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

	Optia	Comtec	Astec	Toplam Adet/%
Seans Sayısı/yüzde(%)	257/33.3	448/58.0	67/8.7	772/100
TDP	64	117	24	208/26.9
Albümin	193	329	43	565/73.1
Hesaplanan plazma hacmi (ml)	2983	2897	1764	
Değişen plazma hacmi (ml)	3230	2710	2974	
İşlem süresi (dk.)	126.4	92.6	107.0	

Seanslarda Astec, Comtec ve Optia marka cihazlar kullanıldı. 772 seanstan 64'ü TDP ve 193'ü albuminle olmak üzere toplam 257seansta optia marka cihazın kullanıldığı görüldü. Camtec marka cihazla 117 seans TDP ile ve 329 seans albuminle yapılmış olup toplamda 448 seansın yapıldığı görüldü. Astec marka cihaz için bu değerlere bakıldığında 24 seansta TDP ve 43 seansta albumin kullanılmış olup toplamda 67 seansta kullanıldığı görüldü.

Toplamda 772 seanstan 257 seansla %33.3'ü Optia marak cihazla, 448 seansla %58.0'i Comtec marka cihazla, 67 seansla %8.7'sinde ise Astec marka cihazla işlem yapılmıştı.

Hesaplanan plazma hacminin Optia marka cihaz için 2983 ml, Comtec marka cihaz için 2897 ml ve Astec marka cihaz için 1764 ml olduğu görüldü, yine değişen plazma hacimleri değerlendirildiğinde Optia marka cihaz için 3230 ml, Comtec marka cihaz için 2710 ml ve Astec marka cihaz için 2974 ml olduğu görüldü.

Cihazlara göre işlem süreleri değerlendirildiğinde Optia marka cihazda 126.4dakika, Comtec marka cihazda 92.6 dakika, Astec marka cihazda 107.0 dakika olduğu görüldü.

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tanı	Replasman Sıvısı	
	TDP	Albumin
Myastenia gravis	100	215
Polinöropati	8	58
Nöromyelitis optika	21	44
Stiff Person Sendromu	35	23
Gullain Barre Sendromu	8	39
Paraneoplazi	0	14
Multipl Skleroz	15	133
Miller Fisher	0	7
Transvers Miyelit	17	16
İsaac Sendromu	0	5
Optik Nörit	4	3
Limbik ensefalit	0	8
TOPLAM	208	565

Toplamda 208 (%26.9) seansta TDP kullanılırken 565 (%73.1) seansta albumin kullanıldığı görüldü. Hastaların tanılarına göre kullanılan replasman sıvıları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tanı	Ortalama seans (adet)	Epizot Sayısı Adet/(%)	Yanıtsız Adet/(%)	Kısmi yanıt Adet/(%)	Yanıtlı Adet/(%)
Myastenia gravis	4.86	49/42.6	3/2.6	18/15.7	28/42.6
Polinöropati	3.70	10/8.7	1/0.9	3/2.6	6/5.2
Nöromyelitis optika	4.20	9/7.8	0/0.0	5/4.3	4/3.5
Stiff Person Sendromu	4.50	8/7.0	0/0.0	1/0.9	7/6.1
Gullain Barre Sendromu	3.91	7/6.1	0/0.0	5/4.3	2/1.7
paraneoplazi	4.64	2/1.7	1/0.9	0/0.0	1/0.9
Multipl Skleroz	4.16	21/18.3	2/1.7	5/4.3	14/12.2
Miller Fisher	4.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Transvers Miyelit	4.30	5/4.3	1/0.9	3/2.6	1/0.9
İsaac Sendromu	3.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Optik Nörit	4.00	1/0.9	1/0.9	0/0.0	0/0.0
Limbik Ensefalit	4.50	1/0.9	0/0.0	1/0.9	0/0.0
TOPLAM		115/100	9/7.8	41/35.7	65/56.5

Myastenia gravis hastalığı tanısı nedeniyle plazmaferez uygulan hasta sayısı 49 (%42.6)’du. Bunların ortalama seans sayıları 4.86 idi. Bu 49 hastanın 3 (%6.1) tenesi yanıtsız 18 (%36.7) tanesi kısmi yanıt ve 28 (%57.1) tanesi ise yanıtliydi.

Polinöropati tanısı ile plazmaferez uygulanan hasta sayısı 10 (%8.7) idi. Ortalama seans sayısı 3.70 idi. 10 hastanın 1tanesi yanıtsız (%10) , 3tanesi kısmi yanıt ve 6tanesi ise yanıtliydi (%60).

NMO tanısı ile plazmaferez uygulanmış olan 9 (%7.8) hasta vardı ve bunların ortalama seans sayıları 4.20 idi. 9 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%55.6) varken 4tanesi yanıtliydi (%44.4) ve hiç yanıtsız hasta yoktu.

Stiff Person Sendromu tanısı ile plazmaferez uygulanan 8 (%7.0) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.50 idi. 8 hastanın 1 tanesi kısmi yanıt (%12.5) ve 7 tanesi yanıtlı (%87.5) ve hiç yanıtı olmayan hasta yoktu.

Gullain Barre Sendromu ile takip edilen toplam 7 (6.1) hasta vardı. Ortalama seans sayısı 3.91 idi. 7 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%71.4), 2 tanesinde tam yanıt (%28.6) vardı ve yanıtı olmayan hasta yoktu.

Paraneoplazi nedeniyle plazmaferez uygulanan 2 (%1.7) hasta vardı, bunların ortalama seans sayısı 4.64 idi. Bunların 1 (%50) tanesi yanıtı olmazken 1 (%50) tanesi yanıtlıydı.

Multipl Skleroz tanısı ile plazmaferez uygulanmış 21 (18.3) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.16 idi. 21 hastanın 2 tanesi yanıtı olmaz (%9.5), 5 tanesi kısmi yanıt (%23.8) ve 14 tanesi yanıtlıydı (%66.7).

Miller Fisher Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan hasta sayısı 1 taneydi. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak tam yanıtlıydı.

Transvers Myelit tanısıyla plazmaferez uygulanan 5 hasta vardı. Bunların ortalama seans sayısı 4.30 idi. 5 hastanın 1 tanesi yanıtı olmaz (%20), 3 tanesi kısmi yanıtlıydı (%60), 1 hasta ise yanıtlıydı (%20).

İsaac Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan 1 hasta vardı, 3 seans plazmaferez uygulanan hasta klinik olarak yanıtlıydı.

Optik Nörit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı, ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak yanıtı olmazdı.

Limbik ensefalit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak kısmi yanıtlıydı.

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları

KOMPLİKASYON	KLİNİK YANIT			
	Yanıtı olmaz (adet/%)	Yetersiz Yanıt (adet/%)	Yanıtlı (adet/%)	Toplam (adet/%)
Gelişmedi	42/5.7	274/37.4	417/56.9	733/96.2
Ateş	0/0	4/44.4	5/55.6	9/1.2
Hipotansiyon	1/14.3	0/0	6/85.7	7/0.9
Tetani	1/7.7	3/23.1	9/69.2	13/1.7
Toplam	44/5.8	281/36.9	437/57.3	762/100

733 (%96.2) seansta herhangi bir komplikasyon görülmedi. 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, 7 (%0.9) seansta hipotansiyon, 13 (%1.7) seansta ise hipokalsemik tetani semptomları görüldü. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Yapılan replasmanlar	Var (seans sayısı)	Yok (seans sayısı)	Oran (%)
Kalsiyum kullanımı	728	46	94.1
Antihistaminik kullanımı	716	58	92.5
Steroid kullanımı	2	772	0.3
Ek TDP replasmanı	3	771	0.4

775 seanstan 728 (%94.1)'inde kalsiyum replasmanı yapıldığı, 716 (%92.5)'sında antihistaminik kullanıldığı, 2 (%0.3)'sinde steroid verildiği ve 3 (%0.4)'ünde ek TDP replasmanı yapıldığı görüldü.

Tablo 15. Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

İŞLEM SIRASINDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	TDP kullanılan seans sayısı	Albumin kullanılan seans sayısı	Toplam Seans sayısı (adet)	Yüzde (%)
Gelişmedi	205	556	733	96.1
Ateş	5	4	9	1.2
Hipotansiyon	2	26	28	3.6
Müdehale gerektiren hipotansiyon	0	7	7	0.9
Tetani	7	6	13	1.7
Anafilaksi	0	0	0	0.0
İşlem sırasında Ex.	0	0	0	0.0

Plazmaferez seansları sırasında 775 seanstan 733'ünde herhangi bir olay gelişmezken TDP kullanılan seansların 5'inde ve Albumin kullanılan seansların 4'ünde olmak üzere toplam 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, TDP kullanılan seansların 2'inde ve albumin

kullanılan seansların 26'sında olmak üzere toplam 28 (%3.6) seansta hipotansiyon geliştiği, tamamı Albumin kullanılan seanslarda olmak üzere 28 seansın 7 (%0.9) tanesinde tıbbi müdahalede bulunulması gerektiği görüldü. TDP kullanılan seansların 7'sinde ve albumin kullanılan seansların 6'sında olmak üzere toplam 13 (%11.7) seansta hipokalsemik tetani görülürken anaflaksi hiç görülmedi ve işlem esnasında hiç Ex. gelişmedi.

Tablo 16. Hastaların son durumları

SON DURUM	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)
Ex.	7	6.6
Sağ	99	93.4

775 seansın hiç birisinde işlem esnasında Ex. olan hasta olmadı. Son görüldükleri tarihteki durumlarına bakıldığında 7 (%6.6) hastanın Ex. olduğu ve 99 (%93.4) hastanın sağ olduğu görüldü.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ tıp fakültesi kan merkezi aferez biriminde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 105 hasta ile 115 epizot incelendi ve bu hastaların 95 tanesi Nöroloji Servis takibindeyken 11 tanesi Dahiliye Yoğun Bakımda takip ediliyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.8 idi, TPD uygulanan en genç hasta 16 yaşındayken en yaşlı hasta 82 yaşındaydı.

Hastaların hemen hemen tamamında damar erişimi için santral venöz yolun kullanıldığı görüldü, 775 seansın sadece bir tanesinde KBY nedeniyle rutin hemodiyaliz programında olan bir hastada fistül kullanıldı. Geri kalan 774 seansta santral venöz kateter ile işlem uygulandı. Bunların sadece 22 (%2.8) gibi çok az bir kısmında kalıcı kateter kullanılırken, 752 (%97,1) seans gibi çok büyük bölümünde geçici kateter kullanıldı. Kalıcı kateter ve fistül kullanımının bu kadar az olmasının ve geçici kateterin bu kadar yoğun kullanılmasının sebebi muhtemelen nörolojik hastalıklarla takip edilen hastaların KBY gibi komorbid hastalıklarının olmaması veya az olmasına ve TPD'nin kullanım süresinin ve seans sayısının çok uzun olmamasına bağlı olabilir. Nitekim çalışmamızda ortalama epizod sayısının hastalıklara göre değişmekle birlikte 1.0-1.4 arasındaydı. Yine ortalama seans sayısı hastalıklara göre değişmekle birlikte 4-5 arasındaydı.

Katater giriş yerleri değerlendirildiğinde 526 (%67,9) seansta femoralkataterin kullanılırken, 36 (%4.6) seansta subklaviankatater kullanılmış ve 14 (%1.8) seans gibi çok az bir kısmında ise jugulerkatater kullanıldığı görüldü. Seansların yaklaşık ¼'i olan 199 (%25.7) seansta ise katater giriş yeri bilgisine ulaşılamadı. Görüldüğü gibi hastaların çok büyük bölümünde katater giriş yeri olarak femoralven kullanılmış. Katater takılmasının daha kolay olması ve subklavian ve jugulerkatater takılması esnasında gelişebilecek olan pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenler femoralkatater tercih ediliyor olabilir.

Hastaların kan gurupları, 1993 yılında yapılan Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada bulunan kan gurupları oranlarıyla karşılaştırıldığında birbirleriyle benzer olduğu görüldü (Tablo 8).

Hastaların hepatit ve HIV serolojileri incelendiğinde sadece bir hasta HBV pozitifken HCV ve HIV pozitif hiç hasta yoktu (tablo 10). Hepatit-B sıklığı %0,9 ile literatür ile

uyumluydu[124]. HBV için 21 hasta, HCV ve HIV için 22 hastanın hepaiti/HIV serolojisine hastane sisteminden ulaşamadı (tablo 9). Bunun sebebi hastanemize başvuran hastaların çevre illerden ve çevre hastanelerden gelmeleri ve serolojik tetkiklerinin dış merkezlerde yapılmış olması olabilir.

Replasman sıvısı olarak albumin ve TDP kullanılmaktadır, bizim çalışmamızda seansların %73.1 (565 seans) gibi büyük bir oranı albumin ile yapılırken %26.9 (208 seans)'u ise TDP ile yapılmıştır.

Plazmaferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda veriler cihazlara göre de değerlendirildi. Çalışmada Comtec marka cihaz ile yapılan işlemlerin 92.6 dk. ile işlem süresi diğer cihazlara (Optia için 126.4 dakika, Astec için 107.0 dakika) göre kısa olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık diğer cihazlarda hasta verilerinin girildikten sonra işlem süresinin yine cihaz tarafından hesaplanıyor olması veya Comtek marka cihazlarda işlem hızının sağlık personeli tarafından giriliyor olması sebep olabilir.

Plazmaferez cihazları ile hesaplanan plazma hacimleri ve değişen plazma hacimleri benzer saptandı (tablo 10).

Literatür ile uyumlu olarak en fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık Miyastenia Gravis olmuştur. Toplamda 105 hastanın 49'u, yani %42.6' Myastenia Gravis tanısı ile işleme alınmıştı. 49 hastanın 28 (%57.1)'i tam yanıtlıydı. Klinik yanıt %57.1 ile literatür ile uyumluydu.

Tüm hastalıklar değerlendirildiğinde 115 epizotun 65 tanesi klinik olarak yanıtlıydı(%56.5). Bunlara kısmi yanıtlı hastalarda dahil edildiğinde yanıt oranı %92.2 idi.

GBS tanılı toplam 7 hasta vardı, bu hastalar içinde klinik yanıtsız hiç hasta yoktu ama tam yanıt olan 2 hasta ile %28.6 idi. GBS'nun klinik varyantı olan Miller Fisher sendromlu sadece 1 hasta vardı ve tam klinik yanıtlıydı.

MS için klinik yanıt 21 hastadan 14'ünde tam yanıt ile %66.7 idi ve literatür ile uyumluydu.

NMO tanısıyla TPD uygulanan 9 hastadan 4'ünde tam yanıt vardı. Klinik yanıt %44.4 ile literatür ile uyumluydu.

Polinöropati tanısıyla TPD uygulanan 10 hastanın 6'sında tam yanıt vardı. Litaratürde klinik yanıt oranı %80'lerde olmasına rağmen bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %60 ile litaratüre göre daha düşük bulundu ama Polinöropati tanısı ile TPD uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç tartışmaya açıktır.

Paraneoplazi ile TPD uygulanan 2 hastanın biri yanıtızsız biri tam yanıtlıydı.

SPS tanısı ile 8 hastaya TPD uygulandı, bunların 7 tanesinde tam yanıtla %87.5'luk klinik yanıt oranı vardı ve litaratür ile uyumluydu..

Hastalıklara göre değişmekle birlikte ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı ve litaratür ile uyumluydu.

762 seanstan sadece 29 seansında komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon oranı %3.8 ile litaratür ile uyumluydu. Ateş yüksekliği %1.2, hipotansiyon %0.9 ve hipokalsemiye bağlı semptomlar %1.7 oranında görüldü. Replasman sıvılarına göre değerlendirildiğinde TDP kullanılan seanslarda hipotansiyon gelişiminin çok sınırlı olduğu görüldü. Hipotansiyon gelişen 28 seansın 26'sında replasman sıvısı olarak albumin kullanılmıştı. Yine tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon olgularının sadece albumin kullanılan seanslarda olması da bize özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP nin kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Hipokalsemik semptomlar ve ateş yüksekliği açısından kullanılan replasman sıvıları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Litaratürde premedikasyon olarak kalsiyum, antihistaminik veya steroid kullanımını işlem esnasında gereklilik halinde yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda antihistaminik kullanımı (%92.5) ve kalsiyum kullanımı (%94.1) çok yüksek orandaydı. Yüksek oranda premedikasyon kullanılması komplikasyon oranlarının düşük olmasında sebep olmuş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Birimi'nde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 115 epizotta 105 hasta'ya plazmaferez uygulandı. Bunların 95'i Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise DYBÜ'nde takip edilen hastalardı. Tanılara göre değişmekle birlikte ortalama epizot sayısı 1-1.4 arasında ve ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı.

Sadece 1 hastanın fistülden işleme alındığı ve diğer hastalarda %67.9 ile büyük oranda geçici femoral katater kullanıldığı görüldü.

Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde,Comtek marka cihazın kullanıldığı seanslarda işlem sürelerinin diğer cihazlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (92.6 dk.; $p>0.001$). Bu açıdan bakıldığında Comtek marka cihazlar daha maliyet-etkin olabilir.

Myastenia Gravis tanısı ile TPD uygulanan 49/115 epizot vardı ve %42.6'lık oran ile en sık nörolojik hastalıktı. İkinci sıklıktaki hastalık 21/115 epizot ile MS idi. Bunu 10/115 epizot ile polinöropati, 9/115 epizot ile NMO, 8/115 epizot ile SPS ve 7/115 epizot ile GBS'u takip ediyordu.

Tüm nörolojik hastalıklarda tam yanıt oranı %56.5 idi. %35.7 kısmi yanıt ve sadece %7.8 oranında yanıtız hasta vardı ve literatür ile uyumluydu. En yüksek tam yanıt oranı %87.5 ile SPS'daydı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde en belirgin olan, replasman sıvısı olarak albumin kullanılan seanslarda hipotansiyonun TDP kullanılan seanslara göre belirgin fazla olmasıydı. Bu sonuç özellikle hemodinamisi iyi olmayan hastaların TDP ile işleme alınmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

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

8. KAYNAKLAR

- [1] T. Agishi, "Effects of the external qigong on symptoms of arteriosclerotic obstruction in the lower extremities evaluated by modern medical technology," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 8, pp. 707–710, 1998.
- [2] C. M. Baker, "Quality assurance procedure on a Huestis Styro-former--stay on the cutting edge.," *Med. Dosim.*, vol. 21, no. 4, pp. 251–254, 1996.
- [3] L. van der Maaten, "Barnes-Hut-SNE," *arXiv Prepr. arXiv1301.3342*, pp. 1–11, 2013.
- [4] O. S. Kumru, J. Liu, J. A. Ji, W. Cheng, Y. J. Wang, T. Wang, S. B. Joshi, C. R. Middaugh, and D. B. Volkin, "Compatibility, physical stability, and characterization of an IgG4 monoclonal antibody after dilution into different intravenous administration bags," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 10, pp. 3636–3650, 2012.
- [5] A. İçduygu, "The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey : Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement ? by Ahmet İçduygu," *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [6] H. O. Özavcı, "The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture," *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d'histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [7] J. H. Yeh and H. C. Chiu, "Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis," *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.
- [8] J. B. Orlin and E. M. Berkman, "Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.," *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [9] R. Weinstein, "Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange," *J. Clin. Apher.*, vol. 23, no. 6, pp. 196–201, 2008.
- [10] P. Albers and H. Hofer, "On the Weinstein conjecture in higher dimensions," *Comment. Math. Helv.*, vol. 84, no. 2, pp. 429–436, 2009.
- [11] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, "A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [12] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, "Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center," *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V Prowse, and A. J. Keller, "Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [15] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, "Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [16] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yücemem, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1. 2007, pp. 103–107.
- [17] J. W. Chopek and P. F. Gardiner, "Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 131, no. 10, pp. 650–659, 2010.
- [18] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, "Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [19] P. McMaster and F. Shann, "The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis.," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 2–7, 2003.
- [20] A. Danek, J. P. Rubio, L. Rampoldi, M. Ho, C. Dobson-Stone, F. Tison, W. A. Symmans, M. Oechsner, W. Kalckreuth, J. M. Watt, A. J. Corbett, H. H. M. Hamdalla, A. G. Marshall, I. Sutton, M. T. Dotti, A. Malandrini, R. H. Walker, G. Daniels, and A. P. Monaco, "McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 755–764, 2001.
- [21] A. K. Asbury and D. R. Cornblath, "Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome.," *Ann. Neurol.*, vol. 27 Suppl, pp. S21–S24, 1990.
- [22] J. Menkes and R. Sankar, "Paroxysmal disorders," *Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurol. 6th ed. ...*, pp. 857–942, 2000.
- [23] A. Chiò, D. Cocito, M. Leone, M. T. Giordana, G. Mora, and R. Mutani, "Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey.," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1146–1150, 2003.
- [24] J. C. Raphaël, S. Chevret, R. A. C. Hughes, and D. Annane, "Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798, 2012.
- [25] M. Alter, "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome," in *Annals of Neurology*, 1990, vol. 27, no. SUPPL.

- [26] N. Yuki, W. C. Ang, M. Koga, B. C. Jacobs, P. A. Van Doorn, K. Hirata, and F. G. A. Van Der Meché, "Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside," *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 314–321, 2000.
- [27] M. M. Ryan, "Guillain-Barre syndrome in childhood," *J Paediatr Child Heal.*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–241, 2005.
- [28] T. M. Burns, "Guillain-Barr?? syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 28, no. 2. pp. 152–167, 2008.
- [29] T. E. Feasby, A. F. Hahn, W. F. Brown, C. F. Bolton, J. J. Gilbert, and W. J. Koopman, "Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms?," *J. Neurol. Sci.*, vol. 116, no. 2, pp. 185–192, 1993.
- [30] K. F. Swaiman and V. L. Machen, "The effect of iron on mammalian cortical neurons in culture.," *Neurochem. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 1261–1268, 1985.
- [31] D. Y. Bradshaw and H. R. Jones Jr., "Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 4, pp. 500–506, 1992.
- [32] A. H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, "Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp. 881–887, 1990.
- [33] P. H. Gordon and A. J. Wilbourn, "Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913–917, 2001.
- [34] R. A. Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Cornblath, A. F. Hahn, J. M. Meythaler, R. G. Miller, J. T. Sladky, J. C. Stevens, and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, "Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 736–740, 2003.
- [35] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94–97.
- [36] Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993;9:16–20.
- [37] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–761.
- [38] The Guillain-Barr_e syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barr_e syndrome. *Neurology* 1985;35:1096–1104.

- [39] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasmaexchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298–306.
- [40] R. J. Greenwood, J. Newsom-Davis, and R. A. C. Hughes, “Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Lancet*, vol. 1, no. 8382, pp. 877–879, 1984.
- [41] S. Vucic, M. C. Kiernan, and D. R. Cornblath, “Guillain-Barre syndrome: an update,” *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733–741, 2009.
- [42] R. A. C. Hughes and D. R. Cornblath, “Guillain-Barré syndrome,” in *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9497, pp. 1653–1666.
- [43] G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, “Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis,” 1988.
- [44] R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, “Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
- [45] L. M. McDanel, J. D. Fields, D. N. Bourdette, and A. Bhardwaj, “Immunomodulatory therapies in neurologic critical care,” *Neurocritical Care*, vol. 12, no. 1, pp. 132–143, 2010.
- [46] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 8, pp. 1066–1071, 2006.
- [47] A. F. Hahn, C. F. Bolton, N. Pillay, C. Chalk, T. Benstead, V. Bril, K. Shumak, M. K. Vandervoort, and T. E. Feasby, “Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study,” *Brain*, vol. 119 (Pt 4), pp. 1055–1066, 1996.
- [48] P. J. Dyck, J. Daube, P. O’Brien, A. Pineda, P. A. Low, A. J. Windebank, and C. Swanson, “Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” 1986.
- [49] M. M. Mehndiratta, R. A. C. Hughes, and P. Agarwal, “Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD003906, 2004.
- [50] P. J. Dyck, W. J. Litchy, K. M. Kratz, G. A. Suarez, P. A. Low, A. A. Pineda, A. J. Windebank, J. L. Karnes, and P. C. O’Brien, “A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Ann. Neurol.*, vol. 36, no. 6, pp. 838–845, 1994.
- [51] B. Mahadeva, L. H. Phillips 2nd, and V. C. Juel, “Autoimmune disorders of neuromuscular transmission,” *Semin Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 212–227, 2008.

- [52] C. M. Isbister, P. J. Mackenzie, D. Anderson, N. K. Wade, and J. Oger, "Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia.," *Mult. Scler.*, vol. 9, no. 6, pp. 550–553, 2003.
- [53] J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2, pp. 233–265, 2006.
- [54] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala, "Lifetime course of myasthenia gravis," *Muscle and Nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 141–149, 2008.
- [55] Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. *MyastheniaGravis and Related Disorders*. Tototwa, NJ, HumanaPress, 2003. pp 115–128.
- [56] Sanders DB, Howard JF Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, JankovicJ, editors. *Neurology in Clinical Practice: The NeurologicalDisorders*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2004. pp2441–2461.
- [57] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, and D. D. Duane, "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.," *Neurology*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1059, 1976.
- [58] A. Vincent and J. Newsom-Davis, "Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, no. 12, pp. 1246–1252, 1985.
- [59] M. Pasnoor, G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini, and O. H. Shin, "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience," *Muscle and Nerve*, vol. 41, no. 3, pp. 370–374, 2010.
- [60] National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988;2:48–53.
- [61] P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang, "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group.," 1997.
- [62] P. Gajdos, C. Tranchant, B. Clair, F. Bolgert, B. Eymard, T. Stojkovic, S. Attarian, and S. Chevret, "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1689–1693, 2005.
- [63] G. I. Wolfe, R. J. Barohn, B. M. Foster, C. E. Jackson, J. T. Kissel, J. W. Day, C. A. Thornton, S. P. Nations, W. W. Bryan, A. A. Amato, M. L. Freimer, and G. J. Parry, "Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.," 2002.
- [64] L. Zinman, E. Ng, and V. Bril, "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 11, pp. 837–841, 2007.

- [65] J. Rønager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.," 2001.
- [66] M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox, and A. Vincent, "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis," *Brain*, vol. 131, no. 7, pp. 1940–1952, 2008.
- [67] A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange.*, vol. 2, no. 8000. 1976, pp. 1373–1376.
- [68] P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
- [69] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, and A. Alshekhlee, "Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 797–805, 2010.
- [70] E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
- [71] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, and V. Bril, "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis," *Neurology*, vol. 76, no. 23, pp. 2017–2023, 2011.
- [72] EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscularconduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol*1956;187:612–613.
- [73] Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations onmyasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J AmMed Assoc* 1957;163:1117–1124.
- [74] Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromesother than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:367–384.
- [75] J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2. pp. 191–198, 2003.
- [76] J. Newsom-Davis and N. M. Murray, "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.," *Neurology*, vol. 34, no. 4, pp. 480–485, 1984.
- [77] B. G. Weinshenker, P. C. O'Brien, T. M. Petterson, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, D. W. Dodick, A. A. Pineda, L. N. Stevens, and M. Rodriguez, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.," 1999.
- [78] M. Keegan, F. König, R. McClelland, W. Brück, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi, and C. F. Lucchinetti, "Relation

- between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange,” *Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 579–582, 2005.
- [79] M. Keegan, A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker, “Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 143–146, 2002.
 - [80] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, P. Waters, F. Zipp, R. Hohlfeld, A. Vincent, and B. Wildemann, “Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 202–214, 2008.
 - [81] S. Watanabe, I. Nakashima, T. Misu, I. Miyazawa, Y. Shiga, K. Fujihara, and Y. Itoyama, *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.*, vol. 13, no. 1. 2007, pp. 128–132.
 - [82] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, and P. Cabre, “Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder,” *Mult. Scler.*, vol. 15, no. 4, pp. 487–492, 2009.
 - [83] S. Llufríu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentà, J. Río, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabia, A. Horga, F. Graus, X. Montalban, and A. Saiz, “Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months,” *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949–953, 2009.
 - [84] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 7, pp. 930–935, 2006.
 - [85] K.-C. Wang, S.-J. Wang, C.-L. Lee, S.-Y. Chen, and C. P. Tsai, “The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–46, 2011.
 - [86] W. M. Carroll and K. Fujihara, “Neuromyelitis optica,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244–255, 2010.
 - [87] M. Habek, B. Barun, Z. Puretić, and V. V. Brinar, “Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 298–302, 2010.
 - [88] Zivković SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1422–1433.
 - [89] K. B. Yeung, P. K. Thomas, R. H. M. King, H. Waddy, R. G. Will, R. A. C. Hughes, N. A. Gregson, and S. Leibowitz, “The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia - Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings,” *J. Neurol.*, vol. 238, no. 7, pp. 383–391, 1991.

- [90] S. Gosselin, R. A. Kyle, and P. J. Dyck, "Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.," *Ann. Neurol.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–61, 1991.
- [91] Z. Simmons, J. W. Albers, M. B. Bromberg, and E. L. Feldman, "Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.," *Brain*, vol. 118 (Pt 2, pp. 359–368, 1995.
- [92] K. C. Gorson, G. Allam, and A. H. Ropper, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.," *Neurology*, vol. 48, no. 2, pp. 321–328, 1997.
- [93] P. J. Dyck, P. A. Low, A. J. Windebank, S. S. Jaradeh, S. Gosselin, P. Bourque, B. E. Smith, K. M. Kratz, J. L. Karnes, and B. A. Evans, "Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.," 1991.
- [94] Z. Simmons, M. B. Bromberg, E. L. Feldman, and M. Blaivas, "Polyneuropathy associated with IGA monoclonal gammopathy of undetermined significance," *Muscle and Nerve*, vol. 16, no. 1, pp. 77–83, 1993.
- [95] D. Sukajintanakarn, E. Mitrabhakdi, and K. Phanthumchinda, "Acquired neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): A case report with autonomic physiologic studies," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 89, no. 8, pp. 1308–1312, 2006.
- [96] R. D. G. Jamora, T. Umapathi, and L. C. S. Tan, "Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome," *Park. Relat. Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–63, 2006.
- [97] U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646–650, 2006.
- [98] H. L. Pan, J. C. Eisenach, and S. R. Chen, "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 288, no. 3, pp. 1026–1030, 1999.
- [99] T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629–636, 1989.
- [100] B. B. Murinson, M. Butler, K. Marfurt, S. Gleason, P. De Camilli, and M. Solimena, "Markedly elevated GAD antibodies in SPS: effects of age and illness duration.," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2146–2148, 2004.
- [101] F. Folli, M. Solimena, R. Cofield, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartledge, G. F. Bottazzo, and G. Piccolo, *Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer.*, vol. 328, no. 8. 1993, pp. 546–551.
- [102] P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofield, F. Folli, B. Lichte, G. Piccolo, H. M. Meinck, M. Austoni, G. Fassetta, and G. Bottazzo, "The synaptic vesicle-associated protein

- amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer.,” *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 6, pp. 2219–2223, 1993.
- [103] J. C. Antoine, L. Absi, J. Honnorat, J. M. Boulesteix, T. de Brouker, C. Vial, M. Butler, P. De Camilli, and D. Michel, *Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors.*, vol. 56, no. 2. 1999, pp. 172–177.
 - [104] S. Floyd, M. H. Butler, O. Cremona, C. David, Z. Freyberg, X. Zhang, M. Solimena, A. Tokunaga, H. Ishizu, K. Tsutsui, and P. De Camilli, “Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer.,” *Mol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 29–39, 1998.
 - [105] K. Schmierer, J. M. Valdueza, A. Bender, P. DeCamilli, C. David, M. Solimena, and R. Zschenderlein, *Atypical stiff-person syndrome with spinal MRI findings, amphiphysin autoantibodies, and immunosuppression.*, vol. 51, no. 1. 1998, pp. 250–252.
 - [106] F. Cardoso, C. Eduardo, A. P. Silva, and C. C. Mota, “Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever.,” *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 5, pp. 701–703, 1997.
 - [107] F. Cardoso, A. P. Vargas, L. D. Oliveira, A. A. Guerra, and S. V. Amaral, “Persistent Sydenham’s chorea,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 805–807, 1999.
 - [108] S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, B. J. Casey, G. B. Mannheim, M. C. Lenane, and D. C. Rettew, “Sydenham’s chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.,” *Pediatrics*, vol. 91, no. 4, pp. 706–713, 1993.
 - [109] M. A. Garvey, L. A. Snider, S. F. Leitman, R. Werden, and S. E. Swedo, “Treatment of Sydenham’s chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone.,” 2005.
 - [110] Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow H. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr* 1953;43:278–289.
 - [111] Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham’s chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child* 1955;89:580–590.
 - [112] Fletcher TF. Sydenham’s chorea treated with cortisone. *PaMed J* 1960;63:63–67.
 - [113] Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham’s chorea. *Indian J Med Res* 1980;72:696–701.
 - [114] A. P. De Queiroz Campos Araújo, P. A. B. Pádua, and H. S. Maia Filho, “Management of rheumatic chorea: An observational study,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231–233, 2002.
 - [115] L. N. Green, “Corticosteroids in the treatment of Sydenham’s chorea.,” *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53–54, 1978.

- [116] G. Husby, I. van de Rijn, J. B. Zabriskie, Z. H. Abdin, and R. C. Williams, "Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.," *J. Exp. Med.*, vol. 144, no. 4, pp. 1094–1110, 1976.
- [117] A. A. Kotby, N. El Badawy, S. El Sokkary, H. Moawad, and M. El Shawarby, "Antineuronal antibodies in rheumatic chorea.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 5, no. 6, pp. 836–839, 1998.
- [118] D. B. Clifford, A. De Luca, A. DeLuca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath, "Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 4, pp. 438–46, 2010.
- [119] R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
- [120] T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkil, N. Mueller-Lenke, E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, H. R. Jäger, and D. B. Clifford, "Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 924–933, 2006.
- [121] B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Miravalle, J. Schowinsky, J. Corboy, and T. Vollmer, "Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 604–617, 2012.
- [122] B. O. Khatri, S. Man, G. Giovannoni, A. P. Koo, J. C. Lee, B. Tucky, F. Lynn, S. Jurgensen, J. Woodworth, S. Goelz, P. W. Duda, M. A. Panzara, R. M. Ransohoff, and R. J. Fox, "Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 402–409, 2009.
- [123] Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:491–493.
- [124] C. W. Shepard, L. Finelli, and M. J. Alter, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, no. 9, pp. 558–567, 2005.
- [125] Jones HR. Childhood Guillain-Barr_e syndrome: clinical presentation,diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996;11:4-12.
- [126] Vall_ee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J. Intravenousimmune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barr_e syndrome in affected children. *Neuropediatrics*1993;24:235–236.

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tez çalışmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve şahsında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamda görüş ve deneyimlerini esirgemeyen Kan Merkezi personeline asistanlık eğitimim süresinde beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olup bana güven veren biricik aileme teşekkürler...

Dr. Metin ERGÜL

2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Aferez sınıflaması	4
1.3. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	4
1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	5
1.5. İşlem süresi ve sıklığı	6
1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu	10
1.7. Plazmaferez Endikasyonları	10
1.8. Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları	13
1.9. Plazmaferez Komplikasyonları	14
2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR	16
2.1. Guillain-Barre sendromu	16
2.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	19
2.3. Myastenia Gravis	20
2.4. Lambert–Eaton sendromu:	22
2.5. Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika (NMO)	22
2.6. Paraproteinemik Polinöropati (ppn)	23
2.7. İsaac sendromu	24
2.8. Stiff-Person sendromu	25
2.9. Sydenham Koresi	25

2.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTISMA	36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

- Tablo-1 :** Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler
- Tablo 2:** Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler
- Tablo 3.** Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
- Tablo 4:** Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik
- Tablo 5:** Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri
- Tablo 6:** Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri
- Tablo 7.** Plazmaferez komplikasyonları
- Tablo 8.** Hastaların kan gurubu dağılımları
- Tablo 9.** Hastaların hepatit/HİV serolojileri
- Tablo 10.** Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri
- Tablo 11.** Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları
- Tablo 12.** Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları
- Tablo 13.** İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları
- Tablo 14.** İşlem esnasında yapılan replasmanlar
- Tablo 15.** Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı
- Tablo 16.** Hastaların son durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	American Association of Blood Banks; Amerikan kan bankaları birliği
ASFA	American Society for Apheresis; Amerikan Aferez Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AChR	Asetilkolin Reseptörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
EMG	Elektromyografi
GBM	Glomerüler bazal membran
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KIDP	Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
LES	Lambert Eaton Sendromu
MG	Myastenia Gravis
MFS	Miller-Fisher Sendromu
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	Nöromyelitis Optika
PML	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
SPS	Stiff Person Sendromu
TDP	Taze donmuş plazma
TPD	Törapötik Plazma Değişimi
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
PPN	Paraproteinemik Polinöropati

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan nöroloji hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok nörolojik hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili hastalığın yanı sıra nörolojik endikasyonlarla da TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 775 seans, 115 epizot ve 105 hasta verisi değerlendirildi. Ortalama yaş 49.8 idi. Hastaların 95 tanesi Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip ediliyordu. 49 hasta ile en sık plazmaferez endikasyonu Myastenia Gravis için konulmuştu ve MG'i 21 hasta ile MS takip ediyordu.

İşlemden replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seanslarda çok az hipotansiyon geliştiği görüldü (hipotansiyon gelişen 28 seansın 2 tanesinde TDP kullanılmıştı). Diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde replasman sıvıları arasında farklılık yoktu. Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde 92.6 dk. ile Comtek marka cihazla yapılan işlemlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde işlem sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$). Nörolojik hastalıklarda TPD, deneyimli ellerde yüksek klinik yanıt oranlarının olduğu güvenli bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, nörolojik hastalıklar, komplikasyon.

ABSTRACT

As known Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) has been used successfully in neurological diseases. Also in our center for a long time TPE is done in many internal diseases as well as neurological indications. In this study, we analyzed the patients datas who enderwent plasmapheresis at DEU Medical Faculty Hospital in the central blood apheresis unit between January 2010-December 2014.

A total of 775 seances, 115 episodes and 105 patients data were evaluated .The mean age was 49,8 . 95 patients were being pursued in Neurology Service and 11 at DYBÜ . The most common indication for plasmapheresis was Myasthenia Gravis with 49 patients and was followed by 21 patients of MS.

In the process it has been observed that TDP as replacement fluids used in few hypotension were observed in this treatments . When Other complications eveluated there was no difference between the replacement fluids. TPD neurological disease that is considered to be a safe procedure in experienced hands of the high clinical response rate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferes; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır[1]. Sitaferes ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferes; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir[1]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[2]. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir[3]. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1)[4]. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

1.2. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri:

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

• Tam kan

• Plazmaferez

• Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği:

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kaskak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

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

Filtrasyon Tekniği:

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

1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boslugu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluşturlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetigi ile hesaplanabilir [5]. Toplam plazma hacmi, degistirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [5][6]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [5][6]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [6].Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.

1.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [5][6]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (tablo-1) [5].

Tablo-1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler[4]

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

Genel olarak, dolasan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiginde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma degisimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma degisimi, hastanın klinigi düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılmasıönerilmektedir. Plazma degisim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak,ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (tablo 2)[5][6].

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

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

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eger biliniyorsa, plazma degisim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir[5][6]. Plazma degisimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 3’te %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan degisim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki degisiklikler özetlenmiştir [6].

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
[7][8][9][10][6].

Bileşen	Bazal degerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Degisken
Biluribin	45	100
Karaciger enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazmahacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazmafaktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (tablo 4).

Tablo 4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

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

Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir[11][12].

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[7][8].

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler[13][14][15][16].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α – 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[7][8].

Tablo 5. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri [17]

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albümin	42 ± 3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu

Venöz erisim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [5][18]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [6]. TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

1.7. Plazmaferez Endikasyonları

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP' de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği

değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır. Buna göre (Tanımlamalar) ;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.		I
Lupus Nefriti	I	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II	IV
Hiperkolesterolemi	II/IV	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	I	II
Akut Akciğer Yetmezliği	II	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III
	III	

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain- Barre Sendromudur (GBS). Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

1.8.Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[5][18]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[6].

Albümin:

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[19]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[6]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır[5][20].

Taze Donmuş Plazma:

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [5][6][18]. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir[6]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üsüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir[5][6][18].

1.9. Plazmaferez Komplikasyonları

Günümüzde yeni kusak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [18]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının neden olduğu toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompensasyon

mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya islenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyusma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [6]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [6]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir[5][18].

Tablo 7. Plazmaferaz komplikasyonları[18]

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

2.1. GUİLLAİN-BARRE SENDROMU(GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir[21]. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir[22]. GBS 1-2/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır[23][24][25]. Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1.2/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir[25].

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virüs, Cytomegalovirüs, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır [26]. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati ve akut motor ve duysal aksonal nöropati gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, Miller-Fisher Sendromu ve Polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 ganglioside karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir[26].Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'daki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir[27].

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, reflekslerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duysal belirtiler vardır[28]. Klasik formunda, akut başlangıçlı, distal simetrik parestezileri takip eden ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü vardır. Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 nında 4

hafta içinde klinik tablo oturur[21]. Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü ve taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom semptomlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan GBS hastalarının üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

Guillain Barre Sendromunun Klinik Varyantları:

Miller-Fisher Sendromu (MFS):

Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır [22]. İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasiyal parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve elektromiyografi normaldir. Elektroensefalografide yavaş-dalga aktivitesi gösterilebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. Miller-Fisher Sendromu gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip C. Jejuni ile ilişkili bulunmuştur. Miller-Fisher Sendromlu hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir [22].

Akut motor aksonal nöropati:

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitik hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu C.jejuni enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir [22].

Akut motor-duysal aksonal nöropati:

Feasby ve arkadaşları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, gecikmiş veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır[29]. Bu hastalardaki

elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır [29]. Bu formdaki hastalarda öncesinde C.jejuni enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir [22].

Polinöritis kranialis:

Akut başlangıçlı multipl kranial sinir paralizileri (sıklıkla bilateral VII ve daha az oranda II) ile birlikte BOS proteininde artış, motor ileti hızlarında yavaşlama ve tam düzelme ile karakterizedir. Bilateral fasial güçsüzlük, disfoni ve disfaji tipik semptomlardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs enfeksiyonlarının yüksek oranda solunum yetersizliği, kranial sinir tutulumu ve ciddi duysal kayıpla seyrettikleri gösterilmiştir [30].

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte Elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır ama BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononukleer hücre sayısı <10/mm³) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır[21]. Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir[31]. Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıktaki kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır [30].

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloku, temporal dağılım, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) ve testin bulguları hastalığın ikinci haftasında tamamlanır[32]. Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki bu ilk hafta içinde hastaların% 97 sinde bulunmaktadır[33].

TPD, genellikle 1-2 hafta boyunca her gün olarak uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır[34][35][36][37][38]. 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın randomizasyonunda, TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme grlmştir [39][37][38][40][41].

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27 den %14 e kadar azaltarak neredeyse yarı yarıya azalma sağlamıştır [24][41][42]. TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük faydası olduğu görülmüştür[43][38][42].

IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir.TPD ile karşılaştırılmak için tasarlanmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde, mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve rezidüel sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiç bir farklılık bulunmamıştır[44]. TPD ve IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir[28].

TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal pıhtılaşma, pnomoni, hipotansiyon ve sepsisidir[28]. IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir[45]. En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, kalp dışı göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır, IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilmektedir.

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KIDP)

KIDP edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalıktır. GBS ile benzer olarak KIDP'te de BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikorlar vardır[46]. Klinik olarak KIDS'te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duysal defisit gelişmektedir[47].

Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon için siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır.

TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duysal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir[48]. 1 ay içinde 10 değişim ile plasebo değişimin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TPD uygulanan grubun %80 ninde nörolojik işlevlerde önemli gelişme görülmüştür. TPD başlanmasının 3-6. Gününde tipik iyileşme kaydedilmiştir. Hastaların %66 sinda daha sonra TPD kesildikten sonra nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve genellikle her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir [49]. Poinöropati hastalarında IVIG ile

TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmakta[50]. İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan 20 hasta 6 hafta boyunca IVIG ve TPD uygulanmak için rastgele ayrılmış, TPD 3 hafta haftada 3 kez ve 3 hafta haftada 2 kez olarak uygulanmış, IVIG ise 3 hafta haftada bir kez 0,2 gr/kg, son 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve iki tedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

2.3. MYASTENİA GRAVİS (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır[46][28]. Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir[51][52]. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenir ama erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür.

MG'in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur[53]. Pratikte hemen hemen tüm hastalar asimetrik dalgali ptozis ve diplopi ile başvururlar[54]. Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremit ve axiel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Ptozis ve diplopi gibi oküler şikayetler hastaların %85-90 nında vardır ve hastaların yarısında ilk başvuru esnasında bulunmaktadır [55]. MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon (myastenik kriz) gerektiren solunum zayıflığı gelişmektedir. Myastenik kriz, sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekte ve sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen oto-antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [56]. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında dolaşımda asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) mevcuttur[57][58]. AChRantikoru olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35 inde kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) 'a karşı antikorlar vardır [59]. Geri kalan hastalar seronegatif MG olarak sınıflandırılmaktadır.

MG'te genellikle klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektrofizyolojik ve farmakolojik testler ile tanı doğrulanır[51]. Serolojik teslerde AChR ve MuSK ye karşı gelişen antikora bakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG) dir. Tekrarlayan sinir stimülasyonu normalse tek lif EMG yapılır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür [51]. Ayrıca MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir[51]. Bu kısa

etkili asetilkolinesteraz inhibitörü nöromusküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir rahatlama görülür.

MG tedavisinde timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir [46].TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır[60].

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur [61][62][63][64][65]. AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, MuSK-MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir[66][62][67].

Myastenik kriz tedavisinde 3 veya 5 gün 0,4 gr/kg/gün IVIG ile üç seans TPD'yi karşılaştıran 87 hastanın alındığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da 15 gün içinde klinik iyileşme görülmüştür [68]. Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPDuygulanan 1.606 hastayı incelemiştir[69]. IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu görülmüş, ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, $p<0,001$), daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p<0,0001$) ve daha yüksek maliyet (33.924 \$, 53.801 \$; $p<0,001$) ile sonuçlandığı görülmüştür.Miyastenik kriz hastalarında mortalite oranları TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (% 5.67, % 0.59; $p <0.01$). Myastenik krizde yüksek mortalite ilişkili değişkenler, TPD, hastanın acil servisten yatırılmış olması, komorbid hastalıkların varlığı olarak belirlenmiştir.

TPD, GBS'dakine benzer şekilde, haftada 1-2 seans ve 50 ml/kg'lık plazma hacmiyle, 5 seans olarak uygulanır [70].

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve şiddetli MG te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır[71]. IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 ile her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür.

MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkları değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75 inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır [11]. Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyondur.

2.4. LAMBERT EATON SENDROMU (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromusküler kavşağın otoimmün patolojisidir [51]. LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş ama aynı zamanda kanserle ilişkili olmayan otoimmün bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. P / Q tipi VGCC antikorları otonom sinir sistemi nöromusküler kavşak ve presinaptik sinir terminaline saldırarak sinsi alt ekstremitte güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur.

LES tanısı labaratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP amplitüdünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitütlü CMAPs vardır [72][73][74].

VGCC antikaorları ise neredeyse bütün kanseri olan LES hastalarda ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır [75].

Yaygın olarak yapılan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sonuçlanan sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin, IVIG ve TPD'dir [51]. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te kısa vadeli iyileşmeye neden olmaktadır[75][76].

2.5. MULTİPL SKLEROZ (MS) VE NÖROMYELITİS OPTİKA (NMO)

MS ve NMO, merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalığıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS de hasarlanan yeri düşündüren işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla gitmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin MSS nde doku hasarına neden olduğu ve otoantikorların da bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir [46][70].

TPD, kronik ilerleyici MS hastalarına göre yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda daha yararlı olarak kabul edilir[77][78]. TPD'ye cevap MS hastalarında antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle

birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir [78]. Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroida dirençli immünsüpresif tedavi almamış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürllükte iyileşme olmuştur [77]. MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının incelendiği büyük bir çalışmada TPD, hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır[79].

NMO MSS nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikörleri serolojik tanıda kullanılır [80]. NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar ile giden bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır [77][79][81][82][83]. Yararının otoantikörler, kompleman ve stokinler gibi enflamatuvar araçların ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir [84]. Küçük bir retrospektif çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtı 9 hastaya TPD uygulanmış [85]. Tüm hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasına geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta normal hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremitte güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağımlı olan sadece bir hastada solda sekel kalmış ama o hastada da hafif iyileşme sağlanmıştır.

Tipik olarak TPD işlemi, 1.5 plazma hacmi değişimi ve 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır [86][87]. Hastalar, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler, ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

2.6. PARAPROTEİNEMİK POLİNÖROPATİ (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati hastalarının %10 kadarında paraproteinemi bulunur [87]. Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler (M-proteini), ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur [88]. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir ama genellikle önemi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48), IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (%15) ile ilişkilidir [89][90]. Hastalarda motor ve duyuusal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda axsonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir [88].

IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır [88]. TPD'nin IgM ilişkili nöropatilerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA ilişkili PPN tedavisinde yararı gösterilmiştir [91][92][93]. IgG ve IgA ilişkili PPN ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine de yanıt verebilmektedir [90][93][94].

2.7. İSAAC SENDROMU

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seğirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır [95]. Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu myokimilerin elektromyografide (EMG) gösterilmesi ile konulur. Vakaların bir kısmında konfüzyon, halüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir. EMG de tutulan kaslarda spontan nöromyotonik aktivasyonlar vardır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekkanizmasının Voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlar ve buna bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik geliştiği kabul edilmektedir [96]. Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immunolojik hastalıklara bağlı ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir [95]. İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek te mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıkları bulmak mümkündür [95][96]. Myokimik ve nöromyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilir [97]. Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir [98]. Ayrıca muhtemel otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immünsüpresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir [97].

2.8. STİFF-PERSON SENDROMU

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin kötüleştirdiği kas spazmları vardır [99]. Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir [100]. Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını oluşturan meme kanseri ile ilişkili amfifizin antikorları ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır [101][102]. Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle duygusal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. İlk olarak, amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir [103][104]. Ayrıca GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS vakaları steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler [105].

2.9. SYDENHAM KORESİ

Sydenham köresi hala çocukluk çağının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham kore ile prezente olabilmekteler ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir [106][107][108]. Koreiform hareketler genellikle yüz gövde ve ekstremitelerde hızlı ve sarsıntılı kasılmalardır [109]. Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir [110][111][112][113][114][115]. Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikorların bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir [116][117]. Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi [109]. TPD de plazma hacmi 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı düzelme oldu. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon ile tedavide ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

2.10. NATALİZUMAB İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

PML immünosuprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral enfeksiyondur[118][119]. Daha yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili PML tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir [120]. Mayıs 2012 itibarıyla natalizumab alan 99.600 hasta 242 si PML nedeniyle tedavi edilmiştir [121].

PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs anikor durumu, son kemterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir [119]. En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür [119]. Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar vardır [118]. BOS ta JC virüs incelemesi genellikle tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük 500 kopya/ml nin altında olup, tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık sık tekrar edilmelidir[119]. TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin reseptör desatürasyon hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir[122]. Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günken TPD uygulanmayanlarda 82 günde olmaktadır[123].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 106 hasta'nın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

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

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

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirilecek. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılacak. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanılacak. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirilecek. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edilecek. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanılacak. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulanacak. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunulacak. İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapılacak ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edilecektir.

5. BULGULAR

Araştırmaya 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında nöroloji servisinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 95 (%89.6) tanesi Nöroloji Servisinde, 11 (%10.4) tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım'da takip edilmekteydi. Ortalama yaş 49.8 (16-82) idi.

Plazmaferez seanslarının 22 (%2.8)'sinde kalıcı katater, 752 (%97.1)'sinde geçici katater ve sadece 1 (%0.1) tanesinde damar erişimi olarak fistül kullanılmıştı. Damar erişim lokalizasyonlarına bakıldığında, 526 (%67.9) seans femoral kataterden, 36 (%4.6) seans subklavyen kataterden ve 14 (%1.8) seans juguler kataterden plazmaferez uygulandığı görüldü. 199 (%25.7) seansta damar erişim lokalizasyonu bilgisine ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapılırken 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Kan grupları	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)	Türkiye dağılımı (%)
0 Rh+	22	29.7	32.2
0 Rh-	1	1.4	4.3
A Rh+	29	39.2	38.0
A Rh-	4	5.4	5.0
B Rh+	11	14.9	13.5
B Rh-	1	1.4	1.8
AB Rh+	6	8.1	4.6
AB Rh -	0	0.0	0.6

Hastaların kan grupları incelendiğinde 22 (%20.8) hasta 0 Rh (+), 1 (%0.9) hasta 0 Rh (-), 29 (%27.4) hasta A Rh (+), 4 (%3.8) hasta A Rh (-), 11 (10.4) hasta B Rh (+), 1 (0.9) hasta B Rh (-), 6 (%5.7) hasta AB Rh (+) idi. AB Rh (-) kan gurubundan hiç hasta yoktu. 32 (%30.2) hastanın kan gurubuna hastane sisteminden ulaşılamadı (tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Seroloji	Pozitif (Adet/%)	Negatif (adet/%)	Bilinmeyen (adet/%)	Toplam (adet)
Hepatit-B	1/0.9	84/79.3	21/19.8	106
Hepatit-C	0/0	84/79.2	22/20.8	106
HIV	0/0	84/79.2	22/20.8	106

Hastaların 1 (%0.9) tanesinde hepatit-B pozitif, 84 (%79.2) tanesinde hepatit-B negatif, 21 (%19.8) tanesinin hepatit-B serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

Hepatit-C pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde hepatit-C negatif, 22 (%20.8) tanesinin hepatit-C serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

HİV pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde HİV negatif, 22 (%20.8) tanesinin HİV serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapıldığı, 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. Yine 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

	Optia	Comtec	Astec	Toplam Adet/%
Seans Sayısı/yüzde(%)	257/33.3	448/58.0	67/8.7	772/100
TDP	64	117	24	208/26.9
Albümin	193	329	43	565/73.1
Hesaplanan plazma hacmi (ml)	2983	2897	1764	
Değişen plazma hacmi (ml)	3230	2710	2974	
İşlem süresi (dk.)	126.4	92.6	107.0	

Seanslarda Astec, Comtec ve Optia marka cihazlar kullanıldı. 772 seanstan 64'ü TDP ve 193'ü albuminle olmak üzere toplam 257seansta optia marka cihazın kullanıldığı görüldü. Camtec marka cihazla 117 seans TDP ile ve 329 seans albuminle yapılmış olup toplamda 448 seansın yapıldığı görüldü. Astec marka cihaz için bu değerlere bakıldığında 24 seansta TDP ve 43 seansta albumin kullanılmış olup toplamda 67 seansta kullanıldığı görüldü.

Toplamda 772 seanstan 257 seansla %33.3'ü Optia marak cihazla, 448 seansla %58.0'i Comtec marka cihazla, 67 seansla %8.7'sinde ise Astec marka cihazla işlem yapılmıştı.

Hesaplanan plazma hacminin Optia marka cihaz için 2983 ml, Comtec marka cihaz için 2897 ml ve Astec marka cihaz için 1764 ml olduğu görüldü, yine değişen plazma hacimleri değerlendirildiğinde Optia marka cihaz için 3230 ml, Comtec marka cihaz için 2710 ml ve Astec marka cihaz için 2974 ml olduğu görüldü.

Cihazlara göre işlem süreleri değerlendirildiğinde Optia marka cihazda 126.4dakika, Comtec marka cihazda 92.6 dakika, Astec marka cihazda 107.0 dakika olduğu görüldü.

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tanı	Replasman Sıvısı	
	TDP	Albumin
Myastenia gravis	100	215
Polinöropati	8	58
Nöromyelitis optika	21	44
Stiff Person Sendromu	35	23
Gullain Barre Sendromu	8	39
Paraneoplazi	0	14
Multipl Skleroz	15	133
Miller Fisher	0	7
Transvers Miyelit	17	16
İsaac Sendromu	0	5
Optik Nörit	4	3
Limbik ensefalit	0	8
TOPLAM	208	565

Toplamda 208 (%26.9) seansta TDP kullanılırken 565 (%73.1) seansta albumin kullanıldığı görüldü. Hastaların tanılarına göre kullanılan replasman sıvıları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tanı	Ortalama seans (adet)	Epizot Sayısı Adet/(%)	Yanıtsız Adet/(%)	Kısmi yanıt Adet/(%)	Yanıtlı Adet/(%)
Myastenia gravis	4.86	49/42.6	3/2.6	18/15.7	28/42.6
Polinöropati	3.70	10/8.7	1/0.9	3/2.6	6/5.2
Nöromyelitis optika	4.20	9/7.8	0/0.0	5/4.3	4/3.5
Stiff Person Sendromu	4.50	8/7.0	0/0.0	1/0.9	7/6.1
Gullain Barre Sendromu	3.91	7/6.1	0/0.0	5/4.3	2/1.7
paraneoplazi	4.64	2/1.7	1/0.9	0/0.0	1/0.9
Multipl Skleroz	4.16	21/18.3	2/1.7	5/4.3	14/12.2
Miller Fisher	4.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Transvers Miyelit	4.30	5/4.3	1/0.9	3/2.6	1/0.9
İsaac Sendromu	3.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Optik Nörit	4.00	1/0.9	1/0.9	0/0.0	0/0.0
Limbik Ensefalit	4.50	1/0.9	0/0.0	1/0.9	0/0.0
TOPLAM		115/100	9/7.8	41/35.7	65/56.5

Myastenia gravis hastalığı tanısı nedeniyle plazmaferez uygunan hasta sayısı 49 (%42.6)’du. Bunların ortalama seans sayıları 4.86 idi. Bu 49 hastanın 3 (%6.1) tenesi yanıtsız 18 (%36.7) tanesi kısmi yanıt ve 28 (%57.1) tanesi ise yanıtliydi.

Polinöropati tanısı ile plazmaferez uygulanan hasta sayısı 10 (%8.7) idi. Ortalama seans sayısı 3.70 idi. 10 hastanın 1tanesi yanıtsız (%10) , 3tanesi kısmi yanıt ve 6tanesi ise yanıtliydi (%60).

NMO tanısı ile plazmaferez uygulanmış olan 9 (%7.8) hasta vardı ve bunların ortalama seans sayıları 4.20 idi. 9 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%55.6) varken 4tanesi yanıtliydi (%44.4) ve hiç yanıtsız hasta yoktu.

Stiff Person Sendromu tanısı ile plazmaferez uygulanan 8 (%7.0) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.50 idi. 8 hastanın 1 tanesi kısmi yanıt (%12.5) ve 7 tanesi yanıtlı (%87.5) ve hiç yanıtı olmayan hasta yoktu.

Gullain Barre Sendromu ile takip edilen toplam 7 (6.1) hasta vardı. Ortalama seans sayısı 3.91 idi. 7 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%71.4), 2 tanesindeyse tam yanıt (%28.6) vardı ve yanıtı olmayan hasta yoktu.

Paraneoplazi nedeniyle plazmaferez uygulanan 2 (%1.7) hasta vardı, bunların ortalama seans sayısı 4.64 idi. Bunların 1 (%50) tanesi yanıtı olmazken 1 (%50) tanesi yanıtlıydı.

Multipl Skleroz tanısı ile plazmaferez uygulanmış 21 (18.3) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.16 idi. 21 hastanın 2 tanesi yanıtı olmaz (%9.5), 5 tanesi kısmi yanıt (%23.8) ve 14 tanesi yanıtlıydı (%66.7).

Miller Fisher Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan hasta sayısı 1 taneydi. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak tam yanıtlıydı.

Transvers Myelit tanısıyla plazmaferez uygulanan 5 hasta vardı. Bunların ortalama seans sayısı 4.30 idi. 5 hastanın 1 tanesi yanıtı olmaz (%20), 3 tanesi kısmi yanıtlıydı (%60), 1 hasta ise yanıtlıydı (%20).

İsaac Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan 1 hasta vardı, 3 seans plazmaferez uygulanan hasta klinik olarak yanıtlıydı.

Optik Nörit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı, ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak yanıtı olmazdı.

Limbik ensefalit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak kısmi yanıtlıydı.

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtla göre dağılımları

KOMPLİKASYON	KLİNİK YANIT			
	Yanıtı olmaz (adet/%)	Yetersiz Yanıt (adet/%)	Yanıtlı (adet/%)	Toplam (adet/%)
Gelişmedi	42/5.7	274/37.4	417/56.9	733/96.2
Ateş	0/0	4/44.4	5/55.6	9/1.2
Hipotansiyon	1/14.3	0/0	6/85.7	7/0.9
Tetani	1/7.7	3/23.1	9/69.2	13/1.7
Toplam	44/5.8	281/36.9	437/57.3	762/100

733 (%96.2) seansta herhangi bir komplikasyon görülmedi. 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, 7 (%0.9) seansta hipotansiyon, 13 (%1.7) seansta ise hipokalsemik tetani semptomları görüldü. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Yapılan replasmanlar	Var (seans sayısı)	Yok (seans sayısı)	Oran (%)
Kalsiyum kullanımı	728	46	94.1
Antihistaminik kullanımı	716	58	92.5
Steroid kullanımı	2	772	0.3
Ek TDP replasmanı	3	771	0.4

775 seanstan 728 (%94.1)'inde kalsiyum replasmanı yapıldığı, 716 (%92.5)'sında atihistaminik kullanıldığı, 2 (%0.3)'sinde steroid verildiği ve 3 (%0.4)'ünde ek TDP replasmanı yapıldığı görüldü.

Tablo 15. Kullanılan replasman sınıflarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

İŞLEM SIRASINDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	TDP kullanılan seans sayısı	Albumin kullanılan seans sayısı	Toplam Seans sayısı (adet)	Yüzde (%)
Gelişmedi	205	556	733	96.1
Ateş	5	4	9	1.2
Hipotansiyon	2	26	28	3.6
Müdehale gerektiren hipotansiyon	0	7	7	0.9
Tetani	7	6	13	1.7
Anafilaksi	0	0	0	0.0
İşlem sırasında Ex.	0	0	0	0.0

Plazmaferez seansları sırasında 775 seanstan 733'ünde herhangi bir olay gelişmezken TDP kullanılan seansların 5'inde ve Albumin kullanılan seansların 4'ünde olmak üzere toplam 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, TDP kullanılan seansların 2'inde ve albumin

kullanılan seansların 26'sında olmak üzere toplam 28 (%3.6) seansta hipotansiyon geliştiği, tamamı Albumin kullanılan seanslarda olmak üzere 28 seansın 7 (%0.9) tanesinde tıbbi müdahalede bulunulması gerektiği görüldü. TDP kullanılan seansların 7'sinde ve albumin kullanılan seansların 6'sında olmak üzere toplam 13 (%11.7) seansta hipokalsemik tetani görülürken anaflaksi hiç görülmedi ve işlem esnasında hiç Ex. gelişmedi.

Tablo 16. Hastaların son durumları

SON DURUM	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)
Ex.	7	6.6
Sağ	99	93.4

775 seansın hiç birisinde işlem esnasında Ex. olan hasta olmadı. Son görüldükleri tarihteki durumlarına bakıldığında 7 (%6.6) hastanın Ex. olduğu ve 99 (%93.4) hastanın sağ olduğu görüldü.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ tıp fakültesi kan merkezi aferez biriminde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 105 hasta ile 115 epizot incelendi ve bu hastaların 95 tanesi Nöroloji Servis takibindeyken 11 tanesi Dahiliye Yoğun Bakımda takip ediliyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.8 idi, TPD uygulanan en genç hasta 16 yaşındayken en yaşlı hasta 82 yaşındaydı.

Hastaların hemen hemen tamamında damar erişimi için santral venöz yolun kullanıldığı görüldü, 775 seansın sadece bir tanesinde KBY nedeniyle rutin hemodiyaliz programında olan bir hastada fistül kullanıldı. Geri kalan 774 seansta santral venöz kateter ile işlem uygulandı. Bunların sadece 22 (%2.8) gibi çok az bir kısmında kalıcı kateter kullanılırken, 752 (%97,1) seans gibi çok büyük bölümünde geçici kateter kullanıldı. Kalıcı kateter ve fistül kullanımının bu kadar az olmasının ve geçici kateterin bu kadar yoğun kullanılmasının sebebi muhtemelen nörolojik hastalıklarla takip edilen hastaların KBY gibi komorbid hastalıklarının olmaması veya az olmasına ve TPD'nin kullanım süresinin ve seans sayısının çok uzun olmamasına bağlı olabilir. Nitekim çalışmamızda ortalama epizod sayısının hastalıklara göre değişmekle birlikte 1.0-1.4 arasındaydı. Yine ortalama seans sayısı hastalıklara göre değişmekle birlikte 4-5 arasındaydı.

Kateter giriş yerleri değerlendirildiğinde 526 (%67,9) seansta femoralkateterin kullanılırken, 36 (%4.6) seansta subklaviankateter kullanılmış ve 14 (%1.8) seans gibi çok az bir kısmında ise jugulerkateter kullanıldığı görüldü. Seansların yaklaşık ¼'i olan 199 (%25.7) seansta ise kateter giriş yeri bilgisine ulaşılamadı. Görüldüğü gibi hastaların çok büyük bölümünde kateter giriş yeri olarak femoralven kullanılmış. Kateter takılmasının daha kolay olması ve subklavian ve jugulerkateter takılması esnasında gelişebilecek olan pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenler femoralkateter tercih ediliyor olabilir.

Hastaların kan gurupları, 1993 yılında yapılan Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada bulunan kan gurupları oranlarıyla karşılaştırıldığında birbirleriyle benzer olduğu görüldü (Tablo 8).

Hastaların hepatit ve HIV serolojileri incelendiğinde sadece bir hasta HBV pozitifken HCV ve HIV pozitif hiç hasta yoktu (tablo 10). Hepatit-B sıklığı %0,9 ile literatür ile

uyumluydu[124]. HBV için 21 hasta, HCV ve HIV için 22 hastanın hepaiti/HIV serolojisine hastane sisteminden ulaşamadı (tablo 9). Bunun sebebi hastanemize başvuran hastaların çevre illerden ve çevre hastanelerden gelmeleri ve serolojik tetkiklerinin dış merkezlerde yapılmış olması olabilir.

Replasman sıvısı olarak albumin ve TDP kullanılmaktadır, bizim çalışmamızda seansların %73.1 (565 seans) gibi büyük bir oranı albumin ile yapılırken %26.9 (208 seans)'u ise TDP ile yapılmıştır.

Plazmaferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda veriler cihazlara göre de değerlendirildi. Çalışmada Comtec marka cihaz ile yapılan işlemlerin 92.6 dk. ile işlem süresi diğer cihazlara (Optia için 126.4 dakika, Astec için 107.0 dakika) göre kısa olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık diğer cihazlarda hasta verilerinin girildikten sonra işlem süresinin yine cihaz tarafından hesaplanıyor olması veya Comtek marka cihazlarda işlem hızının sağlık personeli tarafından giriliyor olması sebep olabilir.

Plazmaferez cihazları ile hesaplanan plazma hacimleri ve değişen plazma hacimleri benzer saptandı (tablo 10).

Literatür ile uyumlu olarak en fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık Miyastenia Gravis olmuştur. Toplamda 105 hastanın 49'u, yani %42.6' Myastenia Gravis tanısı ile işleme alınmıştı. 49 hastanın 28 (%57.1)'i tam yanıtlıydı. Klinik yanıt %57.1 ile literatür ile uyumluydu.

Tüm hastalıklar değerlendirildiğinde 115 epizotun 65 tanesi klinik olarak yanıtlıydı(%56.5). Bunlara kısmi yanıtlı hastalarda dahil edildiğinde yanıt oranı %92.2 idi.

GBS tanılı toplam 7 hasta vardı, bu hastalar içinde klinik yanıtsız hiç hasta yoktu ama tam yanıt olan 2 hasta ile %28.6 idi. GBS'nun klinik varyantı olan Miller Fisher sendromlu sadece 1 hasta vardı ve tam klinik yanıtlıydı.

MS için klinik yanıt 21 hastadan 14'ünde tam yanıt ile %66.7 idi ve literatür ile uyumluydu.

NMO tanısıyla TPD uygulanan 9 hastadan 4'ünde tam yanıt vardı. Klinik yanıt %44.4 ile literatür ile uyumluydu.

Polinöropati tanısıyla TPD uygulanan 10 hastanın 6'sında tam yanıt vardı. Litaratürde klinik yanıt oranı %80'lerde olmasına rağmen bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %60 ile litaratüre göre daha düşük bulundu ama Polinöropati tanısı ile TPD uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç tartışmaya açıktır.

Paraneoplazi ile TPD uygulanan 2 hastanın biri yanıtızsız biri tam yanıtlıydı.

SPS tanısı ile 8 hastaya TPD uygulandı, bunların 7 tanesinde tam yanıtla %87.5'luk klinik yanıt oranı vardı ve litaratür ile uyumluydu..

Hastalıklara göre değişmekle birlikte ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı ve litaratür ile uyumluydu.

762 seanstan sadece 29 seansında komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon oranı %3.8 ile litaratür ile uyumluydu. Ateş yüksekliği %1.2, hipotansiyon %0.9 ve hipokalsemiye bağlı semptomlar %1.7 oranında görüldü. Replasman sıvılarına göre değerlendirildiğinde TDP kullanılan seanslarda hipotansiyon gelişiminin çok sınırlı olduğu görüldü. Hipotansiyon gelişen 28 seansın 26'sında replasman sıvısı olarak albumin kullanılmıştı. Yine tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon olgularının sadece albumin kullanılan seanslarda olması da bize özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP nin kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Hipokalsemik semptomlar ve ateş yüksekliği açısından kullanılan replasman sıvıları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Litaratürde premedikasyon olarak kalsiyum, antihistaminik veya steroid kullanımını işlem esnasında gereklilik halinde yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda antihistaminik kullanımı (%92.5) ve kalsiyum kullanımı (%94.1) çok yüksek orandaydı. Yüksek oranda premedikasyon kullanılması komplikasyon oranlarının düşük olmasında sebep olmuş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Birimi'nde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 115 epizotta 105 hasta'ya plazmaferez uygulandı. Bunların 95'i Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise DYBÜ'nde takip edilen hastalardı. Tanılara göre değişmekle birlikte ortalama epizot sayısı 1-1.4 arasında ve ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı.

Sadece 1 hastanın fistülden işleme alındığı ve diğer hastalarda %67.9 ile büyük oranda geçici femoral katater kullanıldığı görüldü.

Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde,Comtek marka cihazın kullanıldığı seanslarda işlem sürelerinin diğer cihazlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (92.6 dk.; $p>0.001$). Bu açıdan bakıldığında Comtek marka cihazlar daha maliyet-etkin olabilir.

Myastenia Gravis tanısı ile TPD uygulanan 49/115 epizot vardı ve %42.6'lık oran ile en sık nörolojik hastalıktı. İkinci sıklıktaki hastalık 21/115 epizot ile MS idi. Bunu 10/115 epizot ile polinöropati, 9/115 epizot ile NMO, 8/115 epizot ile SPS ve 7/115 epizot ile GBS'u takip ediyordu.

Tüm nörolojik hastalıklarda tam yanıt oranı %56.5 idi. %35.7 kısmi yanıt ve sadece %7.8 oranında yanıtız hasta vardı ve literatür ile uyumluydu. En yüksek tam yanıt oranı %87.5 ile SPS'daydı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde en belirgin olan, replasman sıvısı olarak albumin kullanılan seanslarda hipotansiyonun TDP kullanılan seanslara göre belirgin fazla olmasıydı. Bu sonuç özellikle hemodinamisi iyi olmayan hastaların TDP ile işleme alınmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

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

8. KAYNAKLAR

- [1] T. Agishi, "Effects of the external qigong on symptoms of arteriosclerotic obstruction in the lower extremities evaluated by modern medical technology," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 8, pp. 707–710, 1998.
- [2] C. M. Baker, "Quality assurance procedure on a Huestis Styro-former--stay on the cutting edge.," *Med. Dosim.*, vol. 21, no. 4, pp. 251–254, 1996.
- [3] L. van der Maaten, "Barnes-Hut-SNE," *arXiv Prepr. arXiv1301.3342*, pp. 1–11, 2013.
- [4] O. S. Kumru, J. Liu, J. A. Ji, W. Cheng, Y. J. Wang, T. Wang, S. B. Joshi, C. R. Middaugh, and D. B. Volkin, "Compatibility, physical stability, and characterization of an IgG4 monoclonal antibody after dilution into different intravenous administration bags," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 10, pp. 3636–3650, 2012.
- [5] A. İçduygu, "The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey : Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement ? by Ahmet İçduygu," *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [6] H. O. Özavcı, "The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture," *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d'histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [7] J. H. Yeh and H. C. Chiu, "Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis," *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.
- [8] J. B. Orlin and E. M. Berkman, "Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.," *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [9] R. Weinstein, "Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange," *J. Clin. Apher.*, vol. 23, no. 6, pp. 196–201, 2008.
- [10] P. Albers and H. Hofer, "On the Weinstein conjecture in higher dimensions," *Comment. Math. Helv.*, vol. 84, no. 2, pp. 429–436, 2009.
- [11] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, "A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [12] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, "Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center," *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V Prowse, and A. J. Keller, "Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [15] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, "Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [16] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yücemen, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1. 2007, pp. 103–107.
- [17] J. W. Chopek and P. F. Gardiner, "Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 131, no. 10, pp. 650–659, 2010.
- [18] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, "Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [19] P. McMaster and F. Shann, "The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis.," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 2–7, 2003.
- [20] A. Danek, J. P. Rubio, L. Rampoldi, M. Ho, C. Dobson-Stone, F. Tison, W. A. Symmans, M. Oechsner, W. Kalckreuth, J. M. Watt, A. J. Corbett, H. H. M. Hamdalla, A. G. Marshall, I. Sutton, M. T. Dotti, A. Malandrini, R. H. Walker, G. Daniels, and A. P. Monaco, "McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 755–764, 2001.
- [21] A. K. Asbury and D. R. Cornblath, "Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome.," *Ann. Neurol.*, vol. 27 Suppl, pp. S21–S24, 1990.
- [22] J. Menkes and R. Sankar, "Paroxysmal disorders," *Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurol. 6th ed. ...*, pp. 857–942, 2000.
- [23] A. Chiò, D. Cocito, M. Leone, M. T. Giordana, G. Mora, and R. Mutani, "Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey.," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1146–1150, 2003.
- [24] J. C. Raphaël, S. Chevret, R. A. C. Hughes, and D. Annane, "Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798, 2012.
- [25] M. Alter, "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome," in *Annals of Neurology*, 1990, vol. 27, no. SUPPL.

- [26] N. Yuki, W. C. Ang, M. Koga, B. C. Jacobs, P. A. Van Doorn, K. Hirata, and F. G. A. Van Der Meché, "Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside," *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 314–321, 2000.
- [27] M. M. Ryan, "Guillain-Barre syndrome in childhood," *J Paediatr Child Heal.*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–241, 2005.
- [28] T. M. Burns, "Guillain-Barr?? syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 28, no. 2. pp. 152–167, 2008.
- [29] T. E. Feasby, A. F. Hahn, W. F. Brown, C. F. Bolton, J. J. Gilbert, and W. J. Koopman, "Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms?," *J. Neurol. Sci.*, vol. 116, no. 2, pp. 185–192, 1993.
- [30] K. F. Swaiman and V. L. Machen, "The effect of iron on mammalian cortical neurons in culture.," *Neurochem. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 1261–1268, 1985.
- [31] D. Y. Bradshaw and H. R. Jones Jr., "Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 4, pp. 500–506, 1992.
- [32] A. H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, "Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp. 881–887, 1990.
- [33] P. H. Gordon and A. J. Wilbourn, "Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913–917, 2001.
- [34] R. A. Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Cornblath, A. F. Hahn, J. M. Meythaler, R. G. Miller, J. T. Sladky, J. C. Stevens, and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, "Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 736–740, 2003.
- [35] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94–97.
- [36] Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993;9:16–20.
- [37] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–761.
- [38] The Guillain-Barr_e syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barr_e syndrome. *Neurology* 1985;35:1096–1104.

- [39] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasmaexchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298–306.
- [40] R. J. Greenwood, J. Newsom-Davis, and R. A. C. Hughes, “Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Lancet*, vol. 1, no. 8382, pp. 877–879, 1984.
- [41] S. Vucic, M. C. Kiernan, and D. R. Cornblath, “Guillain-Barre syndrome: an update,” *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733–741, 2009.
- [42] R. A. C. Hughes and D. R. Cornblath, “Guillain-Barré syndrome,” in *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9497, pp. 1653–1666.
- [43] G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, “Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis,” 1988.
- [44] R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, “Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
- [45] L. M. McDanel, J. D. Fields, D. N. Bourdette, and A. Bhardwaj, “Immunomodulatory therapies in neurologic critical care,” *Neurocritical Care*, vol. 12, no. 1, pp. 132–143, 2010.
- [46] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 8, pp. 1066–1071, 2006.
- [47] A. F. Hahn, C. F. Bolton, N. Pillay, C. Chalk, T. Benstead, V. Bril, K. Shumak, M. K. Vandervoort, and T. E. Feasby, “Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study,” *Brain*, vol. 119 (Pt 4), pp. 1055–1066, 1996.
- [48] P. J. Dyck, J. Daube, P. O’Brien, A. Pineda, P. A. Low, A. J. Windebank, and C. Swanson, “Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” 1986.
- [49] M. M. Mehndiratta, R. A. C. Hughes, and P. Agarwal, “Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD003906, 2004.
- [50] P. J. Dyck, W. J. Litchy, K. M. Kratz, G. A. Suarez, P. A. Low, A. A. Pineda, A. J. Windebank, J. L. Karnes, and P. C. O’Brien, “A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Ann. Neurol.*, vol. 36, no. 6, pp. 838–845, 1994.
- [51] B. Mahadeva, L. H. Phillips 2nd, and V. C. Juel, “Autoimmune disorders of neuromuscular transmission,” *Semin Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 212–227, 2008.

- [52] C. M. Isbister, P. J. Mackenzie, D. Anderson, N. K. Wade, and J. Oger, "Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia.," *Mult. Scler.*, vol. 9, no. 6, pp. 550–553, 2003.
- [53] J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2, pp. 233–265, 2006.
- [54] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala, "Lifetime course of myasthenia gravis," *Muscle and Nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 141–149, 2008.
- [55] Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. *MyastheniaGravis and Related Disorders*. Tototwa, NJ, HumanaPress, 2003. pp 115–128.
- [56] Sanders DB, Howard JF Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, JankovicJ, editors. *Neurology in Clinical Practice: The NeurologicalDisorders*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2004. pp2441–2461.
- [57] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, and D. D. Duane, "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.," *Neurology*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1059, 1976.
- [58] A. Vincent and J. Newsom-Davis, "Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, no. 12, pp. 1246–1252, 1985.
- [59] M. Pasnoor, G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini, and O. H. Shin, "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience," *Muscle and Nerve*, vol. 41, no. 3, pp. 370–374, 2010.
- [60] National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988;2:48–53.
- [61] P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang, "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group.," 1997.
- [62] P. Gajdos, C. Tranchant, B. Clair, F. Bolgert, B. Eymard, T. Stojkovic, S. Attarian, and S. Chevret, "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1689–1693, 2005.
- [63] G. I. Wolfe, R. J. Barohn, B. M. Foster, C. E. Jackson, J. T. Kissel, J. W. Day, C. A. Thornton, S. P. Nations, W. W. Bryan, A. A. Amato, M. L. Freimer, and G. J. Parry, "Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.," 2002.
- [64] L. Zinman, E. Ng, and V. Bril, "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 11, pp. 837–841, 2007.

- [65] J. Rønager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.," 2001.
- [66] M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox, and A. Vincent, "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis," *Brain*, vol. 131, no. 7, pp. 1940–1952, 2008.
- [67] A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange.*, vol. 2, no. 8000. 1976, pp. 1373–1376.
- [68] P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
- [69] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, and A. Alshekhlee, "Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 797–805, 2010.
- [70] E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
- [71] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, and V. Bril, "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis," *Neurology*, vol. 76, no. 23, pp. 2017–2023, 2011.
- [72] EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956;187:612–613.
- [73] Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 1957;163:1117–1124.
- [74] Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:367–384.
- [75] J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2, pp. 191–198, 2003.
- [76] J. Newsom-Davis and N. M. Murray, "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.," *Neurology*, vol. 34, no. 4, pp. 480–485, 1984.
- [77] B. G. Weinshenker, P. C. O'Brien, T. M. Petterson, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, D. W. Dodick, A. A. Pineda, L. N. Stevens, and M. Rodriguez, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.," 1999.
- [78] M. Keegan, F. König, R. McClelland, W. Brück, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi, and C. F. Lucchinetti, "Relation

- between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange,” *Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 579–582, 2005.
- [79] M. Keegan, A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker, “Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 143–146, 2002.
 - [80] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, P. Waters, F. Zipp, R. Hohlfeld, A. Vincent, and B. Wildemann, “Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 202–214, 2008.
 - [81] S. Watanabe, I. Nakashima, T. Misu, I. Miyazawa, Y. Shiga, K. Fujihara, and Y. Itoyama, *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.*, vol. 13, no. 1. 2007, pp. 128–132.
 - [82] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, and P. Cabre, “Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder,” *Mult. Scler.*, vol. 15, no. 4, pp. 487–492, 2009.
 - [83] S. Llufríu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentà, J. Río, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabia, A. Horga, F. Graus, X. Montalban, and A. Saiz, “Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months,” *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949–953, 2009.
 - [84] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 7, pp. 930–935, 2006.
 - [85] K.-C. Wang, S.-J. Wang, C.-L. Lee, S.-Y. Chen, and C. P. Tsai, “The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–46, 2011.
 - [86] W. M. Carroll and K. Fujihara, “Neuromyelitis optica,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244–255, 2010.
 - [87] M. Habek, B. Barun, Z. Puretić, and V. V. Brinar, “Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 298–302, 2010.
 - [88] Zivković SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1422–1433.
 - [89] K. B. Yeung, P. K. Thomas, R. H. M. King, H. Waddy, R. G. Will, R. A. C. Hughes, N. A. Gregson, and S. Leibowitz, “The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia - Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings,” *J. Neurol.*, vol. 238, no. 7, pp. 383–391, 1991.

- [90] S. Gosselin, R. A. Kyle, and P. J. Dyck, "Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.," *Ann. Neurol.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–61, 1991.
- [91] Z. Simmons, J. W. Albers, M. B. Bromberg, and E. L. Feldman, "Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.," *Brain*, vol. 118 (Pt 2, pp. 359–368, 1995.
- [92] K. C. Gorson, G. Allam, and A. H. Ropper, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.," *Neurology*, vol. 48, no. 2, pp. 321–328, 1997.
- [93] P. J. Dyck, P. A. Low, A. J. Windebank, S. S. Jaradeh, S. Gosselin, P. Bourque, B. E. Smith, K. M. Kratz, J. L. Karnes, and B. A. Evans, "Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.," 1991.
- [94] Z. Simmons, M. B. Bromberg, E. L. Feldman, and M. Blaivas, "Polyneuropathy associated with IGA monoclonal gammopathy of undetermined significance," *Muscle and Nerve*, vol. 16, no. 1, pp. 77–83, 1993.
- [95] D. Sukajintanakarn, E. Mitrabhakdi, and K. Phanthumchinda, "Acquired neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): A case report with autonomic physiologic studies," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 89, no. 8, pp. 1308–1312, 2006.
- [96] R. D. G. Jamora, T. Umapathi, and L. C. S. Tan, "Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome," *Park. Relat. Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–63, 2006.
- [97] U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646–650, 2006.
- [98] H. L. Pan, J. C. Eisenach, and S. R. Chen, "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 288, no. 3, pp. 1026–1030, 1999.
- [99] T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629–636, 1989.
- [100] B. B. Murinson, M. Butler, K. Marfurt, S. Gleason, P. De Camilli, and M. Solimena, "Markedly elevated GAD antibodies in SPS: effects of age and illness duration.," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2146–2148, 2004.
- [101] F. Folli, M. Solimena, R. Cofield, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartledge, G. F. Bottazzo, and G. Piccolo, *Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer.*, vol. 328, no. 8. 1993, pp. 546–551.
- [102] P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofield, F. Folli, B. Lichte, G. Piccolo, H. M. Meinck, M. Austoni, G. Fassetta, and G. Bottazzo, "The synaptic vesicle-associated protein

- amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer.,” *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 6, pp. 2219–2223, 1993.
- [103] J. C. Antoine, L. Absi, J. Honnorat, J. M. Boulesteix, T. de Brouker, C. Vial, M. Butler, P. De Camilli, and D. Michel, *Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors.*, vol. 56, no. 2. 1999, pp. 172–177.
 - [104] S. Floyd, M. H. Butler, O. Cremona, C. David, Z. Freyberg, X. Zhang, M. Solimena, A. Tokunaga, H. Ishizu, K. Tsutsui, and P. De Camilli, “Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer.,” *Mol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 29–39, 1998.
 - [105] K. Schmierer, J. M. Valdueza, A. Bender, P. DeCamilli, C. David, M. Solimena, and R. Zschenderlein, *Atypical stiff-person syndrome with spinal MRI findings, amphiphysin autoantibodies, and immunosuppression.*, vol. 51, no. 1. 1998, pp. 250–252.
 - [106] F. Cardoso, C. Eduardo, A. P. Silva, and C. C. Mota, “Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever.,” *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 5, pp. 701–703, 1997.
 - [107] F. Cardoso, A. P. Vargas, L. D. Oliveira, A. A. Guerra, and S. V. Amaral, “Persistent Sydenham’s chorea,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 805–807, 1999.
 - [108] S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, B. J. Casey, G. B. Mannheim, M. C. Lenane, and D. C. Rettew, “Sydenham’s chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.,” *Pediatrics*, vol. 91, no. 4, pp. 706–713, 1993.
 - [109] M. A. Garvey, L. A. Snider, S. F. Leitman, R. Werden, and S. E. Swedo, “Treatment of Sydenham’s chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone.,” 2005.
 - [110] Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow H. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr* 1953;43:278–289.
 - [111] Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham’s chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child* 1955;89:580–590.
 - [112] Fletcher TF. Sydenham’s chorea treated with cortisone. *PaMed J* 1960;63:63–67.
 - [113] Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham’s chorea. *Indian J Med Res* 1980;72:696–701.
 - [114] A. P. De Queiroz Campos Araújo, P. A. B. Pádua, and H. S. Maia Filho, “Management of rheumatic chorea: An observational study,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231–233, 2002.
 - [115] L. N. Green, “Corticosteroids in the treatment of Sydenham’s chorea.,” *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53–54, 1978.

- [116] G. Husby, I. van de Rijn, J. B. Zabriskie, Z. H. Abdin, and R. C. Williams, "Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.," *J. Exp. Med.*, vol. 144, no. 4, pp. 1094–1110, 1976.
- [117] A. A. Kotby, N. El Badawy, S. El Sokkary, H. Moawad, and M. El Shawarby, "Antineuronal antibodies in rheumatic chorea.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 5, no. 6, pp. 836–839, 1998.
- [118] D. B. Clifford, A. De Luca, A. DeLuca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath, "Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 4, pp. 438–46, 2010.
- [119] R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
- [120] T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkil, N. Mueller-Lenke, E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, H. R. Jäger, and D. B. Clifford, "Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 924–933, 2006.
- [121] B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Miravalle, J. Schowinsky, J. Corboy, and T. Vollmer, "Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 604–617, 2012.
- [122] B. O. Khatri, S. Man, G. Giovannoni, A. P. Koo, J. C. Lee, B. Tucky, F. Lynn, S. Jurgensen, J. Woodworth, S. Goelz, P. W. Duda, M. A. Panzara, R. M. Ransohoff, and R. J. Fox, "Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 402–409, 2009.
- [123] Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:491–493.
- [124] C. W. Shepard, L. Finelli, and M. J. Alter, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, no. 9, pp. 558–567, 2005.
- [125] Jones HR. Childhood Guillain-Barr_e syndrome: clinical presentation,diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996;11:4-12.
- [126] Vall_ee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J. Intravenousimmune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barr_e syndrome in affected children. *Neuropediatrics*1993;24:235–236.

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tez çalışmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve şahsında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamda görüş ve deneyimlerini esirgemeyen Kan Merkezi personeline asistanlık eğitimim süresinde beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olup bana güven veren biricik aileme teşekkürler...

Dr. Metin ERGÜL

2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Aferez sınıflaması	4
1.3. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	4
1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	5
1.5. İşlem süresi ve sıklığı	6
1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu	10
1.7. Plazmaferez Endikasyonları	10
1.8. Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları	13
1.9. Plazmaferez Komplikasyonları	14
2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR	16
2.1. Guillain-Barre sendromu	16
2.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	19
2.3. Myastenia Gravis	20
2.4. Lambert–Eaton sendromu:	22
2.5. Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika (NMO)	22
2.6. Paraproteinemik Polinöropati (ppn)	23
2.7. İsaac sendromu	24
2.8. Stiff-Person sendromu	25
2.9. Sydenham Koresi	25

2.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTISMA	36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

- Tablo-1 :** Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler
- Tablo 2:** Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler
- Tablo 3.** Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
- Tablo 4:** Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik
- Tablo 5:** Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri
- Tablo 6:** Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri
- Tablo 7.** Plazmaferez komplikasyonları
- Tablo 8.** Hastaların kan gurubu dağılımları
- Tablo 9.** Hastaların hepatit/HİV serolojileri
- Tablo 10.** Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri
- Tablo 11.** Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları
- Tablo 12.** Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları
- Tablo 13.** İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları
- Tablo 14.** İşlem esnasında yapılan replasmanlar
- Tablo 15.** Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı
- Tablo 16.** Hastaların son durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	American Association of Blood Banks; Amerikan kan bankaları birliği
ASFA	American Society for Apheresis; Amerikan Aferez Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AChR	Asetilkolin Reseptörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
EMG	Elektromyografi
GBM	Glomerüler bazal membran
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KIDP	Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
LES	Lambert Eaton Sendromu
MG	Myastenia Gravis
MFS	Miller-Fisher Sendromu
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	Nöromyelitis Optika
PML	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
SPS	Stiff Person Sendromu
TDP	Taze donmuş plazma
TPD	Törapötik Plazma Değişimi
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
PPN	Paraproteinemik Polinöropati

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan nöroloji hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok nörolojik hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili hastalığın yanı sıra nörolojik endikasyonlarla da TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 775 seans, 115 epizot ve 105 hasta verisi değerlendirildi. Ortalama yaş 49.8 idi. Hastaların 95 tanesi Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip ediliyordu. 49 hasta ile en sık plazmaferez endikasyonu Myastenia Gravis için konulmuştu ve MG'i 21 hasta ile MS takip ediyordu.

İşlemden replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seanslarda çok az hipotansiyon geliştiği görüldü (hipotansiyon gelişen 28 seansın 2 tanesinde TDP kullanılmıştı). Diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde replasman sıvıları arasında farklılık yoktu. Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde 92.6 dk. ile Comtek marka cihazla yapılan işlemlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde işlem sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$). Nörolojik hastalıklarda TPD, deneyimli ellerde yüksek klinik yanıt oranlarının olduğu güvenli bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, nörolojik hastalıklar, komplikasyon.

ABSTRACT

As known Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) has been used successfully in neurological diseases. Also in our center for a long time TPE is done in many internal diseases as well as neurological indications. In this study, we analyzed the patients datas who enderwent plasmapheresis at DEU Medical Faculty Hospital in the central blood apheresis unit between January 2010-December 2014.

A total of 775 seances, 115 episodes and 105 patients data were evaluated .The mean age was 49,8 . 95 patients were being pursued in Neurology Service and 11 at DYBÜ . The most common indication for plasmapheresis was Myasthenia Gravis with 49 patients and was followed by 21 patients of MS.

In the process it has been observed that TDP as replacement fluids used in few hypotension were observed in this treatments . When Other complications eveluated there was no difference between the replacement fluids. TPD neurological disease that is considered to be a safe procedure in experienced hands of the high clinical response rate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferes; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır[1]. Sitaferes ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferes; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir[1]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[2]. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir[3]. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1)[4]. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

1.2. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri:

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

• Tam kan

• Plazmaferez

• Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği:

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kaskak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

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

Filtrasyon Tekniği:

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

1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boslugu ve intertisiyum arasında çok yavas bir hızda denge durumu olustururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetigi ile hesaplanabilir [5]. Toplam plazma hacmi, degistirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [5][6]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [5][6]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [6].Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.

1.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [5][6]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (tablo-1) [5].

Tablo-1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler[4]

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

Genel olarak, dolasan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiginde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma degisimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma degisimi, hastanın klinigi düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılması önerilmektedir. Plazma degisim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (tablo 2)[5][6].

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

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

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eğer biliniyorsa, plazma degisim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir[5][6]. Plazma degisimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 3'te %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan degisim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki degisiklikler özetlenmiştir [6].

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
[7][8][9][10][6].

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Degisken
Biluribin	45	100
Karaciger enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazmahacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazmafaktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (tablo 4).

Tablo 4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

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

Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir[11][12].

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[7][8].

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler[13][14][15][16].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α – 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[7][8].

Tablo 5. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri [17]

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albümin	42 ± 3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu

Venöz erisim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [5][18]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [6]. TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

1.7. Plazmaferez Endikasyonları

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP' de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği

değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır. Buna göre (Tanımlamalar) ;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.		I
Lupus Nefriti	I	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II	IV
Hiperkolesterolemi	II/IV	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	I	II
Akut Akciğer Yetmezliği	II	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III
	III	

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain- Barre Sendromudur (GBS). Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

1.8.Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[5][18]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[6].

Albümin:

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[19]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[6]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır[5][20].

Taze Donmuş Plazma:

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [5][6][18]. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir[6]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üsüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir[5][6][18].

1.9. Plazmaferez Komplikasyonları

Günümüzde yeni kusak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [18]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının neden olduğu toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompensasyon

mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya islenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyusma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [6]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [6]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir[5][18].

Tablo 7. Plazmaferaz komplikasyonları[18]

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

2.1. GUİLLAİN-BARRE SENDROMU(GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir[21]. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir[22]. GBS 1-2/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır[23][24][25]. Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1.2/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir[25].

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virüs, Cytomegalovirüs, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır [26]. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati ve akut motor ve duysal aksonal nöropati gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, Miller-Fisher Sendromu ve Polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 ganglioside karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir[26].Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'daki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir[27].

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, reflekslerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duysal belirtiler vardır[28]. Klasik formunda, akut başlangıçlı, distal simetrik parestezileri takip eden ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü vardır. Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 nında 4

hafta içinde klinik tablo oturur[21]. Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü ve taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom semptomlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan GBS hastalarının üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

Guillain Barre Sendromunun Klinik Varyantları:

Miller-Fisher Sendromu (MFS):

Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır [22]. İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasiyal parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve elektromiyografi normaldir. Elektroensefalografide yavaş-dalga aktivitesi gösterilebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. Miller-Fisher Sendromu gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip C. Jejuni ile ilişkili bulunmuştur. Miller-Fisher Sendromlu hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir [22].

Akut motor aksonal nöropati:

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitik hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu C.jejuni enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir [22].

Akut motor-duysal aksonal nöropati:

Feasby ve arkadaşları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, gecikmiş veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır[29]. Bu hastalardaki

elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır [29]. Bu formdaki hastalarda öncesinde C.jejuni enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir [22].

Polinöritis kranialis:

Akut başlangıçlı multipl kranial sinir paralizileri (sıklıkla bilateral VII ve daha az oranda II) ile birlikte BOS proteininde artış, motor ileti hızlarında yavaşlama ve tam düzelme ile karakterizedir. Bilateral fasial güçsüzlük, disfoni ve disfaji tipik semptomlardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs enfeksiyonlarının yüksek oranda solunum yetersizliği, kranial sinir tutulumu ve ciddi duyuşsal kayıpla seyrettikleri gösterilmiştir [30].

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte Elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır ama BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononukleer hücre sayısı <10/mm³) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır[21]. Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir[31]. Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıktaki kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır [30].

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloku, temporal dağılım, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) ve testin bulguları hastalığın ikinci haftasında tamamlanır[32]. Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki bu ilk hafta içinde hastaların% 97 sinde bulunmaktadır[33].

TPD, genellikle 1-2 hafta boyunca her gün olarak uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır[34][35][36][37][38]. 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın randomizasyonunda, TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme grlmştir [39][37][38][40][41].

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27 den %14 e kadar azaltarak neredeyse yarı yarıya azalma sağlamıştır [24][41][42]. TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük faydası olduğu görülmüştür[43][38][42].

IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir.TPD ile karşılaştırılmak için tasarlanmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde, mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve rezidüel sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiç bir farklılık bulunmamıştır[44]. TPD ve IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir[28].

TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal pıhtılaşma, pnomoni, hipotansiyon ve sepsisdir[28]. IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir[45]. En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, kalp dışı göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır, IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilmektedir.

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KIDP)

KIDP edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalıktır. GBS ile benzer olarak KIDP'te de BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikorlar vardır[46]. Klinik olarak KIDS'te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duysal defisit gelişmektedir[47].

Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon için siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır.

TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duysal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir[48]. 1 ay içinde 10 değişim ile plasebo değişimin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TPD uygulanan grubun %80 ninde nörolojik işlevlerde önemli gelişme görülmüştür. TPD başlanmasının 3-6. Gününde tipik iyileşme kaydedilmiştir. Hastaların %66 sinda daha sonra TPD kesildikten sonra nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve genellikle her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir [49]. Poinöropati hastalarında IVIG ile

TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmakta[50]. İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan 20 hasta 6 hafta boyunca IVIG ve TPD uygulanmak için rastgele ayrılmış, TPD 3 hafta haftada 3 kez ve 3 hafta haftada 2 kez olarak uygulanmış, IVIG ise 3 hafta haftada bir kez 0,2 gr/kg, son 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve iki tedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

2.3. MYASTENİA GRAVİS (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır[46][28]. Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir[51][52]. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenir ama erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür.

MG'in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur[53]. Pratikte hemen hemen tüm hastalar asimetric dalgali ptozis ve diplopi ile başvurulur[54]. Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremite ve axiel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Ptozis ve diplopi gibi oküler şikayetler hastaların %85-90 nında vardır ve hastaların yarısında ilk başvuru esnasında bulunmaktadır [55]. MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon (myastenik kriz) gerektiren solunum zayıflığı gelişmektedir. Myastenik kriz, sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekte ve sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen oto-antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [56]. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında dolaşımda asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) mevcuttur[57][58]. AChRantikoru olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35 inde kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) 'a karşı antikorlar vardır [59]. Geri kalan hastalar seronegatif MG olarak sınıflandırılmaktadır.

MG'te genellikle klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektrofizyolojik ve farmakolojik testler ile tanı doğrulanır[51]. Serolojik teslerde AChR ve MuSK ye karşı gelişen antikora bakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimölasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG) dir. Tekrarlayan sinir stimölasyonu normalse tek lif EMG yapılır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür [51]. Ayrıca MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir[51]. Bu kısa

etkili asetilkolinesteraz inhibitörü nöromüsküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir rahatlama görülür.

MG tedavisinde timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir [46].TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır[60].

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur [61][62][63][64][65]. AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, MuSK-MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir[66][62][67].

Myastenik kriz tedavisinde 3 veya 5 gün 0,4 gr/kg/gün IVIG ile üç seans TPD'yi karşılaştıran 87 hastanın alındığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da 15 gün içinde klinik iyileşme görülmüştür [68]. Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPDuygulanan 1.606 hastayı incelemiştir[69]. IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu görülmüş, ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, $p<0,001$), daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p<0,0001$) ve daha yüksek maliyet (33.924 \$, 53.801 \$; $p<0,001$) ile sonuçlandığı görülmüştür.Miyastenik kriz hastalarında mortalite oranları TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (% 5.67, % 0.59; $p <0.01$). Myastenik krizde yüksek mortalite ilişkili değişkenler, TPD, hastanın acil servisten yatırılmış olması, komorbid hastalıkların varlığı olarak belirlenmiştir.

TPD, GBS'dakine benzer şekilde, haftada 1-2 seans ve 50 ml/kg'lık plazma hacmiyle, 5 seans olarak uygulanır [70].

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve şiddetli MG te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır[71]. IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 ile her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür.

MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkları değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75 inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır [11]. Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyondur.

2.4. LAMBERT EATON SENDROMU (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromusküler kavşağın otoimmün patolojisidir [51]. LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş ama aynı zamanda kanserle ilişkili olmayan otoimmün bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. P / Q tipi VGCC antikorları otonom sinir sistemi nöromusküler kavşak ve presinaptik sinir terminaline saldırarak sinsi alt ekstremité güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur.

LES tanısı labaratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP amplitüdünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitütlü CMAPs vardır [72][73][74].

VGCC antikaorları ise neredeyse bütün kanseri olan LES hastalarda ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır [75].

Yaygın olarak yapılan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sonuçlanan sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin, IVIG ve TPD'dir [51]. Her ne kadar randoimize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te kısa vadeli iyileşmeye neden olmaktadır[75][76].

2.5. MULTİPL SKLEROZ (MS) VE NÖROMYELITİS OPTİKA (NMO)

MS ve NMO, merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalığıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS de hasarlanan yeri düşündüren işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla gitmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin MSS nde doku hasarına neden olduğu ve otoantikörlerin de bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir [46][70].

TPD, kronik ilerleyici MS hastalarına göre yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda daha yararlı olarak kabul edilir[77][78]. TPD'ye cevap MS hastalarında antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle

birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir [78]. Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroida dirençli immünsüpresif tedavi almamış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürllükte iyileşme olmuştur [77]. MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının incelendiği büyük bir çalışmada TPD, hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır[79].

NMO MSS nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikörleri serolojik tanıda kullanılır [80]. NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar ile giden bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır [77][79][81][82][83]. Yararının otoantikörler, kompleman ve stokinler gibi enflamatuvar araçların ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir [84]. Küçük bir retrospektif çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtı 9 hastaya TPD uygulanmış [85]. Tüm hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasına geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta normal hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremitte güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağımlı olan sadece bir hastada solda sekel kalmış ama o hastada da hafif iyileşme sağlanmıştır.

Tipik olarak TPD işlemi, 1.5 plazma hacmi değişimi ve 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır [86][87]. Hastalar, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler, ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

2.6. PARAPROTEİNEMİK POLİNÖROPATİ (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati hastalarının %10 kadarında paraproteinemi bulunur [87]. Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler (M-proteini), ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur [88]. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir ama genellikle önemi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48), IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (%15) ile ilişkilidir [89][90]. Hastalarda motor ve duyuusal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda axsonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir [88].

IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır [88]. TPD'nin IgM ilişkili nöropatilerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA ilişkili PPN tedavisinde yararı gösterilmiştir [91][92][93]. IgG ve IgA ilişkili PPN ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine de yanıt verebilmektedir [90][93][94].

2.7. İSAAC SENDROMU

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seğirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır [95]. Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu myokimilerin elektromyografide (EMG) gösterilmesi ile konulur. Vakaların bir kısmında konfüzyon, halüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir. EMG de tutulan kaslarda spontan nöromyotonik aktivasyonlar vardır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekkanizmasının Voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlar ve buna bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik geliştiği kabul edilmektedir [96]. Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immunolojik hastalıklara bağlı ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir [95]. İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek te mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıkları bulmak mümkündür [95][96]. Myokimik ve nöromyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilir [97]. Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir [98]. Ayrıca muhtemel otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immünsüpresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir [97].

2.8. STİFF-PERSON SENDROMU

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin kötüleştirdiği kas spazmları vardır [99]. Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir [100]. Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını oluşturan meme kanseri ile ilişkili amfifizin antikorları ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır [101][102]. Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle duygusal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. İlk olarak, amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir [103][104]. Ayrıca GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS vakaları steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler [105].

2.9. SYDENHAM KORESİ

Sydenham köresi hala çocukluk çağıının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham kore ile prezente olabilmekteler ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir [106][107][108]. Koreiform hareketler genellikle yüz gövde ve ekstremitelerde hızlı ve sarsıntılı kasılmalardır [109]. Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir [110][111][112][113][114][115]. Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikorların bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir [116][117]. Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi [109]. TPD de plazma hacmi 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı düzelme oldu. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon ile tedavide ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

2.10. NATALİZUMAB İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

PML immünosuprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral enfeksiyondur[118][119]. Daha yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili PML tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir [120]. Mayıs 2012 itibarıyla natalizumab alan 99.600 hasta 242 si PML nedeniyle tedavi edilmiştir [121].

PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs anikor durumu, son kemterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir [119]. En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür [119]. Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar vardır [118]. BOS ta JC virüs incelemesi genellikle tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük 500 kopya/ml nin altında olup, tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık sık tekrar edilmelidir[119]. TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin reseptör desatürasyon hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir[122]. Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günken TPD uygulanmayanlarda 82 günde olmaktadır[123].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 106 hasta'nın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

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

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

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirilecek. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılacak. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanılacak. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirilecek. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edilecek. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanılacak. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulanacak. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunulacak. İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapılacak ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edilecektir.

5. BULGULAR

Araştırmaya 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında nöroloji servisinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 95 (%89.6) tanesi Nöroloji Servisinde, 11 (%10.4) tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım'da takip edilmekteydi. Ortalama yaş 49.8 (16-82) idi.

Plazmaferez seanslarının 22 (%2.8)'sinde kalıcı katater, 752 (%97.1)'sinde geçici katater ve sadece 1 (%0.1) tanesinde damar erişimi olarak fistül kullanılmıştı. Damar erişim lokalizasyonlarına bakıldığında, 526 (%67.9) seans femoral kataterden, 36 (%4.6) seans subklavyen kataterden ve 14 (%1.8) seans juguler kataterden plazmaferez uygulandığı görüldü. 199 (%25.7) seansta damar erişim lokalizasyonu bilgisine ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapılırken 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Kan grupları	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)	Türkiye dağılımı (%)
0 Rh+	22	29.7	32.2
0 Rh-	1	1.4	4.3
A Rh+	29	39.2	38.0
A Rh-	4	5.4	5.0
B Rh+	11	14.9	13.5
B Rh-	1	1.4	1.8
AB Rh+	6	8.1	4.6
AB Rh -	0	0.0	0.6

Hastaların kan grupları incelendiğinde 22 (%20.8) hasta 0 Rh (+), 1 (%0.9) hasta 0 Rh (-), 29 (%27.4) hasta A Rh (+), 4 (%3.8) hasta A Rh (-), 11 (10.4) hasta B Rh (+), 1 (0.9) hasta B Rh (-), 6 (%5.7) hasta AB Rh (+) idi. AB Rh (-) kan gurubundan hiç hasta yoktu. 32 (%30.2) hastanın kan gurubuna hastane sisteminden ulaşılamadı (tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Seroloji	Pozitif (Adet/%)	Negatif (adet/%)	Bilinmeyen (adet/%)	Toplam (adet)
Hepatit-B	1/0.9	84/79.3	21/19.8	106
Hepatit-C	0/0	84/79.2	22/20.8	106
HIV	0/0	84/79.2	22/20.8	106

Hastaların 1 (%0.9) tanesinde hepatit-B pozitif, 84 (%79.2) tanesinde hepatit-B negatif, 21 (%19.8) tanesinin hepatit-B serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

Hepatit-C pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde hepatit-C negatif, 22 (%20.8) tanesinin hepatit-C serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

HİV pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde HİV negatif, 22 (%20.8) tanesinin HİV serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapıldığı, 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. Yine 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

	Optia	Comtec	Astec	Toplam Adet/%
Seans Sayısı/yüzde(%)	257/33.3	448/58.0	67/8.7	772/100
TDP	64	117	24	208/26.9
Albümin	193	329	43	565/73.1
Hesaplanan plazma hacmi (ml)	2983	2897	1764	
Değişen plazma hacmi (ml)	3230	2710	2974	
İşlem süresi (dk.)	126.4	92.6	107.0	

Seanslarda Astec, Comtec ve Optia marka cihazlar kullanıldı. 772 seanstan 64'ü TDP ve 193'ü albuminle olmak üzere toplam 257seansta optia marka cihazın kullanıldığı görüldü. Camtec marka cihazla 117 seans TDP ile ve 329 seans albuminle yapılmış olup toplamda 448 seansın yapıldığı görüldü. Astec marka cihaz için bu değerlere bakıldığında 24 seansta TDP ve 43 seansta albumin kullanılmış olup toplamda 67 seansta kullanıldığı görüldü.

Toplamda 772 seanstan 257 seansla %33.3'ü Optia marak cihazla, 448 seansla %58.0'i Comtec marka cihazla, 67 seansla %8.7'sinde ise Astec marka cihazla işlem yapılmıştı.

Hesaplanan plazma hacminin Optia marka cihaz için 2983 ml, Comtec marka cihaz için 2897 ml ve Astec marka cihaz için 1764 ml olduğu görüldü, yine değişen plazma hacimleri değerlendirildiğinde Optia marka cihaz için 3230 ml, Comtec marka cihaz için 2710 ml ve Astec marka cihaz için 2974 ml olduğu görüldü.

Cihazlara göre işlem süreleri değerlendirildiğinde Optia marka cihazda 126.4dakika, Comtec marka cihazda 92.6 dakika, Astec marka cihazda 107.0 dakika olduğu görüldü.

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tanı	Replasman Sıvısı	
	TDP	Albumin
Myastenia gravis	100	215
Polinöropati	8	58
Nöromyelitis optika	21	44
Stiff Person Sendromu	35	23
Gullain Barre Sendromu	8	39
Paraneoplazi	0	14
Multipl Skleroz	15	133
Miller Fisher	0	7
Transvers Miyelit	17	16
İsaac Sendromu	0	5
Optik Nörit	4	3
Limbik ensefalit	0	8
TOPLAM	208	565

Toplamda 208 (%26.9) seansta TDP kullanılırken 565 (%73.1) seansta albumin kullanıldığı görüldü. Hastaların tanılarına göre kullanılan replasman sıvıları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tanı	Ortalama seans (adet)	Epizot Sayısı Adet/(%)	Yanıtsız Adet/(%)	Kısmi yanıt Adet/(%)	Yanıtlı Adet/(%)
Myastenia gravis	4.86	49/42.6	3/2.6	18/15.7	28/42.6
Polinöropati	3.70	10/8.7	1/0.9	3/2.6	6/5.2
Nöromyelitis optika	4.20	9/7.8	0/0.0	5/4.3	4/3.5
Stiff Person Sendromu	4.50	8/7.0	0/0.0	1/0.9	7/6.1
Gullain Barre Sendromu	3.91	7/6.1	0/0.0	5/4.3	2/1.7
paraneoplazi	4.64	2/1.7	1/0.9	0/0.0	1/0.9
Multipl Skleroz	4.16	21/18.3	2/1.7	5/4.3	14/12.2
Miller Fisher	4.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Transvers Miyelit	4.30	5/4.3	1/0.9	3/2.6	1/0.9
İsaac Sendromu	3.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Optik Nörit	4.00	1/0.9	1/0.9	0/0.0	0/0.0
Limbik Ensefalit	4.50	1/0.9	0/0.0	1/0.9	0/0.0
TOPLAM		115/100	9/7.8	41/35.7	65/56.5

Myastenia gravis hastalığı tanısı nedeniyle plazmaferez uygunan hasta sayısı 49 (%42.6)’du. Bunların ortalama seans sayıları 4.86 idi. Bu 49 hastanın 3 (%6.1) tenesi yanıtsız 18 (%36.7) tanesi kısmi yanıt ve 28 (%57.1) tanesi ise yanıtliydi.

Polinöropati tanısı ile plazmaferez uygulanan hasta sayısı 10 (%8.7) idi. Ortalama seans sayısı 3.70 idi. 10 hastanın 1tanesi yanıtsız (%10) , 3tanesi kısmi yanıt ve 6tanesi ise yanıtliydi (%60).

NMO tanısı ile plazmaferez uygulanmış olan 9 (%7.8) hasta vardı ve bunların ortalama seans sayıları 4.20 idi. 9 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%55.6) varken 4tanesi yanıtliydi (%44.4) ve hiç yanıtsız hasta yoktu.

Stiff Person Sendromu tanısı ile plazmaferez uygulanan 8 (%7.0) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.50 idi. 8 hastanın 1 tanesi kısmi yanıt (%12.5) ve 7 tanesi yanıtlı (%87.5) ve hiç yanıtı olmayan hasta yoktu.

Gullain Barre Sendromu ile takip edilen toplam 7 (6.1) hasta vardı. Ortalama seans sayısı 3.91 idi. 7 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%71.4), 2 tanesindeyse tam yanıt (%28.6) vardı ve yanıtı olmayan hasta yoktu.

Paraneoplazi nedeniyle plazmaferez uygulanan 2 (%1.7) hasta vardı, bunların ortalama seans sayısı 4.64 idi. Bunların 1 (%50) tanesi yanıtı olmazken 1 (%50) tanesi yanıtlıydı.

Multipl Skleroz tanısı ile plazmaferez uygulanmış 21 (18.3) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.16 idi. 21 hastanın 2 tanesi yanıtı olmaz (%9.5), 5 tanesi kısmi yanıt (%23.8) ve 14 tanesi yanıtlıydı (%66.7).

Miller Fisher Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan hasta sayısı 1 taneydi. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak tam yanıtlıydı.

Transvers Myelit tanısıyla plazmaferez uygulanan 5 hasta vardı. Bunların ortalama seans sayısı 4.30 idi. 5 hastanın 1 tanesi yanıtı olmaz (%20), 3 tanesi kısmi yanıtlıydı (%60), 1 hasta ise yanıtlıydı (%20).

İsaac Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan 1 hasta vardı, 3 seans plazmaferez uygulanan hasta klinik olarak yanıtlıydı.

Optik Nörit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı, ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak yanıtı olmazdı.

Limbik ensefalit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak kısmi yanıtlıydı.

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları

KOMPLİKASYON	KLİNİK YANIT			
	Yanıtı olmaz (adet/%)	Yetersiz Yanıt (adet/%)	Yanıtlı (adet/%)	Toplam (adet/%)
Gelişmedi	42/5.7	274/37.4	417/56.9	733/96.2
Ateş	0/0	4/44.4	5/55.6	9/1.2
Hipotansiyon	1/14.3	0/0	6/85.7	7/0.9
Tetani	1/7.7	3/23.1	9/69.2	13/1.7
Toplam	44/5.8	281/36.9	437/57.3	762/100

733 (%96.2) seansta herhangi bir komplikasyon görülmedi. 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, 7 (%0.9) seansta hipotansiyon, 13 (%1.7) seansta ise hipokalsemik tetani semptomları görüldü. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Yapılan replasmanlar	Var (seans sayısı)	Yok (seans sayısı)	Oran (%)
Kalsiyum kullanımı	728	46	94.1
Antihistaminik kullanımı	716	58	92.5
Steroid kullanımı	2	772	0.3
Ek TDP replasmanı	3	771	0.4

775 seanstan 728 (%94.1)'inde kalsiyum replasmanı yapıldığı, 716 (%92.5)'sında antihistaminik kullanıldığı, 2 (%0.3)'sinde steroid verildiği ve 3 (%0.4)'ünde ek TDP replasmanı yapıldığı görüldü.

Tablo 15. Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

İŞLEM SIRASINDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	TDP kullanılan seans sayısı	Albumin kullanılan seans sayısı	Toplam Seans sayısı (adet)	Yüzde (%)
Gelişmedi	205	556	733	96.1
Ateş	5	4	9	1.2
Hipotansiyon	2	26	28	3.6
Müdehale gerektiren hipotansiyon	0	7	7	0.9
Tetani	7	6	13	1.7
Anafilaksi	0	0	0	0.0
İşlem sırasında Ex.	0	0	0	0.0

Plazmaferez seansları sırasında 775 seanstan 733'ünde herhangi bir olay gelişmezken TDP kullanılan seansların 5'inde ve Albumin kullanılan seansların 4'ünde olmak üzere toplam 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, TDP kullanılan seansların 2'inde ve albumin

kullanılan seansların 26'sında olmak üzere toplam 28 (%3.6) seansta hipotansiyon geliştiği, tamamı Albumin kullanılan seanslarda olmak üzere 28 seansın 7 (%0.9) tanesinde tıbbi müdahalede bulunulması gerektiği görüldü. TDP kullanılan seansların 7'sinde ve albumin kullanılan seansların 6'sında olmak üzere toplam 13 (%11.7) seansta hipokalsemik tetani görülürken anaflaksi hiç görülmedi ve işlem esnasında hiç Ex. gelişmedi.

Tablo 16. Hastaların son durumları

SON DURUM	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)
Ex.	7	6.6
Sağ	99	93.4

775 seansın hiç birisinde işlem esnasında Ex. olan hasta olmadı. Son görüldükleri tarihteki durumlarına bakıldığında 7 (%6.6) hastanın Ex. olduğu ve 99 (%93.4) hastanın sağ olduğu görüldü.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ tıp fakültesi kan merkezi aferez biriminde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 105 hasta ile 115 epizot incelendi ve bu hastaların 95 tanesi Nöroloji Servis takibindeyken 11 tanesi Dahiliye Yoğun Bakımda takip ediliyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.8 idi, TPD uygulanan en genç hasta 16 yaşındayken en yaşlı hasta 82 yaşındaydı.

Hastaların hemen hemen tamamında damar erişimi için santral venöz yolun kullanıldığı görüldü, 775 seansın sadece bir tanesinde KBY nedeniyle rutin hemodiyaliz programında olan bir hastada fistül kullanıldı. Geri kalan 774 seansta santral venöz kateter ile işlem uygulandı. Bunların sadece 22 (%2.8) gibi çok az bir kısmında kalıcı kateter kullanılırken, 752 (%97,1) seans gibi çok büyük bölümünde geçici kateter kullanıldı. Kalıcı kateter ve fistül kullanımının bu kadar az olmasının ve geçici kateterin bu kadar yoğun kullanılmasının sebebi muhtemelen nörolojik hastalıklarla takip edilen hastaların KBY gibi komorbid hastalıklarının olmaması veya az olmasına ve TPD'nin kullanım süresinin ve seans sayısının çok uzun olmamasına bağlı olabilir. Nitekim çalışmamızda ortalama epizod sayısının hastalıklara göre değişmekle birlikte 1.0-1.4 arasındaydı. Yine ortalama seans sayısı hastalıklara göre değişmekle birlikte 4-5 arasındaydı.

Katater giriş yerleri değerlendirildiğinde 526 (%67,9) seansta femoralkataterin kullanılırken, 36 (%4.6) seansta subklaviankatater kullanılmış ve 14 (%1.8) seans gibi çok az bir kısmında ise jugulerkatater kullanıldığı görüldü. Seansların yaklaşık ¼'i olan 199 (%25.7) seansta ise katater giriş yeri bilgisine ulaşılamadı. Görüldüğü gibi hastaların çok büyük bölümünde katater giriş yeri olarak femoralven kullanılmış. Katater takılmasının daha kolay olması ve subklavian ve jugulerkatater takılması esnasında gelişebilecek olan pnomotoraks gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenler femoralkatater tercih ediliyor olabilir.

Hastaların kan gurupları, 1993 yılında yapılan Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada bulunan kan gurupları oranlarıyla karşılaştırıldığında birbirleriyle benzer olduğu görüldü (Tablo 8).

Hastaların hepatit ve HIV serolojileri incelendiğinde sadece bir hasta HBV pozitifken HCV ve HIV pozitif hiç hasta yoktu (tablo 10). Hepatit-B sıklığı %0,9 ile literatür ile

uyumluydu[124]. HBV için 21 hasta, HCV ve HIV için 22 hastanın hepaiti/HIV serolojisine hastane sisteminden ulaşamadı (tablo 9). Bunun sebebi hastanemize başvuran hastaların çevre illerden ve çevre hastanelerden gelmeleri ve serolojik tetkiklerinin dış merkezlerde yapılmış olması olabilir.

Replasman sıvısı olarak albumin ve TDP kullanılmaktadır, bizim çalışmamızda seansların %73.1 (565 seans) gibi büyük bir oranı albumin ile yapılırken %26.9 (208 seans)'u ise TDP ile yapılmıştır.

Plazmaferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda veriler cihazlara göre de değerlendirildi. Çalışmada Comtec marka cihaz ile yapılan işlemlerin 92.6 dk. ile işlem süresi diğer cihazlara (Optia için 126.4 dakika, Astec için 107.0 dakika) göre kısa olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık diğer cihazlarda hasta verilerinin girildikten sonra işlem süresinin yine cihaz tarafından hesaplanıyor olması veya Comtek marka cihazlarda işlem hızının sağlık personeli tarafından giriliyor olması sebep olabilir.

Plazmaferez cihazları ile hesaplanan plazma hacimleri ve değişen plazma hacimleri benzer saptandı (tablo 10).

Literatür ile uyumlu olarak en fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık Miyastenia Gravis olmuştur. Toplamda 105 hastanın 49'u, yani %42.6' Myastenia Gravis tanısı ile işleme alınmıştı. 49 hastanın 28 (%57.1)'i tam yanıtlıydı. Klinik yanıt %57.1 ile literatür ile uyumluydu.

Tüm hastalıklar değerlendirildiğinde 115 epizotun 65 tanesi klinik olarak yanıtlıydı(%56.5). Bunlara kısmi yanıtlı hastalarda dahil edildiğinde yanıt oranı %92.2 idi.

GBS tanılı toplam 7 hasta vardı, bu hastalar içinde klinik yanıtsız hiç hasta yoktu ama tam yanıt olan 2 hasta ile %28.6 idi. GBS'nun klinik varyantı olan Miller Fisher sendromlu sadece 1 hasta vardı ve tam klinik yanıtlıydı.

MS için klinik yanıt 21 hastadan 14'ünde tam yanıt ile %66.7 idi ve literatür ile uyumluydu.

NMO tanısıyla TPD uygulanan 9 hastadan 4'ünde tam yanıt vardı. Klinik yanıt %44.4 ile literatür ile uyumluydu.

Polinöropati tanısıyla TPD uygulanan 10 hastanın 6'sında tam yanıt vardı. Litaratürde klinik yanıt oranı %80'lerde olmasına rağmen bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %60 ile litaratüre göre daha düşük bulundu ama Polinöropati tanısı ile TPD uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç tartışmaya açıktır.

Paraneoplazi ile TPD uygulanan 2 hastanın biri yanıtızsız biri tam yanıtlıydı.

SPS tanısı ile 8 hastaya TPD uygulandı, bunların 7 tanesinde tam yanıtla %87.5'luk klinik yanıt oranı vardı ve litaratür ile uyumluydu..

Hastalıklara göre değişmekle birlikte ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı ve litaratür ile uyumluydu.

762 seanstan sadece 29 seansında komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon oranı %3.8 ile litaratür ile uyumluydu. Ateş yüksekliği %1.2, hipotansiyon %0.9 ve hipokalsemiye bağlı semptomlar %1.7 oranında görüldü. Replasman sıvılarına göre değerlendirildiğinde TDP kullanılan seanslarda hipotansiyon gelişiminin çok sınırlı olduğu görüldü. Hipotansiyon gelişen 28 seansın 26'sında replasman sıvısı olarak albumin kullanılmıştı. Yine tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon olgularının sadece albumin kullanılan seanslarda olması da bize özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP nin kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Hipokalsemik semptomlar ve ateş yüksekliği açısından kullanılan replasman sıvıları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Litaratürde premedikasyon olarak kalsiyum, antihistaminik veya steroid kullanımını işlem esnasında gereklilik halinde yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda antihistaminik kullanımı (%92.5) ve kalsiyum kullanımı (%94.1) çok yüksek orandaydı. Yüksek oranda premedikasyon kullanılması komplikasyon oranlarının düşük olmasında sebep olmuş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Birimi'nde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 115 epizotta 105 hasta'ya plazmaferez uygulandı. Bunların 95'i Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise DYBÜ'nde takip edilen hastalardı. Tanılara göre değişmekle birlikte ortalama epizot sayısı 1-1.4 arasında ve ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı.

Sadece 1 hastanın fistülden işleme alındığı ve diğer hastalarda %67.9 ile büyük oranda geçici femoral katater kullanıldığı görüldü.

Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde,Comtek marka cihazın kullanıldığı seanslarda işlem sürelerinin diğer cihazlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (92.6 dk.; $p>0.001$). Bu açıdan bakıldığında Comtek marka cihazlar daha maliyet-etkin olabilir.

Myastenia Gravis tanısı ile TPD uygulanan 49/115 epizot vardı ve %42.6'lık oran ile en sık nörolojik hastalıktı. İkinci sıklıktaki hastalık 21/115 epizot ile MS idi. Bunu 10/115 epizot ile polinöropati, 9/115 epizot ile NMO, 8/115 epizot ile SPS ve 7/115 epizot ile GBS'u takip ediyordu.

Tüm nörolojik hastalıklarda tam yanıt oranı %56.5 idi. %35.7 kısmi yanıt ve sadece %7.8 oranında yanıtız hasta vardı ve literatür ile uyumluydu. En yüksek tam yanıt oranı %87.5 ile SPS'daydı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde en belirgin olan, replasman sıvısı olarak albumin kullanılan seanslarda hipotansiyonun TDP kullanılan seanslara göre belirgin fazla olmasıydı. Bu sonuç özellikle hemodinamisi iyi olmayan hastaların TDP ile işleme alınmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

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

8. KAYNAKLAR

- [1] T. Agishi, "Effects of the external qigong on symptoms of arteriosclerotic obstruction in the lower extremities evaluated by modern medical technology," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 8, pp. 707–710, 1998.
- [2] C. M. Baker, "Quality assurance procedure on a Huestis Styro-former--stay on the cutting edge.," *Med. Dosim.*, vol. 21, no. 4, pp. 251–254, 1996.
- [3] L. van der Maaten, "Barnes-Hut-SNE," *arXiv Prepr. arXiv1301.3342*, pp. 1–11, 2013.
- [4] O. S. Kumru, J. Liu, J. A. Ji, W. Cheng, Y. J. Wang, T. Wang, S. B. Joshi, C. R. Middaugh, and D. B. Volkin, "Compatibility, physical stability, and characterization of an IgG4 monoclonal antibody after dilution into different intravenous administration bags," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 10, pp. 3636–3650, 2012.
- [5] A. İçduygu, "The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey : Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement ? by Ahmet İçduygu," *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [6] H. O. Özavcı, "The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture," *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d'histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [7] J. H. Yeh and H. C. Chiu, "Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis," *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.
- [8] J. B. Orlin and E. M. Berkman, "Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.," *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [9] R. Weinstein, "Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange," *J. Clin. Apher.*, vol. 23, no. 6, pp. 196–201, 2008.
- [10] P. Albers and H. Hofer, "On the Weinstein conjecture in higher dimensions," *Comment. Math. Helv.*, vol. 84, no. 2, pp. 429–436, 2009.
- [11] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, "A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [12] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, "Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center," *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V Prowse, and A. J. Keller, "Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [15] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, "Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [16] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yücemem, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1. 2007, pp. 103–107.
- [17] J. W. Chopek and P. F. Gardiner, "Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 131, no. 10, pp. 650–659, 2010.
- [18] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, "Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [19] P. McMaster and F. Shann, "The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis.," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 2–7, 2003.
- [20] A. Danek, J. P. Rubio, L. Rampoldi, M. Ho, C. Dobson-Stone, F. Tison, W. A. Symmans, M. Oechsner, W. Kalckreuth, J. M. Watt, A. J. Corbett, H. H. M. Hamdalla, A. G. Marshall, I. Sutton, M. T. Dotti, A. Malandrini, R. H. Walker, G. Daniels, and A. P. Monaco, "McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 755–764, 2001.
- [21] A. K. Asbury and D. R. Cornblath, "Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome.," *Ann. Neurol.*, vol. 27 Suppl, pp. S21–S24, 1990.
- [22] J. Menkes and R. Sankar, "Paroxysmal disorders," *Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurol. 6th ed. ...*, pp. 857–942, 2000.
- [23] A. Chiò, D. Cocito, M. Leone, M. T. Giordana, G. Mora, and R. Mutani, "Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey.," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1146–1150, 2003.
- [24] J. C. Raphaël, S. Chevret, R. A. C. Hughes, and D. Annane, "Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798, 2012.
- [25] M. Alter, "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome," in *Annals of Neurology*, 1990, vol. 27, no. SUPPL.

- [26] N. Yuki, W. C. Ang, M. Koga, B. C. Jacobs, P. A. Van Doorn, K. Hirata, and F. G. A. Van Der Meché, "Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside," *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 314–321, 2000.
- [27] M. M. Ryan, "Guillain-Barre syndrome in childhood," *J Paediatr Child Heal.*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–241, 2005.
- [28] T. M. Burns, "Guillain-Barr?? syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 28, no. 2. pp. 152–167, 2008.
- [29] T. E. Feasby, A. F. Hahn, W. F. Brown, C. F. Bolton, J. J. Gilbert, and W. J. Koopman, "Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms?," *J. Neurol. Sci.*, vol. 116, no. 2, pp. 185–192, 1993.
- [30] K. F. Swaiman and V. L. Machen, "The effect of iron on mammalian cortical neurons in culture.," *Neurochem. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 1261–1268, 1985.
- [31] D. Y. Bradshaw and H. R. Jones Jr., "Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 4, pp. 500–506, 1992.
- [32] A. H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, "Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp. 881–887, 1990.
- [33] P. H. Gordon and A. J. Wilbourn, "Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913–917, 2001.
- [34] R. A. Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Cornblath, A. F. Hahn, J. M. Meythaler, R. G. Miller, J. T. Sladky, J. C. Stevens, and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, "Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 736–740, 2003.
- [35] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94–97.
- [36] Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993;9:16–20.
- [37] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–761.
- [38] The Guillain-Barr_e syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barr_e syndrome. *Neurology* 1985;35:1096–1104.

- [39] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasmaexchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298–306.
- [40] R. J. Greenwood, J. Newsom-Davis, and R. A. C. Hughes, “Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Lancet*, vol. 1, no. 8382, pp. 877–879, 1984.
- [41] S. Vucic, M. C. Kiernan, and D. R. Cornblath, “Guillain-Barre syndrome: an update,” *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733–741, 2009.
- [42] R. A. C. Hughes and D. R. Cornblath, “Guillain-Barré syndrome,” in *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9497, pp. 1653–1666.
- [43] G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, “Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis,” 1988.
- [44] R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, “Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
- [45] L. M. McDanel, J. D. Fields, D. N. Bourdette, and A. Bhardwaj, “Immunomodulatory therapies in neurologic critical care,” *Neurocritical Care*, vol. 12, no. 1, pp. 132–143, 2010.
- [46] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 8, pp. 1066–1071, 2006.
- [47] A. F. Hahn, C. F. Bolton, N. Pillay, C. Chalk, T. Benstead, V. Bril, K. Shumak, M. K. Vandervoort, and T. E. Feasby, “Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study,” *Brain*, vol. 119 (Pt 4), pp. 1055–1066, 1996.
- [48] P. J. Dyck, J. Daube, P. O’Brien, A. Pineda, P. A. Low, A. J. Windebank, and C. Swanson, “Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” 1986.
- [49] M. M. Mehndiratta, R. A. C. Hughes, and P. Agarwal, “Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD003906, 2004.
- [50] P. J. Dyck, W. J. Litchy, K. M. Kratz, G. A. Suarez, P. A. Low, A. A. Pineda, A. J. Windebank, J. L. Karnes, and P. C. O’Brien, “A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Ann. Neurol.*, vol. 36, no. 6, pp. 838–845, 1994.
- [51] B. Mahadeva, L. H. Phillips 2nd, and V. C. Juel, “Autoimmune disorders of neuromuscular transmission,” *Semin Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 212–227, 2008.

- [52] C. M. Isbister, P. J. Mackenzie, D. Anderson, N. K. Wade, and J. Oger, "Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia.," *Mult. Scler.*, vol. 9, no. 6, pp. 550–553, 2003.
- [53] J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2, pp. 233–265, 2006.
- [54] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala, "Lifetime course of myasthenia gravis," *Muscle and Nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 141–149, 2008.
- [55] Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. *MyastheniaGravis and Related Disorders*. Tototwa, NJ, HumanaPress, 2003. pp 115–128.
- [56] Sanders DB, Howard JF Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, JankovicJ, editors. *Neurology in Clinical Practice: The NeurologicalDisorders*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2004. pp2441–2461.
- [57] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, and D. D. Duane, "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.," *Neurology*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1059, 1976.
- [58] A. Vincent and J. Newsom-Davis, "Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, no. 12, pp. 1246–1252, 1985.
- [59] M. Pasnoor, G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini, and O. H. Shin, "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience," *Muscle and Nerve*, vol. 41, no. 3, pp. 370–374, 2010.
- [60] National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988;2:48–53.
- [61] P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang, "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group.," 1997.
- [62] P. Gajdos, C. Tranchant, B. Clair, F. Bolgert, B. Eymard, T. Stojkovic, S. Attarian, and S. Chevret, "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1689–1693, 2005.
- [63] G. I. Wolfe, R. J. Barohn, B. M. Foster, C. E. Jackson, J. T. Kissel, J. W. Day, C. A. Thornton, S. P. Nations, W. W. Bryan, A. A. Amato, M. L. Freimer, and G. J. Parry, "Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.," 2002.
- [64] L. Zinman, E. Ng, and V. Bril, "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 11, pp. 837–841, 2007.

- [65] J. Rønager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.," 2001.
- [66] M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox, and A. Vincent, "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis," *Brain*, vol. 131, no. 7, pp. 1940–1952, 2008.
- [67] A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange.*, vol. 2, no. 8000. 1976, pp. 1373–1376.
- [68] P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
- [69] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, and A. Alshekhlee, "Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 797–805, 2010.
- [70] E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
- [71] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, and V. Bril, "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis," *Neurology*, vol. 76, no. 23, pp. 2017–2023, 2011.
- [72] EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956;187:612–613.
- [73] Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 1957;163:1117–1124.
- [74] Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:367–384.
- [75] J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2, pp. 191–198, 2003.
- [76] J. Newsom-Davis and N. M. Murray, "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.," *Neurology*, vol. 34, no. 4, pp. 480–485, 1984.
- [77] B. G. Weinshenker, P. C. O'Brien, T. M. Petterson, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, D. W. Dodick, A. A. Pineda, L. N. Stevens, and M. Rodriguez, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.," 1999.
- [78] M. Keegan, F. König, R. McClelland, W. Brück, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi, and C. F. Lucchinetti, "Relation

- between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange,” *Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 579–582, 2005.
- [79] M. Keegan, A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker, “Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 143–146, 2002.
 - [80] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, P. Waters, F. Zipp, R. Hohlfeld, A. Vincent, and B. Wildemann, “Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 202–214, 2008.
 - [81] S. Watanabe, I. Nakashima, T. Misu, I. Miyazawa, Y. Shiga, K. Fujihara, and Y. Itoyama, *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.*, vol. 13, no. 1. 2007, pp. 128–132.
 - [82] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, and P. Cabre, “Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder,” *Mult. Scler.*, vol. 15, no. 4, pp. 487–492, 2009.
 - [83] S. Llufríu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentà, J. Río, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabia, A. Horga, F. Graus, X. Montalban, and A. Saiz, “Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months,” *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949–953, 2009.
 - [84] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 7, pp. 930–935, 2006.
 - [85] K.-C. Wang, S.-J. Wang, C.-L. Lee, S.-Y. Chen, and C. P. Tsai, “The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–46, 2011.
 - [86] W. M. Carroll and K. Fujihara, “Neuromyelitis optica,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244–255, 2010.
 - [87] M. Habek, B. Barun, Z. Puretić, and V. V. Brinar, “Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 298–302, 2010.
 - [88] Zivković SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1422–1433.
 - [89] K. B. Yeung, P. K. Thomas, R. H. M. King, H. Waddy, R. G. Will, R. A. C. Hughes, N. A. Gregson, and S. Leibowitz, “The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia - Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings,” *J. Neurol.*, vol. 238, no. 7, pp. 383–391, 1991.

- [90] S. Gosselin, R. A. Kyle, and P. J. Dyck, "Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.," *Ann. Neurol.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–61, 1991.
- [91] Z. Simmons, J. W. Albers, M. B. Bromberg, and E. L. Feldman, "Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.," *Brain*, vol. 118 (Pt 2, pp. 359–368, 1995.
- [92] K. C. Gorson, G. Allam, and A. H. Ropper, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.," *Neurology*, vol. 48, no. 2, pp. 321–328, 1997.
- [93] P. J. Dyck, P. A. Low, A. J. Windebank, S. S. Jaradeh, S. Gosselin, P. Bourque, B. E. Smith, K. M. Kratz, J. L. Karnes, and B. A. Evans, "Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.," 1991.
- [94] Z. Simmons, M. B. Bromberg, E. L. Feldman, and M. Blaivas, "Polyneuropathy associated with IGA monoclonal gammopathy of undetermined significance," *Muscle and Nerve*, vol. 16, no. 1, pp. 77–83, 1993.
- [95] D. Sukajintanakarn, E. Mitrabhakdi, and K. Phanthumchinda, "Acquired neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): A case report with autonomic physiologic studies," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 89, no. 8, pp. 1308–1312, 2006.
- [96] R. D. G. Jamora, T. Umapathi, and L. C. S. Tan, "Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome," *Park. Relat. Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–63, 2006.
- [97] U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646–650, 2006.
- [98] H. L. Pan, J. C. Eisenach, and S. R. Chen, "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 288, no. 3, pp. 1026–1030, 1999.
- [99] T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629–636, 1989.
- [100] B. B. Murinson, M. Butler, K. Marfurt, S. Gleason, P. De Camilli, and M. Solimena, "Markedly elevated GAD antibodies in SPS: effects of age and illness duration.," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2146–2148, 2004.
- [101] F. Folli, M. Solimena, R. Cofield, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartledge, G. F. Bottazzo, and G. Piccolo, *Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer.*, vol. 328, no. 8. 1993, pp. 546–551.
- [102] P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofield, F. Folli, B. Lichte, G. Piccolo, H. M. Meinck, M. Austoni, G. Fassetta, and G. Bottazzo, "The synaptic vesicle-associated protein

- amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer.,” *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 6, pp. 2219–2223, 1993.
- [103] J. C. Antoine, L. Absi, J. Honnorat, J. M. Boulesteix, T. de Brouker, C. Vial, M. Butler, P. De Camilli, and D. Michel, *Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors.*, vol. 56, no. 2. 1999, pp. 172–177.
 - [104] S. Floyd, M. H. Butler, O. Cremona, C. David, Z. Freyberg, X. Zhang, M. Solimena, A. Tokunaga, H. Ishizu, K. Tsutsui, and P. De Camilli, “Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer.,” *Mol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 29–39, 1998.
 - [105] K. Schmierer, J. M. Valdueza, A. Bender, P. DeCamilli, C. David, M. Solimena, and R. Zschenderlein, *Atypical stiff-person syndrome with spinal MRI findings, amphiphysin autoantibodies, and immunosuppression.*, vol. 51, no. 1. 1998, pp. 250–252.
 - [106] F. Cardoso, C. Eduardo, A. P. Silva, and C. C. Mota, “Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever.,” *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 5, pp. 701–703, 1997.
 - [107] F. Cardoso, A. P. Vargas, L. D. Oliveira, A. A. Guerra, and S. V. Amaral, “Persistent Sydenham’s chorea,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 805–807, 1999.
 - [108] S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, B. J. Casey, G. B. Mannheim, M. C. Lenane, and D. C. Rettew, “Sydenham’s chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.,” *Pediatrics*, vol. 91, no. 4, pp. 706–713, 1993.
 - [109] M. A. Garvey, L. A. Snider, S. F. Leitman, R. Werden, and S. E. Swedo, “Treatment of Sydenham’s chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone.,” 2005.
 - [110] Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow H. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr* 1953;43:278–289.
 - [111] Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham’s chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child* 1955;89:580–590.
 - [112] Fletcher TF. Sydenham’s chorea treated with cortisone. *PaMed J* 1960;63:63–67.
 - [113] Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham’s chorea. *Indian J Med Res* 1980;72:696–701.
 - [114] A. P. De Queiroz Campos Araújo, P. A. B. Pádua, and H. S. Maia Filho, “Management of rheumatic chorea: An observational study,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231–233, 2002.
 - [115] L. N. Green, “Corticosteroids in the treatment of Sydenham’s chorea.,” *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53–54, 1978.

- [116] G. Husby, I. van de Rijn, J. B. Zabriskie, Z. H. Abdin, and R. C. Williams, "Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.," *J. Exp. Med.*, vol. 144, no. 4, pp. 1094–1110, 1976.
- [117] A. A. Kotby, N. El Badawy, S. El Sokkary, H. Moawad, and M. El Shawarby, "Antineuronal antibodies in rheumatic chorea.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 5, no. 6, pp. 836–839, 1998.
- [118] D. B. Clifford, A. De Luca, A. DeLuca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath, "Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 4, pp. 438–46, 2010.
- [119] R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
- [120] T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkil, N. Mueller-Lenke, E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, H. R. Jäger, and D. B. Clifford, "Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 924–933, 2006.
- [121] B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Miravalle, J. Schowinsky, J. Corboy, and T. Vollmer, "Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 604–617, 2012.
- [122] B. O. Khatri, S. Man, G. Giovannoni, A. P. Koo, J. C. Lee, B. Tucky, F. Lynn, S. Jurgensen, J. Woodworth, S. Goelz, P. W. Duda, M. A. Panzara, R. M. Ransohoff, and R. J. Fox, "Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 402–409, 2009.
- [123] Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:491–493.
- [124] C. W. Shepard, L. Finelli, and M. J. Alter, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, no. 9, pp. 558–567, 2005.
- [125] Jones HR. Childhood Guillain-Barr_e syndrome: clinical presentation,diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996;11:4-12.
- [126] Vall_ee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J. Intravenousimmune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barr_e syndrome in affected children. *Neuropediatrics*1993;24:235–236.

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tez çalışmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve şahsında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamda görüş ve deneyimlerini esirgemeyen Kan Merkezi personeline asistanlık eğitimim süresinde beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olup bana güven veren biricik aileme teşekkürler...

Dr. Metin ERGÜL

2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Aferez sınıflaması	4
1.3. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	4
1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	5
1.5. İşlem süresi ve sıklığı	6
1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu	10
1.7. Plazmaferez Endikasyonları	10
1.8. Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları	13
1.9. Plazmaferez Komplikasyonları	14
2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR	16
2.1. Guillain-Barre sendromu	16
2.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	19
2.3. Myastenia Gravis	20
2.4. Lambert–Eaton sendromu:	22
2.5. Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika (NMO)	22
2.6. Paraproteinemik Polinöropati (ppn)	23
2.7. İsaac sendromu	24
2.8. Stiff-Person sendromu	25
2.9. Sydenham Koresi	25

2.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTISMA	36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

- Tablo-1 :** Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler
- Tablo 2:** Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler
- Tablo 3.** Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
- Tablo 4:** Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik
- Tablo 5:** Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri
- Tablo 6:** Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri
- Tablo 7.** Plazmaferez komplikasyonları
- Tablo 8.** Hastaların kan gurubu dağılımları
- Tablo 9.** Hastaların hepatit/HİV serolojileri
- Tablo 10.** Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri
- Tablo 11.** Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları
- Tablo 12.** Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları
- Tablo 13.** İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları
- Tablo 14.** İşlem esnasında yapılan replasmanlar
- Tablo 15.** Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı
- Tablo 16.** Hastaların son durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	American Association of Blood Banks; Amerikan kan bankaları birliği
ASFA	American Society for Apheresis; Amerikan Aferez Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AChR	Asetilkolin Reseptörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
EMG	Elektromyografi
GBM	Glomerüler bazal membran
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KIDP	Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
LES	Lambert Eaton Sendromu
MG	Myastenia Gravis
MFS	Miller-Fisher Sendromu
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	Nöromyelitis Optika
PML	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
SPS	Stiff Person Sendromu
TDP	Taze donmuş plazma
TPD	Törapötik Plazma Değişimi
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
PPN	Paraproteinemik Polinöropati

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan nöroloji hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok nörolojik hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili hastalığın yanı sıra nörolojik endikasyonlarla da TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 775 seans, 115 epizot ve 105 hasta verisi değerlendirildi. Ortalama yaş 49.8 idi. Hastaların 95 tanesi Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip ediliyordu. 49 hasta ile en sık plazmaferez endikasyonu Myastenia Gravis için konulmuştu ve MG'i 21 hasta ile MS takip ediyordu.

İşlemden replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seanslarda çok az hipotansiyon geliştiği görüldü (hipotansiyon gelişen 28 seansın 2 tanesinde TDP kullanılmıştı). Diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde replasman sıvıları arasında farklılık yoktu. Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde 92.6 dk. ile Comtek marka cihazla yapılan işlemlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde işlem sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$). Nörolojik hastalıklarda TPD, deneyimli ellerde yüksek klinik yanıt oranlarının olduğu güvenli bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, nörolojik hastalıklar, komplikasyon.

ABSTRACT

As known Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) has been used successfully in neurological diseases. Also in our center for a long time TPE is done in many internal diseases as well as neurological indications. In this study, we analyzed the patients datas who enderwent plasmapheresis at DEU Medical Faculty Hospital in the central blood apheresis unit between January 2010-December 2014.

A total of 775 seances, 115 episodes and 105 patients data were evaluated .The mean age was 49,8 . 95 patients were being pursued in Neurology Service and 11 at DYBÜ . The most common indication for plasmapheresis was Myasthenia Gravis with 49 patients and was followed by 21 patients of MS.

In the process it has been observed that TDP as replacement fluids used in few hypotension were observed in this treatments . When Other complications eveluated there was no difference between the replacement fluids. TPD neurological disease that is considered to be a safe procedure in experienced hands of the high clinical response rate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferesis; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır[1]. Sitaferesis ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferesis; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir[1]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[2]. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir[3]. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1)[4]. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

1.2. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri:

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

• Tam kan

• Plazmaferez

• Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği:

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kaskak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

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

Filtrasyon Tekniği:

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

1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boslugu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluşturlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetigi ile hesaplanabilir [5]. Toplam plazma hacmi, degistirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [5][6]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [5][6]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [6].Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.

1.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [5][6]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (tablo-1) [5].

Tablo-1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler[4]

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

Genel olarak, dolasan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiginde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma degisimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma degisimi, hastanın klinigi düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılmasıönerilmektedir. Plazma degisim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak,ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (tablo 2)[5][6].

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

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

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eger biliniyorsa, plazma degisim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir[5][6]. Plazma degisimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 3’te %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan degisim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki degisiklikler özetlenmiştir [6].

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
[7][8][9][10][6].

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Degisken
Biluribin	45	100
Karaciger enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazmahacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazmafaktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (tablo 4).

Tablo 4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

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

Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir[11][12].

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[7][8].

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler[13][14][15][16].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α – 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[7][8].

Tablo 5. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri [17]

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albümin	42 ± 3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu

Venöz erisim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [5][18]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [6].TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

1.7. Plazmaferez Endikasyonları

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP' de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği

değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır. Buna göre (Tanımlamalar) ;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuvar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.		I
Lupus Nefriti	I	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II	IV
Hiperkolesterolemi	II/IV	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	I	II
Akut Akciğer Yetmezliği	II	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III
	III	

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain- Barre Sendromudur (GBS). Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

1.8.Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[5][18]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[6].

Albümin:

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[19]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[6]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır[5][20].

Taze Donmuş Plazma:

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [5][6][18]. Özellikle TTP ve karaciger hastalığı olanlarda tercih edilmektedir[6]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulasma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafloktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üsüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir[5][6][18].

1.9. Plazmaferez Komplikasyonları

Günümüzde yeni kusak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [18]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının neden olduğu toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompensasyon

mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya islenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyusma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [6]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [6]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir[5][18].

Tablo 7. Plazmaferaz komplikasyonları[18]

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

2.1. GUİLLAİN-BARRE SENDROMU(GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir[21]. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir[22]. GBS 1-2/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır[23][24][25]. Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1.2/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir[25].

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virüs, Cytomegalovirüs, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır [26]. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati ve akut motor ve duysal aksonal nöropati gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, Miller-Fisher Sendromu ve Polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 ganglioside karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir[26].Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'daki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir[27].

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, reflekslerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duysal belirtiler vardır[28]. Klasik formunda, akut başlangıçlı, distal simetrik parestezileri takip eden ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü vardır. Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 nında 4

hafta içinde klinik tablo oturur[21]. Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü ve taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom semptomlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan GBS hastalarının üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

Guillain Barre Sendromunun Klinik Varyantları:

Miller-Fisher Sendromu (MFS):

Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır [22]. İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasiyal parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve elektromiyografi normaldir. Elektroensefalografide yavaş-dalga aktivitesi gösterilebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. Miller-Fisher Sendromu gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip C. Jejuni ile ilişkili bulunmuştur. Miller-Fisher Sendromlu hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir [22].

Akut motor aksonal nöropati:

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitik hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu C.jejuni enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir [22].

Akut motor-duysal aksonal nöropati:

Feasby ve arkadaşları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, gecikmiş veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır[29]. Bu hastalardaki

elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır [29]. Bu formdaki hastalarda öncesinde C.jejuni enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir [22].

Polinöritis kranialis:

Akut başlangıçlı multipl kranial sinir paralizileri (sıklıkla bilateral VII ve daha az oranda II) ile birlikte BOS proteininde artış, motor ileti hızlarında yavaşlama ve tam düzelme ile karakterizedir. Bilateral fasial güçsüzlük, disfoni ve disfaji tipik semptomlardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs enfeksiyonlarının yüksek oranda solunum yetersizliği, kranial sinir tutulumu ve ciddi duysal kayıpla seyrettikleri gösterilmiştir [30].

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte Elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır ama BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononukleer hücre sayısı <10/mm³) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır[21]. Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir[31]. Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıktaki kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır [30].

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloku, temporal dağılım, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) ve testin bulguları hastalığın ikinci haftasında tamamlanır[32]. Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki bu ilk hafta içinde hastaların% 97 sinde bulunmaktadır[33].

TPD, genellikle 1-2 hafta boyunca her gün olarak uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır[34][35][36][37][38]. 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın randomizasyonunda, TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme grlmştir [39][37][38][40][41].

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27 den %14 e kadar azaltarak neredeyse yarı yarıya azalma sağlamıştır [24][41][42]. TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük faydası olduğu görülmüştür[43][38][42].

IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir.TPD ile karşılaştırılmak için tasarlanmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde, mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve rezidüel sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiç bir farklılık bulunmamıştır[44]. TPD ve IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir[28].

TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal pıhtılaşma, pnomoni, hipotansiyon ve sepsisidir[28]. IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir[45]. En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, kalp dışı göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır, IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilmektedir.

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KIDP)

KIDP edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalıktır. GBS ile benzer olarak KIDP'te de BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikorlar vardır[46]. Klinik olarak KIDS'te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duysal defisit gelişmektedir[47].

Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon için siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır.

TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duysal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir[48]. 1 ay içinde 10 değişim ile plasebo değişimin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TPD uygulanan grubun %80 ninde nörolojik işlevlerde önemli gelişme görülmüştür. TPD başlanmasının 3-6. Gününde tipik iyileşme kaydedilmiştir. Hastaların %66 sinda daha sonra TPD kesildikten sonra nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve genellikle her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir [49]. Poinöropati hastalarında IVIG ile

TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmakta[50]. İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan 20 hasta 6 hafta boyunca IVIG ve TPD uygulanmak için rastgele ayrılmış, TPD 3 hafta haftada 3 kez ve 3 hafta haftada 2 kez olarak uygulanmış, IVIG ise 3 hafta haftada bir kez 0,2 gr/kg, son 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve iki tedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

2.3. MYASTENİA GRAVİS (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır[46][28]. Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir[51][52]. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenir ama erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür.

MG'in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur[53]. Pratikte hemen hemen tüm hastalar asimetrik dalgali ptozis ve diplopi ile başvururlar[54]. Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremit ve axiel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Ptozis ve diplopi gibi oküler şikayetler hastaların %85-90 nında vardır ve hastaların yarısında ilk başvuru esnasında bulunmaktadır [55]. MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon (myastenik kriz) gerektiren solunum zayıflığı gelişmektedir. Myastenik kriz, sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekte ve sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen oto-antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [56]. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında dolaşımda asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) mevcuttur[57][58]. AChRantikoru olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35 inde kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) 'a karşı antikorlar vardır [59]. Geri kalan hastalar seronegatif MG olarak sınıflandırılmaktadır.

MG'te genellikle klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektrofizyolojik ve farmakolojik testler ile tanı doğrulanır[51]. Serolojik teslerde AChR ve MuSK ye karşı gelişen antikora bakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG) dir. Tekrarlayan sinir stimülasyonu normalse tek lif EMG yapılır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür [51]. Ayrıca MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir[51]. Bu kısa

etkili asetilkolinesteraz inhibitörü nöromüsküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir rahatlama görülür.

MG tedavisinde timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir [46].TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır[60].

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur [61][62][63][64][65]. AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, MuSK-MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir[66][62][67].

Myastenik kriz tedavisinde 3 veya 5 gün 0,4 gr/kg/gün IVIG ile üç seans TPD'yi karşılaştıran 87 hastanın alındığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da 15 gün içinde klinik iyileşme görülmüştür [68]. Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPDuygulanan 1.606 hastayı incelemiştir[69]. IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu görülmüş, ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, $p<0,001$), daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p<0,0001$) ve daha yüksek maliyet (33.924 \$, 53.801 \$; $p<0,001$) ile sonuçlandığı görülmüştür.Miyastenik kriz hastalarında mortalite oranları TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (% 5.67, % 0.59; $p <0.01$). Myastenik krizde yüksek mortalite ilişkili değişkenler, TPD, hastanın acil servisten yatırılmış olması, komorbid hastalıkların varlığı olarak belirlenmiştir.

TPD, GBS'dakine benzer şekilde, haftada 1-2 seans ve 50 ml/kg'lık plazma hacmiyle, 5 seans olarak uygulanır [70].

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve şiddetli MG te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır[71]. IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 ile her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür.

MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkları değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75 inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır [11]. Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyondur.

2.4. LAMBERT EATON SENDROMU (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromusküler kavşağın otoimmün patolojisidir [51]. LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş ama aynı zamanda kanserle ilişkili olmayan otoimmün bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. P / Q tipi VGCC antikorları otonom sinir sistemi nöromusküler kavşak ve presinaptik sinir terminaline saldırarak sinsi alt ekstremitte güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur.

LES tanısı labaratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP amplitüdünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitütlü CMAPs vardır [72][73][74].

VGCC antikaorları ise neredeyse bütün kanseri olan LES hastalarda ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır [75].

Yaygın olarak yapılan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sonuçlanan sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin, IVIG ve TPD'dir [51]. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te kısa vadeli iyileşmeye neden olmaktadır[75][76].

2.5. MULTİPL SKLEROZ (MS) VE NÖROMYELITİS OPTİKA (NMO)

MS ve NMO, merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalığıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS de hasarlanan yeri düşündüren işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla gitmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin MSS nde doku hasarına neden olduğu ve otoantikorların da bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir [46][70].

TPD, kronik ilerleyici MS hastalarına göre yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda daha yararlı olarak kabul edilir[77][78]. TPD'ye cevap MS hastalarında antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle

birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir [78]. Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroid dirençli immünsüpresif tedavi almamış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürllükte iyileşme olmuştur [77]. MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının incelendiği büyük bir çalışmada TPD, hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır[79].

NMO MSS nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikörleri serolojik tanıda kullanılır [80]. NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar ile giden bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır [77][79][81][82][83]. Yararının otoantikörler, kompleman ve stokinler gibi enflamatuvar araçların ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir [84]. Küçük bir retrospektif çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtı 9 hastaya TPD uygulanmış [85]. Tüm hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasına geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta normal hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremité güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağımlı olan sadece bir hastada solda sekel kalmış ama o hastada da hafif iyileşme sağlanmıştır.

Tipik olarak TPD işlemi, 1.5 plazma hacmi değişimi ve 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır [86][87]. Hastalar, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler, ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

2.6. PARAPROTEİNEMİK POLİNÖROPATİ (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati hastalarının %10 kadarında paraproteinemi bulunur [87]. Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler (M-proteini), ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur [88]. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir ama genellikle önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48), IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (%15) ile ilişkilidir [89][90]. Hastalarda motor ve duyuusal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda axsonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir [88].

IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır [88]. TPD'nin IgM ilişkili nöropatilerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA ilişkili PPN tedavisinde yararı gösterilmiştir [91][92][93]. IgG ve IgA ilişkili PPN ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine de yanıt verebilmektedir [90][93][94].

2.7. İSAAC SENDROMU

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seğirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır [95]. Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu myokimilerin elektromyografide (EMG) gösterilmesi ile konulur. Vakaların bir kısmında konfüzyon, halüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir. EMG de tutulan kaslarda spontan nöromyotonik aktivasyonlar vardır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekkanizmasının Voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlar ve buna bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik geliştiği kabul edilmektedir [96]. Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immunolojik hastalıklara bağlı ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir [95]. İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek te mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıkları bulmak mümkündür [95][96]. Myokimik ve nöromyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilmektedir [97]. Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir [98]. Ayrıca muhtemel otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immünsüpresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilmektedir [97].

2.8. STİFF-PERSON SENDROMU

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin kötüleştirdiği kas spazmları vardır [99]. Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir [100]. Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını oluşturan meme kanseri ile ilişkili amfifizin antikorları ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır [101][102]. Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle duygusal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. İlk olarak, amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir [103][104]. Ayrıca GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS vakaları steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler [105].

2.9. SYDENHAM KORESİ

Sydenham köresi hala çocukluk çağıının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham kore ile prezente olabilmekteler ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir [106][107][108]. Koreiform hareketler genellikle yüz gövde ve ekstremitelerde hızlı ve sarsıntılı kasılmalardır [109]. Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir [110][111][112][113][114][115]. Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikorların bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir [116][117]. Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi [109]. TPD de plazma hacmi 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı düzelme oldu. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon ile tedavide ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

2.10. NATALİZUMAB İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

PML immünosuprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral enfeksiyondur[118][119]. Daha yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili PML tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir [120]. Mayıs 2012 itibarıyla natalizumab alan 99.600 hasta 242 si PML nedeniyle tedavi edilmiştir [121].

PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs anikor durumu, son kemoterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir [119]. En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür [119]. Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar vardır [118]. BOS ta JC virüs incelemesi genellikle tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük 500 kopya/ml nin altında olup, tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık sık tekrar edilmelidir[119]. TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin reseptör desatürasyon hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir[122]. Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günken TPD uygulanmayanlarda 82 günde olmaktadır[123].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 106 hasta'nın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

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

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

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirilecek. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılacak. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanılacak. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirilecek. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edilecek. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanılacak. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulanacak. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunulacak. İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapılacak ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edilecektir.

5. BULGULAR

Araştırmaya 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında nöroloji servisinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 95 (%89.6) tanesi Nöroloji Servisinde, 11 (%10.4) tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım'da takip edilmekteydi. Ortalama yaş 49.8 (16-82) idi.

Plazmaferez seanslarının 22 (%2.8)'sinde kalıcı katater, 752 (%97.1)'sinde geçici katater ve sadece 1 (%0.1) tanesinde damar erişimi olarak fistül kullanılmıştı. Damar erişim lokalizasyonlarına bakıldığında, 526 (%67.9) seans femoral kataterden, 36 (%4.6) seans subklavyen kataterden ve 14 (%1.8) seans juguler kataterden plazmaferez uygulandığı görüldü. 199 (%25.7) seansta damar erişim lokalizasyonu bilgisine ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapılırken 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Kan grupları	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)	Türkiye dağılımı (%)
0 Rh+	22	29.7	32.2
0 Rh-	1	1.4	4.3
A Rh+	29	39.2	38.0
A Rh-	4	5.4	5.0
B Rh+	11	14.9	13.5
B Rh-	1	1.4	1.8
AB Rh+	6	8.1	4.6
AB Rh -	0	0.0	0.6

Hastaların kan grupları incelendiğinde 22 (%20.8) hasta 0 Rh (+), 1 (%0.9) hasta 0 Rh (-), 29 (%27.4) hasta A Rh (+), 4 (%3.8) hasta A Rh (-), 11 (10.4) hasta B Rh (+), 1 (0.9) hasta B Rh (-), 6 (%5.7) hasta AB Rh (+) idi. AB Rh (-) kan gurubundan hiç hasta yoktu. 32 (%30.2) hastanın kan gurubuna hastane sisteminden ulaşılamadı (tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Seroloji	Pozitif (Adet/%)	Negatif (adet/%)	Bilinmeyen (adet/%)	Toplam (adet)
Hepatit-B	1/0.9	84/79.3	21/19.8	106
Hepatit-C	0/0	84/79.2	22/20.8	106
HIV	0/0	84/79.2	22/20.8	106

Hastaların 1 (%0.9) tanesinde hepatit-B pozitif, 84 (%79.2) tanesinde hepatit-B negatif, 21 (%19.8) tanesinin hepatit-B serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

Hepatit-C pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde hepatit-C negatif, 22 (%20.8) tanesinin hepatit-C serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

HİV pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde HİV negatif, 22 (%20.8) tanesinin HİV serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapıldığı, 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. Yine 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

	Optia	Comtec	Astec	Toplam Adet/%
Seans Sayısı/yüzde(%)	257/33.3	448/58.0	67/8.7	772/100
TDP	64	117	24	208/26.9
Albümin	193	329	43	565/73.1
Hesaplanan plazma hacmi (ml)	2983	2897	1764	
Değişen plazma hacmi (ml)	3230	2710	2974	
İşlem süresi (dk.)	126.4	92.6	107.0	

Seanslarda Astec, Comtec ve Optia marka cihazlar kullanıldı. 772 seanstan 64'ü TDP ve 193'ü albuminle olmak üzere toplam 257seansta optia marka cihazın kullanıldığı görüldü. Camtec marka cihazla 117 seans TDP ile ve 329 seans albuminle yapılmış olup toplamda 448 seansın yapıldığı görüldü. Astec marka cihaz için bu değerlere bakıldığında 24 seansta TDP ve 43 seansta albumin kullanılmış olup toplamda 67 seansta kullanıldığı görüldü.

Toplamda 772 seanstan 257 seansla %33.3'ü Optia marak cihazla, 448 seansla %58.0'i Comtec marka cihazla, 67 seansla %8.7'sinde ise Astec marka cihazla işlem yapılmıştı.

Hesaplanan plazma hacminin Optia marka cihaz için 2983 ml, Comtec marka cihaz için 2897 ml ve Astec marka cihaz için 1764 ml olduğu görüldü, yine değişen plazma hacimleri değerlendirildiğinde Optia marka cihaz için 3230 ml, Comtec marka cihaz için 2710 ml ve Astec marka cihaz için 2974 ml olduğu görüldü.

Cihazlara göre işlem süreleri değerlendirildiğinde Optia marka cihazda 126.4dakika, Comtec marka cihazda 92.6 dakika, Astec marka cihazda 107.0 dakika olduğu görüldü.

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tanı	Replasman Sıvısı	
	TDP	Albumin
Myastenia gravis	100	215
Polinöropati	8	58
Nöromyelitis optika	21	44
Stiff Person Sendromu	35	23
Gullain Barre Sendromu	8	39
Paraneoplazi	0	14
Multipl Skleroz	15	133
Miller Fisher	0	7
Transvers Miyelit	17	16
İsaac Sendromu	0	5
Optik Nörit	4	3
Limbik ensefalit	0	8
TOPLAM	208	565

Toplamda 208 (%26.9) seansta TDP kullanılırken 565 (%73.1) seansta albumin kullanıldığı görüldü. Hastaların tanılarına göre kullanılan replasman sıvıları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tanı	Ortalama seans (adet)	Epizot Sayısı Adet/(%)	Yanıtsız Adet/(%)	Kısmi yanıt Adet/(%)	Yanıtlı Adet/(%)
Myastenia gravis	4.86	49/42.6	3/2.6	18/15.7	28/42.6
Polinöropati	3.70	10/8.7	1/0.9	3/2.6	6/5.2
Nöromyelitis optika	4.20	9/7.8	0/0.0	5/4.3	4/3.5
Stiff Person Sendromu	4.50	8/7.0	0/0.0	1/0.9	7/6.1
Gullain Barre Sendromu	3.91	7/6.1	0/0.0	5/4.3	2/1.7
paraneoplazi	4.64	2/1.7	1/0.9	0/0.0	1/0.9
Multipl Skleroz	4.16	21/18.3	2/1.7	5/4.3	14/12.2
Miller Fisher	4.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Transvers Miyelit	4.30	5/4.3	1/0.9	3/2.6	1/0.9
İsaac Sendromu	3.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Optik Nörit	4.00	1/0.9	1/0.9	0/0.0	0/0.0
Limbik Ensefalit	4.50	1/0.9	0/0.0	1/0.9	0/0.0
TOPLAM		115/100	9/7.8	41/35.7	65/56.5

Myastenia gravis hastalığı tanısı nedeniyle plazmaferez uygunan hasta sayısı 49 (%42.6)’du. Bunların ortalama seans sayıları 4.86 idi. Bu 49 hastanın 3 (%6.1) tenesi yanıtsız 18 (%36.7) tanesi kısmi yanıt ve 28 (%57.1) tanesi ise yanıtliydi.

Polinöropati tanısı ile plazmaferez uygulanan hasta sayısı 10 (%8.7) idi. Ortalama seans sayısı 3.70 idi. 10 hastanın 1tanesi yanıtsız (%10) , 3tanesi kısmi yanıt ve 6tanesi ise yanıtliydi (%60).

NMO tanısı ile plazmaferez uygulanmış olan 9 (%7.8) hasta vardı ve bunların ortalama seans sayıları 4.20 idi. 9 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%55.6) varken 4tanesi yanıtliydi (%44.4) ve hiç yanıtsız hasta yoktu.

Stiff Person Sendromu tanısı ile plazmaferez uygulanan 8 (%7.0) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.50 idi. 8 hastanın 1 tanesi kısmi yanıt (%12.5) ve 7 tanesi yanıtlı (%87.5) ve hiç yanıtı olmayan hasta yoktu.

Gullain Barre Sendromu ile takip edilen toplam 7 (6.1) hasta vardı. Ortalama seans sayısı 3.91 idi. 7 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%71.4), 2 tanesindeyse tam yanıt (%28.6) vardı ve yanıtı olmayan hasta yoktu.

Paraneoplazi nedeniyle plazmaferez uygulanan 2 (%1.7) hasta vardı, bunların ortalama seans sayısı 4.64 idi. Bunların 1 (%50) tanesi yanıtı olmazken 1 (%50) tanesi yanıtlıydı.

Multipl Skleroz tanısı ile plazmaferez uygulanmış 21 (18.3) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.16 idi. 21 hastanın 2 tanesi yanıtı olmaz (%9.5), 5 tanesi kısmi yanıt (%23.8) ve 14 tanesi yanıtlıydı (%66.7).

Miller Fisher Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan hasta sayısı 1 taneydi. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak tam yanıtlıydı.

Transvers Myelit tanısıyla plazmaferez uygulanan 5 hasta vardı. Bunların ortalama seans sayısı 4.30 idi. 5 hastanın 1 tanesi yanıtı olmaz (%20), 3 tanesi kısmi yanıtlıydı (%60), 1 hasta ise yanıtlıydı (%20).

İsaac Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan 1 hasta vardı, 3 seans plazmaferez uygulanan hasta klinik olarak yanıtlıydı.

Optik Nörit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı, ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak yanıtı olmazdı.

Limbik ensefalit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak kısmi yanıtlıydı.

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları

KOMPLİKASYON	KLİNİK YANIT			
	Yanıtı olmaz (adet/%)	Yetersiz Yanıt (adet/%)	Yanıtlı (adet/%)	Toplam (adet/%)
Gelişmedi	42/5.7	274/37.4	417/56.9	733/96.2
Ateş	0/0	4/44.4	5/55.6	9/1.2
Hipotansiyon	1/14.3	0/0	6/85.7	7/0.9
Tetani	1/7.7	3/23.1	9/69.2	13/1.7
Toplam	44/5.8	281/36.9	437/57.3	762/100

733 (%96.2) seansta herhangi bir komplikasyon görülmedi. 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, 7 (%0.9) seansta hipotansiyon, 13 (%1.7) seansta ise hipokalsemik tetani semptomları görüldü. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Yapılan replasmanlar	Var (seans sayısı)	Yok (seans sayısı)	Oran (%)
Kalsiyum kullanımı	728	46	94.1
Antihistaminik kullanımı	716	58	92.5
Steroid kullanımı	2	772	0.3
Ek TDP replasmanı	3	771	0.4

775 seanstan 728 (%94.1)'inde kalsiyum replasmanı yapıldığı, 716 (%92.5)'sında atihistaminik kullanıldığı, 2 (%0.3)'sinde steroid verildiği ve 3 (%0.4)'ünde ek TDP replasmanı yapıldığı görüldü.

Tablo 15. Kullanılan replasman sınıflarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

İŞLEM SIRASINDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	TDP kullanılan seans sayısı	Albumin kullanılan seans sayısı	Toplam Seans sayısı (adet)	Yüzde (%)
Gelişmedi	205	556	733	96.1
Ateş	5	4	9	1.2
Hipotansiyon	2	26	28	3.6
Müdehale gerektiren hipotansiyon	0	7	7	0.9
Tetani	7	6	13	1.7
Anafilaksi	0	0	0	0.0
İşlem sırasında Ex.	0	0	0	0.0

Plazmaferez seansları sırasında 775 seanstan 733'ünde herhangi bir olay gelişmezken TDP kullanılan seansların 5'inde ve Albumin kullanılan seansların 4'ünde olmak üzere toplam 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, TDP kullanılan seansların 2'inde ve albumin

kullanılan seansların 26'sında olmak üzere toplam 28 (%3.6) seansta hipotansiyon geliştiği, tamamı Albumin kullanılan seanslarda olmak üzere 28 seansın 7 (%0.9) tanesinde tıbbi müdahalede bulunulması gerektiği görüldü. TDP kullanılan seansların 7'sinde ve albumin kullanılan seansların 6'sında olmak üzere toplam 13 (%11.7) seansta hipokalsemik tetani görülürken anaflaksi hiç görülmedi ve işlem esnasında hiç Ex. gelişmedi.

Tablo 16. Hastaların son durumları

SON DURUM	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)
Ex.	7	6.6
Sağ	99	93.4

775 seansın hiç birisinde işlem esnasında Ex. olan hasta olmadı. Son görüldükleri tarihteki durumlarına bakıldığında 7 (%6.6) hastanın Ex. olduğu ve 99 (%93.4) hastanın sağ olduğu görüldü.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ tıp fakültesi kan merkezi aferez biriminde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 105 hasta ile 115 epizot incelendi ve bu hastaların 95 tanesi Nöroloji Servis takibindeyken 11 tanesi Dahiliye Yoğun Bakımda takip ediliyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.8 idi, TPD uygulanan en genç hasta 16 yaşındayken en yaşlı hasta 82 yaşındaydı.

Hastaların hemen hemen tamamında damar erişimi için santral venöz yolun kullanıldığı görüldü, 775 seansın sadece bir tanesinde KBY nedeniyle rutin hemodiyaliz programında olan bir hastada fistül kullanıldı. Geri kalan 774 seansta santral venöz kateter ile işlem uygulandı. Bunların sadece 22 (%2.8) gibi çok az bir kısmında kalıcı kateter kullanılırken, 752 (%97,1) seans gibi çok büyük bölümünde geçici kateter kullanıldı. Kalıcı kateter ve fistül kullanımının bu kadar az olmasının ve geçici kateterin bu kadar yoğun kullanılmasının sebebi muhtemelen nörolojik hastalıklarla takip edilen hastaların KBY gibi komorbid hastalıklarının olmaması veya az olmasına ve TPD'nin kullanım süresinin ve seans sayısının çok uzun olmamasına bağlı olabilir. Nitekim çalışmamızda ortalama epizod sayısının hastalıklara göre değişmekle birlikte 1.0-1.4 arasındaydı. Yine ortalama seans sayısı hastalıklara göre değişmekle birlikte 4-5 arasındaydı.

Katater giriş yerleri değerlendirildiğinde 526 (%67,9) seansta femoralkataterin kullanılırken, 36 (%4.6) seansta subklaviankatater kullanılmış ve 14 (%1.8) seans gibi çok az bir kısmında ise jugulerkatater kullanıldığı görüldü. Seansların yaklaşık ¼'i olan 199 (%25.7) seansta ise katater giriş yeri bilgisine ulaşılamadı. Görüldüğü gibi hastaların çok büyük bölümünde katater giriş yeri olarak femoralven kullanılmış. Katater takılmasının daha kolay olması ve subklavian ve jugulerkatater takılması esnasında gelişebilecek olan pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenler femoralkatater tercih ediliyor olabilir.

Hastaların kan gurupları, 1993 yılında yapılan Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada bulunan kan gurupları oranlarıyla karşılaştırıldığında birbirleriyle benzer olduğu görüldü (Tablo 8).

Hastaların hepatit ve HIV serolojileri incelendiğinde sadece bir hasta HBV pozitifken HCV ve HIV pozitif hiç hasta yoktu (tablo 10). Hepatit-B sıklığı %0,9 ile literatür ile

uyumluydu[124]. HBV için 21 hasta, HCV ve HIV için 22 hastanın hepaiti/HIV serolojisine hastane sisteminden ulaşamadı (tablo 9). Bunun sebebi hastanemize başvuran hastaların çevre illerden ve çevre hastanelerden gelmeleri ve serolojik tetkiklerinin dış merkezlerde yapılmış olması olabilir.

Replasman sıvısı olarak albumin ve TDP kullanılmaktadır, bizim çalışmamızda seansların %73.1 (565 seans) gibi büyük bir oranı albumin ile yapılırken %26.9 (208 seans)'u ise TDP ile yapılmıştır.

Plazmaferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda veriler cihazlara göre de değerlendirildi. Çalışmada Comtec marka cihaz ile yapılan işlemlerin 92.6 dk. ile işlem süresi diğer cihazlara (Optia için 126.4 dakika, Astec için 107.0 dakika) göre kısa olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık diğer cihazlarda hasta verilerinin girildikten sonra işlem süresinin yine cihaz tarafından hesaplanıyor olması veya Comtek marka cihazlarda işlem hızının sağlık personeli tarafından giriliyor olması sebep olabilir.

Plazmaferez cihazları ile hesaplanan plazma hacimleri ve değişen plazma hacimleri benzer saptandı (tablo 10).

Literatür ile uyumlu olarak en fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık Miyastenia Gravis olmuştur. Toplamda 105 hastanın 49'u, yani %42.6' Myastenia Gravis tanısı ile işleme alınmıştı. 49 hastanın 28 (%57.1)'i tam yanıtlıydı. Klinik yanıt %57.1 ile literatür ile uyumluydu.

Tüm hastalıklar değerlendirildiğinde 115 epizotun 65 tanesi klinik olarak yanıtlıydı(%56.5). Bunlara kısmi yanıtlı hastalarda dahil edildiğinde yanıt oranı %92.2 idi.

GBS tanılı toplam 7 hasta vardı, bu hastalar içinde klinik yanıtsız hiç hasta yoktu ama tam yanıt olan 2 hasta ile %28.6 idi. GBS'nun klinik varyantı olan Miller Fisher sendromlu sadece 1 hasta vardı ve tam klinik yanıtlıydı.

MS için klinik yanıt 21 hastadan 14'ünde tam yanıt ile %66.7 idi ve literatür ile uyumluydu.

NMO tanısıyla TPD uygulanan 9 hastadan 4'ünde tam yanıt vardı. Klinik yanıt %44.4 ile literatür ile uyumluydu.

Polinöropati tanısıyla TPD uygulanan 10 hastanın 6'sında tam yanıt vardı. Litaratürde klinik yanıt oranı %80'lerde olmasına rağmen bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %60 ile litaratüre göre daha düşük bulundu ama Polinöropati tanısı ile TPD uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç tartışmaya açıktır.

Paraneoplazi ile TPD uygulanan 2 hastanın biri yanıtızsız biri tam yanıtlydı.

SPS tanısı ile 8 hastaya TPD uygulandı, bunların 7 tanesinde tam yanıtla %87.5'luk klinik yanıt oranı vardı ve litaratür ile uyumluydu..

Hastalıklara göre değışmekle birlikte ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı ve litaratür ile uyumluydu.

762 seanstan sadece 29 seansında komplikasyon geliştiğı görüldü. Komplikasyon oranı %3.8 ile litaratür ile uyumluydu. Ateş yüksekliğı %1.2, hipotansiyon %0.9 ve hipokalsemiye bağı semptomlar %1.7 oranında görüldü. Replasman sıvılarına göre değlendirildiğinde TDP kullanılan seanslarda hipotansiyon gelişiminin çok sınırlı olduğı görüldü. Hipotansiyon gelişen 28 seansın 26'sında replasman sıvısı olarak albumin kullanılmıştı. Yine tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon olgularının sadece albumin kullanılan seanslarda olması da bize özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP nin kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Hipokalsemik semptomlar ve ateş yüksekliğı açısından kullanılan replasman sıvıları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Litaratürde premedikasyon olarak kalsiyum, antihistaminik veya steroid kullanımını işlem esnasında gereklilik halinde yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda antihistaminik kullanımı (%92.5) ve kalsiyum kullanımı (%94.1) çok yüksek orandaydı. Yüksek oranda premedikasyon kullanılması komplikasyon oranlarının düşük olmasında sebep olmuş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Birimi'nde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 115 epizotta 105 hasta'ya plazmaferez uygulandı. Bunların 95'i Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise DYBÜ'nde takip edilen hastalardı. Tanılara göre değişmekle birlikte ortalama epizot sayısı 1-1.4 arasında ve ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı.

Sadece 1 hastanın fistülden işleme alındığı ve diğer hastalarda %67.9 ile büyük oranda geçici femoral katater kullanıldığı görüldü.

Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde,Comtek marka cihazın kullanıldığı seanslarda işlem sürelerinin diğer cihazlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (92.6 dk.; $p>0.001$). Bu açıdan bakıldığında Comtek marka cihazlar daha maliyet-etkin olabilir.

Myastenia Gravis tanısı ile TPD uygulanan 49/115 epizot vardı ve %42.6'lık oran ile en sık nörolojik hastalıktı. İkinci sıklıktaki hastalık 21/115 epizot ile MS idi. Bunu 10/115 epizot ile polinöropati, 9/115 epizot ile NMO, 8/115 epizot ile SPS ve 7/115 epizot ile GBS'u takip ediyordu.

Tüm nörolojik hastalıklarda tam yanıt oranı %56.5 idi. %35.7 kısmi yanıt ve sadece %7.8 oranında yanıtız hasta vardı ve literatür ile uyumluydu. En yüksek tam yanıt oranı %87.5 ile SPS'daydı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde en belirgin olan, replasman sıvısı olarak albumin kullanılan seanslarda hipotansiyonun TDP kullanılan seanslara göre belirgin fazla olmasıydı. Bu sonuç özellikle hemodinamisi iyi olmayan hastaların TDP ile işleme alınmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

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

8. KAYNAKLAR

- [1] T. Agishi, "Effects of the external qigong on symptoms of arteriosclerotic obstruction in the lower extremities evaluated by modern medical technology," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 8, pp. 707–710, 1998.
- [2] C. M. Baker, "Quality assurance procedure on a Huestis Styro-former--stay on the cutting edge.," *Med. Dosim.*, vol. 21, no. 4, pp. 251–254, 1996.
- [3] L. van der Maaten, "Barnes-Hut-SNE," *arXiv Prepr. arXiv1301.3342*, pp. 1–11, 2013.
- [4] O. S. Kumru, J. Liu, J. A. Ji, W. Cheng, Y. J. Wang, T. Wang, S. B. Joshi, C. R. Middaugh, and D. B. Volkin, "Compatibility, physical stability, and characterization of an IgG4 monoclonal antibody after dilution into different intravenous administration bags," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 10, pp. 3636–3650, 2012.
- [5] A. İçduygu, "The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey : Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement ? by Ahmet İçduygu," *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [6] H. O. Özavcı, "The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture," *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d'histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [7] J. H. Yeh and H. C. Chiu, "Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis," *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.
- [8] J. B. Orlin and E. M. Berkman, "Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.," *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [9] R. Weinstein, "Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange," *J. Clin. Apher.*, vol. 23, no. 6, pp. 196–201, 2008.
- [10] P. Albers and H. Hofer, "On the Weinstein conjecture in higher dimensions," *Comment. Math. Helv.*, vol. 84, no. 2, pp. 429–436, 2009.
- [11] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, "A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [12] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, "Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center," *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V Prowse, and A. J. Keller, "Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [15] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, "Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [16] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yücemem, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1. 2007, pp. 103–107.
- [17] J. W. Chopek and P. F. Gardiner, "Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 131, no. 10, pp. 650–659, 2010.
- [18] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, "Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [19] P. McMaster and F. Shann, "The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis.," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 2–7, 2003.
- [20] A. Danek, J. P. Rubio, L. Rampoldi, M. Ho, C. Dobson-Stone, F. Tison, W. A. Symmans, M. Oechsner, W. Kalckreuth, J. M. Watt, A. J. Corbett, H. H. M. Hamdalla, A. G. Marshall, I. Sutton, M. T. Dotti, A. Malandrini, R. H. Walker, G. Daniels, and A. P. Monaco, "McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 755–764, 2001.
- [21] A. K. Asbury and D. R. Cornblath, "Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome.," *Ann. Neurol.*, vol. 27 Suppl, pp. S21–S24, 1990.
- [22] J. Menkes and R. Sankar, "Paroxysmal disorders," *Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurol. 6th ed. ...*, pp. 857–942, 2000.
- [23] A. Chiò, D. Cocito, M. Leone, M. T. Giordana, G. Mora, and R. Mutani, "Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey.," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1146–1150, 2003.
- [24] J. C. Raphaël, S. Chevret, R. A. C. Hughes, and D. Annane, "Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798, 2012.
- [25] M. Alter, "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome," in *Annals of Neurology*, 1990, vol. 27, no. SUPPL.

- [26] N. Yuki, W. C. Ang, M. Koga, B. C. Jacobs, P. A. Van Doorn, K. Hirata, and F. G. A. Van Der Meché, "Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside," *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 314–321, 2000.
- [27] M. M. Ryan, "Guillain-Barre syndrome in childhood," *J Paediatr Child Heal.*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–241, 2005.
- [28] T. M. Burns, "Guillain-Barr?? syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 28, no. 2. pp. 152–167, 2008.
- [29] T. E. Feasby, A. F. Hahn, W. F. Brown, C. F. Bolton, J. J. Gilbert, and W. J. Koopman, "Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms?," *J. Neurol. Sci.*, vol. 116, no. 2, pp. 185–192, 1993.
- [30] K. F. Swaiman and V. L. Machen, "The effect of iron on mammalian cortical neurons in culture.," *Neurochem. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 1261–1268, 1985.
- [31] D. Y. Bradshaw and H. R. Jones Jr., "Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 4, pp. 500–506, 1992.
- [32] A. H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, "Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp. 881–887, 1990.
- [33] P. H. Gordon and A. J. Wilbourn, "Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913–917, 2001.
- [34] R. A. Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Cornblath, A. F. Hahn, J. M. Meythaler, R. G. Miller, J. T. Sladky, J. C. Stevens, and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, "Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 736–740, 2003.
- [35] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94–97.
- [36] Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993;9:16–20.
- [37] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–761.
- [38] The Guillain-Barr_e syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barr_e syndrome. *Neurology* 1985;35:1096–1104.

- [39] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasmaexchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298–306.
- [40] R. J. Greenwood, J. Newsom-Davis, and R. A. C. Hughes, “Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Lancet*, vol. 1, no. 8382, pp. 877–879, 1984.
- [41] S. Vucic, M. C. Kiernan, and D. R. Cornblath, “Guillain-Barre syndrome: an update,” *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733–741, 2009.
- [42] R. A. C. Hughes and D. R. Cornblath, “Guillain-Barré syndrome,” in *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9497, pp. 1653–1666.
- [43] G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, “Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis,” 1988.
- [44] R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, “Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
- [45] L. M. McDanel, J. D. Fields, D. N. Bourdette, and A. Bhardwaj, “Immunomodulatory therapies in neurologic critical care,” *Neurocritical Care*, vol. 12, no. 1, pp. 132–143, 2010.
- [46] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 8, pp. 1066–1071, 2006.
- [47] A. F. Hahn, C. F. Bolton, N. Pillay, C. Chalk, T. Benstead, V. Bril, K. Shumak, M. K. Vandervoort, and T. E. Feasby, “Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study,” *Brain*, vol. 119 (Pt 4), pp. 1055–1066, 1996.
- [48] P. J. Dyck, J. Daube, P. O’Brien, A. Pineda, P. A. Low, A. J. Windebank, and C. Swanson, “Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” 1986.
- [49] M. M. Mehndiratta, R. A. C. Hughes, and P. Agarwal, “Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD003906, 2004.
- [50] P. J. Dyck, W. J. Litchy, K. M. Kratz, G. A. Suarez, P. A. Low, A. A. Pineda, A. J. Windebank, J. L. Karnes, and P. C. O’Brien, “A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Ann. Neurol.*, vol. 36, no. 6, pp. 838–845, 1994.
- [51] B. Mahadeva, L. H. Phillips 2nd, and V. C. Juel, “Autoimmune disorders of neuromuscular transmission,” *Semin Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 212–227, 2008.

- [52] C. M. Isbister, P. J. Mackenzie, D. Anderson, N. K. Wade, and J. Oger, "Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia.," *Mult. Scler.*, vol. 9, no. 6, pp. 550–553, 2003.
- [53] J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2, pp. 233–265, 2006.
- [54] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala, "Lifetime course of myasthenia gravis," *Muscle and Nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 141–149, 2008.
- [55] Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. *MyastheniaGravis and Related Disorders*. Tototwa, NJ, HumanaPress, 2003. pp 115–128.
- [56] Sanders DB, Howard JF Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, JankovicJ, editors. *Neurology in Clinical Practice: The NeurologicalDisorders*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2004. pp2441–2461.
- [57] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, and D. D. Duane, "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.," *Neurology*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1059, 1976.
- [58] A. Vincent and J. Newsom-Davis, "Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, no. 12, pp. 1246–1252, 1985.
- [59] M. Pasnoor, G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini, and O. H. Shin, "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience," *Muscle and Nerve*, vol. 41, no. 3, pp. 370–374, 2010.
- [60] National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988;2:48–53.
- [61] P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang, "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group.," 1997.
- [62] P. Gajdos, C. Tranchant, B. Clair, F. Bolgert, B. Eymard, T. Stojkovic, S. Attarian, and S. Chevret, "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1689–1693, 2005.
- [63] G. I. Wolfe, R. J. Barohn, B. M. Foster, C. E. Jackson, J. T. Kissel, J. W. Day, C. A. Thornton, S. P. Nations, W. W. Bryan, A. A. Amato, M. L. Freimer, and G. J. Parry, "Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.," 2002.
- [64] L. Zinman, E. Ng, and V. Bril, "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 11, pp. 837–841, 2007.

- [65] J. Rønager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.," 2001.
- [66] M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox, and A. Vincent, "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis," *Brain*, vol. 131, no. 7, pp. 1940–1952, 2008.
- [67] A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange.*, vol. 2, no. 8000. 1976, pp. 1373–1376.
- [68] P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
- [69] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, and A. Alshekhlee, "Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 797–805, 2010.
- [70] E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
- [71] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, and V. Bril, "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis," *Neurology*, vol. 76, no. 23, pp. 2017–2023, 2011.
- [72] EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscularconduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol*1956;187:612–613.
- [73] Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations onmyasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J AmMed Assoc* 1957;163:1117–1124.
- [74] Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromesother than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:367–384.
- [75] J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2. pp. 191–198, 2003.
- [76] J. Newsom-Davis and N. M. Murray, "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.," *Neurology*, vol. 34, no. 4, pp. 480–485, 1984.
- [77] B. G. Weinshenker, P. C. O'Brien, T. M. Petterson, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, D. W. Dodick, A. A. Pineda, L. N. Stevens, and M. Rodriguez, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.," 1999.
- [78] M. Keegan, F. König, R. McClelland, W. Brück, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi, and C. F. Lucchinetti, "Relation

- between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange,” *Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 579–582, 2005.
- [79] M. Keegan, A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker, “Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 143–146, 2002.
 - [80] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, P. Waters, F. Zipp, R. Hohlfeld, A. Vincent, and B. Wildemann, “Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 202–214, 2008.
 - [81] S. Watanabe, I. Nakashima, T. Misu, I. Miyazawa, Y. Shiga, K. Fujihara, and Y. Itoyama, *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.*, vol. 13, no. 1. 2007, pp. 128–132.
 - [82] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, and P. Cabre, “Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder,” *Mult. Scler.*, vol. 15, no. 4, pp. 487–492, 2009.
 - [83] S. Llufríu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentà, J. Río, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabia, A. Horga, F. Graus, X. Montalban, and A. Saiz, “Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months,” *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949–953, 2009.
 - [84] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 7, pp. 930–935, 2006.
 - [85] K.-C. Wang, S.-J. Wang, C.-L. Lee, S.-Y. Chen, and C. P. Tsai, “The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–46, 2011.
 - [86] W. M. Carroll and K. Fujihara, “Neuromyelitis optica,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244–255, 2010.
 - [87] M. Habek, B. Barun, Z. Puretić, and V. V. Brinar, “Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 298–302, 2010.
 - [88] Zivković SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1422–1433.
 - [89] K. B. Yeung, P. K. Thomas, R. H. M. King, H. Waddy, R. G. Will, R. A. C. Hughes, N. A. Gregson, and S. Leibowitz, “The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia - Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings,” *J. Neurol.*, vol. 238, no. 7, pp. 383–391, 1991.

- [90] S. Gosselin, R. A. Kyle, and P. J. Dyck, "Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.," *Ann. Neurol.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–61, 1991.
- [91] Z. Simmons, J. W. Albers, M. B. Bromberg, and E. L. Feldman, "Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.," *Brain*, vol. 118 (Pt 2, pp. 359–368, 1995.
- [92] K. C. Gorson, G. Allam, and A. H. Ropper, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.," *Neurology*, vol. 48, no. 2, pp. 321–328, 1997.
- [93] P. J. Dyck, P. A. Low, A. J. Windebank, S. S. Jaradeh, S. Gosselin, P. Bourque, B. E. Smith, K. M. Kratz, J. L. Karnes, and B. A. Evans, "Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.," 1991.
- [94] Z. Simmons, M. B. Bromberg, E. L. Feldman, and M. Blaivas, "Polyneuropathy associated with IGA monoclonal gammopathy of undetermined significance," *Muscle and Nerve*, vol. 16, no. 1, pp. 77–83, 1993.
- [95] D. Sukajintanakarn, E. Mitrabhakdi, and K. Phanthumchinda, "Acquired neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): A case report with autonomic physiologic studies," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 89, no. 8, pp. 1308–1312, 2006.
- [96] R. D. G. Jamora, T. Umapathi, and L. C. S. Tan, "Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome," *Park. Relat. Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–63, 2006.
- [97] U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646–650, 2006.
- [98] H. L. Pan, J. C. Eisenach, and S. R. Chen, "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 288, no. 3, pp. 1026–1030, 1999.
- [99] T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629–636, 1989.
- [100] B. B. Murinson, M. Butler, K. Marfurt, S. Gleason, P. De Camilli, and M. Solimena, "Markedly elevated GAD antibodies in SPS: effects of age and illness duration.," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2146–2148, 2004.
- [101] F. Folli, M. Solimena, R. Cofield, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartledge, G. F. Bottazzo, and G. Piccolo, *Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer.*, vol. 328, no. 8. 1993, pp. 546–551.
- [102] P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofield, F. Folli, B. Lichte, G. Piccolo, H. M. Meinck, M. Austoni, G. Fassetta, and G. Bottazzo, "The synaptic vesicle-associated protein

- amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer.,” *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 6, pp. 2219–2223, 1993.
- [103] J. C. Antoine, L. Absi, J. Honnorat, J. M. Boulesteix, T. de Brouker, C. Vial, M. Butler, P. De Camilli, and D. Michel, *Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors.*, vol. 56, no. 2. 1999, pp. 172–177.
 - [104] S. Floyd, M. H. Butler, O. Cremona, C. David, Z. Freyberg, X. Zhang, M. Solimena, A. Tokunaga, H. Ishizu, K. Tsutsui, and P. De Camilli, “Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer.,” *Mol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 29–39, 1998.
 - [105] K. Schmierer, J. M. Valdueza, A. Bender, P. DeCamilli, C. David, M. Solimena, and R. Zschenderlein, *Atypical stiff-person syndrome with spinal MRI findings, amphiphysin autoantibodies, and immunosuppression.*, vol. 51, no. 1. 1998, pp. 250–252.
 - [106] F. Cardoso, C. Eduardo, A. P. Silva, and C. C. Mota, “Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever.,” *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 5, pp. 701–703, 1997.
 - [107] F. Cardoso, A. P. Vargas, L. D. Oliveira, A. A. Guerra, and S. V. Amaral, “Persistent Sydenham’s chorea,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 805–807, 1999.
 - [108] S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, B. J. Casey, G. B. Mannheim, M. C. Lenane, and D. C. Rettew, “Sydenham’s chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.,” *Pediatrics*, vol. 91, no. 4, pp. 706–713, 1993.
 - [109] M. A. Garvey, L. A. Snider, S. F. Leitman, R. Werden, and S. E. Swedo, “Treatment of Sydenham’s chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone.,” 2005.
 - [110] Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow H. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr* 1953;43:278–289.
 - [111] Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham’s chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child* 1955;89:580–590.
 - [112] Fletcher TF. Sydenham’s chorea treated with cortisone. *PaMed J* 1960;63:63–67.
 - [113] Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham’s chorea. *Indian J Med Res* 1980;72:696–701.
 - [114] A. P. De Queiroz Campos Araújo, P. A. B. Pádua, and H. S. Maia Filho, “Management of rheumatic chorea: An observational study,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231–233, 2002.
 - [115] L. N. Green, “Corticosteroids in the treatment of Sydenham’s chorea.,” *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53–54, 1978.

- [116] G. Husby, I. van de Rijn, J. B. Zabriskie, Z. H. Abdin, and R. C. Williams, "Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.," *J. Exp. Med.*, vol. 144, no. 4, pp. 1094–1110, 1976.
- [117] A. A. Kotby, N. El Badawy, S. El Sokkary, H. Moawad, and M. El Shawarby, "Antineuronal antibodies in rheumatic chorea.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 5, no. 6, pp. 836–839, 1998.
- [118] D. B. Clifford, A. De Luca, A. DeLuca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath, "Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 4, pp. 438–46, 2010.
- [119] R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
- [120] T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkil, N. Mueller-Lenke, E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, H. R. Jäger, and D. B. Clifford, "Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 924–933, 2006.
- [121] B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Miravalle, J. Schowinsky, J. Corboy, and T. Vollmer, "Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 604–617, 2012.
- [122] B. O. Khatri, S. Man, G. Giovannoni, A. P. Koo, J. C. Lee, B. Tucky, F. Lynn, S. Jurgensen, J. Woodworth, S. Goelz, P. W. Duda, M. A. Panzara, R. M. Ransohoff, and R. J. Fox, "Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 402–409, 2009.
- [123] Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:491–493.
- [124] C. W. Shepard, L. Finelli, and M. J. Alter, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, no. 9, pp. 558–567, 2005.
- [125] Jones HR. Childhood Guillain-Barr_e syndrome: clinical presentation,diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996;11:4-12.
- [126] Vall_ee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J. Intravenousimmune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barr_e syndrome in affected children. *Neuropediatrics*1993;24:235–236.

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tez çalışmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve şahsında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamda görüş ve deneyimlerini esirgemeyen Kan Merkezi personeline asistanlık eğitimim süresinde beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olup bana güven veren biricik aileme teşekkürler...

Dr. Metin ERGÜL

2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Aferez sınıflaması	4
1.3. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	4
1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	5
1.5. İşlem süresi ve sıklığı	6
1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu	10
1.7. Plazmaferez Endikasyonları	10
1.8. Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları	13
1.9. Plazmaferez Komplikasyonları	14
2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR	16
2.1. Guillain-Barre sendromu	16
2.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	19
2.3. Myastenia Gravis	20
2.4. Lambert–Eaton sendromu:	22
2.5. Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika (NMO)	22
2.6. Paraproteinemik Polinöropati (ppn)	23
2.7. İsaac sendromu	24
2.8. Stiff-Person sendromu	25
2.9. Sydenham Koresi	25

2.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTISMA	36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

- Tablo-1 :** Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler
- Tablo 2:** Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler
- Tablo 3.** Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
- Tablo 4:** Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik
- Tablo 5:** Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri
- Tablo 6:** Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri
- Tablo 7.** Plazmaferez komplikasyonları
- Tablo 8.** Hastaların kan gurubu dağılımları
- Tablo 9.** Hastaların hepatit/HİV serolojileri
- Tablo 10.** Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri
- Tablo 11.** Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları
- Tablo 12.** Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları
- Tablo 13.** İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları
- Tablo 14.** İşlem esnasında yapılan replasmanlar
- Tablo 15.** Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı
- Tablo 16.** Hastaların son durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	American Association of Blood Banks; Amerikan kan bankaları birliği
ASFA	American Society for Apheresis; Amerikan Aferez Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AChR	Asetilkolin Reseptörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
EMG	Elektromyografi
GBM	Glomerüler bazal membran
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KIDP	Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
LES	Lambert Eaton Sendromu
MG	Myastenia Gravis
MFS	Miller-Fisher Sendromu
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	Nöromyelitis Optika
PML	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
SPS	Stiff Person Sendromu
TDP	Taze donmuş plazma
TPD	Törapötik Plazma Değişimi
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
PPN	Paraproteinemik Polinöropati

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan nöroloji hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok nörolojik hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili hastalığın yanı sıra nörolojik endikasyonlarla da TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 775 seans, 115 epizot ve 105 hasta verisi değerlendirildi. Ortalama yaş 49.8 idi. Hastaların 95 tanesi Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip ediliyordu. 49 hasta ile en sık plazmaferez endikasyonu Myastenia Gravis için konulmuştu ve MG'i 21 hasta ile MS takip ediyordu.

İşlemlerde replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seanslarda çok az hipotansiyon geliştiği görüldü (hipotansiyon gelişen 28 seansın 2 tanesinde TDP kullanılmıştı). Diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde replasman sıvıları arasında farklılık yoktu. Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde 92.6 dk. ile Comtek marka cihazla yapılan işlemlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde işlem sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$). Nörolojik hastalıklarda TPD, deneyimli ellerde yüksek klinik yanıt oranlarının olduğu güvenli bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, nörolojik hastalıklar, komplikasyon.

ABSTRACT

As known Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) has been used successfully in neurological diseases. Also in our center for a long time TPE is done in many internal diseases as well as neurological indications. In this study, we analyzed the patients datas who enderwent plasmapheresis at DEU Medical Faculty Hospital in the central blood apheresis unit between January 2010-December 2014.

A total of 775 seances, 115 episodes and 105 patients data were evaluated .The mean age was 49,8 . 95 patients were being pursued in Neurology Service and 11 at DYBÜ . The most common indication for plasmapheresis was Myasthenia Gravis with 49 patients and was followed by 21 patients of MS.

In the process it has been observed that TDP as replacement fluids used in few hypotension were observed in this treatments . When Other complications eveluated there was no difference between the replacement fluids. TPD neurological disease that is considered to be a safe procedure in experienced hands of the high clinical response rate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferesis; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır[1]. Sitaferesis ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferesis; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir[1]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[2]. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir[3]. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1)[4]. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

1.2. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri:

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

• Tam kan

• Plazmaferez

• Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği:

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kase gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

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

Filtrasyon Tekniği:

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

1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boslugu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluşturlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetigi ile hesaplanabilir [5]. Toplam plazma hacmi, degistirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [5][6]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [5][6]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [6].Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.

1.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [5][6]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (tablo-1) [5].

Tablo-1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler[4]

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

Genel olarak, dolasan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiginde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma degisimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma degisimi, hastanın klinigi düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılması önerilmektedir. Plazma degisim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (tablo 2)[5][6].

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

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

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eğer biliniyorsa, plazma degisim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir[5][6]. Plazma degisimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 3'te %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan degisim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki degisiklikler özetlenmiştir [6].

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
[7][8][9][10][6].

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Degisken
Biluribin	45	100
Karaciger enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazmahacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazmafaktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (tablo 4).

Tablo 4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

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

Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir[11][12].

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[7][8].

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler[13][14][15][16].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α - 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[7][8].

Tablo 5. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri [17]

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albümin	42 ± 3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu

Venöz erisim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [5][18]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [6]. TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

1.7. Plazmaferez Endikasyonları

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP' de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği

değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır. Buna göre (Tanımlamalar) ;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuvar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.		I
Lupus Nefriti	I	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II	IV
Hiperkolesterolemi	II/IV	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	I	II
Akut Akciğer Yetmezliği	II	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III
	III	

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain- Barre Sendromudur (GBS). Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

1.8.Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[5][18]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[6].

Albümin:

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[19]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[6]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır[5][20].

Taze Donmuş Plazma:

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [5][6][18]. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir[6]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üsüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir[5][6][18].

1.9. Plazmaferez Komplikasyonları

Günümüzde yeni kusak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [18]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının neden olduğu toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompensasyon

mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya islenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyusma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [6]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [6]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir[5][18].

Tablo 7. Plazmaferaz komplikasyonları[18]

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

2.1. GUİLLAİN-BARRE SENDROMU(GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir[21]. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir[22]. GBS 1-2/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır[23][24][25]. Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1.2/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir[25].

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virüs, Cytomegalovirüs, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır [26]. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati ve akut motor ve duysal aksonal nöropati gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, Miller-Fisher Sendromu ve Polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 ganglioside karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir[26].Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'daki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir[27].

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, reflekslerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duysal belirtiler vardır[28]. Klasik formunda, akut başlangıçlı, distal simetrik parestezileri takip eden ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü vardır. Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 nında 4

hafta içinde klinik tablo oturur[21]. Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü ve taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom semptomlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan GBS hastalarının üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

Guillain Barre Sendromunun Klinik Varyantları:

Miller-Fisher Sendromu (MFS):

Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır [22]. İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasiyal parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve elektromiyografi normaldir. Elektroensefalografide yavaş-dalga aktivitesi gösterilebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. Miller-Fisher Sendromu gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip C. Jejuni ile ilişkili bulunmuştur. Miller-Fisher Sendromlu hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir [22].

Akut motor aksonal nöropati:

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitik hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu C.jejuni enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir [22].

Akut motor-duysal aksonal nöropati:

Feasby ve arkadaşları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, gecikmiş veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır[29]. Bu hastalardaki

elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır [29]. Bu formdaki hastalarda öncesinde C.jejuni enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir [22].

Polinöritis kranialis:

Akut başlangıçlı multipl kranial sinir paralizileri (sıklıkla bilateral VII ve daha az oranda II) ile birlikte BOS proteininde artış, motor ileti hızlarında yavaşlama ve tam düzelme ile karakterizedir. Bilateral fasial güçsüzlük, disfoni ve disfaji tipik semptomlardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs enfeksiyonlarının yüksek oranda solunum yetersizliği, kranial sinir tutulumu ve ciddi duyuusal kayıpla seyrettikleri gösterilmiştir [30].

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte Elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır ama BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononukleer hücre sayısı <10/mm³) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır[21]. Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir[31]. Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıktaki kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır [30].

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloku, temporal dağılım, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) ve testin bulguları hastalığın ikinci haftasında tamamlanır[32]. Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki bu ilk hafta içinde hastaların% 97 sinde bulunmaktadır[33].

TPD, genellikle 1-2 hafta boyunca her gün olarak uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır[34][35][36][37][38]. 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın randomizasyonunda, TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme grlmştir [39][37][38][40][41].

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27 den %14 e kadar azaltarak neredeyse yarı yarıya azalma sağlamıştır [24][41][42]. TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük faydası olduğu görülmüştür[43][38][42].

IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir.TPD ile karşılaştırılmak için tasarlanmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde, mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve rezidüel sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiç bir farklılık bulunmamıştır[44]. TPD ve IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir[28].

TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal pıhtılaşma, pnomoni, hipotansiyon ve sepsisidir[28]. IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir[45]. En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, kalp dışı göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır, IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilmektedir.

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KIDP)

KIDP edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalıktır. GBS ile benzer olarak KIDP'te de BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikorlar vardır[46]. Klinik olarak KIDS'te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duysal defisit gelişmektedir[47].

Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon için siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır.

TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duysal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir[48]. 1 ay içinde 10 değişim ile plasebo değişimin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TPD uygulanan grubun %80 ninde nörolojik işlevlerde önemli gelişme görülmüştür. TPD başlanmasının 3-6. Gününde tipik iyileşme kaydedilmiştir. Hastaların %66 sinda daha sonra TPD kesildikten sonra nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve genellikle her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir [49]. Poinöropati hastalarında IVIG ile

TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmakta[50]. İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan 20 hasta 6 hafta boyunca IVIG ve TPD uygulanmak için rastgele ayrılmış, TPD 3 hafta haftada 3 kez ve 3 hafta haftada 2 kez olarak uygulanmış, IVIG ise 3 hafta haftada bir kez 0,2 gr/kg, son 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve iki tedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

2.3. MYASTENİA GRAVİS (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır[46][28]. Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir[51][52]. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenir ama erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür.

MG'in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur[53]. Pratikte hemen hemen tüm hastalar asimetric dalgali ptozis ve diplopi ile başvurulur[54]. Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremit ve axiel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Ptozis ve diplopi gibi oküler şikayetler hastaların %85-90 nında vardır ve hastaların yarısında ilk başvuru esnasında bulunmaktadır [55]. MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon (myastenik kriz) gerektiren solunum zayıflığı gelişmektedir. Myastenik kriz, sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekte ve sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen oto-antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [56]. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında dolaşımda asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) mevcuttur[57][58]. AChRantikoru olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35 inde kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) 'a karşı antikorlar vardır [59]. Geri kalan hastalar seronegatif MG olarak sınıflandırılmaktadır.

MG'te genellikle klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektrofizyolojik ve farmakolojik testler ile tanı doğrulanır[51]. Serolojik teslerde AChR ve MuSK ye karşı gelişen antikora bakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG) dir. Tekrarlayan sinir stimülasyonu normalse tek lif EMG yapılır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür [51]. Ayrıca MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir[51]. Bu kısa

etkili asetilkolinesteraz inhibitörü nöromusküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir rahatlama görülür.

MG tedavisinde timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir [46].TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır[60].

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur [61][62][63][64][65]. AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, MuSK-MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir[66][62][67].

Myastenik kriz tedavisinde 3 veya 5 gün 0,4 gr/kg/gün IVIG ile üç seans TPD'yi karşılaştıran 87 hastanın alındığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da 15 gün içinde klinik iyileşme görülmüştür [68]. Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPDuygulanan 1.606 hastayı incelemiştir[69]. IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu görülmüş, ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, $p<0,001$), daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p<0,0001$) ve daha yüksek maliyet (33.924 \$, 53.801 \$; $p<0,001$) ile sonuçlandığı görülmüştür.Miyastenik kriz hastalarında mortalite oranları TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (% 5.67, % 0.59; $p <0.01$). Myastenik krizde yüksek mortalite ilişkili değişkenler, TPD, hastanın acil servisten yatırılmış olması, komorbid hastalıkların varlığı olarak belirlenmiştir.

TPD, GBS'dakine benzer şekilde, haftada 1-2 seans ve 50 ml/kg'lık plazma hacmiyle, 5 seans olarak uygulanır [70].

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve şiddetli MG te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır[71]. IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 ile her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür.

MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkları değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75 inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır [11]. Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyondur.

2.4. LAMBERT EATON SENDROMU (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromusküler kavşağın otoimmün patolojisidir [51]. LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş ama aynı zamanda kanserle ilişkili olmayan otoimmün bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. P / Q tipi VGCC antikorları otonom sinir sistemi nöromusküler kavşak ve presinaptik sinir terminaline saldırarak sinsi alt ekstremitte güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur.

LES tanısı labaratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP amplitüdünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitütlü CMAPs vardır [72][73][74].

VGCC antikaorları ise neredeyse bütün kanseri olan LES hastalarda ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır [75].

Yaygın olarak yapılan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sonuçlanan sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin, IVIG ve TPD'dir [51]. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te kısa vadeli iyileşmeye neden olmaktadır[75][76].

2.5. MULTİPL SKLEROZ (MS) VE NÖROMYELITİS OPTİKA (NMO)

MS ve NMO, merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalığıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS de hasarlanan yeri düşündüren işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla gitmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin MSS nde doku hasarına neden olduğu ve otoantikorların da bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir [46][70].

TPD, kronik ilerleyici MS hastalarına göre yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda daha yararlı olarak kabul edilir[77][78]. TPD'ye cevap MS hastalarında antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle

birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir [78]. Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroida dirençli immünsüpresif tedavi almamış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürllükte iyileşme olmuştur [77]. MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının incelendiği büyük bir çalışmada TPD, hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır[79].

NMO MSS nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikörleri serolojik tanıda kullanılır [80]. NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar ile giden bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır [77][79][81][82][83]. Yararının otoantikörler, kompleman ve stokinler gibi enflamatuvar araçların ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir [84]. Küçük bir retrospektif çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtı 9 hastaya TPD uygulanmış [85]. Tüm hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasına geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta normal hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremitte güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağımlı olan sadece bir hastada solda sekel kalmış ama o hastada da hafif iyileşme sağlanmıştır.

Tipik olarak TPD işlemi, 1.5 plazma hacmi değişimi ve 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır [86][87]. Hastalar, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler, ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

2.6. PARAPROTEİNEMİK POLİNÖROPATİ (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati hastalarının %10 kadarında paraproteinemi bulunur [87]. Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler (M-proteini), ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur [88]. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir ama genellikle önemi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48), IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (%15) ile ilişkilidir [89][90]. Hastalarda motor ve duyuusal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda axsonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir [88].

IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır [88]. TPD'nin IgM ilişkili nöropatilerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA ilişkili PPN tedavisinde yararı gösterilmiştir [91][92][93]. IgG ve IgA ilişkili PPN ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine de yanıt verebilmektedir [90][93][94].

2.7. İSAAC SENDROMU

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seğirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır [95]. Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu myokimilerin elektromyografide (EMG) gösterilmesi ile konulur. Vakaların bir kısmında konfüzyon, halüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir. EMG de tutulan kaslarda spontan nöromyotonik aktivasyonlar vardır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekkanizmasının Voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlar ve buna bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik geliştiği kabul edilmektedir [96]. Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immunolojik hastalıklara bağlı ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir [95]. İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek te mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıkları bulmak mümkündür [95][96]. Myokimik ve nöromyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilir [97]. Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir [98]. Ayrıca muhtemel otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immünsüpresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir [97].

2.8. STİFF-PERSON SENDROMU

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin kötüleştirdiği kas spazmları vardır [99]. Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir [100]. Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını oluşturan meme kanseri ile ilişkili amfifizin antikorları ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır [101][102]. Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle duygusal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. İlk olarak, amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir [103][104]. Ayrıca GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS vakaları steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler [105].

2.9. SYDENHAM KORESİ

Sydenham köresi hala çocukluk çağıının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham kore ile prezente olabilmekteler ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir [106][107][108]. Koreiform hareketler genellikle yüz gövde ve ekstremitelerde hızlı ve sarsıntılı kasılmalardır [109]. Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir [110][111][112][113][114][115]. Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikorların bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir [116][117]. Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi [109]. TPD de plazma hacmi 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı düzelme oldu. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon ile tedavide ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

2.10. NATALİZUMAB İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

PML immünosuprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral enfeksiyondur[118][119]. Daha yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili PML tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir [120]. Mayıs 2012 itibarıyla natalizumab alan 99.600 hasta 242 si PML nedeniyle tedavi edilmiştir [121].

PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs anikor durumu, son kemterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir [119]. En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür [119]. Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar vardır [118]. BOS ta JC virüs incelemesi genellikle tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük 500 kopya/ml nin altında olup, tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık sık tekrar edilmelidir[119]. TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin reseptör desatürasyon hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir[122]. Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günken TPD uygulanmayanlarda 82 günde olmaktadır[123].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 106 hasta'nın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

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

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

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirilecek. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılacak. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanılacak. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirilecek. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edilecek. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanılacak. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulanacak. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunulacak. İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapılacak ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edilecektir.

5. BULGULAR

Araştırmaya 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında nöroloji servisinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 95 (%89.6) tanesi Nöroloji Servisinde, 11 (%10.4) tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım'da takip edilmekteydi. Ortalama yaş 49.8 (16-82) idi.

Plazmaferez seanslarının 22 (%2.8)'sinde kalıcı katater, 752 (%97.1)'sinde geçici katater ve sadece 1 (%0.1) tanesinde damar erişimi olarak fistül kullanılmıştı. Damar erişim lokalizasyonlarına bakıldığında, 526 (%67.9) seans femoral kataterden, 36 (%4.6) seans subklavyen kataterden ve 14 (%1.8) seans juguler kataterden plazmaferez uygulandığı görüldü. 199 (%25.7) seansta damar erişim lokalizasyonu bilgisine ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapılırken 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Kan grupları	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)	Türkiye dağılımı (%)
0 Rh+	22	29.7	32.2
0 Rh-	1	1.4	4.3
A Rh+	29	39.2	38.0
A Rh-	4	5.4	5.0
B Rh+	11	14.9	13.5
B Rh-	1	1.4	1.8
AB Rh+	6	8.1	4.6
AB Rh -	0	0.0	0.6

Hastaların kan grupları incelendiğinde 22 (%20.8) hasta 0 Rh (+), 1 (%0.9) hasta 0 Rh (-), 29 (%27.4) hasta A Rh (+), 4 (%3.8) hasta A Rh (-), 11 (10.4) hasta B Rh (+), 1 (0.9) hasta B Rh (-), 6 (%5.7) hasta AB Rh (+) idi. AB Rh (-) kan gurubundan hiç hasta yoktu. 32 (%30.2) hastanın kan gurubuna hastane sisteminden ulaşılamadı (tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Seroloji	Pozitif (Adet/%)	Negatif (adet/%)	Bilinmeyen (adet/%)	Toplam (adet)
Hepatit-B	1/0.9	84/79.3	21/19.8	106
Hepatit-C	0/0	84/79.2	22/20.8	106
HIV	0/0	84/79.2	22/20.8	106

Hastaların 1 (%0.9) tanesinde hepatit-B pozitif, 84 (%79.2) tanesinde hepatit-B negatif, 21 (%19.8) tanesinin hepatit-B serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

Hepatit-C pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde hepatit-C negatif, 22 (%20.8) tanesinin hepatit-C serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

HİV pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde HİV negatif, 22 (%20.8) tanesinin HİV serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapıldığı, 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. Yine 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

	Optia	Comtec	Astec	Toplam Adet/%
Seans Sayısı/yüzde(%)	257/33.3	448/58.0	67/8.7	772/100
TDP	64	117	24	208/26.9
Albümin	193	329	43	565/73.1
Hesaplanan plazma hacmi (ml)	2983	2897	1764	
Değişen plazma hacmi (ml)	3230	2710	2974	
İşlem süresi (dk.)	126.4	92.6	107.0	

Seanslarda Astec, Comtec ve Optia marka cihazlar kullanıldı. 772 seanstan 64'ü TDP ve 193'ü albuminle olmak üzere toplam 257seansta optia marka cihazın kullanıldığı görüldü. Camtec marka cihazla 117 seans TDP ile ve 329 seans albuminle yapılmış olup toplamda 448 seansın yapıldığı görüldü. Astec marka cihaz için bu değerlere bakıldığında 24 seansta TDP ve 43 seansta albumin kullanılmış olup toplamda 67 seansta kullanıldığı görüldü.

Toplamda 772 seanstan 257 seansla %33.3'ü Optia marak cihazla, 448 seansla %58.0'i Comtec marka cihazla, 67 seansla %8.7'sinde ise Astec marka cihazla işlem yapılmıştı.

Hesaplanan plazma hacminin Optia marka cihaz için 2983 ml, Comtec marka cihaz için 2897 ml ve Astec marka cihaz için 1764 ml olduğu görüldü, yine değişen plazma hacimleri değerlendirildiğinde Optia marka cihaz için 3230 ml, Comtec marka cihaz için 2710 ml ve Astec marka cihaz için 2974 ml olduğu görüldü.

Cihazlara göre işlem süreleri değerlendirildiğinde Optia marka cihazda 126.4dakika, Comtec marka cihazda 92.6 dakika, Astec marka cihazda 107.0 dakika olduğu görüldü.

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tanı	Replasman Sıvısı	
	TDP	Albumin
Myastenia gravis	100	215
Polinöropati	8	58
Nöromyelitis optika	21	44
Stiff Person Sendromu	35	23
Gullain Barre Sendromu	8	39
Paraneoplazi	0	14
Multipl Skleroz	15	133
Miller Fisher	0	7
Transvers Miyelit	17	16
İsaac Sendromu	0	5
Optik Nörit	4	3
Limbik ensefalit	0	8
TOPLAM	208	565

Toplamda 208 (%26.9) seansta TDP kullanılırken 565 (%73.1) seansta albumin kullanıldığı görüldü. Hastaların tanılarına göre kullanılan replasman sıvıları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tanı	Ortalama seans (adet)	Epizot Sayısı Adet/(%)	Yanıtsız Adet/(%)	Kısmi yanıt Adet/(%)	Yanıtlı Adet/(%)
Myastenia gravis	4.86	49/42.6	3/2.6	18/15.7	28/42.6
Polinöropati	3.70	10/8.7	1/0.9	3/2.6	6/5.2
Nöromyelitis optika	4.20	9/7.8	0/0.0	5/4.3	4/3.5
Stiff Person Sendromu	4.50	8/7.0	0/0.0	1/0.9	7/6.1
Gullain Barre Sendromu	3.91	7/6.1	0/0.0	5/4.3	2/1.7
paraneoplazi	4.64	2/1.7	1/0.9	0/0.0	1/0.9
Multipl Skleroz	4.16	21/18.3	2/1.7	5/4.3	14/12.2
Miller Fisher	4.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Transvers Miyelit	4.30	5/4.3	1/0.9	3/2.6	1/0.9
İsaac Sendromu	3.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Optik Nörit	4.00	1/0.9	1/0.9	0/0.0	0/0.0
Limbik Ensefalit	4.50	1/0.9	0/0.0	1/0.9	0/0.0
TOPLAM		115/100	9/7.8	41/35.7	65/56.5

Myastenia gravis hastalığı tanısı nedeniyle plazmaferez uygunan hasta sayısı 49 (%42.6)’du. Bunların ortalama seans sayıları 4.86 idi. Bu 49 hastanın 3 (%6.1) tenesi yanıtsız 18 (%36.7) tanesi kısmi yanıt ve 28 (%57.1) tanesi ise yanıtliydi.

Polinöropati tanısı ile plazmaferez uygulanan hasta sayısı 10 (%8.7) idi. Ortalama seans sayısı 3.70 idi. 10 hastanın 1tanesi yanıtsız (%10) , 3tanesi kısmi yanıt ve 6tanesi ise yanıtliydi (%60).

NMO tanısı ile plazmaferez uygulanmış olan 9 (%7.8) hasta vardı ve bunların ortalama seans sayıları 4.20 idi. 9 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%55.6) varken 4tanesi yanıtliydi (%44.4) ve hiç yanıtsız hasta yoktu.

Stiff Person Sendromu tanısı ile plazmaferez uygulanan 8 (%7.0) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.50 idi. 8 hastanın 1 tanesi kısmi yanıt (%12.5) ve 7 tanesi yanıtlı (%87.5) ve hiç yanıtı olmayan hasta yoktu.

Gullain Barre Sendromu ile takip edilen toplam 7 (6.1) hasta vardı. Ortalama seans sayısı 3.91 idi. 7 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%71.4), 2 tanesinde tam yanıt (%28.6) vardı ve yanıtı olmayan hasta yoktu.

Paraneoplazi nedeniyle plazmaferez uygulanan 2 (%1.7) hasta vardı, bunların ortalama seans sayısı 4.64 idi. Bunların 1 (%50) tanesi yanıtı olmazken 1 (%50) tanesi yanıtlıydı.

Multipl Skleroz tanısı ile plazmaferez uygulanmış 21 (18.3) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.16 idi. 21 hastanın 2 tanesi yanıtı olmaz (%9.5), 5 tanesi kısmi yanıt (%23.8) ve 14 tanesi yanıtlıydı (%66.7).

Miller Fisher Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan hasta sayısı 1 taneydi. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak tam yanıtlıydı.

Transvers Myelit tanısıyla plazmaferez uygulanan 5 hasta vardı. Bunların ortalama seans sayısı 4.30 idi. 5 hastanın 1 tanesi yanıtı olmaz (%20), 3 tanesi kısmi yanıtlıydı (%60), 1 hasta ise yanıtlıydı (%20).

İsaac Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan 1 hasta vardı, 3 seans plazmaferez uygulanan hasta klinik olarak yanıtlıydı.

Optik Nörit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı, ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak yanıtı olmazdı.

Limbik ensefalit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak kısmi yanıtlıydı.

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtla göre dağılımları

KOMPLİKASYON	KLİNİK YANIT			
	Yanıtı olmaz (adet/%)	Yetersiz Yanıt (adet/%)	Yanıtlı (adet/%)	Toplam (adet/%)
Gelişmedi	42/5.7	274/37.4	417/56.9	733/96.2
Ateş	0/0	4/44.4	5/55.6	9/1.2
Hipotansiyon	1/14.3	0/0	6/85.7	7/0.9
Tetani	1/7.7	3/23.1	9/69.2	13/1.7
Toplam	44/5.8	281/36.9	437/57.3	762/100

733 (%96.2) seansta herhangi bir komplikasyon görülmedi. 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, 7 (%0.9) seansta hipotansiyon, 13 (%1.7) seansta ise hipokalsemik tetani semptomları görüldü. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Yapılan replasmanlar	Var (seans sayısı)	Yok (seans sayısı)	Oran (%)
Kalsiyum kullanımı	728	46	94.1
Antihistaminik kullanımı	716	58	92.5
Steroid kullanımı	2	772	0.3
Ek TDP replasmanı	3	771	0.4

775 seanstan 728 (%94.1)'inde kalsiyum replasmanı yapıldığı, 716 (%92.5)'sında antihistaminik kullanıldığı, 2 (%0.3)'sinde steroid verildiği ve 3 (%0.4)'ünde ek TDP replasmanı yapıldığı görüldü.

Tablo 15. Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

İŞLEM SIRASINDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	TDP kullanılan seans sayısı	Albumin kullanılan seans sayısı	Toplam Seans sayısı (adet)	Yüzde (%)
Gelişmedi	205	556	733	96.1
Ateş	5	4	9	1.2
Hipotansiyon	2	26	28	3.6
Müdehale gerektiren hipotansiyon	0	7	7	0.9
Tetani	7	6	13	1.7
Anafilaksi	0	0	0	0.0
İşlem sırasında Ex.	0	0	0	0.0

Plazmaferez seansları sırasında 775 seanstan 733'ünde herhangi bir olay gelişmezken TDP kullanılan seansların 5'inde ve Albumin kullanılan seansların 4'ünde olmak üzere toplam 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, TDP kullanılan seansların 2'inde ve albumin

kullanılan seansların 26'sında olmak üzere toplam 28 (%3.6) seansta hipotansiyon geliştiği, tamamı Albumin kullanılan seanslarda olmak üzere 28 seansın 7 (%0.9) tanesinde tıbbi müdahalede bulunulması gerektiği görüldü. TDP kullanılan seansların 7'sinde ve albumin kullanılan seansların 6'sında olmak üzere toplam 13 (%11.7) seansta hipokalsemik tetani görülürken anaflaksi hiç görülmedi ve işlem esnasında hiç Ex. gelişmedi.

Tablo 16. Hastaların son durumları

SON DURUM	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)
Ex.	7	6.6
Sağ	99	93.4

775 seansın hiç birisinde işlem esnasında Ex. olan hasta olmadı. Son görüldükleri tarihteki durumlarına bakıldığında 7 (%6.6) hastanın Ex. olduğu ve 99 (%93.4) hastanın sağ olduğu görüldü.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ tıp fakültesi kan merkezi aferez biriminde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 105 hasta ile 115 epizot incelendi ve bu hastaların 95 tanesi Nöroloji Servis takibindeyken 11 tanesi Dahiliye Yoğun Bakımda takip ediliyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.8 idi, TPD uygulanan en genç hasta 16 yaşındayken en yaşlı hasta 82 yaşındaydı.

Hastaların hemen hemen tamamında damar erişimi için santral venöz yolun kullanıldığı görüldü, 775 seansın sadece bir tanesinde KBY nedeniyle rutin hemodiyaliz programında olan bir hastada fistül kullanıldı. Geri kalan 774 seansta santral venöz kateter ile işlem uygulandı. Bunların sadece 22 (%2.8) gibi çok az bir kısmında kalıcı kateter kullanılırken, 752 (%97,1) seans gibi çok büyük bölümünde geçici kateter kullanıldı. Kalıcı kateter ve fistül kullanımının bu kadar az olmasının ve geçici kateterin bu kadar yoğun kullanılmasının sebebi muhtemelen nörolojik hastalıklarla takip edilen hastaların KBY gibi komorbid hastalıklarının olmaması veya az olmasına ve TPD'nin kullanım süresinin ve seans sayısının çok uzun olmamasına bağlı olabilir. Nitekim çalışmamızda ortalama epizod sayısının hastalıklara göre değişmekle birlikte 1.0-1.4 arasındaydı. Yine ortalama seans sayısı hastalıklara göre değişmekle birlikte 4-5 arasındaydı.

Katater giriş yerleri değerlendirildiğinde 526 (%67,9) seansta femoralkataterin kullanılırken, 36 (%4.6) seansta subklaviankatater kullanılmış ve 14 (%1.8) seans gibi çok az bir kısmında ise jugulerkatater kullanıldığı görüldü. Seansların yaklaşık ¼'i olan 199 (%25.7) seansta ise katater giriş yeri bilgisine ulaşamadı. Görüldüğü gibi hastaların çok büyük bölümünde katater giriş yeri olarak femoralven kullanılmış. Katater takılmasının daha kolay olması ve subklavian ve jugulerkatater takılması esnasında gelişebilecek olan pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenler femoralkatater tercih ediliyor olabilir.

Hastaların kan gurupları, 1993 yılında yapılan Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada bulunan kan gurupları oranlarıyla karşılaştırıldığında birbirleriyle benzer olduğu görüldü (Tablo 8).

Hastaların hepatit ve HIV serolojileri incelendiğinde sadece bir hasta HBV pozitifken HCV ve HIV pozitif hiç hasta yoktu (tablo 10). Hepatit-B sıklığı %0,9 ile literatür ile

uyumluydu[124]. HBV için 21 hasta, HCV ve HIV için 22 hastanın hepaiti/HIV serolojisine hastane sisteminden ulaşamadı (tablo 9). Bunun sebebi hastanemize başvuran hastaların çevre illerden ve çevre hastanelerden gelmeleri ve serolojik tetkiklerinin dış merkezlerde yapılmış olması olabilir.

Replasman sıvısı olarak albumin ve TDP kullanılmaktadır, bizim çalışmamızda seansların %73.1 (565 seans) gibi büyük bir oranı albumin ile yapılırken %26.9 (208 seans)'u ise TDP ile yapılmıştır.

Plazmaferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda veriler cihazlara göre de değerlendirildi. Çalışmada Comtec marka cihaz ile yapılan işlemlerin 92.6 dk. ile işlem süresi diğer cihazlara (Optia için 126.4 dakika, Astec için 107.0 dakika) göre kısa olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık diğer cihazlarda hasta verilerinin girildikten sonra işlem süresinin yine cihaz tarafından hesaplanıyor olması veya Comtek marka cihazlarda işlem hızının sağlık personeli tarafından giriliyor olması sebep olabilir.

Plazmaferez cihazları ile hesaplanan plazma hacimleri ve değişen plazma hacimleri benzer saptandı (tablo 10).

Literatür ile uyumlu olarak en fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık Miyastenia Gravis olmuştur. Toplamda 105 hastanın 49'u, yani %42.6' Myastenia Gravis tanısı ile işleme alınmıştı. 49 hastanın 28 (%57.1)'i tam yanıtlıydı. Klinik yanıt %57.1 ile literatür ile uyumluydu.

Tüm hastalıklar değerlendirildiğinde 115 epizotun 65 tanesi klinik olarak yanıtlıydı(%56.5). Bunlara kısmi yanıtlı hastalarda dahil edildiğinde yanıt oranı %92.2 idi.

GBS tanılı toplam 7 hasta vardı, bu hastalar içinde klinik yanıtsız hiç hasta yoktu ama tam yanıt olan 2 hasta ile %28.6 idi. GBS'nun klinik varyantı olan Miller Fisher sendromlu sadece 1 hasta vardı ve tam klinik yanıtlıydı.

MS için klinik yanıt 21 hastadan 14'ünde tam yanıt ile %66.7 idi ve literatür ile uyumluydu.

NMO tanısıyla TPD uygulanan 9 hastadan 4'ünde tam yanıt vardı. Klinik yanıt %44.4 ile literatür ile uyumluydu.

Polinöropati tanısıyla TPD uygulanan 10 hastanın 6'sında tam yanıt vardı. Litaratürde klinik yanıt oranı %80'lerde olmasına rağmen bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %60 ile litaratüre göre daha düşük bulundu ama Polinöropati tanısı ile TPD uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç tartışmaya açıktır.

Paraneoplazi ile TPD uygulanan 2 hastanın biri yanıtızsız biri tam yanıtlıydı.

SPS tanısı ile 8 hastaya TPD uygulandı, bunların 7 tanesinde tam yanıtla %87.5'luk klinik yanıt oranı vardı ve litaratür ile uyumluydu..

Hastalıklara göre değişmekle birlikte ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı ve litaratür ile uyumluydu.

762 seanstan sadece 29 seansında komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon oranı %3.8 ile litaratür ile uyumluydu. Ateş yüksekliği %1.2, hipotansiyon %0.9 ve hipokalsemiye bağlı semptomlar %1.7 oranında görüldü. Replasman sıvılarına göre değerlendirildiğinde TDP kullanılan seanslarda hipotansiyon gelişiminin çok sınırlı olduğu görüldü. Hipotansiyon gelişen 28 seansın 26'sında replasman sıvısı olarak albumin kullanılmıştı. Yine tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon olgularının sadece albumin kullanılan seanslarda olması da bize özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP nin kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Hipokalsemik semptomlar ve ateş yüksekliği açısından kullanılan replasman sıvıları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Litaratürde premedikasyon olarak kalsiyum, antihistaminik veya steroid kullanımını işlem esnasında gereklilik halinde yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda antihistaminik kullanımı (%92.5) ve kalsiyum kullanımı (%94.1) çok yüksek orandaydı. Yüksek oranda premedikasyon kullanılması komplikasyon oranlarının düşük olmasında sebep olmuş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Birimi'nde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 115 epizotta 105 hasta'ya plazmaferez uygulandı. Bunların 95'i Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise DYBÜ'nde takip edilen hastalardı. Tanılara göre değişmekle birlikte ortalama epizot sayısı 1-1.4 arasında ve ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı.

Sadece 1 hastanın fistülden işleme alındığı ve diğer hastalarda %67.9 ile büyük oranda geçici femoral katater kullanıldığı görüldü.

Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde,Comtek marka cihazın kullanıldığı seanslarda işlem sürelerinin diğer cihazlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (92.6 dk.; $p>0.001$). Bu açıdan bakıldığında Comtek marka cihazlar daha maliyet-etkin olabilir.

Myastenia Gravis tanısı ile TPD uygulanan 49/115 epizot vardı ve %42.6'lık oran ile en sık nörolojik hastalıktı. İkinci sıklıktaki hastalık 21/115 epizot ile MS idi. Bunu 10/115 epizot ile polinöropati, 9/115 epizot ile NMO, 8/115 epizot ile SPS ve 7/115 epizot ile GBS'u takip ediyordu.

Tüm nörolojik hastalıklarda tam yanıt oranı %56.5 idi. %35.7 kısmi yanıt ve sadece %7.8 oranında yanıtız hasta vardı ve literatür ile uyumluydu. En yüksek tam yanıt oranı %87.5 ile SPS'daydı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde en belirgin olan, replasman sıvısı olarak albumin kullanılan seanslarda hipotansiyonun TDP kullanılan seanslara göre belirgin fazla olmasıydı. Bu sonuç özellikle hemodinamisi iyi olmayan hastaların TDP ile işleme alınmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

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

8. KAYNAKLAR

- [1] T. Agishi, "Effects of the external qigong on symptoms of arteriosclerotic obstruction in the lower extremities evaluated by modern medical technology," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 8, pp. 707–710, 1998.
- [2] C. M. Baker, "Quality assurance procedure on a Huestis Styro-former--stay on the cutting edge.," *Med. Dosim.*, vol. 21, no. 4, pp. 251–254, 1996.
- [3] L. van der Maaten, "Barnes-Hut-SNE," *arXiv Prepr. arXiv1301.3342*, pp. 1–11, 2013.
- [4] O. S. Kumru, J. Liu, J. A. Ji, W. Cheng, Y. J. Wang, T. Wang, S. B. Joshi, C. R. Middaugh, and D. B. Volkin, "Compatibility, physical stability, and characterization of an IgG4 monoclonal antibody after dilution into different intravenous administration bags," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 10, pp. 3636–3650, 2012.
- [5] A. İçduygu, "The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey : Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement ? by Ahmet İçduygu," *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [6] H. O. Özavcı, "The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture," *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d'histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [7] J. H. Yeh and H. C. Chiu, "Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis," *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.
- [8] J. B. Orlin and E. M. Berkman, "Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.," *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [9] R. Weinstein, "Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange," *J. Clin. Apher.*, vol. 23, no. 6, pp. 196–201, 2008.
- [10] P. Albers and H. Hofer, "On the Weinstein conjecture in higher dimensions," *Comment. Math. Helv.*, vol. 84, no. 2, pp. 429–436, 2009.
- [11] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, "A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [12] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, "Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center," *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V Prowse, and A. J. Keller, "Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [15] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, "Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [16] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yüçemen, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1. 2007, pp. 103–107.
- [17] J. W. Chopek and P. F. Gardiner, "Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 131, no. 10, pp. 650–659, 2010.
- [18] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, "Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [19] P. McMaster and F. Shann, "The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis.," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 2–7, 2003.
- [20] A. Danek, J. P. Rubio, L. Rampoldi, M. Ho, C. Dobson-Stone, F. Tison, W. A. Symmans, M. Oechsner, W. Kalckreuth, J. M. Watt, A. J. Corbett, H. H. M. Hamdalla, A. G. Marshall, I. Sutton, M. T. Dotti, A. Malandrini, R. H. Walker, G. Daniels, and A. P. Monaco, "McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 755–764, 2001.
- [21] A. K. Asbury and D. R. Cornblath, "Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome.," *Ann. Neurol.*, vol. 27 Suppl, pp. S21–S24, 1990.
- [22] J. Menkes and R. Sankar, "Paroxysmal disorders," *Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurol. 6th ed. ...*, pp. 857–942, 2000.
- [23] A. Chiò, D. Cocito, M. Leone, M. T. Giordana, G. Mora, and R. Mutani, "Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey.," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1146–1150, 2003.
- [24] J. C. Raphaël, S. Chevret, R. A. C. Hughes, and D. Annane, "Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798, 2012.
- [25] M. Alter, "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome," in *Annals of Neurology*, 1990, vol. 27, no. SUPPL.

- [26] N. Yuki, W. C. Ang, M. Koga, B. C. Jacobs, P. A. Van Doorn, K. Hirata, and F. G. A. Van Der Meché, "Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside," *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 314–321, 2000.
- [27] M. M. Ryan, "Guillain-Barre syndrome in childhood," *J Paediatr Child Heal.*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–241, 2005.
- [28] T. M. Burns, "Guillain-Barr?? syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 28, no. 2. pp. 152–167, 2008.
- [29] T. E. Feasby, A. F. Hahn, W. F. Brown, C. F. Bolton, J. J. Gilbert, and W. J. Koopman, "Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms?," *J. Neurol. Sci.*, vol. 116, no. 2, pp. 185–192, 1993.
- [30] K. F. Swaiman and V. L. Machen, "The effect of iron on mammalian cortical neurons in culture.," *Neurochem. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 1261–1268, 1985.
- [31] D. Y. Bradshaw and H. R. Jones Jr., "Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 4, pp. 500–506, 1992.
- [32] A. H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, "Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp. 881–887, 1990.
- [33] P. H. Gordon and A. J. Wilbourn, "Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913–917, 2001.
- [34] R. A. Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Cornblath, A. F. Hahn, J. M. Meythaler, R. G. Miller, J. T. Sladky, J. C. Stevens, and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, "Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 736–740, 2003.
- [35] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94–97.
- [36] Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993;9:16–20.
- [37] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–761.
- [38] The Guillain-Barr_e syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barr_e syndrome. *Neurology* 1985;35:1096–1104.

- [39] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasmaexchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298–306.
- [40] R. J. Greenwood, J. Newsom-Davis, and R. A. C. Hughes, “Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Lancet*, vol. 1, no. 8382, pp. 877–879, 1984.
- [41] S. Vucic, M. C. Kiernan, and D. R. Cornblath, “Guillain-Barre syndrome: an update,” *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733–741, 2009.
- [42] R. A. C. Hughes and D. R. Cornblath, “Guillain-Barré syndrome,” in *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9497, pp. 1653–1666.
- [43] G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, “Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis,” 1988.
- [44] R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, “Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
- [45] L. M. McDanel, J. D. Fields, D. N. Bourdette, and A. Bhardwaj, “Immunomodulatory therapies in neurologic critical care,” *Neurocritical Care*, vol. 12, no. 1, pp. 132–143, 2010.
- [46] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 8, pp. 1066–1071, 2006.
- [47] A. F. Hahn, C. F. Bolton, N. Pillay, C. Chalk, T. Benstead, V. Bril, K. Shumak, M. K. Vandervoort, and T. E. Feasby, “Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study,” *Brain*, vol. 119 (Pt 4), pp. 1055–1066, 1996.
- [48] P. J. Dyck, J. Daube, P. O’Brien, A. Pineda, P. A. Low, A. J. Windebank, and C. Swanson, “Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” 1986.
- [49] M. M. Mehndiratta, R. A. C. Hughes, and P. Agarwal, “Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD003906, 2004.
- [50] P. J. Dyck, W. J. Litchy, K. M. Kratz, G. A. Suarez, P. A. Low, A. A. Pineda, A. J. Windebank, J. L. Karnes, and P. C. O’Brien, “A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Ann. Neurol.*, vol. 36, no. 6, pp. 838–845, 1994.
- [51] B. Mahadeva, L. H. Phillips 2nd, and V. C. Juel, “Autoimmune disorders of neuromuscular transmission,” *Semin Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 212–227, 2008.

- [52] C. M. Isbister, P. J. Mackenzie, D. Anderson, N. K. Wade, and J. Oger, "Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia.," *Mult. Scler.*, vol. 9, no. 6, pp. 550–553, 2003.
- [53] J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2, pp. 233–265, 2006.
- [54] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala, "Lifetime course of myasthenia gravis," *Muscle and Nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 141–149, 2008.
- [55] Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. *MyastheniaGravis and Related Disorders*. Tototwa, NJ, HumanaPress, 2003. pp 115–128.
- [56] Sanders DB, Howard JF Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, JankovicJ, editors. *Neurology in Clinical Practice: The NeurologicalDisorders*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2004. pp2441–2461.
- [57] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, and D. D. Duane, "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.," *Neurology*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1059, 1976.
- [58] A. Vincent and J. Newsom-Davis, "Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, no. 12, pp. 1246–1252, 1985.
- [59] M. Pasnoor, G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini, and O. H. Shin, "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience," *Muscle and Nerve*, vol. 41, no. 3, pp. 370–374, 2010.
- [60] National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988;2:48–53.
- [61] P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang, "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group.," 1997.
- [62] P. Gajdos, C. Tranchant, B. Clair, F. Bolgert, B. Eymard, T. Stojkovic, S. Attarian, and S. Chevret, "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1689–1693, 2005.
- [63] G. I. Wolfe, R. J. Barohn, B. M. Foster, C. E. Jackson, J. T. Kissel, J. W. Day, C. A. Thornton, S. P. Nations, W. W. Bryan, A. A. Amato, M. L. Freimer, and G. J. Parry, "Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.," 2002.
- [64] L. Zinman, E. Ng, and V. Bril, "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 11, pp. 837–841, 2007.

- [65] J. Rønager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.," 2001.
- [66] M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox, and A. Vincent, "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis," *Brain*, vol. 131, no. 7, pp. 1940–1952, 2008.
- [67] A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange.*, vol. 2, no. 8000. 1976, pp. 1373–1376.
- [68] P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
- [69] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, and A. Alshekhlee, "Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 797–805, 2010.
- [70] E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
- [71] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, and V. Bril, "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis," *Neurology*, vol. 76, no. 23, pp. 2017–2023, 2011.
- [72] EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscularconduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol*1956;187:612–613.
- [73] Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations onmyasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J AmMed Assoc* 1957;163:1117–1124.
- [74] Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromesother than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:367–384.
- [75] J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2. pp. 191–198, 2003.
- [76] J. Newsom-Davis and N. M. Murray, "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.," *Neurology*, vol. 34, no. 4, pp. 480–485, 1984.
- [77] B. G. Weinshenker, P. C. O'Brien, T. M. Petterson, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, D. W. Dodick, A. A. Pineda, L. N. Stevens, and M. Rodriguez, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.," 1999.
- [78] M. Keegan, F. König, R. McClelland, W. Brück, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi, and C. F. Lucchinetti, "Relation

- between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange,” *Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 579–582, 2005.
- [79] M. Keegan, A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker, “Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 143–146, 2002.
 - [80] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, P. Waters, F. Zipp, R. Hohlfeld, A. Vincent, and B. Wildemann, “Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 202–214, 2008.
 - [81] S. Watanabe, I. Nakashima, T. Misu, I. Miyazawa, Y. Shiga, K. Fujihara, and Y. Itoyama, *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.*, vol. 13, no. 1. 2007, pp. 128–132.
 - [82] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, and P. Cabre, “Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder,” *Mult. Scler.*, vol. 15, no. 4, pp. 487–492, 2009.
 - [83] S. Llufríu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentà, J. Río, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabia, A. Horga, F. Graus, X. Montalban, and A. Saiz, “Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months,” *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949–953, 2009.
 - [84] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 7, pp. 930–935, 2006.
 - [85] K.-C. Wang, S.-J. Wang, C.-L. Lee, S.-Y. Chen, and C. P. Tsai, “The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–46, 2011.
 - [86] W. M. Carroll and K. Fujihara, “Neuromyelitis optica,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244–255, 2010.
 - [87] M. Habek, B. Barun, Z. Puretić, and V. V. Brinar, “Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 298–302, 2010.
 - [88] Zivković SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1422–1433.
 - [89] K. B. Yeung, P. K. Thomas, R. H. M. King, H. Waddy, R. G. Will, R. A. C. Hughes, N. A. Gregson, and S. Leibowitz, “The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia - Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings,” *J. Neurol.*, vol. 238, no. 7, pp. 383–391, 1991.

- [90] S. Gosselin, R. A. Kyle, and P. J. Dyck, "Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.," *Ann. Neurol.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–61, 1991.
- [91] Z. Simmons, J. W. Albers, M. B. Bromberg, and E. L. Feldman, "Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.," *Brain*, vol. 118 (Pt 2, pp. 359–368, 1995.
- [92] K. C. Gorson, G. Allam, and A. H. Ropper, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.," *Neurology*, vol. 48, no. 2, pp. 321–328, 1997.
- [93] P. J. Dyck, P. A. Low, A. J. Windebank, S. S. Jaradeh, S. Gosselin, P. Bourque, B. E. Smith, K. M. Kratz, J. L. Karnes, and B. A. Evans, "Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.," 1991.
- [94] Z. Simmons, M. B. Bromberg, E. L. Feldman, and M. Blaivas, "Polyneuropathy associated with IGA monoclonal gammopathy of undetermined significance," *Muscle and Nerve*, vol. 16, no. 1, pp. 77–83, 1993.
- [95] D. Sukajintanakarn, E. Mitrabhakdi, and K. Phanthumchinda, "Acquired neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): A case report with autonomic physiologic studies," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 89, no. 8, pp. 1308–1312, 2006.
- [96] R. D. G. Jamora, T. Umapathi, and L. C. S. Tan, "Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome," *Park. Relat. Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–63, 2006.
- [97] U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646–650, 2006.
- [98] H. L. Pan, J. C. Eisenach, and S. R. Chen, "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 288, no. 3, pp. 1026–1030, 1999.
- [99] T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629–636, 1989.
- [100] B. B. Murinson, M. Butler, K. Marfurt, S. Gleason, P. De Camilli, and M. Solimena, "Markedly elevated GAD antibodies in SPS: effects of age and illness duration.," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2146–2148, 2004.
- [101] F. Folli, M. Solimena, R. Cofield, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartledge, G. F. Bottazzo, and G. Piccolo, *Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer.*, vol. 328, no. 8. 1993, pp. 546–551.
- [102] P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofield, F. Folli, B. Lichte, G. Piccolo, H. M. Meinck, M. Austoni, G. Fassetta, and G. Bottazzo, "The synaptic vesicle-associated protein

- amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer.,” *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 6, pp. 2219–2223, 1993.
- [103] J. C. Antoine, L. Absi, J. Honnorat, J. M. Boulesteix, T. de Brouker, C. Vial, M. Butler, P. De Camilli, and D. Michel, *Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors.*, vol. 56, no. 2. 1999, pp. 172–177.
 - [104] S. Floyd, M. H. Butler, O. Cremona, C. David, Z. Freyberg, X. Zhang, M. Solimena, A. Tokunaga, H. Ishizu, K. Tsutsui, and P. De Camilli, “Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer.,” *Mol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 29–39, 1998.
 - [105] K. Schmierer, J. M. Valdueza, A. Bender, P. DeCamilli, C. David, M. Solimena, and R. Zschenderlein, *Atypical stiff-person syndrome with spinal MRI findings, amphiphysin autoantibodies, and immunosuppression.*, vol. 51, no. 1. 1998, pp. 250–252.
 - [106] F. Cardoso, C. Eduardo, A. P. Silva, and C. C. Mota, “Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever.,” *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 5, pp. 701–703, 1997.
 - [107] F. Cardoso, A. P. Vargas, L. D. Oliveira, A. A. Guerra, and S. V. Amaral, “Persistent Sydenham’s chorea,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 805–807, 1999.
 - [108] S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, B. J. Casey, G. B. Mannheim, M. C. Lenane, and D. C. Rettew, “Sydenham’s chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.,” *Pediatrics*, vol. 91, no. 4, pp. 706–713, 1993.
 - [109] M. A. Garvey, L. A. Snider, S. F. Leitman, R. Werden, and S. E. Swedo, “Treatment of Sydenham’s chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone.,” 2005.
 - [110] Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow H. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr* 1953;43:278–289.
 - [111] Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham’s chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child* 1955;89:580–590.
 - [112] Fletcher TF. Sydenham’s chorea treated with cortisone. *PaMed J* 1960;63:63–67.
 - [113] Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham’s chorea. *Indian J Med Res* 1980;72:696–701.
 - [114] A. P. De Queiroz Campos Araújo, P. A. B. Pádua, and H. S. Maia Filho, “Management of rheumatic chorea: An observational study,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231–233, 2002.
 - [115] L. N. Green, “Corticosteroids in the treatment of Sydenham’s chorea.,” *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53–54, 1978.

- [116] G. Husby, I. van de Rijn, J. B. Zabriskie, Z. H. Abdin, and R. C. Williams, "Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.," *J. Exp. Med.*, vol. 144, no. 4, pp. 1094–1110, 1976.
- [117] A. A. Kotby, N. El Badawy, S. El Sokkary, H. Moawad, and M. El Shawarby, "Antineuronal antibodies in rheumatic chorea.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 5, no. 6, pp. 836–839, 1998.
- [118] D. B. Clifford, A. De Luca, A. DeLuca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath, "Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 4, pp. 438–46, 2010.
- [119] R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
- [120] T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkil, N. Mueller-Lenke, E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, H. R. Jäger, and D. B. Clifford, "Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 924–933, 2006.
- [121] B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Miravalle, J. Schowinsky, J. Corboy, and T. Vollmer, "Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 604–617, 2012.
- [122] B. O. Khatri, S. Man, G. Giovannoni, A. P. Koo, J. C. Lee, B. Tucky, F. Lynn, S. Jurgensen, J. Woodworth, S. Goelz, P. W. Duda, M. A. Panzara, R. M. Ransohoff, and R. J. Fox, "Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 402–409, 2009.
- [123] Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:491–493.
- [124] C. W. Shepard, L. Finelli, and M. J. Alter, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, no. 9, pp. 558–567, 2005.
- [125] Jones HR. Childhood Guillain-Barr_e syndrome: clinical presentation,diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996;11:4-12.
- [126] Vall_ee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J. Intravenousimmune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barr_e syndrome in affected children. *Neuropediatrics*1993;24:235–236.

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

**TEROPÖTİK PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ UYGULANAN
NÖROLOJİ HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. METİN ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tez çalışmamda büyük emeği olan Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve şahsında eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamda görüş ve deneyimlerini esirgemeyen Kan Merkezi personeline asistanlık eğitimim süresinde beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olup bana güven veren biricik aileme teşekkürler...

Dr. Metin ERGÜL

2015

İÇİNDEKİLER

TABLolar	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET	1
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi	3
1.2. Aferez sınıflaması	4
1.3. Aferez cihazları çalışma yöntemleri	4
1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	5
1.5. İşlem süresi ve sıklığı	6
1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu	10
1.7. Plazmaferez Endikasyonları	10
1.8. Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları	13
1.9. Plazmaferez Komplikasyonları	14
2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR	16
2.1. Guillain-Barre sendromu	16
2.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	19
2.3. Myastenia Gravis	20
2.4. Lambert–Eaton sendromu:	22
2.5. Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika (NMO)	22
2.6. Paraproteinemik Polinöropati (ppn)	23
2.7. İsaac sendromu	24
2.8. Stiff-Person sendromu	25
2.9. Sydenham Koresi	25

2.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTISMA	36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER	39
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

- Tablo-1 :** Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler
- Tablo 2:** Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler
- Tablo 3.** Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
- Tablo 4:** Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik
- Tablo 5:** Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri
- Tablo 6:** Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri
- Tablo 7.** Plazmaferez komplikasyonları
- Tablo 8.** Hastaların kan gurubu dağılımları
- Tablo 9.** Hastaların hepatit/HİV serolojileri
- Tablo 10.** Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri
- Tablo 11.** Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları
- Tablo 12.** Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları
- Tablo 13.** İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları
- Tablo 14.** İşlem esnasında yapılan replasmanlar
- Tablo 15.** Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı
- Tablo 16.** Hastaların son durumları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AABB	American Association of Blood Banks; Amerikan kan bankaları birliği
ASFA	American Society for Apheresis; Amerikan Aferez Derneği
ARA	Akut Romatizmal Ateş
AChR	Asetilkolin Reseptörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
EMG	Elektromyografi
GBM	Glomerüler bazal membran
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KIDP	Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
LES	Lambert Eaton Sendromu
MG	Myastenia Gravis
MFS	Miller-Fisher Sendromu
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	Nöromyelitis Optika
PML	Progressif Multifokal Lökoensefalopati
SPS	Stiff Person Sendromu
TDP	Taze donmuş plazma
TPD	Törapötik Plazma Değişimi
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
PPN	Paraproteinemik Polinöropati

ÖZET

Terapötik Plazmaferez Tedavisi uygulanan nöroloji hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemi bilindiği gibi bir çok nörolojik hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bizim merkezimizde de uzun zamandır birçok dahili hastalığın yanı sıra nörolojik endikasyonlarla da TPD yapılmaktadır. Bu çalışmamızda DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Biriminde ocak 2010-aralık 2014 tarihleri arasında plazmaferez uygulanan hasta verileri incelendi.

Toplam 775 seans, 115 epizot ve 105 hasta verisi değerlendirildi. Ortalama yaş 49.8 idi. Hastaların 95 tanesi Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip ediliyordu. 49 hasta ile en sık plazmaferez endikasyonu Myastenia Gravis için konulmuştu ve MG'i 21 hasta ile MS takip ediyordu.

İşlemden replasman sıvısı olarak TDP kullanılan seanslarda çok az hipotansiyon geliştiği görüldü (hipotansiyon gelişen 28 seansın 2 tanesinde TDP kullanılmıştı). Diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde replasman sıvıları arasında farklılık yoktu. Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde 92.6 dk. ile Comtek marka cihazla yapılan işlemlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde işlem sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$). Nörolojik hastalıklarda TPD, deneyimli ellerde yüksek klinik yanıt oranlarının olduğu güvenli bir işlem olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazmaferez, nörolojik hastalıklar, komplikasyon.

ABSTRACT

As known Therapeutic plasmapheresis exchange (TPE) has been used successfully in neurological diseases. Also in our center for a long time TPE is done in many internal diseases as well as neurological indications. In this study, we analyzed the patients datas who enderwent plasmapheresis at DEU Medical Faculty Hospital in the central blood apheresis unit between January 2010-December 2014.

A total of 775 seances, 115 episodes and 105 patients data were evaluated .The mean age was 49,8 . 95 patients were being pursued in Neurology Service and 11 at DYBÜ . The most common indication for plasmapheresis was Myasthenia Gravis with 49 patients and was followed by 21 patients of MS.

In the process it has been observed that TDP as replacement fluids used in few hypotension were observed in this treatments . When Other complications eveluated there was no difference between the replacement fluids. TPD neurological disease that is considered to be a safe procedure in experienced hands of the high clinical response rate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Aferez tanımı ve tarihçesi

Aferez; Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedenden köken almaktadır. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferesis; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır[1]. Sitaferesis ise aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir.

Plazmaferesis; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir[1]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[2]. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir[3]. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (tablo-1)[4]. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

1.2. Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

Uygulanan kişiye göre:

A - Terapötik Aferez (Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)

Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)

Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)

Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri:

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositoferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

• Tam kan

• Plazmaferez

• Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği:

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kaskak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler.

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

Filtrasyon Tekniği:

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

1.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boslugu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluşturlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetigi ile hesaplanabilir [5]. Toplam plazma hacmi, degistirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır [5][6]. Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır [5][6]. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur [6].Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.

1.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir [5][6]. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (tablo-1) [5].

Tablo-1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler[4]

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

Genel olarak, dolasan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiginde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma degisimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma degisimi, hastanın klinigi düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılmasıönerilmektedir. Plazma degisim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak,ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (tablo 2)[5][6].

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

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

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eger biliniyorsa, plazma degisim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir[5][6]. Plazma degisimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 3'te %5 albumin ve serum fizyolojikten oluşan degisim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki degisiklikler özetlenmiştir [6].

Tablo 3. Bir Plazma Değişimi İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
[7][8][9][10][6].

Bilesen	Bazal degerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılasma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Degisken
Biluribin	45	100
Karaciger enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazmahacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazmafaktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (tablo 4).

Tablo 4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik

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

Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinin kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir[11][12].

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[7][8].

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.: Ig M, Fibrinojen, α -2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler[13][14][15][16].

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri tablo 5'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α – 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır[7][8].

Tablo 5. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri [17]

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albümin	42 ± 3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

1.6. Aferezde vasküler girişim sorunu

Venöz erisim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapotik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır [5][18]. Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir [6]. TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

1.7. Plazmaferez Endikasyonları

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP' de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği

değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve GBS oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır. Buna göre (Tanımlamalar) ;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıklara göre TPD endikasyon katagorileri

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnflamatuar Demyelinizan Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati ile Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.		I
Lupus Nefriti	I	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II	IV
Hiperkolesterolemi	II/IV	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	I	II
Akut Akciğer Yetmezliği	II	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III
	III	

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir. Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain- Barre Sendromudur (GBS). Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

1.8.Plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır[5][18]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır[6].

Albümin:

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır[19]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır[6]. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anaflaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturmaması, pıhtılaşma

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır[5][20].

Taze Donmuş Plazma:

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [5][6][18]. Özellikle TTP ve karaciger hastalığı olanlarda tercih edilmektedir[6]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulasma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafloktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üsüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir[5][6][18].

1.9. Plazmaferez Komplikasyonları

Günümüzde yeni kusak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [18]. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının neden olduğu toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve bu da sitrat toksisitesi ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları vardır. Bunlar sitratın hücre dışı sıvıda dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanı sıra albüme bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Eğer kompensasyon

mekanizmalarına rağmen iyonize Ca miktarında anlamlı azalma olursa nöronlarda spontan depolarizasyon ile birlikte artmış eksitabilite ile sonuçlanır. Tipik olarak perioral ve akral pareteziler, titreme, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon görülür. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonu ile ilişkili faktörlerdir, hiperventilasyon, düşük albümin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon miktarıdır. Ca'un %40-55'i albümine bağlanmaktadır bu nedenle albümin kullanılarak yapılan plazmaferaz işlemlerinde Ca miktarında azalma daha önemli düzeylerde olabilmektedir. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya islenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyusma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [6]. Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [6]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir[5][18].

Tablo 7. Plazmaferaz komplikasyonları[18]

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2. TEDAVİSİNDE TPD KULLANILAN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

2.1. GUİLLAİN-BARRE SENDROMU(GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir[21]. Tablo sıklıkla nonspesifik enfeksiyondan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir[22]. GBS 1-2/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır[23][24][25]. Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1.2/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir[25].

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virüs, Cytomegalovirüs, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılama, cerrahi girişimler veya doğum antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır [26]. Bu nedenle, GBS akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinmekle birlikte, varyantlarında primer patolojik süreç aksonal hasardır (akut motor aksonal nöropati ve akut motor ve duysal aksonal nöropati gibi). Yapılan çeşitli çalışmalarda, Miller-Fisher Sendromu ve Polinöritis kranialiste, kranial sinirlerin aksolemmal membranında eksprese bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 ganglioside karşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir[26].Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononuklear infiltrasyon ve veziküler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffuz olabilir ve spinal korddan nöromusküler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir noktada etkili olabilir. GBS'daki güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir[27].

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, reflekslerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duysal belirtiler vardır[28]. Klasik formunda, akut başlangıçlı, distal simetrik parestezileri takip eden ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü vardır. Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 nında 4

hafta içinde klinik tablo oturur[21]. Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü ve taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom semptomlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan GBS hastalarının üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

Guillain Barre Sendromunun Klinik Varyantları:

Miller-Fisher Sendromu (MFS):

Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir. İlk kez 1956'da Fisher tarafından tanımlanmıştır [22]. İlk semptom sıklıkla hastaların yarısında var olan fasiyal parezi ile birlikte diplopidir. İnternal oftalmopleji vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. BOS, hafif protein yüksekliği ve bazen pleositoz gösterir. Periferik duysal ve motor sinir ileti hızları ve elektromiyografi normaldir. Elektroensefalografide yavaş-dalga aktivitesi gösterilebilir veya bir patoloji saptanamaz. İyileşme genellikle tamdır. Miller-Fisher Sendromu gangliozid GQ1b'ye karşı antikor oluşumunu tetikleme yeteneğine sahip C. Jejuni ile ilişkili bulunmuştur. Miller-Fisher Sendromlu hastaların %96'sında bu antikorlar gösterilebilir ve titreleri hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Bu antikorlar motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını bloke etme yeteneğine sahiptir [22].

Akut motor aksonal nöropati:

Saf motor aksonal nöropati vakaları Çin ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Çin'den bildirilen vakalarda, hastalık yaz aylarında epidemik olarak ortaya çıkar. Motor nöronların proksimal uçlarını ve hücre gövdelerini tutar ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Hindistan'daki paralitik hastalıkta, hastalığın başlangıcında ateş ve hemorajik konjunktivit ortaya çıkar. Güçsüzlük asimetriktir ve BOS'ta pleositoz vardır. Nöropatinin bu formu C.jejuni enfeksiyonu ile yakın ilişkilidir [22].

Akut motor-duysal aksonal nöropati:

Feasby ve arkadaşları ilk kez fulminan, yaygın, ağır, gecikmiş veya tam olarak iyileşmemiş güçsüzlük görülen bir grup hasta tanımlamışlardır[29]. Bu hastalardaki

elektrofizyolojik çalışmalar, primer aksonal dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgular, hastalığın başlangıcından kısa süre sonra kaybedilen hastalara yapılan sinir biyopsileri ile doğrulanmıştır [29]. Bu formdaki hastalarda öncesinde C.jejuni enfeksiyonu ile ilişki ve yüksek serum GM1a antikorları gösterilmiştir [22].

Polinöritis kranialis:

Akut başlangıçlı multipl kranial sinir paralizileri (sıklıkla bilateral VII ve daha az oranda II) ile birlikte BOS proteininde artış, motor ileti hızlarında yavaşlama ve tam düzelme ile karakterizedir. Bilateral fasial güçsüzlük, disfoni ve disfaji tipik semptomlardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs enfeksiyonlarının yüksek oranda solunum yetersizliği, kranial sinir tutulumu ve ciddi duyuşsal kayıpla seyrettikleri gösterilmiştir [30].

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte Elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır ama BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononukleer hücre sayısı <10/mm³) albuminositolojik dissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artıştır[21]. Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir hafta kadar normal kalabilir[31]. Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerini çevreleyen subaraknoid aralıktaki kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır [30].

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloku, temporal dağılım, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) ve testin bulguları hastalığın ikinci haftasında tamamlanır[32]. Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki bu ilk hafta içinde hastaların% 97 sinde bulunmaktadır[33].

TPD, genellikle 1-2 hafta boyunca her gün olarak uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır[34][35][36][37][38]. 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın randomizasyonunda, TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme grlmştir [39][37][38][40][41].

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27 den %14 e kadar azaltarak neredeyse yarı yarıya azalma sağlamıştır [24][41][42]. TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük faydası olduğu görülmüştür[43][38][42].

IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir.TPD ile karşılaştırılmak için tasarlanmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde, mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve rezidüel sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiç bir farklılık bulunmamıştır[44]. TPD ve IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir[28].

TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal pıhtılaşma, pnomoni, hipotansiyon ve sepsisidir[28]. IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir[45]. En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, kalp dışı göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır, IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi ortaya çıkabilmektedir.

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KIDP)

KIDP edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalıktır. GBS ile benzer olarak KIDP'te de BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikorlar vardır[46]. Klinik olarak KIDS'te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duysal defisit gelişmektedir[47].

Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon için siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır.

TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duysal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir[48]. 1 ay içinde 10 değişim ile plasebo değişimin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada TPD uygulanan grubun %80 ninde nörolojik işlevlerde önemli gelişme görülmüştür. TPD başlanmasının 3-6. Gününde tipik iyileşme kaydedilmiştir. Hastaların %66 sinda daha sonra TPD kesildikten sonra nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve genellikle her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir [49]. Poinöropati hastalarında IVIG ile

TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmakta[50]. İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan 20 hasta 6 hafta boyunca IVIG ve TPD uygulanmak için rastgele ayrılmış, TPD 3 hafta haftada 3 kez ve 3 hafta haftada 2 kez olarak uygulanmış, IVIG ise 3 hafta haftada bir kez 0,2 gr/kg, son 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve iki tedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

2.3. MYASTENİA GRAVİS (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır[46][28]. Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir[51][52]. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenir ama erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür.

MG'in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur[53]. Pratikte hemen hemen tüm hastalar asimetric dalgali ptozis ve diplopi ile başvurulur[54]. Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremit ve axiel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Ptozis ve diplopi gibi oküler şikayetler hastaların %85-90 nında vardır ve hastaların yarısında ilk başvuru esnasında bulunmaktadır [55]. MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon (myastenik kriz) gerektiren solunum zayıflığı gelişmektedir. Myastenik kriz, sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekte ve sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen oto-antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [56]. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında dolaşımda asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) mevcuttur[57][58]. AChRantikoru olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35 inde kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) 'a karşı antikorlar vardır [59]. Geri kalan hastalar seronegatif MG olarak sınıflandırılmaktadır.

MG'te genellikle klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektrofizyolojik ve farmakolojik testler ile tanı doğrulanır[51]. Serolojik teslerde AChR ve MuSK ye karşı gelişen antikora bakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG) dir. Tekrarlayan sinir stimülasyonu normalse tek lif EMG yapılır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür [51]. Ayrıca MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir[51]. Bu kısa

etkili asetilkolinesteraz inhibitörü nöromusküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir rahatlama görülür.

MG tedavisinde timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir [46].TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır[60].

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur [61][62][63][64][65]. AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, MuSK-MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir[66][62][67].

Myastenik kriz tedavisinde 3 veya 5 gün 0,4 gr/kg/gün IVIG ile üç seans TPD'yi karşılaştıran 87 hastanın alındığı bir randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da 15 gün içinde klinik iyileşme görülmüştür [68]. Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPDuygulanan 1.606 hastayı incelemiştir[69]. IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu görülmüş, ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, $p<0,001$), daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p<0,0001$) ve daha yüksek maliyet (33.924 \$, 53.801 \$; $p<0,001$) ile sonuçlandığı görülmüştür.Miyastenik kriz hastalarında mortalite oranları TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (% 5.67, % 0.59; $p <0.01$). Myastenik krizde yüksek mortalite ilişkili değişkenler, TPD, hastanın acil servisten yatırılmış olması, komorbid hastalıkların varlığı olarak belirlenmiştir.

TPD, GBS'dakine benzer şekilde, haftada 1-2 seans ve 50 ml/kg'lık plazma hacmiyle, 5 seans olarak uygulanır [70].

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve şiddetli MG te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır[71]. IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 ile her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür.

MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkları değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75 inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır [11]. Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli ölçüde daha fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyondur.

2.4. LAMBERT EATON SENDROMU (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromüsküler kavşağın otoimmün patolojisidir [51]. LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş ama aynı zamanda kanserle ilişkili olmayan otoimmün bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. P / Q tipi VGCC antikorları otonom sinir sistemi nöromüsküler kavşak ve presinaptik sinir terminaline saldırarak sinsi alt ekstremitte güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur.

LES tanısı labaratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP amplitüdünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitütlü CMAPs vardır [72][73][74].

VGCC antikaorları ise neredeyse bütün kanseri olan LES hastalarda ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır [75].

Yaygın olarak yapılan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sonuçlanan sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin, IVIG ve TPD'dir [51]. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te kısa vadeli iyileşmeye neden olmaktadır[75][76].

2.5. MULTİPL SKLEROZ (MS) VE NÖROMYELITİS OPTİKA (NMO)

MS ve NMO, merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalığıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS de hasarlanan yeri düşündüren işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla gitmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin MSS nde doku hasarına neden olduğu ve otoantikorların da bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir [46][70].

TPD, kronik ilerleyici MS hastalarına göre yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda daha yararlı olarak kabul edilir[77][78]. TPD'ye cevap MS hastalarında antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle

birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir [78]. Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroida dirençli immünsüpresif tedavi almamış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürllükte iyileşme olmuştur [77]. MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının incelendiği büyük bir çalışmada TPD, hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır[79].

NMO MSS nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan aquaporin-4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikörleri serolojik tanıda kullanılır [80]. NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar ile giden bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır [77][79][81][82][83]. Yararının otoantikörler, kompleman ve stokinler gibi enflamatuvar araçların ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir [84]. Küçük bir retrospektif çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtı 9 hastaya TPD uygulanmış [85]. Tüm hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasına geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta normal hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremité güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağımlı olan sadece bir hastada solda sekel kalmış ama o hastada da hatırı sayılır iyileşme sağlanmıştır.

Tipik olarak TPD işlemi, 1.5 plazma hacmi değişimi ve 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır [86][87]. Hastalar, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler, ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

2.6. PARAPROTEİNEMİK POLİNÖROPATİ (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati hastalarının %10 kadarında paraproteinemi bulunur [87]. Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler (M-proteini), ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur [88]. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir ama genellikle önemi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48), IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (%15) ile ilişkilidir [89][90]. Hastalarda motor ve duyuusal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda axsonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir [88].

IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır [88]. TPD'nin IgM ilişkili nöropatilerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA ilişkili PPN tedavisinde yararı gösterilmiştir [91][92][93]. IgG ve IgA ilişkili PPN ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine de yanıt verebilmektedir [90][93][94].

2.7. İSAAC SENDROMU

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seğirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır [95]. Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu myokimilerin elektromyografide (EMG) gösterilmesi ile konulur. Vakaların bir kısmında konfüzyon, halüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir. EMG de tutulan kaslarda spontan nöromyotonik aktivasyonlar vardır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekkanizmasının Voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlar ve buna bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik geliştiği kabul edilmektedir [96]. Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immunolojik hastalıklara bağlı ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir [95]. İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek te mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıkları bulmak mümkündür [95][96]. Myokimik ve nöromyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilir [97]. Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir [98]. Ayrıca muhtemel otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immünsüpresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir [97].

2.8. STİFF-PERSON SENDROMU

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin kötüleştirdiği kas spazmları vardır [99]. Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir [100]. Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını oluşturan meme kanseri ile ilişkili amfifizin antikorları ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır [101][102]. Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle duygusal nöronopati, ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. İlk olarak, amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir [103][104]. Ayrıca GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS vakaları steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler [105].

2.9. SYDENHAM KORESİ

Sydenham köresi hala çocukluk çağıının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham kore ile prezente olabilmekteler ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir [106][107][108]. Koreiform hareketler genellikle yüz gövde ve ekstremitelerde hızlı ve sarsıntılı kasılmalardır [109]. Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir [110][111][112][113][114][115]. Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikorların bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir [116][117]. Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi [109]. TPD de plazma hacmi 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı düzelme oldu. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon ile tedavide ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

2.10. NATALİZUMAB İLİŞKİLİ PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

PML immünosuprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral enfeksiyondur[118][119]. Daha yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili PML tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir [120]. Mayıs 2012 itibarıyla natalizumab alan 99.600 hasta 242 si PML nedeniyle tedavi edilmiştir [121].

PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs anikor durumu, son kemterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir [119]. En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür [119]. Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar vardır [118]. BOS ta JC virüs incelemesi genellikle tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük 500 kopya/ml nin altında olup, tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık sık tekrar edilmelidir[119]. TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin reseptör desatürasyon hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir[122]. Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günken TPD uygulanmayanlarda 82 günde olmaktadır[123].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisinde 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında tedavi görüp plazmaferez tedavisi uygulanmış 106 hasta'nın kayıtları incelendi. Çalışmamız, 28.05.2015 tarih ve 2015/14-39 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

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

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

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirilecek. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılacak. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanılacak. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirilecek. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edilecek. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanılacak. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulanacak. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunulacak. İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapılacak ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ (çift-yönlü) olarak kabul edilecektir.

5. BULGULAR

Araştırmaya 01.01.2010-31.12.2014 tarihleri arasında nöroloji servisinde takip edilen ve plazmaferez uygulanmış toplam 105 hasta alındı. Hastaların 95 (%89.6) tanesi Nöroloji Servisinde, 11 (%10.4) tanesi ise Dahiliye Yoğun Bakım'da takip edilmekteydi. Ortalama yaş 49.8 (16-82) idi.

Plazmaferez seanslarının 22 (%2.8)'sinde kalıcı katater, 752 (%97.1)'sinde geçici katater ve sadece 1 (%0.1) tanesinde damar erişimi olarak fistül kullanılmıştı. Damar erişim lokalizasyonlarına bakıldığında, 526 (%67.9) seans femoral kataterden, 36 (%4.6) seans subklavyen kataterden ve 14 (%1.8) seans juguler kataterden plazmaferez uygulandığı görüldü. 199 (%25.7) seansta damar erişim lokalizasyonu bilgisine ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapılırken 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 8. Hastaların kan gurubu dağılımları

Kan grupları	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)	Türkiye dağılımı (%)
0 Rh+	22	29.7	32.2
0 Rh-	1	1.4	4.3
A Rh+	29	39.2	38.0
A Rh-	4	5.4	5.0
B Rh+	11	14.9	13.5
B Rh-	1	1.4	1.8
AB Rh+	6	8.1	4.6
AB Rh -	0	0.0	0.6

Hastaların kan grupları incelendiğinde 22 (%20.8) hasta 0 Rh (+), 1 (%0.9) hasta 0 Rh (-), 29 (%27.4) hasta A Rh (+), 4 (%3.8) hasta A Rh (-), 11 (10.4) hasta B Rh (+), 1 (0.9) hasta B Rh (-), 6 (%5.7) hasta AB Rh (+) idi. AB Rh (-) kan gurubundan hiç hasta yoktu. 32 (%30.2) hastanın kan gurubuna hastane sisteminden ulaşılamadı (tablo 8).

Tablo 9. Hastaların hepatit/HİV serolojileri

Seroloji	Pozitif (Adet/%)	Negatif (adet/%)	Bilinmeyen (adet/%)	Toplam (adet)
Hepatit-B	1/0.9	84/79.3	21/19.8	106
Hepatit-C	0/0	84/79.2	22/20.8	106
HIV	0/0	84/79.2	22/20.8	106

Hastaların 1 (%0.9) tanesinde hepatit-B pozitif, 84 (%79.2) tanesinde hepatit-B negatif, 21 (%19.8) tanesinin hepatit-B serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

Hepatit-C pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde hepatit-C negatif, 22 (%20.8) tanesinin hepatit-C serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

HİV pozitif olan hiç hasta yoktu. Hastaların 84 (%79.2) tanesinde HİV negatif, 22 (%20.8) tanesinin HİV serolojisine hastane sisteminden ulaşılamadı.

22 (%2.9) seansta kaskad yapıldığı, 737 (%97.1) seansta kaskad yapılmadığı görüldü. Yine 18 (%2.4) seansta filtrasyon yapılırken 741 (%97.6) seansta filtrasyon yapılmadığı görüldü.

Tablo 10. Plazmafera Cihazlarına göre, replasman sıvısı, hesaplanan plazma hacmi, değişen plazma hacmi ve işlem süreleri

	Optia	Comtec	Astec	Toplam Adet/%
Seans Sayısı/yüzde(%)	257/33.3	448/58.0	67/8.7	772/100
TDP	64	117	24	208/26.9
Albümin	193	329	43	565/73.1
Hesaplanan plazma hacmi (ml)	2983	2897	1764	
Değişen plazma hacmi (ml)	3230	2710	2974	
İşlem süresi (dk.)	126.4	92.6	107.0	

Seanslarda Astec, Comtec ve Optia marka cihazlar kullanıldı. 772 seanstan 64'ü TDP ve 193'ü albuminle olmak üzere toplam 257seansta optia marka cihazın kullanıldığı görüldü. Camtec marka cihazla 117 seans TDP ile ve 329 seans albuminle yapılmış olup toplamda 448 seansın yapıldığı görüldü. Astec marka cihaz için bu değerlere bakıldığında 24 seansta TDP ve 43 seansta albumin kullanılmış olup toplamda 67 seansta kullanıldığı görüldü.

Toplamda 772 seanstan 257 seansla %33.3'ü Optia marak cihazla, 448 seansla %58.0'i Comtec marka cihazla, 67 seansla %8.7'sinde ise Astec marka cihazla işlem yapılmıştı.

Hesaplanan plazma hacminin Optia marka cihaz için 2983 ml, Comtec marka cihaz için 2897 ml ve Astec marka cihaz için 1764 ml olduğu görüldü, yine değişen plazma hacimleri değerlendirildiğinde Optia marka cihaz için 3230 ml, Comtec marka cihaz için 2710 ml ve Astec marka cihaz için 2974 ml olduğu görüldü.

Cihazlara göre işlem süreleri değerlendirildiğinde Optia marka cihazda 126.4dakika, Comtec marka cihazda 92.6 dakika, Astec marka cihazda 107.0 dakika olduğu görüldü.

Tablo 11. Tanılara göre replasman sıvısı olarak TDP ve Albumin kullanılan seans sayıları

Tanı	Replasman Sıvısı	
	TDP	Albumin
Myastenia gravis	100	215
Polinöropati	8	58
Nöromyelitis optika	21	44
Stiff Person Sendromu	35	23
Gullain Barre Sendromu	8	39
Paraneoplazi	0	14
Multipl Skleroz	15	133
Miller Fisher	0	7
Transvers Miyelit	17	16
İsaac Sendromu	0	5
Optik Nörit	4	3
Limbik ensefalit	0	8
TOPLAM	208	565

Toplamda 208 (%26.9) seansta TDP kullanılırken 565 (%73.1) seansta albumin kullanıldığı görüldü. Hastaların tanılarına göre kullanılan replasman sıvıları tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalıklara göre ortalama seans sayıları, hasta sayıları ve klinik yanıt oranları

Tanı	Ortalama seans (adet)	Epizot Sayısı Adet/(%)	Yanıtsız Adet/(%)	Kısmi yanıt Adet/(%)	Yanıtlı Adet/(%)
Myastenia gravis	4.86	49/42.6	3/2.6	18/15.7	28/42.6
Polinöropati	3.70	10/8.7	1/0.9	3/2.6	6/5.2
Nöromyelitis optika	4.20	9/7.8	0/0.0	5/4.3	4/3.5
Stiff Person Sendromu	4.50	8/7.0	0/0.0	1/0.9	7/6.1
Gullain Barre Sendromu	3.91	7/6.1	0/0.0	5/4.3	2/1.7
paraneoplazi	4.64	2/1.7	1/0.9	0/0.0	1/0.9
Multipl Skleroz	4.16	21/18.3	2/1.7	5/4.3	14/12.2
Miller Fisher	4.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Transvers Miyelit	4.30	5/4.3	1/0.9	3/2.6	1/0.9
İsaac Sendromu	3.00	1/0.9	0/0.0	0/0.0	1/0.9
Optik Nörit	4.00	1/0.9	1/0.9	0/0.0	0/0.0
Limbik Ensefalit	4.50	1/0.9	0/0.0	1/0.9	0/0.0
TOPLAM		115/100	9/7.8	41/35.7	65/56.5

Myastenia gravis hastalığı tanısı nedeniyle plazmaferez uygunan hasta sayısı 49 (%42.6)’du. Bunların ortalama seans sayıları 4.86 idi. Bu 49 hastanın 3 (%6.1) tenesi yanıtsız 18 (%36.7) tanesi kısmi yanıt ve 28 (%57.1) tanesi ise yanıtliydi.

Polinöropati tanısı ile plazmaferez uygulanan hasta sayısı 10 (%8.7) idi. Ortalama seans sayısı 3.70 idi. 10 hastanın 1tanesi yanıtsız (%10) , 3tanesi kısmi yanıt ve 6tanesi ise yanıtliydi (%60).

NMO tanısı ile plazmaferez uygulanmış olan 9 (%7.8) hasta vardı ve bunların ortalama seans sayıları 4.20 idi. 9 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%55.6) varken 4tanesi yanıtliydi (%44.4) ve hiç yanıtsız hasta yoktu.

Stiff Person Sendromu tanısı ile plazmaferez uygulanan 8 (%7.0) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.50 idi. 8 hastanın 1 tanesi kısmi yanıt (%12.5) ve 7 tanesi yanıtlı (%87.5) ve hiç yanıtı olmayan hasta yoktu.

Gullain Barre Sendromu ile takip edilen toplam 7 (6.1) hasta vardı. Ortalama seans sayısı 3.91 idi. 7 hastanın 5 tanesinde kısmi yanıt (%71.4), 2 tanesindeyse tam yanıt (%28.6) vardı ve yanıtı olmayan hasta yoktu.

Paraneoplazi nedeniyle plazmaferez uygulanan 2 (%1.7) hasta vardı, bunların ortalama seans sayısı 4.64 idi. Bunların 1 (%50) tanesi yanıtı olmazken 1 (%50) tanesi yanıtlıydı.

Multipl Skleroz tanısı ile plazmaferez uygulanmış 21 (18.3) hasta vardı. Ortalama seans sayıları 4.16 idi. 21 hastanın 2 tanesi yanıtı olmaz (%9.5), 5 tanesi kısmi yanıt (%23.8) ve 14 tanesi yanıtlıydı (%66.7).

Miller Fisher Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan hasta sayısı 1 taneydi. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak tam yanıtlıydı.

Transvers Myelit tanısıyla plazmaferez uygulanan 5 hasta vardı. Bunların ortalama seans sayısı 4.30 idi. 5 hastanın 1 tanesi yanıtı olmaz (%20), 3 tanesi kısmi yanıtlıydı (%60), 1 hasta ise yanıtlıydı (%20).

İsaac Sendromu nedeniyle plazmaferez uygulanan 1 hasta vardı, 3 seans plazmaferez uygulanan hasta klinik olarak yanıtlıydı.

Optik Nörit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı, ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak yanıtı olmazdı.

Limbik ensefalit tanısı ile 1 hasta plazmafereze alındı. Ortalama seans sayısı 4.00 idi. Klinik olarak kısmi yanıtlıydı.

Tablo 13. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtla göre dağılımları

KOMPLİKASYON	KLİNİK YANIT			
	Yanıtı olmaz (adet/%)	Yetersiz Yanıt (adet/%)	Yanıtlı (adet/%)	Toplam (adet/%)
Gelişmedi	42/5.7	274/37.4	417/56.9	733/96.2
Ateş	0/0	4/44.4	5/55.6	9/1.2
Hipotansiyon	1/14.3	0/0	6/85.7	7/0.9
Tetani	1/7.7	3/23.1	9/69.2	13/1.7
Toplam	44/5.8	281/36.9	437/57.3	762/100

733 (%96.2) seansta herhangi bir komplikasyon görülmedi. 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, 7 (%0.9) seansta hipotansiyon, 13 (%1.7) seansta ise hipokalsemik tetani semptomları görüldü. İşlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve klinik yanıtlara göre dağılımları tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 14. İşlem esnasında yapılan replasmanlar

Yapılan replasmanlar	Var (seans sayısı)	Yok (seans sayısı)	Oran (%)
Kalsiyum kullanımı	728	46	94.1
Antihistaminik kullanımı	716	58	92.5
Steroid kullanımı	2	772	0.3
Ek TDP replasmanı	3	771	0.4

775 seanstan 728 (%94.1)'inde kalsiyum replasmanı yapıldığı, 716 (%92.5)'sında atihistaminik kullanıldığı, 2 (%0.3)'sinde steroid verildiği ve 3 (%0.4)'ünde ek TDP replasmanı yapıldığı görüldü.

Tablo 15. Kullanılan replasman sıvılarına göre gelişen komplikasyonların dağılımı

İŞLEM SIRASINDA GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	TDP kullanılan seans sayısı	Albumin kullanılan seans sayısı	Toplam Seans sayısı (adet)	Yüzde (%)
Gelişmedi	205	556	733	96.1
Ateş	5	4	9	1.2
Hipotansiyon	2	26	28	3.6
Müdehale gerektiren hipotansiyon	0	7	7	0.9
Tetani	7	6	13	1.7
Anafilaksi	0	0	0	0.0
İşlem sırasında Ex.	0	0	0	0.0

Plazmaferez seansları sırasında 775 seanstan 733'ünde herhangi bir olay gelişmezken TDP kullanılan seansların 5'inde ve Albumin kullanılan seansların 4'ünde olmak üzere toplam 9 (%1.2) seansta ateş yüksekliği, TDP kullanılan seansların 2'inde ve albumin

kullanılan seansların 26'sında olmak üzere toplam 28 (%3.6) seansta hipotansiyon geliştiği, tamamı Albumin kullanılan seanslarda olmak üzere 28 seansın 7 (%0.9) tanesinde tıbbi müdahalede bulunulması gerektiği görüldü. TDP kullanılan seansların 7'sinde ve albumin kullanılan seansların 6'sında olmak üzere toplam 13 (%11.7) seansta hipokalsemik tetani görülürken anaflaksi hiç görülmedi ve işlem esnasında hiç Ex. gelişmedi.

Tablo 16. Hastaların son durumları

SON DURUM	Hasta sayısı (adet)	Yüzde (%)
Ex.	7	6.6
Sağ	99	93.4

775 seansın hiç birisinde işlem esnasında Ex. olan hasta olmadı. Son görüldükleri tarihteki durumlarına bakıldığında 7 (%6.6) hastanın Ex. olduğu ve 99 (%93.4) hastanın sağ olduğu görüldü.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ tıp fakültesi kan merkezi aferez biriminde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 105 hasta ile 115 epizot incelendi ve bu hastaların 95 tanesi Nöroloji Servis takibindeyken 11 tanesi Dahiliye Yoğun Bakımda takip ediliyordu. Hastaların yaş ortalaması 49.8 idi, TPD uygulanan en genç hasta 16 yaşındayken en yaşlı hasta 82 yaşındaydı.

Hastaların hemen hemen tamamında damar erişimi için santral venöz yolun kullanıldığı görüldü, 775 seansın sadece bir tanesinde KBY nedeniyle rutin hemodiyaliz programında olan bir hastada fistül kullanıldı. Geri kalan 774 seansta santral venöz kateter ile işlem uygulandı. Bunların sadece 22 (%2.8) gibi çok az bir kısmında kalıcı kateter kullanılırken, 752 (%97,1) seans gibi çok büyük bölümünde geçici kateter kullanıldı. Kalıcı kateter ve fistül kullanımının bu kadar az olmasının ve geçici kateterin bu kadar yoğun kullanılmasının sebebi muhtemelen nörolojik hastalıklarla takip edilen hastaların KBY gibi komorbid hastalıklarının olmaması veya az olmasına ve TPD'nin kullanım süresinin ve seans sayısının çok uzun olmamasına bağlı olabilir. Nitekim çalışmamızda ortalama epizod sayısının hastalıklara göre değişmekle birlikte 1.0-1.4 arasındaydı. Yine ortalama seans sayısı hastalıklara göre değişmekle birlikte 4-5 arasındaydı.

Kateter giriş yerleri değerlendirildiğinde 526 (%67,9) seansta femoralkateterin kullanılırken, 36 (%4.6) seansta subklaviankateter kullanılmış ve 14 (%1.8) seans gibi çok az bir kısmında ise jugulerkateter kullanıldığı görüldü. Seansların yaklaşık ¼'i olan 199 (%25.7) seansta ise kateter giriş yeri bilgisine ulaşılamadı. Görüldüğü gibi hastaların çok büyük bölümünde kateter giriş yeri olarak femoralven kullanılmış. Kateter takılmasının daha kolay olması ve subklavian ve jugulerkateter takılması esnasında gelişebilecek olan pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için klinisyenler femoralkateter tercih ediliyor olabilir.

Hastaların kan gurupları, 1993 yılında yapılan Türkiye genelinde yapılan bir çalışmada bulunan kan gurupları oranlarıyla karşılaştırıldığında birbirleriyle benzer olduğu görüldü (Tablo 8).

Hastaların hepatit ve HIV serolojileri incelendiğinde sadece bir hasta HBV pozitifken HCV ve HIV pozitif hiç hasta yoktu (tablo 10). Hepatit-B sıklığı %0,9 ile literatür ile

uyumluydu[124]. HBV için 21 hasta, HCV ve HIV için 22 hastanın hepaiti/HIV serolojisine hastane sisteminden ulaşamadı (tablo 9). Bunun sebebi hastanemize başvuran hastaların çevre illerden ve çevre hastanelerden gelmeleri ve serolojik tetkiklerinin dış merkezlerde yapılmış olması olabilir.

Replasman sıvısı olarak albumin ve TDP kullanılmaktadır, bizim çalışmamızda seansların %73.1 (565 seans) gibi büyük bir oranı albumin ile yapılırken %26.9 (208 seans)'u ise TDP ile yapılmıştır.

Plazmaferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda veriler cihazlara göre de değerlendirildi. Çalışmada Comtec marka cihaz ile yapılan işlemlerin 92.6 dk. ile işlem süresi diğer cihazlara (Optia için 126.4 dakika, Astec için 107.0 dakika) göre kısa olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılık diğer cihazlarda hasta verilerinin girildikten sonra işlem süresinin yine cihaz tarafından hesaplanıyor olması veya Comtek marka cihazlarda işlem hızının sağlık personeli tarafından giriliyor olması sebep olabilir.

Plazmaferez cihazları ile hesaplanan plazma hacimleri ve değişen plazma hacimleri benzer saptandı (tablo 10).

Literatür ile uyumlu olarak en fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık Miyastenia Gravis olmuştur. Toplamda 105 hastanın 49'u, yani %42.6' Myastenia Gravis tanısı ile işleme alınmıştı. 49 hastanın 28 (%57.1)'i tam yanıtlıydı. Klinik yanıt %57.1 ile literatür ile uyumluydu.

Tüm hastalıklar değerlendirildiğinde 115 epizotun 65 tanesi klinik olarak yanıtlıydı(%56.5). Bunlara kısmi yanıtlı hastalarda dahil edildiğinde yanıt oranı %92.2 idi.

GBS tanılı toplam 7 hasta vardı, bu hastalar içinde klinik yanıtsız hiç hasta yoktu ama tam yanıt olan 2 hasta ile %28.6 idi. GBS'nun klinik varyantı olan Miller Fisher sendromlu sadece 1 hasta vardı ve tam klinik yanıtlıydı.

MS için klinik yanıt 21 hastadan 14'ünde tam yanıt ile %66.7 idi ve literatür ile uyumluydu.

NMO tanısıyla TPD uygulanan 9 hastadan 4'ünde tam yanıt vardı. Klinik yanıt %44.4 ile literatür ile uyumluydu.

Polinöropati tanısıyla TPD uygulanan 10 hastanın 6'sında tam yanıt vardı. Litaratürde klinik yanıt oranı %80'lerde olmasına rağmen bizim çalışmamızda klinik yanıt oranı %60 ile litaratüre göre daha düşük bulundu ama Polinöropati tanısı ile TPD uygulanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç tartışmaya açıktır.

Paraneoplazi ile TPD uygulanan 2 hastanın biri yanıtızsız biri tam yanıtlıydı.

SPS tanısı ile 8 hastaya TPD uygulandı, bunların 7 tanesinde tam yanıtla %87.5'luk klinik yanıt oranı vardı ve litaratür ile uyumluydu..

Hastalıklara göre değişmekle birlikte ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı ve litaratür ile uyumluydu.

762 seanstan sadece 29 seansında komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon oranı %3.8 ile litaratür ile uyumluydu. Ateş yüksekliği %1.2, hipotansiyon %0.9 ve hipokalsemiye bağlı semptomlar %1.7 oranında görüldü. Replasman sıvılarına göre değerlendirildiğinde TDP kullanılan seanslarda hipotansiyon gelişiminin çok sınırlı olduğu görüldü. Hipotansiyon gelişen 28 seansın 26'sında replasman sıvısı olarak albumin kullanılmıştı. Yine tıbbi müdahale gerektiren hipotansiyon olgularının sadece albumin kullanılan seanslarda olması da bize özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP nin kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Hipokalsemik semptomlar ve ateş yüksekliği açısından kullanılan replasman sıvıları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Litaratürde premedikasyon olarak kalsiyum, antihistaminik veya steroid kullanımını işlem esnasında gereklilik halinde yapılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda antihistaminik kullanımı (%92.5) ve kalsiyum kullanımı (%94.1) çok yüksek orandaydı. Yüksek oranda premedikasyon kullanılması komplikasyon oranlarının düşük olmasında sebep olmuş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 01/01/2010-31/12/2014 tarihleri arasında DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi Aferez Birimi'nde TPD uygulanmış nöroloji hastalarının verileri incelendi. Toplam 115 epizotta 105 hasta'ya plazmaferez uygulandı. Bunların 95'i Nöroloji Servisinde ve 11 tanesi ise DYBÜ'nde takip edilen hastalardı. Tanılara göre değişmekle birlikte ortalama epizot sayısı 1-1.4 arasında ve ortalama seans sayısı 4-5 arasındaydı.

Sadece 1 hastanın fistülden işleme alındığı ve diğer hastalarda %67.9 ile büyük oranda geçici femoral katater kullanıldığı görüldü.

Plazmaferez cihazları değerlendirildiğinde,Comtek marka cihazın kullanıldığı seanslarda işlem sürelerinin diğer cihazlara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (92.6 dk.; $p>0.001$). Bu açıdan bakıldığında Comtek marka cihazlar daha maliyet-etkin olabilir.

Myastenia Gravis tanısı ile TPD uygulanan 49/115 epizot vardı ve %42.6'lık oran ile en sık nörolojik hastalıktı. İkinci sıklıktaki hastalık 21/115 epizot ile MS idi. Bunu 10/115 epizot ile polinöropati, 9/115 epizot ile NMO, 8/115 epizot ile SPS ve 7/115 epizot ile GBS'u takip ediyordu.

Tüm nörolojik hastalıklarda tam yanıt oranı %56.5 idi. %35.7 kısmi yanıt ve sadece %7.8 oranında yanıtız hasta vardı ve literatür ile uyumluydu. En yüksek tam yanıt oranı %87.5 ile SPS'daydı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde en belirgin olan, replasman sıvısı olarak albumin kullanılan seanslarda hipotansiyonun TDP kullanılan seanslara göre belirgin fazla olmasıydı. Bu sonuç özellikle hemodinamisi iyi olmayan hastaların TDP ile işleme alınmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

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

8. KAYNAKLAR

- [1] T. Agishi, "Effects of the external qigong on symptoms of arteriosclerotic obstruction in the lower extremities evaluated by modern medical technology," *Artif. Organs*, vol. 22, no. 8, pp. 707–710, 1998.
- [2] C. M. Baker, "Quality assurance procedure on a Huestis Styro-former--stay on the cutting edge.," *Med. Dosim.*, vol. 21, no. 4, pp. 251–254, 1996.
- [3] L. van der Maaten, "Barnes-Hut-SNE," *arXiv Prepr. arXiv1301.3342*, pp. 1–11, 2013.
- [4] O. S. Kumru, J. Liu, J. A. Ji, W. Cheng, Y. J. Wang, T. Wang, S. B. Joshi, C. R. Middaugh, and D. B. Volkin, "Compatibility, physical stability, and characterization of an IgG4 monoclonal antibody after dilution into different intravenous administration bags," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 10, pp. 3636–3650, 2012.
- [5] A. İçduygu, "The Irregular Migration Corridor between the EU and Turkey : Is it Possible to Block it with a Readmission Agreement ? by Ahmet İçduygu," *EU-US Immigr. Syst. Robert Schuman Cent. Adv. Stud. San Domen. di Fiesole Eur. Univ. Inst.*, vol. 14, 2011.
- [6] H. O. Özavcı, "The philosophy of westernisation: Ahmet Ağaoğlu on civilisation and culture," *Eur. Rev. Hist. Rev. Eur. d'histoire*, vol. 20, no. 1, pp. 21–37, 2013.
- [7] J. H. Yeh and H. C. Chiu, "Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis," *J. Clin. Apher.*, vol. 16, no. 3, pp. 139–142, 2001.
- [8] J. B. Orlin and E. M. Berkman, "Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents.," *Blood*, vol. 56, no. 6, pp. 1055–1059, 1980.
- [9] R. Weinstein, "Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange," *J. Clin. Apher.*, vol. 23, no. 6, pp. 196–201, 2008.
- [10] P. Albers and H. Hofer, "On the Weinstein conjecture in higher dimensions," *Comment. Math. Helv.*, vol. 84, no. 2, pp. 429–436, 2009.
- [11] J. T. Guptill, D. Oakley, M. Kuchibhatla, A. C. Guidon, L. D. Hobson-Webb, J. M. Massey, D. B. Sanders, and V. C. Juel, "A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 47, no. 2, pp. 170–176, 2013.
- [12] J. S. Hayes, R. A. Balogun, J. Chang, and E. M. Abdel-Rahman, "Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center," *Semin. Dial.*, vol. 25, no. 2, pp. 159–164, 2012.

- [13] A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Furnham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157–168, 2007.
- [14] A. Chirnside, S. J. Urbaniak, C. V Prowse, and A. J. Keller, "Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III.," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 4, pp. 627–634, 1981.
- [15] A. A. Yilmaz, O. S. Can, M. Oral, N. Unal, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and M. Tulunay, "Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 161–166, 2011.
- [16] C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yücemem, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1. 2007, pp. 103–107.
- [17] J. W. Chopek and P. F. Gardiner, "Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 131, no. 10, pp. 650–659, 2010.
- [18] A. Bordes, Ş. Ertekin, J. Weston, and L. Bottou, "Fast Kernel Classifiers with Online and Active Learning," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 6, pp. 1579–1619, 2005.
- [19] P. McMaster and F. Shann, "The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis.," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 2–7, 2003.
- [20] A. Danek, J. P. Rubio, L. Rampoldi, M. Ho, C. Dobson-Stone, F. Tison, W. A. Symmans, M. Oechsner, W. Kalckreuth, J. M. Watt, A. J. Corbett, H. H. M. Hamdalla, A. G. Marshall, I. Sutton, M. T. Dotti, A. Malandrini, R. H. Walker, G. Daniels, and A. P. Monaco, "McLeod neuroacanthocytosis: Genotype and phenotype," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 755–764, 2001.
- [21] A. K. Asbury and D. R. Cornblath, "Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome.," *Ann. Neurol.*, vol. 27 Suppl, pp. S21–S24, 1990.
- [22] J. Menkes and R. Sankar, "Paroxysmal disorders," *Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurol. 6th ed. ...*, pp. 857–942, 2000.
- [23] A. Chiò, D. Cocito, M. Leone, M. T. Giordana, G. Mora, and R. Mutani, "Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey.," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1146–1150, 2003.
- [24] J. C. Raphaël, S. Chevret, R. A. C. Hughes, and D. Annane, "Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798, 2012.
- [25] M. Alter, "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome," in *Annals of Neurology*, 1990, vol. 27, no. SUPPL.

- [26] N. Yuki, W. C. Ang, M. Koga, B. C. Jacobs, P. A. Van Doorn, K. Hirata, and F. G. A. Van Der Meché, "Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside," *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 314–321, 2000.
- [27] M. M. Ryan, "Guillain-Barre syndrome in childhood," *J Paediatr Child Heal.*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–241, 2005.
- [28] T. M. Burns, "Guillain-Barr?? syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 28, no. 2. pp. 152–167, 2008.
- [29] T. E. Feasby, A. F. Hahn, W. F. Brown, C. F. Bolton, J. J. Gilbert, and W. J. Koopman, "Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: Evidence of two different mechanisms?," *J. Neurol. Sci.*, vol. 116, no. 2, pp. 185–192, 1993.
- [30] K. F. Swaiman and V. L. Machen, "The effect of iron on mammalian cortical neurons in culture.," *Neurochem. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. 1261–1268, 1985.
- [31] D. Y. Bradshaw and H. R. Jones Jr., "Guillain-Barre syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 4, pp. 500–506, 1992.
- [32] A. H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, "Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp. 881–887, 1990.
- [33] P. H. Gordon and A. J. Wilbourn, "Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome.," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913–917, 2001.
- [34] R. A. Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Cornblath, A. F. Hahn, J. M. Meythaler, R. G. Miller, J. T. Sladky, J. C. Stevens, and N. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of, "Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 736–740, 2003.
- [35] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94–97.
- [36] Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993;9:16–20.
- [37] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barr_e syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barr_e syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753–761.
- [38] The Guillain-Barr_e syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barr_e syndrome. *Neurology* 1985;35:1096–1104.

- [39] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasmaexchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298–306.
- [40] R. J. Greenwood, J. Newsom-Davis, and R. A. C. Hughes, “Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy,” *Lancet*, vol. 1, no. 8382, pp. 877–879, 1984.
- [41] S. Vucic, M. C. Kiernan, and D. R. Cornblath, “Guillain-Barre syndrome: an update,” *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733–741, 2009.
- [42] R. A. C. Hughes and D. R. Cornblath, “Guillain-Barré syndrome,” in *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9497, pp. 1653–1666.
- [43] G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, “Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis,” 1988.
- [44] R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, “Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
- [45] L. M. McDanel, J. D. Fields, D. N. Bourdette, and A. Bhardwaj, “Immunomodulatory therapies in neurologic critical care,” *Neurocritical Care*, vol. 12, no. 1, pp. 132–143, 2010.
- [46] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 8, pp. 1066–1071, 2006.
- [47] A. F. Hahn, C. F. Bolton, N. Pillay, C. Chalk, T. Benstead, V. Bril, K. Shumak, M. K. Vandervoort, and T. E. Feasby, “Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study,” *Brain*, vol. 119 (Pt 4), pp. 1055–1066, 1996.
- [48] P. J. Dyck, J. Daube, P. O’Brien, A. Pineda, P. A. Low, A. J. Windebank, and C. Swanson, “Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” 1986.
- [49] M. M. Mehndiratta, R. A. C. Hughes, and P. Agarwal, “Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD003906, 2004.
- [50] P. J. Dyck, W. J. Litchy, K. M. Kratz, G. A. Suarez, P. A. Low, A. A. Pineda, A. J. Windebank, J. L. Karnes, and P. C. O’Brien, “A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,” *Ann. Neurol.*, vol. 36, no. 6, pp. 838–845, 1994.
- [51] B. Mahadeva, L. H. Phillips 2nd, and V. C. Juel, “Autoimmune disorders of neuromuscular transmission,” *Semin Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 212–227, 2008.

- [52] C. M. Isbister, P. J. Mackenzie, D. Anderson, N. K. Wade, and J. Oger, "Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia.," *Mult. Scler.*, vol. 9, no. 6, pp. 550–553, 2003.
- [53] J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2, pp. 233–265, 2006.
- [54] D. Grob, N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala, "Lifetime course of myasthenia gravis," *Muscle and Nerve*, vol. 37, no. 2, pp. 141–149, 2008.
- [55] Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. *MyastheniaGravis and Related Disorders*. Tototwa, NJ, HumanaPress, 2003. pp 115–128.
- [56] Sanders DB, Howard JF Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, JankovicJ, editors. *Neurology in Clinical Practice: The NeurologicalDisorders*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2004. pp2441–2461.
- [57] J. M. Lindstrom, M. E. Seybold, V. A. Lennon, S. Whittingham, and D. D. Duane, "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.," *Neurology*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1059, 1976.
- [58] A. Vincent and J. Newsom-Davis, "Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, no. 12, pp. 1246–1252, 1985.
- [59] M. Pasnoor, G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini, and O. H. Shin, "Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience," *Muscle and Nerve*, vol. 41, no. 3, pp. 370–374, 2010.
- [60] National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev* 1988;2:48–53.
- [61] P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang, "Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group.," 1997.
- [62] P. Gajdos, C. Tranchant, B. Clair, F. Bolgert, B. Eymard, T. Stojkovic, S. Attarian, and S. Chevret, "Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1689–1693, 2005.
- [63] G. I. Wolfe, R. J. Barohn, B. M. Foster, C. E. Jackson, J. T. Kissel, J. W. Day, C. A. Thornton, S. P. Nations, W. W. Bryan, A. A. Amato, M. L. Freimer, and G. J. Parry, "Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.," 2002.
- [64] L. Zinman, E. Ng, and V. Bril, "IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 11, pp. 837–841, 2007.

- [65] J. Rønager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.," 2001.
- [66] M. I. Leite, S. Jacob, S. Viegas, J. Cossins, L. Clover, B. P. Morgan, D. Beeson, N. Willcox, and A. Vincent, "IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis," *Brain*, vol. 131, no. 7, pp. 1940–1952, 2008.
- [67] A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange.*, vol. 2, no. 8000. 1976, pp. 1373–1376.
- [68] P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
- [69] A. Mandawat, H. J. Kaminski, G. Cutter, B. Katirji, and A. Alshekhlee, "Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 797–805, 2010.
- [70] E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
- [71] D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng, P. Nwe, and V. Bril, "Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis," *Neurology*, vol. 76, no. 23, pp. 2017–2023, 2011.
- [72] EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956;187:612–613.
- [73] Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 1957;163:1117–1124.
- [74] Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:367–384.
- [75] J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2, pp. 191–198, 2003.
- [76] J. Newsom-Davis and N. M. Murray, "Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.," *Neurology*, vol. 34, no. 4, pp. 480–485, 1984.
- [77] B. G. Weinshenker, P. C. O'Brien, T. M. Petterson, J. H. Noseworthy, C. F. Lucchinetti, D. W. Dodick, A. A. Pineda, L. N. Stevens, and M. Rodriguez, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.," 1999.
- [78] M. Keegan, F. König, R. McClelland, W. Brück, Y. Morales, A. Bitsch, H. Panitch, H. Lassmann, B. Weinshenker, M. Rodriguez, J. Parisi, and C. F. Lucchinetti, "Relation

- between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange,” *Lancet*, vol. 366, no. 9485, pp. 579–582, 2005.
- [79] M. Keegan, A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker, “Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 143–146, 2002.
 - [80] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, P. Waters, F. Zipp, R. Hohlfeld, A. Vincent, and B. Wildemann, “Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica,” *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 202–214, 2008.
 - [81] S. Watanabe, I. Nakashima, T. Misu, I. Miyazawa, Y. Shiga, K. Fujihara, and Y. Itoyama, *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.*, vol. 13, no. 1. 2007, pp. 128–132.
 - [82] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, and P. Cabre, “Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder,” *Mult. Scler.*, vol. 15, no. 4, pp. 487–492, 2009.
 - [83] S. Llufríu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentà, J. Río, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabia, A. Horga, F. Graus, X. Montalban, and A. Saiz, “Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months,” *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949–953, 2009.
 - [84] H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Stüve, and B. C. Kieseier, “Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders,” *Arch. Neurol.*, vol. 63, no. 7, pp. 930–935, 2006.
 - [85] K.-C. Wang, S.-J. Wang, C.-L. Lee, S.-Y. Chen, and C. P. Tsai, “The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–46, 2011.
 - [86] W. M. Carroll and K. Fujihara, “Neuromyelitis optica,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244–255, 2010.
 - [87] M. Habek, B. Barun, Z. Puretić, and V. V. Brinar, “Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 298–302, 2010.
 - [88] Zivković SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1422–1433.
 - [89] K. B. Yeung, P. K. Thomas, R. H. M. King, H. Waddy, R. G. Will, R. A. C. Hughes, N. A. Gregson, and S. Leibowitz, “The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia - Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings,” *J. Neurol.*, vol. 238, no. 7, pp. 383–391, 1991.

- [90] S. Gosselin, R. A. Kyle, and P. J. Dyck, "Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance.," *Ann. Neurol.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–61, 1991.
- [91] Z. Simmons, J. W. Albers, M. B. Bromberg, and E. L. Feldman, "Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy.," *Brain*, vol. 118 (Pt 2, pp. 359–368, 1995.
- [92] K. C. Gorson, G. Allam, and A. H. Ropper, "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy.," *Neurology*, vol. 48, no. 2, pp. 321–328, 1997.
- [93] P. J. Dyck, P. A. Low, A. J. Windebank, S. S. Jaradeh, S. Gosselin, P. Bourque, B. E. Smith, K. M. Kratz, J. L. Karnes, and B. A. Evans, "Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.," 1991.
- [94] Z. Simmons, M. B. Bromberg, E. L. Feldman, and M. Blaivas, "Polyneuropathy associated with IGA monoclonal gammopathy of undetermined significance," *Muscle and Nerve*, vol. 16, no. 1, pp. 77–83, 1993.
- [95] D. Sukajintanakarn, E. Mitrabhakdi, and K. Phanthumchinda, "Acquired neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): A case report with autonomic physiologic studies," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 89, no. 8, pp. 1308–1312, 2006.
- [96] R. D. G. Jamora, T. Umapathi, and L. C. S. Tan, "Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome," *Park. Relat. Disord.*, vol. 12, no. 1, pp. 61–63, 2006.
- [97] U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646–650, 2006.
- [98] H. L. Pan, J. C. Eisenach, and S. R. Chen, "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 288, no. 3, pp. 1026–1030, 1999.
- [99] T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629–636, 1989.
- [100] B. B. Murinson, M. Butler, K. Marfurt, S. Gleason, P. De Camilli, and M. Solimena, "Markedly elevated GAD antibodies in SPS: effects of age and illness duration.," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2146–2148, 2004.
- [101] F. Folli, M. Solimena, R. Cofield, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartledge, G. F. Bottazzo, and G. Piccolo, *Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer.*, vol. 328, no. 8. 1993, pp. 546–551.
- [102] P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofield, F. Folli, B. Lichte, G. Piccolo, H. M. Meinck, M. Austoni, G. Fassetta, and G. Bottazzo, "The synaptic vesicle-associated protein

- amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer.,” *J. Exp. Med.*, vol. 178, no. 6, pp. 2219–2223, 1993.
- [103] J. C. Antoine, L. Absi, J. Honnorat, J. M. Boulesteix, T. de Brouker, C. Vial, M. Butler, P. De Camilli, and D. Michel, *Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors.*, vol. 56, no. 2. 1999, pp. 172–177.
 - [104] S. Floyd, M. H. Butler, O. Cremona, C. David, Z. Freyberg, X. Zhang, M. Solimena, A. Tokunaga, H. Ishizu, K. Tsutsui, and P. De Camilli, “Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer.,” *Mol. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 29–39, 1998.
 - [105] K. Schmierer, J. M. Valdueza, A. Bender, P. DeCamilli, C. David, M. Solimena, and R. Zschenderlein, *Atypical stiff-person syndrome with spinal MRI findings, amphiphysin autoantibodies, and immunosuppression.*, vol. 51, no. 1. 1998, pp. 250–252.
 - [106] F. Cardoso, C. Eduardo, A. P. Silva, and C. C. Mota, “Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever.,” *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 5, pp. 701–703, 1997.
 - [107] F. Cardoso, A. P. Vargas, L. D. Oliveira, A. A. Guerra, and S. V. Amaral, “Persistent Sydenham’s chorea,” *Mov. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 805–807, 1999.
 - [108] S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. B. Schapiro, B. J. Casey, G. B. Mannheim, M. C. Lenane, and D. C. Rettew, “Sydenham’s chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance.,” *Pediatrics*, vol. 91, no. 4, pp. 706–713, 1993.
 - [109] M. A. Garvey, L. A. Snider, S. F. Leitman, R. Werden, and S. E. Swedo, “Treatment of Sydenham’s chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone.,” 2005.
 - [110] Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow H. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr* 1953;43:278–289.
 - [111] Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham’s chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child* 1955;89:580–590.
 - [112] Fletcher TF. Sydenham’s chorea treated with cortisone. *PaMed J* 1960;63:63–67.
 - [113] Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham’s chorea. *Indian J Med Res* 1980;72:696–701.
 - [114] A. P. De Queiroz Campos Araújo, P. A. B. Pádua, and H. S. Maia Filho, “Management of rheumatic chorea: An observational study,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231–233, 2002.
 - [115] L. N. Green, “Corticosteroids in the treatment of Sydenham’s chorea.,” *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53–54, 1978.

- [116] G. Husby, I. van de Rijn, J. B. Zabriskie, Z. H. Abdin, and R. C. Williams, "Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.," *J. Exp. Med.*, vol. 144, no. 4, pp. 1094–1110, 1976.
- [117] A. A. Kotby, N. El Badawy, S. El Sokkary, H. Moawad, and M. El Shawarby, "Antineuronal antibodies in rheumatic chorea.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 5, no. 6, pp. 836–839, 1998.
- [118] D. B. Clifford, A. De Luca, A. DeLuca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath, "Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 4, pp. 438–46, 2010.
- [119] R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
- [120] T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkil, N. Mueller-Lenke, E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, H. R. Jäger, and D. B. Clifford, "Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 9, pp. 924–933, 2006.
- [121] B. K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Miravalle, J. Schowinsky, J. Corboy, and T. Vollmer, "Update on PML and PML-IRIS Occurring in Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7, pp. 604–617, 2012.
- [122] B. O. Khatri, S. Man, G. Giovannoni, A. P. Koo, J. C. Lee, B. Tucky, F. Lynn, S. Jurgensen, J. Woodworth, S. Goelz, P. W. Duda, M. A. Panzara, R. M. Ransohoff, and R. J. Fox, "Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function," *Neurology*, vol. 72, no. 5, pp. 402–409, 2009.
- [123] Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:491–493.
- [124] C. W. Shepard, L. Finelli, and M. J. Alter, "Global epidemiology of hepatitis C virus infection.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, no. 9, pp. 558–567, 2005.
- [125] Jones HR. Childhood Guillain-Barr_e syndrome: clinical presentation,diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996;11:4-12.
- [126] Vall_ee L, Dulac O, Nuyts JP, Leclerc F, Vamecq J. Intravenousimmune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain-Barr_e syndrome in affected children. *Neuropediatrics*1993;24:235–236.