



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2010-2015 YILLARI ARASINDA TERAPÖTİK AFEREZ
ÜNİTESİNDE YAPILAN TÜM TERAPÖTİK AFEREZ
İŞLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE YANITLARI**

Dr. Berrin BALIK AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2010-2015 YILLARI ARASINDA TERAPÖTİK AFEREZ
ÜNİTESİNDE YAPILAN TÜM TERAPÖTİK AFEREZ
İŞLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE YANITLARI**

Dr. Berrin BALIK AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ

DİYARBAKIR-2016

TEŞEKKÜR

DÜTF Dahiliye ihtisasına başladığım ilk günlerden itibaren bana güvenen ve desteğini esirgemeyen ve tez yazımı sırasında destek, fikir ve yardımlarından ötürü tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr.Orhan Ayyıldız'a teşekkür ederim.

İhtisasım süresince beraber çalıştığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim saygı değer hocalarım Prof.Dr.Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere; anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Emin Yılmaz'a, Prof. Dr.Kendal YALÇIN'a, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU'ya, Prof. Dr. Muhsin KAYA'ya, Prof. Dr.Ali Kemal KADİROĞLU'na, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN'a, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER'e, Doç. Dr. Ebubekir ŞENATEŞ'e, Doç. Dr.Zülfikar YILMAZ'a, Doç. Dr. M.Sinan DAL'a, Yrd. Doç.Dr. Zuhat URAKCI'ya, Yrd. Doç. Dr.Yaşar YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr Faruk KILINÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Karakuş'a, Uz. Dr. Zafer PEKKOLAY'a, Uz. Dr. Nazım EKİN'e, Uz. Dr. Zeynep ORUÇ'a, Uz. Dr. Elif Tuba Tuncel'e, Uz. Dr. Hüseyin Kaçmaz'a, Uz. Dr. Ali Veysel Kara'ya teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olup bana güven veren biricik anneme , babama, kardeşlerime, asistanlık günlerimde benden desteğini hiç esirgememiş olan,bana sabırla katlanan ve bana hep inanan eşime, aramıza yeni katılan ve hepimizin umudu olan oğlum Ahmet Burak' a teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Aferez ve terapötik aferez son yıllarda tıbbın pek çok disiplininde pek çok farklı hastalıklarda tedavi ve destek tedavisi amaçlı kullanılmaktadır. Ülkemizde de son 10 yılda ciddi ilerlemeler kaydedilen aferez ve terapötik aferez işlemleriyle ilgili üniversite hastanemizde 25 yılı aşkın süredir bu işlemler yapılmaktadır. Çalışmamızda terapötik aferez ile ilgili hastanemizin sonuçlarını ve ilaveten Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) hastalarının klinik, laboratuvar ve tedavi yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: 2010-2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aferez Ünitesi'nde terapötik plazma değişimi veya terapötik sitaferez endikasyonu alan 303 hastada ve 2289 seans işlemi incelendi. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı, işlem tarihleri, takip edildiği klinik, damar erişim yolu, aferez uygulama sıklığı ve toplam uygulama sayısı, tedavi yanıtları, işlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve TTP hastaları klinik özellikleri ve relaps açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: En fazla hasta 190 (%62,7) hasta ile hematoloji servisinde takip edilmekteydi. Plazmaferez uygulanan 110 hastanın 22 (% 20) si olmak üzere en yüksek oranda TTP'li hastalar, terapötik sitaferez uygulanan 85 hastanın 59 (%69) unu akut lösemiler oluşturmaktaydı.

Terapötik aferez uygulanan 303 hastadan 244 hasta tedavi yanıtı açısından değerlendirildi (59 hastaya periferik kök hücre toplama işlemi yapıldığından değerlendirme dışında tutuldu). 144 hasta yanıtı (%59), 17 hasta kısmi yanıtı (%6) olarak toplamda 161 hasta (%65) yanıtı idi. 57 hastada ise (%23) yanıt alınamadı.

TTP tanısı ile plazmaferez yapılan hastaları ayrıntılı olarak irdelediğimizde 22 hastanın 10 (%45,5)'u kadın, 12 (%54,5) si erkekti. Ortalama yaş $28,2 \pm 8,7$ (18-40) idi.

Sekonder TTP olan 2 (%9) hasta mevcuttu. Diğer 20 (%91) hasta idiopatik TTP olarak değerlendirildi.

TTP tanılı 17 (%77,2) hastada tedavi yanıtı alınırken, 4 (%18,2) hastada yanıt alınamadı, exitus gerçekleşti. 7 (%31,8) hastada hastalık relaps oldu. Çalışmamız

sonucunda, plazmaferez yapılan TTP hastalarının tedaviye yanıtları (% 77,2), ülkemizde yapılmış çalışmalarla ve literatüre (% 80) benzer idi. Mortalite oranı (%18,2) da literatürle uygun bulundu (% 10-15).

Sonuç: Terapötik aferez, merkezimizde birçok hastalığın tedavisinde yüksek etkinlik ve düşük yan etki oranı ile başarı ile kullanılmaktadır. Merkezimizin tedavi ve komplikasyon sonuçları yurt içi ve yurt dışı merkezler ile benzer bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Terapötik aferez, plazmaferez, sitaferez, komplikasyon, klinik yanıt, seans sayısı, TTP, steroid, rituximab, vinkristin, siklofosamid



SUMMARY

Purposes: Apheresis and therapeutic apheresis are used for treatment and supportive care in many different diseases, many disciplines in recent years. In our country there is significant progress in apheresis and therapeutic apheresis about the last 10 years, in our university hospital this process is done more than 25 years. In our study, we aimed to evaluate the diagnostic, clinic and therapeutic outcome of our patients who were treated for different diseases with therapeutic apheresis and Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) .

Materials –Methode: 303 patients and 2289 sessions in the field of therapeutic plasma exchange or therapeutic cytapheresis indication at between 2010-2015 were examined at Apheresis Unit of Dicle University Faculty of Medicine. Patients were evaluated retrospectively for gender, age, diagnosis, treatment history, clinic findings, vascular access route, frequency of apheresis procedure and total number of procedure, treatment response, complications developed during the procedure and particularly TTP patients for clinical features and relapse.

Result: The most common indication for apheresis with 190 patients (62.7 %) in the hematology service .

Plasmapheresis applied to 110 patients for the highest percentage of patients 22 (20%) with TTP, therapeutic cytapheresis applied to 85 patients, constituted of patients 59 (69%) with the acute leukaemias.

Two hundred forty four patients of 303 patients that therapeutic apheresis applied were evaluated for response to therapy. (59 patients made that peripheral blood stem cell collection process were excluded from the assessment) 144 of 303 patients showed complete response (59 %), 17 patients (6 %) showed partial response, 57 (23 %) were unresponsive.

Twenty-two patients consisting 12 men and 10 women diagnosed with TTP underwent plasmapheresis are reviewed in this study. The average age was $28,2 \pm 8,7$ years old (range 18-40) .

Twenty patients (91 %) were considered to be idiopathic TTP, where as 2 patients (9 %) were accepted as TTP with secondary causes.

As a result; 17 of 22 TTP patients showed response (77,2 %), 7 (31,8 %) had a relapse, 4 (18,2%) were unresponsive and died despite the treatment.

Conclusion: Therapeutic apheresis is successfully used in our center with high efficacy and low side-effect ratio in the treatment of many diseases. The results of treatment and complications of our center were similar to those of our country and universal literatures.

Key word: Therapeutic apheresis, Plasmapheresis, cytapheeresis, complication, clinical response, number of sessions, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Plasma Exchange, steroid, rituximab , vincristine, cyclophosphamide

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Terapötik Aferez	2
2.1.1. Aferez Tanımı ve Tarihçesi	2
2.1.2. Aferez Sınıflaması	3
2.1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri	4
2.1.4. Plazma Değişim Hacmi Hesaplanması	10
2.1.5. İşlem Süresi ve Sıklığı	11
2.1.6. Venöz Erişim	11
2.1.7. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler	11
2.1.8. Replasman Sıvıları	17
2.1.9. Komplikasyonlar	18
3. PLAZMAFEREZ UYGULANAN HASTALIKLAR	20
3.1. Aferez Uygulanan Hastalıklar	20
3.1.1. Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler	20
3.1.1.1. Hemolitik Üremik Sendrom	21
3.1.1.2. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİK)	22
3.1.1.3. Malignite	22
3.1.1.4. Gebelik	23
3.1.1.5. İlaçlar	23
3.1.1.6. Transplantasyon	23
3.1.1.7. Vaskülitler ve Lokalize Vasküler Anomaliler	23
3.1.1.8. Trombotik Trombositopenik Purpura	24

3.1.1.8.1. Epidemiyoloji	24
3.1.1.8.2. Etyopatogenez	25
3.1.1.9. Klinik Bulgular ve Tanı	26
3.1.1.10. Ayırıcı Tanı	31
3.1.1.11. Tedavi	32
3.1.1.11.1. Plazmaferez (terapotik plazma değişimi)	33
3.1.1.11.2. Steroidler	35
3.1.1.11.3. Splenektomi	36
3.1.1.11.4. Anti Trombosit Tedavi	36
3.1.1.11.5. Transfüzyon	36
3.1.1.11.6. Diğer Öneriler	36
3.1.1.12. Hastaların İzlenmesi	37
3.2. Renal Transplantasyon Hastalarında Aferez	37
3.2.1. Renal Transplantasyon Öncesi Aferez Uygulamaları	38
3.3. Anca Pozitif Vaskülitlerde Aferez	41
3.3.1. Wegener Granulomatozu (WG)	41
3.3.2. Mikroskopik Polianjitis (MPA)	43
3.3.3. Churg-strauss Sendromu	44
3.4. Nörolojik Hastalıklarda Aferez	45
3.4.1. Guillain-barre Sendromu (GBS)	45
3.4.2. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)	47
3.4.3. Myastenia Gravis (MG)	48
3.4.4. Lambert eaton sendromu (LES)	49
3.4.5. Multiple Skleroz (MS) ve Nöromyelitis Optika (NMO)	50
3.4.6. Paraproteinemik Polinöropati (PPN)	51
3.4.7. İsaac Sendromu	52
3.4.8. Stiff-person Sendromu	52
3.4.9. Sydenham Koresi	53
3.4.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati	53
3.4.11. Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)	54
3.4.12. Transvers Miyelit	54

4. GEREÇ VE YÖNTEM	56
5. BULGULAR	58
6. TARTIŞMA	79
7. SONUÇLAR	87
8. KAYNAKLAR	88



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. TPD’de tek kompartman modeli	10
Şekil 2. Oklahoma Blood Institute’ün TTP tedavisi için önerdikleri algoritması (Plazmaferez Tedavi Algoritması)	32
Şekil 3. Akut TTP’li hastalarda uygulanabilecek tedavi algoritması	34



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler	9
Tablo 2. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler	12
Tablo 3. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik	13
Tablo 4. Aferezde hastalık endikasyon kategorisi (AABB, ASFA)	15
Tablo 5. Aferez komplikasyonları	19
Tablo 6. TTP sınıflandırılması	27
Tablo 7. TTP’de klinik bulgular ve semptomlar	30
Tablo 8. İmmün olmayan tüketime bağlı trombositopeni nedenleri	30
Tablo 9. Mikroanjyopatik trombositopeni düşünülen hastada yapılması gereken tetkikler	31
Tablo 10. Hasta sayısı ve takip edildiği bölüm ilişkisi	59
Tablo 11. Hasta sayısı ve vasküler girişim yeri ilişkisi	60
Tablo 12. Hasta sayısı ve aferez endikasyonu ilişkisi	61
Tablo 13. Hasta sayısı ve komplikasyon ilişkisi	63
Tablo 14. Hasta sayısı ve uygulanan işlem ilişkisi	64
Tablo 15. Tanılara göre terapötik aferez seans sayısı ilişkisi	66
Tablo 16. Uygulanan işlem seans sayısı ilişkisi	68
Tablo 17. Tanılara göre ortalama seans sayısı	69
Tablo 18. TTP’li hastaların laboratuvar ve TPD parametreleri	71
Tablo 19. TTP’li hastalarda ateş ve hasta sayısı ilişkisi	71
Tablo 20. TTP’li hastalarda nörolojik değerlendirme ve hasta sayısı ilişkisi	72
Tablo 21. TTP’li hastalarda nörolojik anomali düzeyi hasta sayısı ilişkisi	72
Tablo 22. TTP’li hastalarda beşli pentat kliniği ve hasta sayısı ilişkisi	73
Tablo 23. TTP’li hastalarda klinik bulgular ve hasta sayısı ilişkisi	74
Tablo 24. TTP’li hastalarda başlangıç tedavide steroid kullanımı ve hasta sayısı ilişkisi	75
Tablo 25. TTP’li hastalarda uygulanan tedavi ve hasta sayısı ilişkisi	75
Tablo 26. TTP’li hastalarda uygulanan tedavi-tedavi yanıtı ilişkisi	76
Tablo 27. TTP’li hastalarda uygulanan tedavi-relaps ilişkisi	77
Tablo 28. TTP’li hastalarda komplikasyon hasta sayısı ilişkisi	77

KISALTMALAR

AABB	: Amerikan Kan Bankaları Birliği
AChR	: Asetilkolin Reseptörü
ADAMTS 13	: von Willebrand Factor Ayırma proteazı
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelit
AHR	: Akut Humoral Rejeksiyon
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
ANA	: Anti Nükleer Antikor
anti ds DNA	: Anti Çift Sarmal Deoksiribo Nükleer Antikor
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASFA	: Amerikan Aferez Derneği
AST	: Aspartat Amino Transferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CDC	: Hastalıkları Kontrol Merkezi
CO	: Karbonmonoksit
CRP	: C-Reaktif Protein
C-SS	: Churg Strauss Sendromu
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
ÇFPF	: Çift Filtrasyon Plazmaferez
D(-) HÜS	: Diyare Negatif Hemolitik Üremik Sendrom
D(+) HÜS	: Diyare Pozitif Hemolitik Üremik Sendrom
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EMG	: Elektromyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
G.D.Y.B.Ü	: Genel Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi
GBM	: Glomerüler Bazal Membran

GBS	: Guillain Barre Sendromu
G-CSF	: Granulosit Koloni Stimulan Faktör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GN	: Glomerulonefrit
GPIb/K	: Glikoprotein 1 b/K
GÜS	: Genito Üriner Sistem
GVHH	: Greft Versus Host Hatalığı
HD	: Hemodiyaliz
HELLP	: Hemoliz, Karaciğer Enzimlerinde Yükselme, Trombositopeni
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
INR	: Uluslararası Normalleştirme Oranı
ITP	: İmmun Trombositopenik Purpura
IVIG	: İntravenöz Immünglobulin
IVMP	: İntravenöz Metilprednisolon
İA	: İmmünadsorbsiyon
KHR	: Kronik Humoral Rejeksiyon
KIDP	: Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Myelositik Lösemi
LDH	: Laktik Dehidrojenaz
LES	: Lambert Eaton Sendromu
MAHA	: Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi
MBP	: Miyelin Bazik Protein
MFS	: Miller-Fisher Sendromu
MG	: Myastenia Gravis
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MPA	: Mikroskopik Polianjitis
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MuSK	: Kas Spesifik Trozin Kinaz
NMO	: Nöromyelitis Optika
P.K.H.T	: Periferik Kök Hücre Toplama
PML	: Progressif Multifokal Lökensefalopati
PPN	: Paraproteinemik Polinöropati
PRA	: Panel Reaktif Antikor
PTP	: Posttransfüzyon Purpura
PTZ	: Protrombin Zamanı
RES	: Retikulo Endotelyal Sistemi
RPGN	: Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit
SDP	: Solvent - Deterjan İşlemi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosiz
SPS	: Stiff Person Sendromu
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TGF beta	: Transforming Büyeme Faktörü –Beta
TMA	: Trombotik Mikroanjiopatiler
TPD	:Terapötik Plazma Değişimi
TTP	; Trombotik Trombositopenik Purpura
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
vWF	: von Willebrand Faktör
vWF- CP	: von Willebrand Faktör Ayırma Proteazı
WG	: Wegener Granülomatozis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aferez ve terapötik aferez son yıllarda tıbbın pek çok disiplinde pek çok farklı hastalıklarda tedavi ve destek tedavisi amaçlı kullanılmaktadır. Ülkemizde de son 10 yılda ciddi ilerlemeler kaydeden aferez ve terapötik aferez işlemleriyle ilgili üniversite hastanemiz hematoloji kliniği aferez ünitesinde 25 yılı aşkın süredir bu işlemler yapılmaktadır. Son 5 yılda özellikle Hematoloji dışı örneğin Nöroloji, Romatoloji, Nefroloji gibi alanlarda da kullanımını **yaygınlaşmıştır**. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize olup ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği ile seyreden, günümüzdeki standart tedavisi plazma değişimi olan bir hastalıktır.

Bu çalışmanın amacı 2010-2015 yılları arasında terapötik aferez endikasyonu alan hastaların demografik özellikleri, takip edildiği klinik, damar erişim yolu, aferez uygulama sıklığı ve toplam uygulama sayısı, tedavi yanıtları, işlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve TTP hastalarının laboratuvar, klinik özellikleri, tedavi yanıtı ve relaps açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin dünya literatürü ve ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Terapötik Aferez

2.1.1 Aferez Tanımı ve Tarihçesi

Aferez; anlam olarak Yunanca ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamına gelen bir kelimedir. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemidir. Kanın bileşenlerine ayrılması iki amaçla yapılır. Birincisi, sağlıklı kişilerin verici olarak kullanılması ile bileşenlerine ayırmadır. Verici sağlıklıdır ve hasta için istenilen ürün ayrılmaktadır. Kan merkezlerinde yapılan bir işlemdir. İkincisi ise, hastalara uygulanan tedavi amaçlı (terapötik) aferezdır. Hemaferesis, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılır ve ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır (Agishi,1985). Otomatik trombositaferez ilk olarak 1971'de Dr.Cohn ve ekibi tarafından yapılmıştır. İlk lökoferez uygulaması ise, 1972 yılında Mr. Judson tarafından gerçekleştirilmiştir. Plazmaferez; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir (Agishi,1985).

Terapötik aferez (TA) hastalarda kan bileşenlerinin ayrılması anlamına geldiğinden, ayrılan bileşenin cinsine göre, terapötik plazmaferez ve/veya terapötik sitaferez olarak da adlandırılmaktadır. Sitaferez; aferez'in bir tipi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre verilmesi işlemidir. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimidir. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in kullanması kabul edilebilir (Barnes, 1983). 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.

Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar(cell seperator) 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. Aferez cihazlarında en çok kullanılanı santrifugasyon tekniğidir . Bazı aferez cihazlarında ise, bu tekniklerin kombinasyonları kullanılmaktadır.

2.1.2. Aferez Sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir.

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, ekstrakorporal Fotoimmünoterapi)

B - Donör Aferezi (Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri

1- SİTOFEREZ

a) Lökoferez

- Periferik Kök Hücre Aferezi
- Granülositoferez
- Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositoferez

d) Fotoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

2.1.3. Aferez Cihazları Çalışma Yöntemleri

1-MANUEL YÖNTEM

- Tam kan
- Plazmaferez
- Granülositaferez

2-OTOMATİK YÖNTEMLER

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

Santrifüj Tekniği

Bu yöntem santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücrelerine plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifüj edildiğinde özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. Alınan kan, komponent ayırımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilmektedir.

Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile betimlenmektedir. Santrifüj yönteminde iki farklı teknik vardır: aralıklı akım tekniği (intermittan akım), devamlı akım tekniği.

Filtrasyon Tekniği

Filtrasyon ile yapılan aferezde kanın en küçük komponentleri (genellikle plazma) daha büyük komponentlerden (genellikle hücresel komponentler) ayırmak amacı ile içinde küçük delikler (porlar) bulduran yarı geçirgen bir membran

kullanılır. Filtrasyon santrifugasyon kombinasyonu ve adsorpsiyon tekniğide aferez işlemlerinde kullanılmaktadır.

Adsorpsiyon Tekniği

Daha çok immunoadsorpsiyon işlemleri için kullanılan bir uygulamadır. Biyoaktif membranlar kullanılarak istenilen elemanlar plazmadan ayrılabilir. Aferez için kullanılan cihazlarda işlemler cihazın özelliklerine göre devamlı ve aralıklı akım yöntemine göre yapılmaktadır. 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 componentlerine ayrılmaktadır. Aralıklı (intermittent) akım ile çalışan aferez cihazlarının özellikleri; kolay taşınabilirler, tek damar giriş / çıkış, fazla ekstrakorporal volüm ve uzun işlem süresidir. Devamlı akım santrifüj tekniği ile çalışan aferez cihazlarının özellikleri ise, taşınmalarının zor olması, çoğu zaman çift damar yolu gereksinimi (bir alış, bir dönüş), düşük ekstrakorporal volüm ve kısa işlem süresidir.

Terapötik Sitaferaz

Hastanın kanındaki hücresel elemanların alınıp, geri kalanının hastaya geri verilmesi işlemidir. Bunlar lökoferez, eritrositaferaz, trombositaferez, granülositaferaz ve lenfositaferezdür.

Lökoferez

Lökosit sayısının $>50.000-100.000/mm^3$ 'ün üstündeki değerler hiperlökositoz olarak tanımlanır. Aşırı yüksek lökosit sayısı ile birlikte klinik bulguların (dispne, hipoksi, taşikardi ve merkezi sinir sistemi bulguları gibi) varlığına ise lökostaz sendromu denir. Akut myeloblastik lösemi ve Akut lenfoblastik lösemi hastalarında periferik kanda lökosit sayısı $>100.000/mm^3$ üzerinde ise sitaferez uygulanır. Buna karşılık kronik lösemilerde blast olmadığı için lökostaz çok daha yüksek lökosit sayılarında gelişebilir. Tek bir lökoferez işlemi ile lökosit sayısında %20-60 azalma sağlanabilir. Lökoferez işlemi sonunda, eğer aynı anda sitoredüktif tedavi uygulanmaz ise ribaund gelişir.

Periferik Hematopoietik Kök Hücre Toplanması

Hematopoietik kök hücrelerin periferik kanda bulduklarının gösterilmesi ve kemoterapi ve/veya hematopoietik sitokinlerle periferik kök hücre mobilizasyonunun sağlanabilmesi kemik iliği nakli alanında önemli gelişmelere yol açmıştır. Periferideki CD34+ hücrelerin toplanmasıyla yapılan kemik iliği transplantasyonlarının erken “engraftment” sağlanması, hücresel immünitinin daha erken oluşması ve otolog uygulamalarda tümör hücresi içermesi olasılığının daha az olması gibi üstünlükleri vardır. Normalde periferik kanda % 0.03 – 0.05 oranında kök hücre bulunurken, bu oran hazırlayıcı rejimlerle 100 – 160 kat arttırılabilmektedir. Sekiz – on litre kan volümü işlenerek kemik iliği transplantasyonu için gerekli olan 2×10^6 /kg kök hücre toplanabilmektedir.

Eritrositaferez

Terapötik eritrosit değişiminde hasta olan eritrositler sağlıklı verici eritrositleri ile değiştirilir. Terapötik eritrosit değişimi orak hücreli aneminin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaşamsal risk yaratan vazo-oklüziv krizler sırasında, patolojik HbS konsantrasyonunu düşürüp HbA düzeyini arttırarak oraklaşma olayını sona erdirmek için “exchange” transfüzyon yapılır. Orak hücreli anemili hastalarda; akut göğüs sendromu, akut splenik sekestrasyon krizi, priapizm, intrahepatik staz, şiddetli ağrılı kriz ve gebelikte uygulanır. HbS % 50 seviyesinde tutulması klinik iyileşmeye yol açar. Aferez sonrası Htc, geçici hiperviskoziteden sakınmak için %37un üzerinde olmamalıdır. Bu olgularda hemorajik enfarkt gelişebildiğinden pıhtılaşma faktörlerinde azalmadan sakınmak için işlem, TDP ile desteklenmelidir. Hastalarda Htc düzeyini hızlı bir şekilde düşürmek gerektiğinde kullanılır. Eritrositaferez, parazit yükü yüksek ve serebral, renal, pulmoner komplikasyonları olan malaryalı hastalarda başarıyla uygulanmıştır.

Trombositoferez

Trombositoz, genel olarak trombosit sayısının $450.000/mm^3$ olduğu durumları tanımlar. Primer trombositoz, yaşamı tehdit eden hemostatik değişikliklere eşlik edebildiği için trombositoferez gibi tedavi yaklaşımları gerekebilir. Primer trombositoz sıklıkla esansiyel trombositoz ile ilişkilidir; ancak polistemi vera, KML

ve miyelofibrozu gibi diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da görülebilir. Esansiyel trombositoz ve polisitemia rubra vera'lı hastalarda trombosit sayısı $>1.000.000/\text{mm}^3$ ise ve aynı zamanda kanama varsa, özellikle yaşı hastalarda ve kardiyovasküler risk faktörleri varlığında işlem yapılır. Normal donörden aferez işleminde bir volüm kan işlenir, donör trombosit sayısında $\leq\%25$ azalmaya neden olur. Bir kan volümünden daha fazlasının işlenmesi ile trombositlerin $\%30-60$ 'i uzaklaştırılabilir. Bu işlem tedavi edici olmayıp; aynı zamanda sitoredüktif tedavi yapılmaz ise istenilen sonuca ulaşılmaz.

Granulositaferez

Yüksek doz kemoterapi ve kök huce nakli, hematolojik ve onkolojik hastalarda başarılı olarak uygulanmaktadır. Fakat hayati önem taşıyan ve mortalite-morbiditeye yol açacak en önemli faktör febril nötropenidir. Anti bakterial-viral-fungal tedaviye rağmen hala tedavide sorun oluşturmaktadır. Son yıllarda HLA uygun donör varlığında, vericiye G-CSF 30 milyon U/sc ve Dexametazon 8 mg ağızdan verildiğinde 12 saat sonra huce ayırım cihazı ile $>1 \times 10^{10}/\text{kg}$ granülosit elde edilmektedir. Bu donör kaynaklı granülositlerin hastaya verilmesi bazen hayat kurtarıcı olmaktadır.

Duşuk Dansiteli Lipoprotein-Aferez

Ağır durumdaki tip-II hiperkolesterolemili hastaların tedavisi için geliştirilen çeşitli LDL-aferez yöntemleri, LDL'yi plazmadan uzaklaştırmak için LDL'nin fizikokimyasal ve immunokimyasal özelliklerini kullanan, selektif ve etkin uygulamalardır. Seçimli olarak apo-B içeren lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında, çift filitasyon, anti-apo-B antikorları kullanımı ile immunoadsorpsiyon, asidik şartlarda heparin ile presipitasyon, ve dekstran sulfat kolonuna adsorpsiyon dahil çeşitli yaklaşımlar söz konusudur. Heparin ile indüklenen ekstrakorporeal LDL presipitasyonu, plazma kolesterolunun düşürülmesinde etkinliği kanıtlanmış bir işlemdir. Yöntem, duşuk pH'da apo-B içeren lipoproteinlerin heparin ile presipitasyonu, bunu izleyerek presipitatın uzaklaştırılması ve pH'ın ayarlanarak hastaya geri infüzyonu temeline dayanmaktadır.

Kaskad Filtrasyonu

Ekstrakorporeal dolaşım ile gerçekleştiren terapötik plazma işlemidir (5). Kaskad filtrasyonu (KF), semi-selektif bir anlayışla plazma içerisindeki patojenin mümkün olabildiği ölçüde uzaklaştırılması esasına dayanır. KF'nin seçiciliği üç faktör aracılığıyla belirlenir. İlki filtre por çapıyla temizlenecek molekülün büyüklüğünü belirler. Seçiciliği etkileyen diğer faktörler, plazmanın fraksiyona giriş ve çıkış hızıdır. KF'nin diğer yöntemlere göre çeşitli avantajları vardır. İşlem tamamen otologtur. Hastalığa neden olan patojen moleküller uzaklaştırılır ve gerekli olan proteinler hastaya geri verilir. Plazma değişimde olduğu gibi, sıvı yüklemesine bağlı komplikasyonlar ve farklı bir organizmadan elde edilen plazma infüzyonunun getireceği viral ve bakteriyel bulaş risklerini taşımamaktadır. Bu işlemde ayrıca hastaya dışarıdan albumin veya TDP verilmez.

İmmünadsorbsiyon

Plazmaferezde tüm plazma değiştiğinden; albümin, fibrinojen ve AT III gibi temel plazma komponentleri kaybolur. Ayrıca her işlemde sınırlı tedavi hacmi uygulanır. immünadsorbsiyon yönteminin sınırsız tedavi hacmi olması, temel plazma komponentlerinin kaybolmaması, replasman tedavi gerektirmemesi ve spesifik metod olması avantajları, pahalı olması dezavantajıdır.

İmmünadsorbsiyon endikasyonları

- 1- Refrakter idiopatik trombositopenik purpura
- 2- Koagülasyon faktör inhibitörlü hemofilili hastalar
- 3- Refrakter otoimmün hemolitik anemi
- 4- Kansere bağlı hemolitik üremik sendrom

Fotoferez

Ekstrakorporeal fotokemoterapi yöntemidir. Periferik kandaki lenfositler/ antijen tanıyan hücrelerinin, ekstrakorporeal olarak fotoaktif bir molekül varlığında ultraviyole A dalgası ile ışınlanması ve hücrelerin hastaya reinfüzyonundan oluşan bir aferez yöntemidir.

Lökoferezle periferik kandan ayrılan hedef moleküller hücrelerin psöralen ile muamele edilmesi, daha sonra UV-A ışını ile ışınlanması ile karakterize immunmodülatör ve hedefe yönelik bir tedavidir.

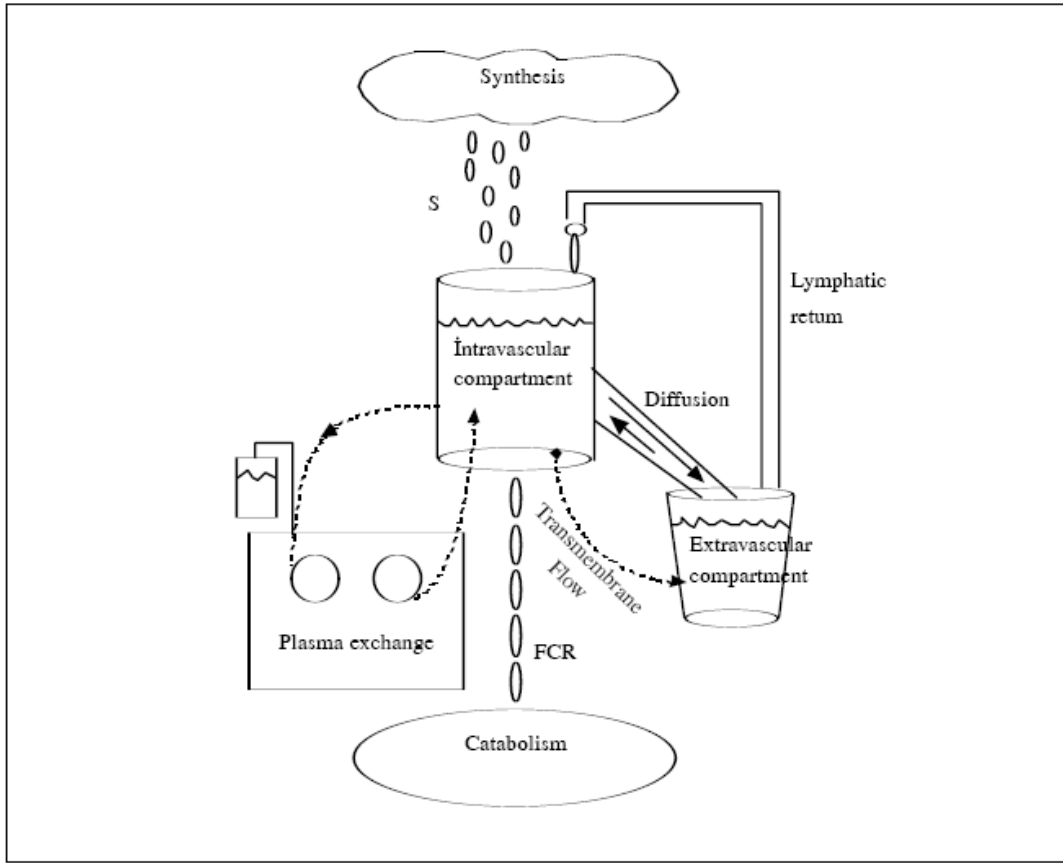
1982 yılından itibaren kutanöz T hücreli lenfoma ve allojeneik kalp nakli rejeksiyonunun önlenmesi için, diğer tedavi modalitelerine dirençli durumlarda uygulanmaktadır. Dendritik hücrelerin ve antijen tanıyan hücrelerin graft versus host hastalığının oluşmasında rol oynadığının ortaya konulmasından sonra steroide cevapsız GVHH'nda da uygulanmaktadır. Solid organ transplantasyonu ve graft versus host hastalığının hem önlenmesinde, hem de iyileştirilmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca faz II olarak allojeneik kök hücre nakli yapılmadan önce profilaktik fotoferez yapılmaktadır.

Terapötik Plazma Değişimi

TPD tipik olarak, monoklonal immunglobulinler (paraproteinler), otoantikolarlar, immunkompleksler, lipidler ve toksinler gibi bir hastalıkla ilişkili olan zararlı maddeleri içerebilen plazmayı uzaklaştırmada kullanılır (1,4). Plazma değişimi ile immünkomplekslerin plazmadan uzaklaştırılmasının, diğer tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı durumlarda ek tedavi olarak yararlı olduğu kabul edilmektedir.

Tablo 1. Terapötik Plazma Değişimi ile Plazmadan Uzaklaştırılan Maddeler

Patolojik Madde	Hastalık
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi, Amanita Phalloides Toksinleri
Otoantikolarlar	Myastenia Gravis, Anti – GBM antikor hastalığı, SLE, Sistemik vaskülitler, Faktör VIII inhibitörleri, Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
Lipoproteinler	Hiperkolesterolemiler
Dolaşan immün kompleksler	İmmün kompleks glomerülonefritleri, SLE, sistemik vaskülitler, akut greft Rejeksiyonları
İmmüoglobulinler	Hiperviskozite send, Waldenstrom's Makroglobulinemisi, Multipl Myelom



Şekil 1. TPD’de tek kompartman modeli (1)

2.1.4. Plazma Değişim Hacmi Hesaplanması

Kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boşluğu ve interstisyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir (2). Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

$$\text{Toplam kan hacmi} = [70 \text{ mİ}] \times [\text{Vücut ağırlığı (kg)}]$$

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır

(2,3). Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır.

(2,3). Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur (5), Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir (6).

2.1.5. İşlem Süresi ve Sıklığı

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

2.1.6. Venöz Erişim

Başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktör venöz erişimdir. Terapötik aferez işlemi başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması gerekmektedir (2,5). Bununla birlikte TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir (3).

2.1.7. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği açık olarak hesaplanmamıştır. Her hasta için bu karar, hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verileri takip edilerek verilir. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma volümü, doktorun vereceği karara bağlıdır ve hastadan hastaya değişmektedir (6,7,8,9).

Bir maddenin intravasküler kompartmandaki miktarı; o maddenin plazma konsantrasyonu ve plazma volümü yardımı ile bulunabilir. Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler biliniyorsa; "Plazma değişim miktarı: Plazma volümü x konsantrasyonu" formülü ile hesaplanabilir (9,10,11).

Tablo 2. Plazma Değişimi İşlemlerinde Hedef ve Süreler

Bileşen	Tedavi hacmi (ml / kg)	Tedavi aralığı (saat)	Sonlandırma kriteri
Otoantikörler	40 – 60	24 – 48	4 – 6 siklus
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	40 – 60	24 – 48	2-3 seans sonrası
Rebound			Immunosüpresif Tedavi

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartımanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdaki temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır.

Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazma faktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler. Ekstravasküler alanın büyüklüğü, ekstravasküler kompartımandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartımandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte, ayrıca plazma faktörlerinde kapiller membranından geçiş hızları bilinmemektedir (12, 13).

Tablo 3. Plazma Değişimi İşlemlerinde Teorik Etkinlik

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

Aferez işlemi yalnız intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır (14,7).

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

Hızları

Plazma değişimi, çözünebilen maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve a - 2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albümin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır (14,7).

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn.:Ig M, Fibrinojen, a-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. İnvasküler kompartmandan ekvasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük moleköl ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünabilen maddeler ekvasküler kompartmandan invasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler (15,10,8,9).

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, ulaşılacak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapötik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği değerlendirilebilir.

TPD işlemi başlamadan önce hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü TPD işlemi sırasında antikoagöl olarak kullanılan 'sitrata'ın atrioventriküler düğümüne yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir. 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 icinde terapötik plazma değişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Aferez endikasyonlarının Amerika kan bankaları birliğı (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika aferez demesine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur:

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV : Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Tablo 4. Aferezde Hastalık Endikasyon Kategorisi (AABB, ASFA)

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	<u>AABB</u>	<u>ASFA</u>
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnfl.Demyel.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 Aglütinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
3-)RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR		
Goodpasture Send.	I	I
Lupus Nefriti	II	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II/IV	IV
Hiperkolesterolemi	I	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	II	II
Akut Akciğer Yetmezliği	III	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III

ASFA'nın 2013 yılında yaptığı aferez uygulanan hastalık kategorileri sınıflamasında ise değişiklikler olmuştur (16). Buna göre;

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

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

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

Kategori IV, kontrollü çalışmalarla etkisiz bulunmuş. Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünölen, 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. 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 ortamdaki uzaklaştırılması
- 3- İmmunregülasyonun güçlendirilmesi
- 4- Retikuloendotelial sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi olarak sıralanabilir.

2.1.8. Replasman Sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla yerine konması gerekmektedir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır (4,17). Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır(18).

Albümin: Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır (18). Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır (19). 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 oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır (4,20).

Taze Donmuş Plazma: Ucuz ve idamesinin kolay olması en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anaflaktoid reaksiyon riski önemli

dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üşüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir (4,17). Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır (4,17). Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir (18).

2.1.9. Komplikasyonlar

Günümüzde yeni kuşak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir görülmektedir. 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. Fatal reaksiyon işlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm olarak sınıflandırılır (17). Ölüm TA'nın nadir görülen yan etkisidir ve %0,5 civarında görülür. Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının yarattığı toksisitedir. Sitrat, kalsiyum şelatörü olup kalsiyum iyonu konsantrasyonunu 0.2-0.3 mmol/l ye düşürerek pıhtılaşmayı önler. Bunu engelleyen kompensasyon mekanizaları; sitratın hücre dışısındayla dağılması ayrıca iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızlı metabolize olmasının yanısıra albumine bağlı olan kalsiyumun mobilizasyonu, PTH düzeyinde yükselme, kemikten Ca mobilizasyonu ve böbreklerden Ca emiliminde artıştır. Sitrata bağlı hipokalsemi perioral ve akral pareteziler, titrete, hafif sersemlik, kas seğirmeleri, bulantı-kusma, hipotansiyon olarak gözlemlenebilir. İleri aşamada karpopedal spazm, tetani, nöbet, EKG de QT aralığında uzama, miyokard fonksiyonlarında baskılanma ve aritmiler görülebilir. Sitrat reaksiyonuyla ilişkili faktörler hiperventilasyon, düşük albumin düzeyi, infüzyon hızı (sürekli aferezde aralıklı afereze göre daha sık), sitrat infüzyon

miktardır. Sitrat reaksiyonu tedavisinde oral ve IV Ca verilebilir ve ayrıca uygulamadan önce Ca glukonat verilebilir (18). Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir (18). Ciddi anaflaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0,03-0,05 olarak bildirilmektedir (4,17).

Tablo 5. Aferez Komplikasyonları (17)

- 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

3. PLAZMAFEREZ UYGULANAN HASTALIKLAR

3.1. Aferez Uygulanan Hastalıklar

3.1.1. Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler

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

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

Mikroanjiopatik hemolitik anemiler

Primer;

- Trombotik trombositopenik purpura
- Hemolitik üremik sendrom

Sekonder;

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

3.1.1.1. Hemolitik Üremik Sendrom

Gasser, Coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliğinden oluşan tabloyu hemolitik üremik sendrom (HÜS) olarak tanımladı. Altta yatan neden ve klinik seyire göre iki şekilde görülür. Sporadik HÜS sistemik TMA'nın bir formu olup, tetikleyen bir faktör olmadan böbrek yetmezliğiyle karakterizedir. Çocuklukta % 10 oranında görülen bu forma kanlı diyare eşlik etmediğinden D(-) HÜS de denmektedir. Diğer HÜS formu ise, epidemik, tipik veya çocukluk HÜS'ü olarak adlandırılmakta olup, verotoksin üreten E. Coli enfeksiyonu ile birlikte görülmektedir. Bazı D(+) HÜS vakaları sporadik ve erişkinlerde görülebilir. Sporadik olgular birden fazla aile üyesinde görülebilen otozomal dominant veya resesif geçiş gösterebilen faktör H mutasyonu ile birliktelik gösterebilir, tipik HÜS' te görülen ciddi karın ağrısı ve kanlı diyare görülmez. Retikülosit ve LDH artışı ve MAHA vardır. Ciddi trombositopeni TTP'de daha sık görülür. Böbrek tutulumu TTP'den daha ağır seyirli olup % 60 olguda diyaliz tedavisi gerektirir. Belirgin sporadik HÜS, yaşlı ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kötü prognozudur. Mortalite % 25-50 olup sağ kalan hastalarda kronik böbrek yetmezliği gelişir. Plazma değişimi tedavisine yanıt TTP'ye göre oldukça düşüktür. D(+) HÜS, en sık 5 yaşaltındaki çocuklarda olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Özellikle Verotoksin üreten E. Coli O157:H7 ile gelişen bu patolojide kaynak, koyun, keçi, at, köpek ve kuşlar olup bu kaynaklardan yeterince pişmemiş et, peynir veya bulaşın olduğu sebzelerin tüketilmesi ile insanlara bulaşmaktadır. Daha sıklıkla gastroenterit sonrası, daha az oranda idrar yolu veya cilt enfeksiyonlarından sonra gelişir. Toksine maruz kaldıktan 1- 9 gün sonra karın ağrısı, sulu diyare ile başlayıp, sonrasında kanlı diyareye dönüşür. Ateş yoktur veya hafiftir. Kolonoskopi, ödemli kolon mukozası, yer yer ülserasyon ve psödomembran görüntüsü gösterir. Kanlı diyareden 5-6 gün sonra oligüri ve renal yetmezlik gelişir. % 75 olguda eritrosit transfüzyonu gerekir.

Trombositopeni sık olup trombosit sayısı ortalama $30.000/mm^3$ 'dir. % 25 olguda huzursuzluk, uykuya meyil, nadiren konfüzyon, konvülziyon ve parezi şeklinde nörolojik bulgular eşlik edebilir.

Tedavide, başlangıçta çocukların % 60'ı diyaliz ihtiyacı duyarken hastalık çoğunlukla kendi kendini sınırlar. Uygun destek tedavisi ile mortalite % 5'e

düşmüştür. Böbrek yetmezliği genellikle 2-3 haftada düzelirken bazen bir kaç ayı bulabilir. Olguların % 50-60'ında tam düzelme görülür. Çocukluk D(+) HÜS'ünde plazma değişiminin bir faydası olmamaktadır. Erişkinlerde ise plazma değişimi klinik seyri düzeltmektedir. Heparin, ürokinaz, aspirin, dipiridamol kullanımının bir yararı gösterilememiştir. ASFA, D+ HÜS kategori IV olarak betimlemekte ve önermemektedir . D- HUS gurubunda kategori III endikasyon olarak betimlemiş ve TPD önerilmiştir.

3.1.1.2. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİK)

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

3.1.1.3. Malignite

Malignitesi olan hastaların % 5'inde MAHA vardır. Trombositopeni, sola kayma ile birlikte lökositoz, periferik yaymada normoblastlar görülebilir. Kanser hücrelerinin damara yayılması, sitokin salınımı ve damar sistemi içinde fibrin birikimi MAHA'ya yol açmaktadır. Özellikle müsün salgılayan tümörler (adenokarsinom) doku faktörü salınımı ve direk faktör X'u aktive ederek yaygın damar içi pıhtılaşmaya yol açabilir.

3.1.1.4. Gebelik

Preeklamsi, eklamsi, ablasyo plasenta gibi gebelik sorunlarında damar içi pıhtılaşma yoluyla MAHA gelişebilir. Özellikle HELLP sendromunda hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni eşlik etmektedir. Eritrositlerdeki parçalanmanın nedeni, eşlik eden malign hipertansiyon da olabilir. Öncelikli renal ve hepatik arteriyollerde fibrin birikimi MAHA'ya yol açmaktadır.

3.1.1.5. İlaçlar

Özellikle anti kanser ilaçlar içinde yer alan mitomisin C daha çok HÜS, daha az sıklıkla TTP'ye yol açabilir. İlacın kesilmesinden birkaç hafta ile ay sonra bile HÜS tablosu gelişebilir. Stafilokokal protein A kolonları ile immünadsorbsiyon tedavisinden hastalar fayda görebilir. Bleomisin, daunorubisin, sitozin arabinosid, cisplatin gibi ajanlar da TTP/HÜS gelişimine neden olabilmektedir. Tiklopidin, clopidogrel kullanımı sırasında da TTP gelişebilir.

3.1.1.6. Transplantasyon

Karaciğer ve böbrek nakli yapılan hastalarda MAHA, trombositopeni ve renal fonksiyon bozukluğu ile karakterize HÜS gelişebilir. Patogeneizde, doku reddine bağlı damar hasarı, immün kompleks oluşumu, siklosporin başta olmak üzere immünsupresif ilaçların kullanımı yer almaktadır. Siklosporin dozunun azaltılması veya kesilmesinin ardından plazma değişimi uygulaması tabloyu geriye döndürebilmektedir. Otolog ve allojeneik kemik iliği naklinden sonra da, kemoterapiden çok tüm vücut ışınlanması TTP gelişimine neden olabilmektedir.

3.1.1.7. Vaskülitler ve Lokalize Vasküler Anomaliler

Otoimmün hastalıklarla seyreden vaskülitlerde (SLE, poliarteritis nodoza, skleroderma, wegener granüloatozisi) immün komplekslerin arteriyoler sistemde yerleşmesine ve koagülasyon aktivasyonu ile fibrin birikimine neden olarak MAHA'e yol açar. Kutanöz kavernöz hemanjiom, karaciğer hemanjioendotelyoması, DİK'le birlikte MAHA gelişimine neden olabilir.

3.1.1.8. Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk olarak Moschowitz tarafından 1924 yılında mikroanjiopatik hemoliz, peteşi, hemiparezi ve ateşin eşlik ettiği genç bir kızın kısa sürede kaybedildiği ve otopsisinde terminal arteriyollerde hyalin trombüsleri gösterilmesiyle tanımlandı (20). Singer ve ark 1947 yılında bu bozukluk TTP olarak adlandırdı. Trombotik trombositopenik purpura (TTP), mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize olup klinik tabloya sıklıkla ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği eşlik eder. Terminal arterioller ve kapiller dolaşımında trombosit ve von Willebrand faktörden (vWF) zengin mikrotrombüslerin oluşumu başta böbrek ve beyin olmak üzere birçok organda iskemiye bağlı değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur.

Benzer klinik ve patolojik özellikler gösteren hemolitik üremik sendrom (HÜS) ile birlikte erişkin TTP/ HÜS olarak da tanımlanmaktadır. Primer TTP/ HÜS sendromu yanında değişik patolojilerin seyri sırasında TTP/HÜS benzeri klinikopatolojik tablolar ortaya çıkabilmekte (sekonder TTP) ve tümü trombotik mikroanjiopati başlığı altında tanımlanabilmektedir. TTP'de tedavisiz olgular hemen daima fatal seyreder. Son yıllarda yoğun Terepötik plazma değişimi tedavisi (plazmaferez) ile akut mortalite % 25' in altına inmiştir (20,21).

3.1.1.8.1. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik veriler oldukça azdır. Etnik yatkınlık belirlenememiştir. Ailevi yatkınlık olabilir. Kadınlarda daha sık olup E/K oranı 3/2'dir. En sık başlangıç 3. veya 4. de katta olmaktadır. Kuzey Amerika'da CDC kayıtlarına göre 1990 yılından önce 0.5-1/1 milyon civarında belirtilen insidansın giderek artarak 3.7/1 milyona ulaştığı bildirilmiştir(22). ABD'nin Oklahoma eyaletinde 1999 yılında görülen olgu sayısında 10 yıl öncesine göre 7 kat artış görülmüştür (7). Kanada'da yılda yaklaşık 200 olgu tedavi görmekte olup bu sayı ABD'ye göre daha yüksektir. Hastalığın farkındalığının artmasının yanı sıra, tanı için başka bir nedenle açıklanamayan mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin yeterli kabul edilmesinin bu artışta etken olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda benzer klinik özellikler gösteren birçok patolojinin aynı başlık altında (trombotik mikroanjiopati) toplanması; TTP benzeri klinik tabloların oluşumu ile ilişkili olan yüksek doz kemoterapi, kemik iliği

ve solid organ transplantasyonu uygulamalarındaki artışlara bağılı olarak bu oranların daha da yükselmesi beklenebilir. Akut mortalitenin azaltılmasından sonra giderek daha fazla kronik TTP olgusu ile karşılaşılmaktadır (20,23,24,25).

3.1.1.8.2. Etyopatogenez

TTP' de karakteristik lezyonlar, yaygın arterioler ve kapiller trombüslerdir. Primer olarak böbrek ve beyin dolaşımı etkilenmektedir. Ancak, trombüsler birçok organda görülebilir ve multiorgan yetmezliğine yol açabilir. Orta ve büyük arterlerde lezyonlar daha az olup, venler genellikle tutulmaz. Temel olay endotel hasarı veya trombosit fonksiyonlarında artma sonucu endotel-trombosit ilişkisindeki dengenin tromboz lehine bozulmasıdır. TTP'li hasta plazması kültür ortamında endotel hücre apopitozuna neden olabilmektedir(26). Endotel hücre hasarı ile ilişkili olarak PAI-1 ve trombomodulin düzeyleri yüksek bulunabilir. Endotel hasarı, toksin (verotoksin), enfeksiyonlar (HIV), çeşitli ilaçlar (siklosporin A, takrolimus), yüksek doz kemoterapi, arı sokması, otoantikörlerin etkisi sonucu gelişebilir (27). Organ tutulumundaki dağılım lokal faktörlerin de (sitokinler, mikro çevre, akım değişiklikleri) bu hasarlanmada rolü olabileceğini göstermektedir. Shiga toksini böbrek kapiller endotelyal membran glikolipidlerine bağlanarak etki göstermektedir. TGF-beta'nın apopitoza karşı koruyucu olduğu ve dokulardaki farklı dağılımının hastalık lokalizasyonda önemi olabileceği öne sürülmüştür (28). Endotel hasarı olmadan endotelden aşırı vWF salınımının da TTP gelişiminden sorumlu olabileceği belirtilmektedir (26,27). Endotel hasarını takiben TTP gelişmesinde vWF anomalilerinin anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (27,29,30). vWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen multimerik bir glikoproteindir. Polimerizasyon nedeniyle çok büyük multimerler haline gelir ve alfa granülleri ile Weibel Palade cisimciklerinde depolanır.

Subendotel vWF özellikle "shear stress" altında endotel zedelenmesi bölgelerine trombositlerin adezyonu için gereklidir. Bu adezyon trombosit GPIIb/9 reseptörleri ile olmaktadır. Plazmaya sekrete edilen vWF kısa süre içinde daha küçük multimerlere yıkılır.

Çok büyük vWF multimerleri trombositleri direkt olarak agglutine edebilmektedir. Hasara uğrayan endotelden fazla miktarda vWF açığa çıkması veya

endotelden aşırı salgılanma sonucu enzim kapasitesi aşılabılır veya kişide bu enzim aktivitesi yetersiz olabilir (29,31). Furlan ve Tsai ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda TTP'li hastalarda vWF'deki spesifik peptid bağlanma (santral A2 domaindeki Tyr - Met3) etki ederek multimer büyüklüğünü azaltan plazma metalloproteaz enziminin eksik olduğunu gösterdiler (32,33). Konjenital TTP' de yapım kusuru varken (34), akkiz TTP'de bu enzimi inhibe eden antikorlar saptandı (35). Daha sonra homojen olarak purifiye edilen bu proteazın yapı olarak ADAMTS ailesine ait olduğu gösterildi (36). Karaciğerde sentezlendiği bildirilen bu yeni enzim von Willebrand factor cleaving protease vWF- CP ya da ADAMTS 13 olarak isimlendirildi (37,38).

Konjenital TTP'li hastalarda antikor bulunmaz ancak proteaz aktivitesi ölçülebilir düzeyin altındadır. Bu kişilerde ilgili gende (9q34) çeşitli mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Oluşan mikrotrombüslerde DİK' ten farklı olarak eritrosit ve fibrin birikimi azdır. En çok beyin, böbrek, pankreas, kalp ve adrenal bez etkilenir. Dalak, gingiva, kemik iliği de tutulabilir. ADAMTS13 aktivitesinin eksik olduğu bazı hastalarda vWF fragmentasyonunun devam ettiği gösterilmiştir (39,40). Enzim aktivitesinin normal olduğu TTP'li hastalarda calpain ve diğer proteazlar yeni ve farklı vWF multimerleri oluşturabilir(41). Bunlar da Gp IIb/IIIa kompleksine artmış aktivite göstererek trombüslere yol açabilir. TTP' li hastaların plazması nötrofil-trombosit agregatları oluşturabilmektedir. Bu nötrofiller artmış plazma proteaz aktivitesinden sorumlu olabilir. Trombosit aktive edici başka faktörler de bildirilmiştir (42,43).

ADAMTS 13 aktivitesi normal olan bir hastada trombotik mikroanjiopati gelişiminde faktör V Leiden mutasyonunun genetik risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (44). ADAMTS 13 aktivitesi kalıtsal olarak eksik olan kişilerde semptomlar erişkin hayatta ortaya çıkabilmektedir. Tüm bu nedenlerle en azından bazı olgularda TTP oluşumunda tek sorumlunun vWF anomalileri olmadığı ve ayrıca ADAMTS 13 aktivitesindeki azalmanın da TTP' de görülen vWF anomalilerinin tek belirleyicisi olmadığı söylenebilir (39, 40).

3.1.1.9. Klinik Bulgular ve Tam

Mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni, nörolojik semptomlar, ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğunun oluşturduğu pentad şeklindedir.

Pentat tüm olguların ancak % 40'ında görülebilir. % 80 hastada triad şeklinde ortaya çıkar. Akutrenal yetmezliğin belirgin olduğu olgular HÜS olarak değerlendirilmelidir. Nedeni açıklanamayan trombositopeni ile tipik periferik yayma bulgularının görüldüğü, Coombs negatif hemolitik anemi varlığı tanı için yeterlidir. Birçok olguda TTP görünür bir sebep olmadan akut olarak başlar ve tek bir atak şeklinde seyrederek (akut sporadik form). % 10–20 olgu ise tekrarlayan ataklar gösterir (intermittan TTP). Bu ataklar konjenital TTP'de 3 – 4 haftalık düzenli aralıklarla ortaya çıkabilir. Olguların büyük kısmı idiyopatik olmasına karşın başka patolojilerle birlikteliği de oldukça iyi tanımlanmıştır (24,25,39,40,45,46,47,48) (Tablo 6).

Tablo 6. TTP sınıflandırılması

- KONJENİTAL TTP (Upshaw – Schulman sendromu)
- AKKİZ TTP
 - Primer
 - Akut idiyopatik TTP (akut sporadik form)
 - İntermittan TTP (rekurrent form)
- Sekonder
 - İlaçlar: Tiklopidin, clopidogrel siklosporin A, mitomisin C, alfa interferon, yüksek
 - doz kemoterapi, kinin, kinidin, oral kontraseptif, pentostatin, gemitabin, sisplatin,
 - bleomisin)
 - Post transplant (kemik iliği, solid organ)
 - Neoplastik hastalıklar seyrinde (adenokarsinoma, lenfoma)
 - Gebelik ilişkili
 - İnfeksiyon (HIV, hepatit, E coli 0157:H7, Shigella)
 - İmmunolojik bozukluklar (SLE, PAN, Crohn, Graves, tiroidit)

Tanı için mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni olmazsa olmaz bulgulardır. Trombositopeni en göze çarpan bulgudur. Olguların % 25'inde trombosit sayısı 20000/mm³ altındadır.

Hastaların % 90'nın da mukokutanöz kanama semptomları vardır. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem aktivasyonu gözlenir. Böbrek tutulumu; hematüri, proteinüri, granüler veya eritrosit kastları, hafif azotemi vardır. Ancak, tanı anında anüri ve renal yetmezlik beklenen bir bulgu değildir.

Kemik iliğinde, megakaryositlerde artış ve eritroid hiperplazisi vardır. En sık görülen kanama semptomları epistaksis, hematüri, GİS ve GÜ sistem kanamalarıdır. Rutin koagülasyon testleri (PTZ, aPTT, fibrinojen) genellikle normaldir. D-Dimer hafif yüksek olabilir. Bu testler DİK'ten ayırırda yararlıdır. Uzun süren doku iskemilerinden sonra DİK (sekonder) bulguları gelişebilir. Lökosit sayısı normal veya artmıştır. Hemoglobün genellikle 10 gramın altındadır. Retikülosit sayısı yüksektir. LDH düzeyi çoğunlukla 1000 U/L'nin üzerindedir. Hemoliz ve doku iskemilerine bağılı olarak artmıştır (LDH 1,2 yanında LDH5 de artmıştır). LDH düzeyi normal hastalarda TTP tanısına kuşku ile bakılmalıdır.

Coombs testi sıklıkla negatiftir. Serum indirekt bilürubin ve idrarda ürobilinojen artmıştır. Bu değerler hemoliz derecesi ile uyum gösterir. Periferik yaymada tipik eritrosit parçacıkları ve farklı şekilde (eritrosit fragmentları, şistositler), miğfer hücreleri, mikrosferositler görülür. Şistositler erken dönemde belirgin olmayabilir. Eritrosit deformabilitesi azalır. Bu hücreler retikülo-endotelial-sistem (RES) sinüzoidlerin duvarlarındaki ince aralıklardan geçemez ve makrofajlar tarafından tutulur (ekstravasküler hemoliz). Ciddi olgularda intravasküler hemoliz de görülebilir. Splenomegali beklenen bir bulgu değildir. Tanı anında olguların % 75'inde MAHA'ye ve trombositopeniye nörolojik bulgular eşlik eder. En sık baş ağrısı ve konfüzyon hali vardır. Görme ve konuşma bozuklukları, parezi, plejileri ve konvülziyonları koma izleyebilir. Ciddi nörolojik semptomlara rağmen beyin CT ve MRI bulguları genellikle normaldir. Nörolojik bulgular dalgalanma gösterebilir. MRI ve CT majör kanama veya trombozu ekarte etmede yararlı olabilir.

Böbrek yetmezliği genellikle hafiftir, ağır olgularda HÜS akla gelmelidir. Olguların % 50'sinde tanı anında böbrek fonksiyon bozuklukları (hematüri, proteinüri, azotemi) saptanır. Ateş muhtemelen erken tanı nedeniyle giderek daha az hastada (% 30) bildirilmektedir. Yüksek ateş başta sepsis olmak üzere diğer patolojileri akla getirmelidir. Yaygın kapiller mikrotrombüslere bağılı multipl organ sorunları ortaya çıkabilir. Barsak iskemisi veya pankreatite bağılı şiddetli karın

ağrıları görülebilir. Bulantı, kusma ve diyare hakim semptomlar olabilir. Karaciğer tutulumu tabloyu ağırlaştırabilir.

Plazma vWF düzeyi sıklıkla artmıştır. Anormal multimer yapısı tespit edilebilir. vWF multimerik dağılımındaki akut değişikliklerle klinik gidiş arasında korelasyon gösterilememiştir (39, 40). Ancak, remisyon döneminde çok büyük multimerlerinin varlığı intermitan TTP ile ilişkili olabilir. vWF-CP ölçümleri henüz rutin uygulama halini almamıştır. Enzim aktivitesinde azalma TTP tanısını önemli ölçüde destekler. Ayrıca inhibitör taramaları yapılarak herediter veya akkiz formlar ayrılabilir (Tablo 6). Akut idiyopatik TTP' de inhibitöre bağlı olarak enzim aktivitesi azalmıştır. Remisyon sırasında aktivite normale döner. Sekonder TTP' de enzim aktivitesi normal olabilmektedir (39,40,49).

Rekürren ve familyal TTP' li hastalarda ADAMTS 13 aktivitesi ile hastalık belirtileri ve vWF plazma multimerik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada TTP'li hastaların büyük çoğunluğunda enzim aktivitesi belirgin düşük bulunurken, enzim aktivitesi normal veya düşük olan HÜS hastalarında farklılık olmadığı belirtilmiştir (39). vWF-CP aktivitesi değişiklikleri TTP'ye özgün değildir. vWF-CP aktivitesinin yeni doğanda, gebelikte, siroz, akut viral hepatit, üremi, akut inflamasyon, DİK, malignite gibi başka patolojilerde de düşük olabileceği gösterilmiştir (50, 51).

Ancak, enzim aktivitesinin % 5'in altında olması veya inhibitör varlığının gösterilmesi TTP ile uyumlu kabul edilmektedir (39, 49, 52). Tanıda klinik bulgular önemlidir. Biyopsi çoğu kez gereksizdir. Eş zamanlı Lupus veya tedavi değişikliği gerektirecek bir patolojiden kuşulanıyorsa yapılabilir. Biyopside arterioller kapillerlerde trombositler ve vWF den zengin trombüsler ve az miktarda fibrin görülür. En yaygın bulgular böbrek ve santral sinir sistemindedir. Böbrek arteriollerinin anevrizmal dilatasyonu glomerül benzeri yapılar oluşmasına neden olabilir. Glomerüller nispeten korunmuştur.

Tablo 7. TTP’de klinik bulgular ve semptomlar (53)

Klinik bulgular	Semptomlar
MAHA	solukluk, güçsüzlük, halsizlik, sarılık
Thrombositopeni	Peteşi ve purpura
İntestinal iskemi	Abdominal ağrı, bulantı, kusma, diyare
Kardiak iskemi	Göğüs ağrısı, hipotansiyon, kalp krizi
Santral sinir sisteminde iskemi	Sıklıkla konfuzyon, baş ağrısı
	Daha az sıklıkla: koma, ensefalopati, inme, havale, fokal anomali
Renal iskemi	Hematuri, proteinuri
Ateş	Ateş

Tablo 8. İmmün olmayan tüketime bağlı trombositopeni nedenleri

<ul style="list-style-type: none">• Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS)• Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK)• HELLP sendromu• Gestasyonel trombositopeni• Malign hipertansiyon• Hipersplenizm• Dilüsyonel trombositopeni- Masif kan transfüzyonu• Yabancı yüzeylerle temas- Kardio-pulmoner bypass, intravasküler kateter
--

Tablo 9. Mikroanjiyopatik trombositopeni düşünölen hastada yapılması gereken tetkikler

<p>a- Tam kan sayımı: Trombositopeni için, bazen fragmente eritrositlere bağlı yüksek olabilir. Anemi başlangıçta görölmeyebilir</p> <p>b- Retikülosit: Yüksek</p> <p>c- Periferik yayma: Eritrosit morfolojisi, trombositopeniyi teyit için</p> <p>d- Koagölasyon testleri: DİK'den ayırım için</p> <p>e- Biyokimya: BUN, Kreatin, Karaciğer fonksiyon testleri, LDH, Bilirübin</p> <p>f- Kan grubu: Acil plazma temini için</p> <p>g- Seroloji ve kültür: Antikardiyolipin antikorlar, ANA, anti DNA otoimmün hastalıklar için, hastada diyare mevcutsa kültür ve serolojik testler, ateş mevcutsa kan, idrar, gaita kültürleri</p> <p>h- Virüs testleri</p> <p>i- EKG: Aritmi, kardiyak iskemi için</p> <p>k- Gebelik testi</p> <p>l- vWF: ag multimerler: Araştırma ve uzun süreli takip</p> <p>m-D.Coombs: İmmün hemolitik anemi</p>

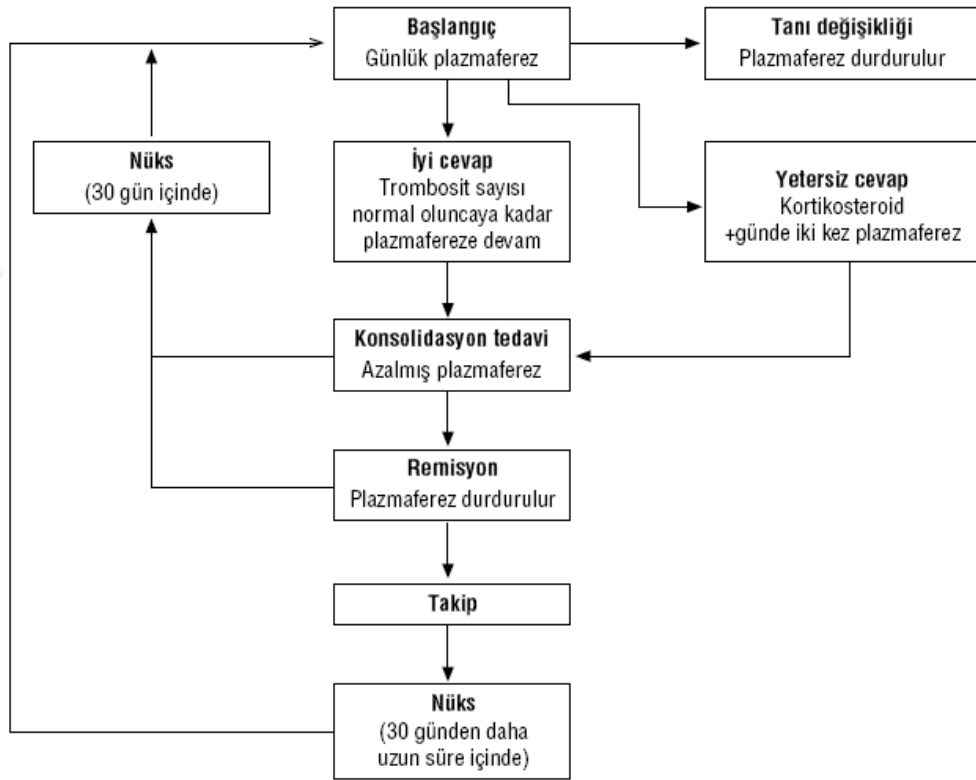
3.1.1.10. Ayırıcı Tanı

TTP, HÜS ve bunlarla ilişkili diğer hastalıklar birbirine çok benzemektedir. HÜS vasküler hasarın sadece böbrekte olduğu kısmen lokalize hastalıkları temsil eder. Çocuklarda görölür. Böbrek yetmezliği daha ağırdır ve hipertansiyonla seyreder. Karın ağrısı HÜS'da daha sıktır, buna karşılık nörolojik bulgular daha seyrek görölür. HÜS primer bir nefrolojik hastalıktır. TTP ise jeneralize tipik bir hematolojik hastalıktır. HÜS sendromunda ise değişiklikler daha çok glomerölde olup glomeröler ve arterioler fibrin depolanması daha belirgindir. TTP; benzer klinik ve laboratuvar bulgularının görölebildiği sepsis, DİK, bakteriyel endokardit, SLE ve diğer bağ dokusu hastalıkları, fulminan antifosfolipid antikor sendromu, gebelik ilişkili benzer tablolar (preeklemsi, HELLP sendromu), paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ile de karışabilir. Trombotik mikroanjiopatileri, sistemik lupus eritematozusa (SLE) bağlı vasküler hasar, skleroderma, septik veya tümör embolisi,

immün kompleks ilişkili vaskülit, malign hipertansiyon, kriyoglobulinemi, riketsiyal veya viral infeksiyonlar gibi pek çok patoloji taklit edebilir.

Ayrıca, TMA altta yatan Antifosfolipid sendrom veya SLE gibi immün vaskülitlere eklenebilir. Malignite veya sepsis varlığında gelişen DİK, primer TMA ile karışabilir. Renal transplant hastalarında allograft rejeksiyonunu veya altta yatan renal vasküler bozukluğun TMA'dan ayırt edilmesi için biyopsi gerekebilir. ADAMTS 13 düzeylerinin kök hücre veya organ nakline, kanser, infeksiyon, malign hipertansiyon veya ilaçlara bağlı gelişen TMA'lerde normal olması idiyopatik TTP'den ayırt etmede yardımcıdır. Metastatik karsinomalar ve heparine bağlı trombositopeni ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken en önemli patolojilerdir.

3.1.1.11. Tedavi



Şekil 2. Oklahoma Blood Institute'ün TTP tedavisi için önerdiği algoritma
(Plazmaferez Tedavi Algoritması)

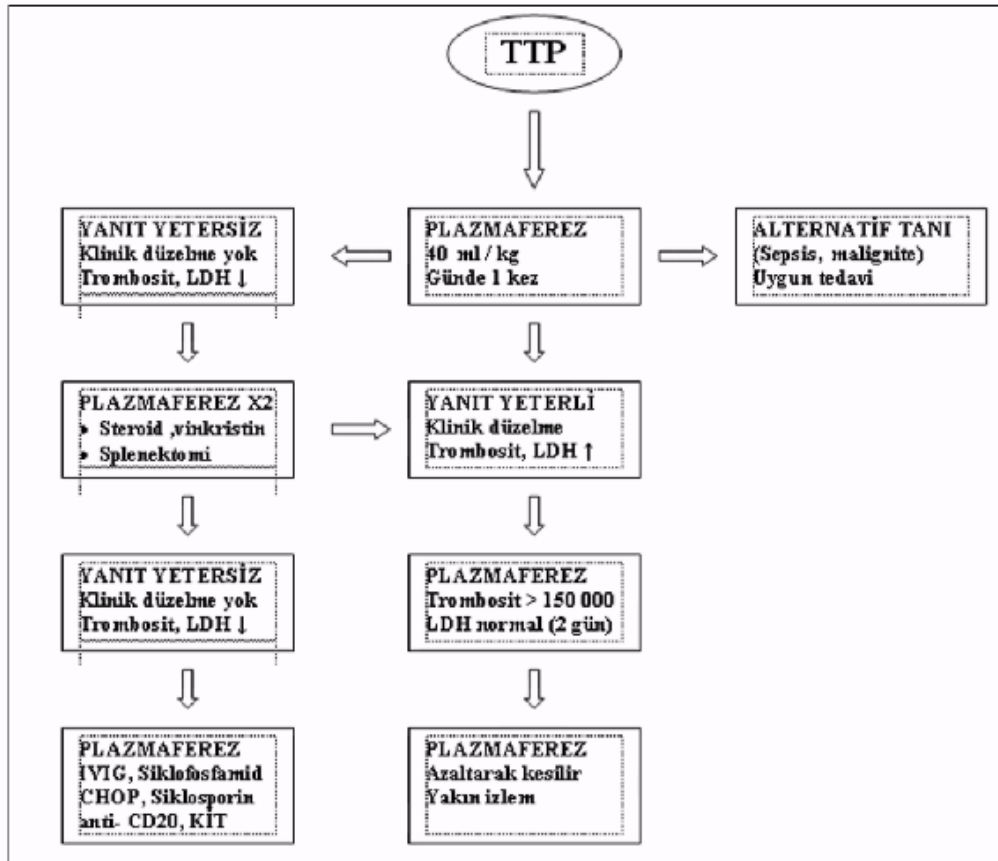
3.1.1.11.1. Plazmaferez (terapotik plazma değişimi)

Tedavisiz olgular hemen daima fatal seyreder. Hasta birkaç gün içinde kaybedilebilir. Erken ve enerjik müdahale zorunludur. Klinik kuşku varsa tanı kesinleşmeden de tedaviye başlanabilir. Bugün için seçkin tedavi plazma değişimidir. Yalnız plazma infüzyonu yeterli bir tedavi şekli değildir. Hastanın en kısa sürede plazmaferez yapma olanakları olan bir merkeze gönderilmesi gerekir. Bu tedaviye yaklaşık % 80 yanıt alınmaktadır. Günlük 1-1.5 plazma volümü ile (40 - 60 ml / kg) yapılabilir. İlk hafta günde bir kez plazma değişimine yanıt yoksa 2. hafta günde iki kez yapılması yararlı olabilir. Kanada çalışma grubu ortalama aferez sayısını 15 olarak bulmuştur. Bir seansta fazla miktarda plazmadan çok günde iki kez yapılması tercih edilmelidir. Yerine koyma taze donmuş plazma ile yapılmalıdır (1,4,7,46,48). İnfeksiyon riski nedeniyle batı ülkelerinde giderek artan sıklıkla solvent - deterjan işlemi yapılmış plazma (SDP) kullanılmaktadır. SDP ile lipid zarflı virüs kontaminasyonu olmaz. SDP'de hücre ve hücre parçacıkları yoktur.

Alloimmunizasyon ve diğer yan etkiler daha az görölmektedir. Bu plazmada çok büyük vWF multimerleri bulunmaz. Bunun sebebi bilinmemektedir. Binlerce donör plazmasından havuzlanarak elde edildiğinden vWF-CP aktivitesi normaldir. Klinik sonuçlar normal plazma ile benzer bulunmuştur (49). Kriopresipitatu ayrılmış (fibrinojen, faktör VIII ve vWF azaltılmış) plazma ile normal plazmadan daha iyi sonuçlar alındığı kesinleşmemiştir. Normal plazma ile yanıt alınamayan dirençli olgularda denenebilir (54). Metilen mavisi ile işlem görmüş plazma ile alınan sonuçlar ise yetersiz bulunmuştur (55). Plazma değişimi ile LDH ve trombosit sayısı saatler içinde düzelebilir. Ancak, düzelmenin 1 haftaya kadar geciktiği olgularda vardır. Özellikle hemoglobinin değeri tedavi başladıktan sonra da düşmeye devam edebilir. LDH düzeyi ve trombosit sayısı 2 gün süre ile normal sınırlara gelen ve klinik tamamen düzelen hastalarda plazma değişimi azaltılarak kesilebilir. Erken bir yanıtı takiben trombosit sayısında belirgin bir yükselme olmayan hastalarda günlük plazma değişimine devam edilmelidir. % 20 kadar olguda ise plazma değişimine yeterli yanıt alınmayabilir. 14 gün süre ile günde 2 kez yapılan plazma değişimine yanıt yoksa diğer tedavi seçenekleri düşünölmelidir (Şekil 3).

Akut olgularda plazmaferez tedavisine steroid veya antiagregan eklenmesi iyileşmeyi ve nüks gelişimini etkilememektedir. Tiklopidin, kinin veya E. coli

infeksiyonu sonrası gelişen TTP olguları plazma değişimine iyi yanıt verirken, Mitomisin C toksitesi, allojeneik kök hücre transplantasyonu, böbrek transplantasyonu sonrası gelişen olgularda bu tedavi genellikle yetersiz kalmaktadır. Çocuklarda diyare sonrası gelişen HÜS tablosunda plazma değişimi gerekmemektedir (56). Erişkinde ise E.coli infeksiyonu sonrası oluşan TTP/HÜS tablosunda prognoz daha kötüdür ve plazma değişimi yarar sağlayabilir. Gebelik plazmafereze yanıtı değiştirmez ve plazma değişimi güvenle yapılabilir. Gebe TTP de maternal sonuç gebe olmayanlar ile aynı bulunmuştur. Fetal trombositopeni bildirilmemiştir. Plazma değişimine yanıt yoksa gebelik sonlandırılmalıdır (57). Konjenital TTP olgularında düzenli aralıklarla (21-28 gün) plazma infüzyonu çoğu kez atakları önlemektedir (20,45,46).



Şekil 3. Akut TTP'li hastalarda uygulanabilecek tedavi algoritması (58)

Plazmaferez sırasında görülen en önemli komplikasyonlar sistemik infeksiyon ile kateter sorunlarıdır (pnömotoraks, kanama, venöz tromboz). Ayrıca allerjik olaylar, serum hastalığı bulguları, sitrat ilişkili semptomlar, vazovagal belirtiler, ateş gibi reaksiyonlar görülebilir. Tromboferez nedeniyle işlem sonrası trombosit sayısının düşebileceği akılda tutulmalıdır (57,59).

Plazma değişiminden sonra ilk 4 haftada hastalık aktivitesinin tekrarlaması alevlenme, 4 haftadan sonra tekrarlaması ise relaps olarak değerlendirilmektedir. Yeterli tedavi yapılan olgularda bile % 30-50 relaps görülebilir. Relapslar genellikle ilk yılda görülmekle birlikte 10 yıl sonra da olabilir. Kanada aferez grubunun 10 yıl süre ile izlediği olgularda % 36 relaps görülmüştür (60). Bu olgularda tekrar plazma değişimine başlanmalıdır. Nükslü hastalarda immünsüpresif tedavi denenebilir.

3.1.1.11.2. Steroidler

Akut olgularda etkili bulunmamıştır. Nörolojik semptomları olmayan hafif olgularda 200 mg/ gün prednizolon ile % 30 yanıt bildirilmiştir (61). Hastalarda ani klinik bozulma riski nedeniyle tek başına uygulanması önerilmemektedir. Plazma değişimine yetersiz yanıt varsa veya tedavi sırasında yeni atak görülüyorsa mutlaka verilmelidir (20,45,46).

Plazma değişimi olanağı yoksa plazma infüzyonu ve kortikosteroid başlanabilir. Günlük 60 mg ile 1 gram arasında dozlar uygulanmıştır. Üç günlük günde 1 gram pulse uygulamadan sonra 1 mg/kg prednisolon ile devam edilebilir. Gürkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (62) TPD ile kombine, yüksek doz steroid (20-25mg/kg) ve standart doz steroid (1 mg/kg) karşılaştırması yapılmış. Aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiş. Benzer yanıt oranı bulunmakla birlikte yine yüksek doz steroid grubunda remisyona ulaşma zamanında gecikme tespit edilmiş. Yüksek doz tedavinin ilk basamakta kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Yalnızca ciddi trombositopenisi ve nörolojik tutulumu olanlarda kullanımı tavsiye edilmektedir. Standart doz steroid ise ilk akut atak dışında kullanımı önerilmektedir.

3.1.1.11.3. Splenektomi

Genellikle dirençli olgularda yapılmakta ve etkili olmaktadır. Nüksü önlemek için remisyon sırasında rutin önerenler vardır. Bazı hastalarda plazma tedavisine yanıtı arttırabilir (63,64).

3.1.1.11.4. Anti Trombosit Tedavi

Tek başına yanıt % 10'dan az olup doğal seyrinden farklı olduğu tartışmalıdır. Relaps riskini önlemede aspirin, dipiridamol, clopidogrel kullanılabilir. Tiklopidin ve clopidogrel kendileri TTP benzeri sendroma neden olabilmektedir(65,66). Antitrombosit tedavi trombosit sayısı $> 50000/\text{mm}^3$ olduktan sonra başlanabilir. Kanama artışı bildirilmemiştir (24,27,46). Dirençli olgularda İntravenöz immunoglobülin (400 mg/kg 5 gün), vinkristin (1mg, 3-4 gün ara ile total 4 doz), azatiopurin, siklofosfamid (pulse uygulanabilir) siklosporin A kullanılmış ve yanıt alınmış olgular bildirilmiştir. Kombine kemoterapi (CHOP), Staf protein A adsorbsiyon, anti CD 20, periferik kök hücre nakli diğer tedavilere dirençli olgularda denenebilir (67,68). Mikofenolat mofetilin relaps/refrakter TTP' de kullanımı ile ilgili vaka düzeyinde yayınlar vardır.

3.1.1.11.5. Transfüzyon

Semptomatik anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hb düzeyi 7 veya 10 gramın altında transfüzyon yapılması akut mortaliteyi etkilememiştir. Trombosit verilmesi genellikle kontrendikedir. Yaşamı tehdit eden kanamalarda verilebilir. Yalnız trombosit sayısına bakarak verilen olgularda ani ölüm riski olduğu unutulmamalıdır (69).

3.1.1.11.6. Diğer Öneriler

Folik asit desteği yararlı olabilir. Profilaktik fenitoin kullanımı tartışmalıdır. Konvülsiyon olmuşsa sekonder profilaksi yapılabilir. Tüm hastalara hepatit B aşısı yapılmalıdır. Sık tekrarlayan olgularda ampirik antibiyotik öneren yazarlar vardır. Refrakter ve nüks hastalıkta Rituksimab $375\text{mg}/\text{m}^2$ /hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. İmmunosupresif tedavi siklofosfamid veya vinkristin (2 mg İV/hafta 2-14

hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir.

3.1.1.12. Hastaların İzlenmesi

Plazma değişimi kesildikten sonra ilk ay haftalık tam kan sayısı ve LDH düzeyleri izlenmeli, trombosit sayısında azalma veya LDH yükselmesi durumunda tekrar plazmafereze başlanmalıdır. Dört haftalık stabil dönemden sonra aylık kontroller yeterli olabilir. Hastalar sistemik semptomlar görüldüğünde veya enfeksiyon sonrası tam kan sayımı yaptırılmalıdır. İlaça bağlı TTP düşünülen olgularda aynı ilaç tekrar kullanılmamalıdır. Hastaların böbrek fonksiyonları uzun dönem takip edilmelidir. Sekel olarak kalabilen bazı fiziksel ve zihinsel sorunların tam iyileşmesi için uzun dönem geçmesi gerekebilir (70).

3.2. Renal Transplantasyon Hastalarında Aferez

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi renal transplantasyondur. Başarılı bir renal transplantasyon sonrasında kardiyovasküler olaylar azalmakta, sağ kalım süresi uzamakta ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmektedir. Renal transplantasyon sonrasında gelişen akut-kronik rejeksiyonlar ve primer böbrek hastalığının nüksü organ sağ kalımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. İmmünsupresif tedavilerdeki gelişmelere rağmen bu klinik durumlarda halen alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir. Bu nedenle nakil sonrası dönemde primer hastalık nüksü veya rejeksiyon gelişim riski yüksek olan gruplar özellikle belirlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Gerek rejeksiyon gerekse primer hastalık nüksü durumlarında kortikosteroid, anti-timosit globulin, rituksimab, intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavileri başarıyla kullanılmaktadır. Bir diğer tedavi yöntemi ise plazmaferezdir. Renal transplant hastalarında plazmaferez yöntemi olarak; plazma değişimi (PD), çift filtrasyon plazmaferezis (ÇFPF) ve immünadsorbsiyon gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır.

Plazmaferez antikolar, immün kompleksler, krioglobulinler, myeloma hafif zincirleri, endotoksinler ve kolesterol içeren lipoproteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeleri plazmadan temizlemek için kullanılan bir yöntemdir (71,72). ÇFPF yönteminde ise; plazma hücrelerden ayrıldıktan sonra plazmadaki çözünenleri molekül boyutlarına göre uzaklaştırmak için ikincil plazma süzgeci (por boyutu 0,01-

0,03 prn) kullanılır. Böylece albümin ile birlikte daha yüksek molekül ağırlıklı çözünenlerin çoğu hastaya geri verildiği için replasman sıvısı gereksinimi azalır. İmmünoadsorbsiyon işleminde ise replasman sıvısına gereksinim olmadan ve pıhtılaşma faktörleri ve kompleman eksilmeden, plazmadan yalnız immünglobulinleri uzaklaştırmak için kullanılmaktadır (73,74). Bu teknikotoantikörlerin anahtar patogenetik rol oynadığı durumlarda örneğin Good pasture hastalığında, sistemik lupus eritematozusta, vaskülitlerde ve böbrek nakline hazırlanan hastalarda anti-HLAantikörleri uzaklaştırmak için plazma değişiminin yerine kullanılmıştır.

3.2.1. Renal Transplantasyon Öncesi Aferez Uygulamaları

a) ABO-uyumsuz renal transplantasyon: Dolaşımdaki Anti-A ve Anti-B antikörlerinin hiperakut-akut antikor aracılıklı rejeksiyona yol açtıkları bilindiği için önceleri ABO uyumsuzluğu böbrek nakli için kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi.. Ancak sonraları transplant öncesi dönemde desensitizasyonun bu konuda faydalı olabileceği düşünüldü. A2 alt grubunun A1 ve B grubuna oranla daha az immünojenik olduğu ve A2 böbreklerde antikor aracılı rejeksiyonun daha az görüldüğü bilinmektedir. PD, ÇFPF veya immünoadsorbsiyon işlemleri 1:8 ve daha yüksek oranlardaki dolaşan IgM ve IgG tipi anti ABO antikörlerini azaltabilir. Japonya'da 1989-2006 yılları arasında yapılan 1012 ABO uyumsuz Renal transplantasyonda 10 yıllık hasta vegreft sağ kalımı %87 ve 63 olarak bildirilmiştir (75). ABO uyumsuzluğunda genel yaklaşımtransplant öncesi 2-4 seans plazmaferez ve sonrasında splenektomi veya rituksimab+İVİG tedavisi uygulanmasıdır (76,77,78). İmmünoadsorbsiyon işlemi plazmadanspesifik olarak Anti-A ve Anti-B antikörlerini uzaklaştırdığı için PD tedavisine göre daha yararlıdır (79). Nakil sonrası ilk iki haftalık dönemde bu hastalarda akut rejeksiyon riski yüksek olup PD yada immünoadsorbsiyon işlemi gerekebilir. Tobian ve ark.lar 53 ABO uyumsuz böbrek nakli adayını nakil öncesi 10. Günden nakil sonrası 7. güne kadar gün aşırı plazmaferez tedavisi uygulamışlar ve hiçbir hastada hiperakut rejeksiyon gözlenmemişken, 3 hastada (%5.7) akut rejeksiyon gelişmiş ancak o hastaların hiçbirinde izlemde greft kaybı görülmemiştir (80), Yine Tobian ve ark.lar retrospektif araştırmasına göre 46 ABO uyumsuz hastaya transplant öncesi ortalama

6.2 ± 2.5, nakil sonrası ortalama 5.0 ± 2.3 seans plazmaferez uygulanmış, hiçbir hastada hiperakut rejeksiyon görülmemiş, 10 hastada (%21.7) akut rejeksiyon gelişmiş ve bu hastaların 9'u plazmaferez, 1'i ise splenektomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (81). Literatürde diğer hastalarda plazmaferez tedavisinin yararlarını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (82,83). Sonuç olarak ABO uyumsuz hastalarda transplant öncesi 7-10.gün öncesinden başlayarak; 3-5 seans ve transplant sonrası dönemde gün aşırı 2-4 seans plazma değişimi tedavisi uygulaması hiperakut akut rejeksiyon gelişimini önleyebilir ve gelişen akut rejeksiyonun tedavisinde de yararlıdır.

b) Sensitize hastalarda transplantasyon: Gebelik, önceki transplantasyon ve yapılan kan transfüzyonları üremik hastaları sensitize hale getirebilir ve bu durum nakil anında ve sonrası dönemde rejeksiyon riskini artırır. Genel olarak panel reaktif antikor (PRA)'nın %80'in üzerinde olması, donör spesifik antikorların ve lenfosit çapraz karşılaştırma testinin pozitifliğinin olması hastanın yüksek sensitize olması manasına gelmektedir. Bu hastaların renal transplantasyon olmaları problemli olduğu için birçok hasta uzun süre kadavra bekleme listelerinde beklemiş ya da canlıdan nakil olamamıştır. Ancak son yıllarda "transplant öncesi dönemde immünsupresif tedavinin başlatılması, rituksimab, intravenöz immünglobulin verilmesi ve plazmaferez uygulamaları bu hastalar için umut verici bir gelişme olmuştur. Özellikle İA işleminin olumlu etkilerinin görüldüğü yayınlar bulunmaktadır. Beimler ve ark.lar lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitifliği olan 2 sensitize hastada tek seans uygulanan İA'nun bile testi negatifleştirebildiğini göstermişlerdir (84), Higgins ve ark.lar 6 sensitize böbrek alıcı adayına transplant öncesi İA tedavisi uygulamışlar ve 5 yıllık dönemde sadece 2 hastada kronik rejeksiyon nedeniyle greft kaybı gelişmiştir (4). Haas ve ark.nın çalışmasında 20 yüksek sensitize böbrek transplant alıcı adayına peritransplant dönemde ortalama 11 seans immunadsorbsiyon yapılmış ve 1 yıllık greft sağ kalımını %80 olarak bildirmişlerdir (18), Lorenz ve ark. 9'u lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitif olmak üzere 40 yüksek sensitize alıcı adayına peritransplant dönemde İA tedavisi uygulamış ve ortalama 32 aylık izlemde 9 hastada (%22) greft kaybı gelişmiştir (17). Lenfosit çapraz karşılaştırmatesti pozitif olanlarla olmayanların greft sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. Sonuç olarak sensitize

vakalarda öncelikle immunadsorbsiyon işlemi, peritransplant dönemde gün aşırı 8-10 seans kadar uygulanmalıdır ve bu şekilde başarılı bir tedavi yöntemi gibi görülmektedir (19,85).

c) Akut ve kronik humoral rejeksiyonlar: Akut ve kronik rejeksiyonlar, renal transplantasyonsonrası erken ve geç dönemde halen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut hücresel rejeksiyonda genellikle pulse steroidler, monoklonal veya poliklonal antikolar ve intravenöz immunoglobulin kullanılmaktadır. Akut humoral rejeksiyonda (AHR) ise bunlara ilaveten rituksimab ve plazmaferez yöntemleri kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır (86). Kronik humoral rejeksiyonlarda (KHR) da yine benzer tedavi yöntemleri uygulanmakta fakat alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir.

Bohmig ve ark. 10 AHR vakasına İA tedavisi uygulanmış; 8'inde başarılı sonuç alınmışken 2 hastada greft kaybı gelişmiştir (87). Yine Bohmig ve ark. 10 C4d (+) AHR olgusunu İA tedavisi alan ve almayan iki gruba randomize etmişler ve almayan grupta 4 hastada greft kaybı olurken, İA tedavisi alan hastaların hiçbirinde izlemde greft kaybı görülmemiştir (88).

Gomes ve ark. 11 AHR tanısı alan hastanın 10'unu plazmaferez tedavisi yapmış ve 9'unda başarılı sonuç alınırken bir hastada greft kaybı gelişmiştir (89). Yapılan diğer bir çalışmada 39 AHR vakasının 29'una ortalama 7 seans plazma değişimi, 10 hastaya ise ortalama 4 seans ÇFPF tedavisi uygulanmış ve 24 hastada (%62)'nde başarılı sonuç alınmıştır (90), Akut humoral rejeksiyonlarda plazmaferez tedavisi steroid ve/veya ATG tedavisine rağmen yeterli yanıt alınamaması durumunda ya da AHR tanısı konulur konulmaz uygulanmaktadır. Bu konuda merkezler kendi klinik deneyimlerine göre başlangıç zamanını düzenlemektedir ancak tedaviye erken başlamanın daha yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak akut humoral rejeksiyon vakalarında plazma değişimi, ÇFPF veya İA tedavisinin diğer tedavilere ek olarak başarı oranını arttırdığı söylenebilir (91,92,93,94,95,96).

d) Rekürren glomerulonefritlerde transplantasyon: Kronik glomerulonefritler gerek ülkemizde gerekse tüm dünyada halen kronik böbrek

yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Bu hastalara başarılı bir şekilde renal transplantasyonyapılabilir ancak nakilsonrası herhangi bir dönemde rekurren glomerulonefrit tablosu karşımıza çıkabilir. IGA nefropatisinin nakil sonrası dönemde tekrarlama riski daha yüksek gibi görünse de fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) tekrarladığı taktirde daha yüksek oranda greft kaybına nedenolmaktadır. FSGS hastalarında dolaşımda bulunan permeabilite faktörünün hastalık patogenezinin sorumlu olduğu ve plazmaferez tedavisinin bu faktörü dolaşımdan uzaklaştırarak etkili olduğu düşünülmektedir (97). Nakil sonrası tekrarlama riski yüksek olan hastalar (özellikle Kollapsing FSGS) transplantın hemen öncesi (genellikle 2 seans) ve sonrası dönemde (ortalama 5 seans) uygulanan plazma değişimi tedavisinden yarar görmektedirler. Sonuç olarak; plazmaferez tedavisi renal transplanthastalarında ABO uyumsuzluğu durumunda, yüksek sensitize hastalarda transplant öncesi dönemde, akut humoral rejeksiyonlarda, rekküren FSGS ve TMA olgularında diğer tedavilere ek olarak başarılı bir şekilde uygulanabilir. Kronik humoral rejeksiyonlarda ise henüz etkinliği gösterilememiştir.

3.3. ANCA Pozitif Vaskülitlerde Aferez

3.3.1. Wegener Granulomatozu (WG)

1936'da Wegener tarafından ayrıntılı olarak tanımlanan bu patoloji, küçük ve orta çaplı damarları etkileyen sistemik, nekrotizan, granülatöz bir vaskülitir. Üst hava yolları ve akciğerin nekrotizan granülatöz lezyonları, "pauci-immune" fokal segmental nekrotizan glomerülonefrit (GN) ve diğer organ patolojilerine de neden olan yaygın bir vaskülit ile karakterizedir. Hastalığın, üst hava yolları lezyonları ile kendini gösteren ve böbrek tutulumunun olmadığı varsayılan daha sınırlı bir formu da (Limited WG) tanımlanmıştır. Bu olgularda biyopsi yapıldığında, olguların %50'den fazlasında fokal GN olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle, klasik ve sınırlı WG ayrımı yüzeysel kalmakta ve "bu ikiform aynı hastalığın klinik spektrumunda değişik uçları gösteriyor" izlenimi doğmaktadır (98,99,100,101).

Hastalık her yaşta başlayabilir; kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Hastalık, sıklıkla üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri etkiler. En erken yakınma

ve belirtiler ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlardır. Ateş, başlangıçta olguların 1/4'ünde vardır. Olguların yarısından fazlasında hastalık seyrinde tabloya katılabilir. Üst hava yolu tutulumu en sık tutulum olup, başlangıçta olguların %70'inde, tüm hastalık seyrinde ise %90'ında görülür. Bu tutulumun en sık başlangıç belirtisi, alınan tedaviye yanıt vermeyen, inatçı sinüzit ve rinittir. Gerçekten de sinüzit, başlangıçta olguların yarısından fazlasında, tüm hastalık seyrinde ise %85'inde görülür. Sinüs mukozasındaki inflamasyon, kemiği de yıkacak şiddette seyredebilir (98,100). Üst solunum yolları hastalığı ile ilgili diğer belirtiler; pürülan burun akıntısı, burun mukozasında ülser, burun kanaması ve otitis mediadır. Burun ve sinüs mukozasındaki yangı kıkırdak dokuda iskemiye ve sonuçta nazal septumda perforasyona ve eyer-burun deformitesine yol açabilir. Otitis media nedeniyle fasiyal sinir hasarı gelişebilir, fasiyal paraliziye neden olabilir, sıklıkla subglottik bölgede gelişen trakea inflamasyonu ve skleroz, özellikle çocuklarda stridora ve tehlikeli boyutlarda hava yolu darlığına yol açabilir. WG kliniği özellikle staf aureus enfeksiyonuna bağlı olarak ağırlaşabilir (98,100).

WG'lu olguların %45'inde başlangıçta; pulmoner nodüller, infiltratif gölgeler veya her ikisi birlikte görülür. Hastalık süresince olguların %87'sinde pulmoner tutulum vardır. Pulmoner tutulum; öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve daha az sıklıkta plöritik ağrı ile yani özgül olmayan belirtilerle kendini gösterir. Radyolojik akciğer tutulumu olan bazı olgularda, hiçbir solunum yakınması olmayabileceği de unutulmamalıdır. Nodüller ,WG 'unda en sık görülen ve tipik kabul edilen radyolojik akciğer belirtisidir. Sıklıkla birden çok ve iki taraflı olup, kaviteleşebilirler. Alveoler kapillerit, pulmoner hemorajiye neden olabilir. Diffuz interstisyel infiltrasyonlar ve hiler lenfadenopati, WG için olağan değildir ve tanı için biyopsi yapılmalıdır. WG'nda hiler LAP olmayışı, sarkoidozdan ayırımında önemlidir (98,100,102).

WG'lu hastaların başlangıçta %20'sinde ortaya çıkan GN, hastalık seyri sırasında %80 sıklığına ulaşır. Hızlı ilerleyen GN hastalığın en ciddi bulgularından biridir. Proteinüri, glomeruler hematüri ve eritrosit silendirleri saptanır ve renal yetmezlik gelişebilir. MPA ve renal tutulumlu diğer vaskulitlerin aksine, şiddetli böbrek yetmezliğinde bile hipertansiyon olağan değildir. Renal patoloji fokal segmental nekrotizan GN'tir. Biyopside vaskulit ve granulom oluşumu sık gözlenmez (98,100,101). Psödötümör olarak adlandırılan orbital kitleler, retrobulber

yerleşim gösterir ve proptozis, diplopi veya görme kaybına neden olabilir. Romatoid nodüllere benzer yerleşim gösteren deri altı nodulleri veya palpabl purpura ortaya çıkabilir. Mononöritis multipleks ve santral sinir sistemi bulguları çok sık değildir (98,100). Sistemik inflamasyonla seyreden diğer hastalıklarda olduğu gibi, WG'nda da akut faz yanıtlarında yükseklik, eozinofilsiz lökositoz, trombositoz, normokrom normositer anemi ve hipergamaglobulinemi görülebilir, olguların %50-60'ında RF pozitifliği dikkat çeker. Kompleman düzeyleri, kriyoglobulinler ve ANA'larda anlamlı bir özellik yoktur, Böbrek tutulumu olanlarda; albuminüri, lökositüri, hematüri, hücre silindirler ve varsa böbrek yetmezliğinin biyokimyasal anormallikleri olabilir. Özellikle IgG4 alt gruplu PR3 ANCA'nın, klasik WG tanısında duyarlılık ve özgüllüğü herkesce kabul edilmiş bir gerçektir, Sınırlı WG olgularında ise, aynı anlamlılıkta değildir. Aktif ve yaygın WG'lu olgularda, cANCA'nın duyarlılığı %90-97, özgüllüğü ise %80-100 düzeyindedir. Lokalize hastalığa sahip olgularda ise düşüktür (98,100), WG kesin tanısı biyopsi ile konur. Böbrek dışı dokularda saptanan granülomatoz inflamasyon, nekroz, nötrofil agregatlar ve nekrotizan veya granülomatoz vaskülit, hastalık için tipik bulgulardır. Açık akciğer biyopsisi ile elde edilen dokunun histolojik incelemesi, olguların %91'inde tanı koydurucudur. Üst hava yollarının biyopsisinde az invaziv bir işlemdir, ancak bu yöntemle yalnız %21 olguda tanısal özellikler saptanır. Böbreğin patolojik incelemesinde; fokal nekroz, kresent oluşumları ve immün birikimin azlığı ya da hiç olmayışı tipiktir (98,101).

3.3.2. Mikroskopik Polianjitis (MPA)

MPA arteriyol, kapiller ve venül tutulumunun baskın olduğu, immün birikimin çok az olduğu veya hiç olmadığı bir küçük damar vaskülitidir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. MPA'nın 4 temel klinik özelliği; glomerulonefrit, pulmoner hemoraji, mononöritis multipleks ve ateştir. Hastalık akut ve ciddi bir başlangıç gösterebilir. Hastalık genel sistemik belirtilerle başlayabilir. Renal tutulum en sık belirti olup, olguların küçük bir yüzdesinde böbrek yetmezliği gelişir. Ele gelen purpura gibi deri tutulum belirtileri olabilir. Sık olmamakla birlikte, bağırsak, göz ve periferik sinir tutulumları da tanımlanmıştır. Akciğer tutulumuna bağlı pulmoner infiltrasyonlar gözlenir. Bazı olgularda hemoptizi gelişebilir. MPA'te

prognoz; kronik böbrek yetmezliği ve akciğer kanamasının varlığı ve ağırlığı ile belirlenir. Beş yıllık sağ kalım oranı %74'dür. Tedavi sonrası hastaların en azından %34'ünde hastalık tekrarlamaktadır (98,100,103,104), WG'a benzer özellikleri, hastalığın tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmuştur.

3.3.3. Churg-strauss Sendromu

Churg-Strauss Angiitisi veya Sendromu (C- SS)olarak adlandırılan bu hastalık, küçük ve orta çaplı damarların granülomatöz bir inflamasyonu olup, sıklıkla; deri, periferik sinirler, akciğer, kalp ve gastrointestinal sistemi tutar. Hem periferik kanda eozinofili, hem de dokularda eozinofilik infiltrasyon vardır. C-SS; astma, ateş yüksekliği, hipereozinofili ve sistemik vaskülitte karakterli, nadir görülen sistemik bir hastalık olarak da tanımlanabilir. Her yaşta ve her iki cinsiyette aynı sıklıkta görülmekte olup, sıklığı milyonda 3 civarındadır (105,106,107). Temel özelliklerini solunum yollarını tutan eozinofillerden zengin ve granülomatöz yapıda, küçük orta çaplı damarları tutan nekrotizan birvaskülit olarak özetleyebileceğimiz bu hastalığın seyrinde klasik olarak üç dönem vardır:

Prodromal dönemde alerjik rinit, nazal polipozis ve astım görülür. Bu dönem yıllarca sürebilir. İkinci dönem; periferik kan ve doku eozinofilisi ile karakterlidir: Löfler sendromu, eosinofilik pnömoni veya eozinofilik gastroenterit kliniğinin olabileceği dönemdir. Son dönemde ise periferik sinirler, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve böbreklerin etkilenebildiği vaskülitik hastalık tablosu ortaya çıkar. Bu dönemler hastalık için oldukça tipik olmakla beraber, bazı hastalarda bu fazlar birbiri içine geçebilir.

Vaskülitlerde Plazmaferez Tedavisi: Plazmaferez tedavisinin böbrek yetmezliğiyle karşımıza gelen ANCA-pozitif vaskülitlerde etkili olduğu ve böbreklerin toparlanmasına olanak verdiği eski çalışmalarda gösterildiyse de, bu yaklaşımın son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini ve mortaliteyi pek azaltmadığını öne süren daha yeni çalışmalar da vardır. Günlük pratikte plazmaferez tedavisi, alveoler hemoraji ve diğer ciddi organ tutulumlarında da kullanılmaktadır; fakat bu endikasyonlardaki etkinlik düzeyi henüz net olarak gösterilememiştir. Plazmaferez tedavisinin etki mekanizması dolaşımdaki ANCA'ların, proinflamatuvar

sitokinlerin, pıhtılaşma faktörlerinin ve çeşitli inflamasyon mediatörlerinin hızlı dolaşımından uzaklaştırılmasıdır (108,109,110).

3.4. Nörolojik Hastalıklarda Aferez

3.4.1. Guillain-barre Sendromu (GBS)

Guillain Barre Sendromu (GBS), sıklıkla hızlı ilerleyen, asendan, simetrik güçsüzlük ile karakterize akut inflamatuvar bir polinöropatidir (111). Hastalık nonspesifik semptomlardan birkaç gün veya haftalar sonrasında ortaya çıkan progresif güçsüzlük, eşlik eden hafif duysal semptomlar ve albuminositolojik dissosiasyonla karakterizedir (112). GBS 1- 3/100.000 sıklıkta görülen bir hastalıktır (113,114,115). Kadınlar (2.3/100.000) erkeklere (1/100.000) göre daha fazla etkilenmekte ve 18 yaş altında ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmektedir (115).

Guillain Barre Sendromunun, T hücre aktivasyonu ile periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikor üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ebstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanlar, aşılanma, cerrahi girişimler veya doğum antikor yapımını uyarır. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır (116). Bu nedenle, akut inflamatuvar demiyelinizan polinoropati 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 Polinoritis kranialiste kranial sinirlerin aksolomal membranında eksprese edilen bir glikolipid olan GQ1b'ye karşı gelişen ve Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra görülen aksonal GBS'da ise GM1 gangliozidekarşı oluşan antikorların varlığı gösterilmiştir (116). Antikor aracılı demiyelinizasyon endonöral damarların etrafında mononükleer infiltrasyon ve vezikuler miyelin dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu demiyelinizasyon aralıklı veya diffüz olabilir ve spinal korddan nöromuskuler kavşağa kadar periferik sinirlerin köken aldığı herhangi bir lokalizasyonda etkili olabilir. Güçsüzlük, etkilenmiş motor sinirlerde ileti bloğu ve/veya primer aksonal hasarla ortaya çıkar. Duysal sinir tutulumunun klinik karşılığı ağrı ve parestezilerdir (117).

GBS hastalarının kliniğinde akut başlangıçlı, ilerleyici ekstremitte zayıflığı, hareketlerde zayıflama veya kaybolma ve pozitif nörolojik duyu belirti vardır (118).

Hastalarda klinik hızlı ilerler ve %50 sinde 2 hafta içinde ve %90 ında 4 hafta içinde klinik tablo oturur (111). Hastalarda kranial sinir zayıflığı, diyafragma güçsüzlüğü taşikardi, aritmiler, hipotansiyon, hipertansiyon ve gastrointestinal dismotilite gibi otonom disfonksiyonlar gelişebilir. Hastaneye yatırılan hastaların üçte birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir.

GBS tanısı esas olarak klinik ile konulmakla birlikte elektrodiagnostik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi tanıyı desteklemek için kullanılır fakat BOS analizi hastalığın erken döneminde normal olabilir. GBS tanısını destekleyen karakteristik laboratuvar bulgusu, anlamlı enflamasyon bulgularının yokluğunda (mononükleer hücre sayısı $<10/mm^3$) albuminositolojikdissosiasyon veya BOS proteininde orantısız artış olmasıdır (111). Semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde BOS'ta protein artışı olmayabilir. Bazen BOS proteini bir haftaya kadar normal kalabilir (119). Hastalığın bu bulgusu spinal sinir köklerinin etrafındaki subaraknoid aralıkta kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlıdır (120).

Elektrodiagnostik testler edinilmiş demiyelinizasyonu ortaya koyar (iletim bloğu, iletim hızlarında düzgün olmayan yavaşlama) (121). Erken elektrodiagnostik bulgu H refleksinin olmamasıdır ki hastaların% 97 sinde görülür (122). TPD genellikle 1-2 hafta boyunca her gün uygulanır ve plazma hacmi 50 ml/kg olarak hesaplanır (123,124,125,126,127). 585 hastanın alındığı 4 ayrı çalışmanın sonucunda TPD uygulanan hastalarda 4 hafta içinde belirgin klinik iyileşme görülmüş ve bu hastalarda 1 yıl içinde tam kas gücü kazancı ve oluşan sakatlıkta gerileme olmuştur (125,126,127,128,129).

Yine 623 hastanın randomize edildiği başka bir çalışmada, TPD mekanik ventilasyon gerektiren hastaların oranını %27'den %14'e kadar düşürerek neredeyse yarı yarıya azalma yapmıştır (114,129,130). TPD'nin ilk 4 hafta uygulanmasının faydasının yanında erken dönemde uygulanmasının büyük yararı olduğu görülmüştür (127,131,130), IVIG ile TPD olasılıkla aynı derecede etkindir. TPD ile karşılaştırılmak için yapılmış IVIG çalışmalarında hızlı iyileşme yönünde önemsiz eğilimler olmuştur. Bir IVIG çalışmasında 4 hafta içinde sakatlık iyileşmesinde,

mekanik ventilasyon süresi, ölüm ve sakatlıkta, IVIG ile TPD arasında hiçbir farklılık bulunmamıştır (132). TPD veya IVIG kullanma kararını, kullanılabilirlik ve yan etki profiline bağlı olarak klinisyen vermelidir (118). TPD ilişkili yan etkiler, santral venöz erişime bağlı komplikasyonlar, anormal konuşma, pnömoni, hipotansiyon ve septisemidir (118), IVIG alan hastaların %5 ten azında yan etki görülmektedir (133). En yaygın reaksiyonlar arasında kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, göğüs ağrısı ve aseptik menenjit sayılabilir. Arterial tromboembolik olaylar ve böbrek yetmezliği nadiren karşılaşılan komplikasyonlardır. IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi oraya çıkabilmektedir.

3.4.2. Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (KIDP)

Edinsel, otoimmün, periferik nöropatik bir hastalık olan KIDP te GBS ile benzer olarak BOS ve serumda, periferik sinirlerin glikolipidlerine karşı otoantikörler bulunmaktadır (134). Klinik olarak KIDP’te haftalar hatta yıllar içinde ekstremitelerde simetrik motor ve duyuşal defisit gelişmektedir (135). Tedavide kortikosteroidler, IVIG ve TPD'nin yanı sıra uzun süreli immünsüpresyon siklosporin ve azatioprin kullanılmaktadır. TPD'nin 3 hafta boyunca haftada 2 kez olarak plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada TPD, sinir ileti çalışmaları ve duyuşal nörolojik bulgularda anlamlı farklılık göstermiştir (136). 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'sında düzelme olduktan sonra TPD kesilmiş, sonrasında nüks görülmüştür ve bu nedenle fayda geçicidir ve her 1-2 haftada bir değişim gerekmektedir (137). Polinöropati hastalarında IVIG ile TPD'yi karşılaştıran tek bir çalışma bulunmaktadır (138). İlerleyici ve durağan polinöropatisi olan hastalar 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 3 hafta ise haftada bir kez 0,4 gr/kg olarak uygulanmıştır. Her iki tedavinin de etkin olduğu ve ikitedavi modeli arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

3.4.3. Myastenia Gravis (MG)

MG nöromusküler iletimi etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır (118,134). Toplumdaki sıklığı 20,4/100.000 olarak tahmin edilmektedir (139,140). Kadınlar erkeklere göre 2 kat daha fazla etkilenir fakat erkeklerde ileri yaş gurubunda daha sık görülür. MG in klinik bulgusu gün içinde artan yorgunluktur (141). Hemen hemen tüm hastalar asimetrik dalgali pitozis ve diplopi ile başvururlar (142). Hastaların çoğunda 1 yıl içinde bulber, solunum, ekstremit ve aksiyel kas gruplarında güçsüzlük gelişir. Pitozis ve diplopi gibi oküler semptomlar hastaların %85-90'ında vardır ve hastaların yarısında ilk tanı esnasında bulunmaktadır (143). MG hastalarının izleminde neredeyse üçte birinde mekanik ventilasyon gerektiren solunum zayıflığı (myasenik kriz) gelişmektedir. Myastenik kriz sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılında gelişmekle birlikte sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyonu takip etmektedir.

MG postsinaptik kas membranı üzerinde bulunan antijenlere karşı gelişen antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır (144). Myastenik hastaların yaklaşık %80- %90'ında dolaşımdaasetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar (AChR) bulunur (145,146). ACh Rantikorlu olmayan jeneralize MG hastalarının yaklaşık % 35'inde kas spesifiktirozin kinaz (MuSK)'a karşı antikorlar vardır (147). AChR ve MuSK antikorları bulunmayan hastalar seronegatifMG olarak sınıflandırılmaktadır. MG klinik olarak teşhis edildikten sonra seroloji, elektro fizyolojik ve immünolojik testler ile tanı doğrulanır (139). Serolojik teslerde AChR ve MuSK'ye karşı antikorlarabakılır. En sık kullanılan elektrodiagnostik testler tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG (SFEMG)'dir. RNS normale SFEMG yapılıdır, bu MG için %99 duyarlılıkta olmasına rağmen spesifitesi düşüktür (139). MG şüphesi olan bir hastaya edrofonyum klorür (tensilon) uygulanabilir (139). Bu kısa asetilkolinesteraz inhibitörü nöromüsküler kavşaktaki Ach miktarını artırır. Böylece hastaların semptomlarında, bradikardi ve artmış salgı gibi yan etkilere rağmen, geçici bir azalma görülür.

Tedavide timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, TPD ve IVIG kullanılabilmektedir (134). TPD, timektomi preoperatif ve postoperatif aşamalarında, ağır MG olgularında ve myastenik kriz durumlarında öncelikle kullanılmaktadır (148).

MG te IVIG etkinliğini gösteren sadece beş küçük çalışma mevcuttur. (149,150,151,152). AChR-MG te IVIG ile TPD etkinliğinin eşit olduğu düşünülmekte, Anti-MuSK MG de ise TPD, IVIG tedavisine üstün görünmektedir (153,149,154).

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 (155). Mandawat ve arkadaşları MG te IVIG veya TPD uygulanan 1.606 hastayı incelemiştir (156). IVIG ve TPD nin aynı düzeyde etkin olduğu ancak kriz hastalarında IVIG tedavisinin daha az hastanede kalış süresi (4-6 gün, daha az komplikasyon (%14.79, %30.06; $p < 0,0001$) ve daha yüksek maliyet (\$53,801 ve \$33,924, $p < 0.001$) ile sonuçlandığı görülmüştür. Miyastenik kriz hastalarında mortalite TPD uygulanan hastalarda IVIG alanlara göre daha yüksek bulundu (0.44% vs 4.44%, $p < 0.001$). 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, uygulanır (157).

84 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada TPN ile IVIG tedavilerinde orta ve ciddi MG'te kötüleşen kas zayıflığı karşılaştırılmıştır (158). IVIG hastalarında %69, TPD hastalarında %65 her iki grupta benzer iyileşme oranları görülmüştür. MG hastalarında TPD komplikasyonlarında santral ve periferik venöz kataterler arasında farkı değerlendiren 230 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %75'inde periferik venöz erişim başarıyla kullanılmıştır (159). Her iki grup arasında klinik yanıtlar arasında önemli bir fark olmamasına rağmen santral venöz katater kullanılanlarda önemli sayıda fazla komplikasyonla sonuçlanmıştır. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise atriyal fibrilasyondur.

3.4.4. Lambert eaton sendromu (LES)

Lambert-Eaton sendromu (LES), halsizlik ve kolinerjik otonomik işlev bozukluğunun olduğu nöromüsküler kavşağın otoimmün patolojisidir (139). LES klasik olarak akciğer kanserinde görülen bir paraneoplastik sendrom olarak tarif edilmiş fakat 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, alt ekstremitelerde güçsüzlüğü, yorgunluk ve otonomik disfonksiyonla (esas olarak ağız kuruluğu) sonuçlanan bulgulara sebep olur. LES tanısı laboratuvar ve elektrodiagnostik çalışmalar ile konulur. Sinir ileti çalışmalarında kas kasılması veya yüksek frekanslı (20-50 Hz.) RNS ile sonrasında CMAP ölçüldüğünde belirgin fasilitasyon ile düşük amplitüdütlü CMAPs vardır (160,161,162).

VGCC antikorları ise kanseri olan bütün LES hastalarında ve kanseri olmayan LES hastalarının %90'ından fazlasında vardır (163). Yaygın olarak uygulanan tedaviler: altta yatan malignitenin tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, guanidin (hücre içi Ca konsantrasyonunu artırarak artmış nörotransmitter miktarı ile sonuçlanır), 3,4-diaminopiridin (DAP) (presinaptik nöronlara artan Ca girişi ile sinir terminallerinde potasyum kanallarını kapatır), kortikosteroidler, azatioprin ve TPD'dir (139). Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar olmasa da TPD, LES'te iyileşmeye neden olmaktadır (163,164).

3.4.5. Multiple Skleroz (MS) ve Nöromyelitis Optika (NMO)

MS ve NMO merkezi sinir sisteminin demyelinizan inflamatuvar hastalıklarıdır. Hastalardaki nörolojik semptomlar, MSS'de hasarlanan yeri düşündürülen işaretler taşır. Hastalık genellikle remisyon ve relapslarla seyretmektedir. MS için self reaktif T hücrelerinin miyelin hasarına neden olduğu ve otoantikorların da bu hasara aracılık ettiği düşünülmektedir (134,157).

TPD yüksek doz kortikosteroide cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda kronikilerleyici MS hastalarına göre daha yararlı olarak kabul edilir (165,166). TPD'ye yanıtı MS hastaları antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon olduğunu göstermekle birlikte hastalarda farklı immünolojik mekanizmaların da olması muhtemeldir (166).

Randomize plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada steroidlere dirençli immünsüpresif tedavi almış MS hastalarına TPD uygulanmış ve 4/7 hastada orta düzeyde özürüllükte iyileşme olmuştur (165). MS hastaları, NMO hastaları ve akut dissemine ensefalomyelit hastalarının dahil edildiği büyük bir çalışmada TPD yapılan hastaların %44.1'inde orta düzeyde fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanmıştır

(167). NMO MSS'nin demiyelinizan bir hastalığı olup, astrosit yüzeyinde bulunan Aquaporin 4 su kanalına karşı oluşan NMO-IgG antikolları serolojik tanıda kullanılır (168). NMO omurilik, optik sinirleri ve beyin destek dokusunda hasar oluşan bir hastalıktır. Yüksek doz kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda TPD'nin küçük çalışmalarda yaralı olduğu saptanmıştır (165,167,169,170,171), Yararının otoantikollar, kompleman ve sitokinler gibi proinflamatuvar mediatörlerin ortadan kaldırılması sonucu olduğu düşünülmektedir (172). Küçük prospektif bir çalışmada yüksek doz kortikosteroide yanıtız 9 hastaya TPD uygulanmış (173), hastalarda ikinci seanstan sonra hızlı bir iyileşme görülürken steroid ile TPD'nin başlanması arasında geçen süre ortalama 6.4 gün olarak bulunmuş. Bir ayın sonunda 6/9 hasta sağlıklı hallerine dönerken 2 ayın sonunda iki hastada daha tam iyileşme görülmüştür. Alt ekstremite 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 ile 10 gün boyunca 5 seans olarak uygulanmaktadır (174,175). Hastalar azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, mitoksantron, kortikosteroidler ve siklofosfamid gibi immünsüpressif tedavilerle uzun süreli tedavi edilir.

3.4.6. Paraproteinemik Polinöropati (PPN)

Periferik nöropati ve kriptojenik nöropati ile başvuran hastaların %10 kadarında paraproteinemi bulunmaktadır (175). Paraproteinemi plazma hücre klonlarınca üretilen monoklonal immünglobulinler, ağır zincirler (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) ve hafif zincirlerden (kappa veya lamda) oluşur. Klonal proliferasyon hematolojik malignite ile oluşabilir fakat genellikle anlamı bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS) ile ilişkilidir. PPN en yaygın olarak IgM gammopati (%48) IgG gammopati (%37) ve IgA gammopati (% 15) ile ilişkilidir (176, 177).

Hastalarda motor ve duyuşal semptomların olduğu heterojen bir klinik vardır ve elektrofizyolojik çalışmalarda aksonal ve demiyelinizan patern ortaya çıkabilir (178). IgM ilişkili nöropati hastalarının tedavi seçenekleri arasında IVIG, klorambusil, fludarabin, kortikosteroid ve siklofosfamid bulunmaktadır (178). TPD'nin IgM ilişkili PPN lerin tedavisinde önemli etkinliği yokken IgG ve IgA

ilişkili PPN tedavisinde yararı olduğu gösterilmiştir (179,180,181). IgG ve IgA ilişkili PPN'ler ayrıca IVIG ve prednizon tedavilerine deyanıt verebilmektedir (177,181,182).

3.4.7. İsaac Sendromu

İsaac sendromu (edinsel nöromyotoni) periferik sinirlerin hipereksitibilitesi sonucu kas seyirmesi, kramp, miyokimi, pseudomyotoni ve hafif güçsüzlükle karakterize nadir görülen bir hastalıktır (183). Hastalığın tanısı istirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve bu miyokimilerin 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 bireylerde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta da görülebilir. Hastalığın oluşum mekanizmasının voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKCs) karşı oluşan otoantikorlara bağlı olarak periferik sinirlerde oluşan hasar nedeniyle aşırı uyarılabilirlik olduğu kabul edilmektedir (184). Hastaların çoğu sporadik olmakla birlikte bazı immünolojik hastalıklara ya da kimyasal intoksikasyonlara bağlı ortaya çıktığı da bildirilmiştir (183).

İsaac sendromunu paraneoplastik nörolojik sendromlar içinde değerlendirmek de mümkündür. Dolayısıyla bu vakaların etyolojisinde timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi Hastalıklar bulunabilmektedir (183,184). Miyokimik ve nöromiyotonik deşarjların tedavisinde karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi antikonvulzan ajanlar kullanılabilir (185). Bu ilaçların hasarlı periferik sinirlerden kaynaklanan ektopik deşarjları inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir (186). Tedavide ayrıca otoimmün mekanizmalar da dikkate alınarak immunosupresif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin de kullanılabilir.

3.4.8. Stiff-person Sendromu

Omurga ve bacaklardaki sertlikle beraber duygusal stres ve tetikleyicilerin gerçekleştirdiği kas spazmları vardır (187). Çoğunlukla glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlarla (GAD Ab) ilişkilidir (188). Ayrıca SPS hastalarının az bir kısmını

oluşturan meme ve akciğer kanserleri ile ilişkili amfifizin antikoru ile ilişkili ayrı bir varyantı daha vardır (189,190).

Amfifizin Ab, diğer paraneoplastik hastalıklarda da sıklıkla saptanır ve özellikle ensefalopati ve miyelopati gibi diğer nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir. Amfifizin Ab tipik olarak paraneoplazi ilişkiliyken, GAD Ab değildir (191,192). GAD Ab ile ilişkili SPS IVIG tedavisinden fayda görünürken, amfifizin Ab ile ilişkili SPS steroid, plazmaferez veya kanser tedavisinden fayda görmektedirler (193).

3.4.9. Sydenham Koresi

Sydenham koresi çocukluk çağının en sık edinsel kore nedenidir. ARA hastaları sydenham koresi ile prezente olabilmekte ve korenin geçmesi 9 aya kadar sürebilmektedir (194,195,196). Koreiform hareketler genellikle yüz, gövde ve ekstremitelerde hızlı ve istemsiz kasılmalardır (197). Klasik şiddetli kore tedavisinde steroid tercih edilen tedavidir (198,199,200,201,202,203).

Hasta serumunda nöronal doku ile reaksiyona giren antikoru bulunması Sydenham koresinin humoral otoimmün hastalık ilişkili olduğunu düşündürmektedir (204,205). Bunun sonucu olarak IVIG ve TPD tedavi seçenekleri olarak kullanılmıştır. Bir çalışmada prednizolon, IVIG ve TPD incelendi (109). TPD de plazma 45 mg/kg olarak düzenlendi. IVIG ve TPD alan çocuklarda 1 ayın sonunda anlamlı iyileşme görüldü. TPD uygulanan 6/8 hasta ve IVIG alan 4/4 hastada kore düzeldi. Prednizolon alanlarda ise sadece 2/6 hastada iyileşme görüldü.

3.4.10. Natalizumab İlişkili Progresif Multifokal Lökoensefalopati

PML immun suprese hastalarda meydana gelebilecek MSS'nin nadir fırsatçı viral Enfeksiyonudur (206,207). Yakın zamanda monoklonal antikor olan natalizumab ilişkili formu tanımlanmıştır. En az 24 infüzyon almış hastalarda 1:1000 oranında latent JK virüs reaktivasyonuna bağlı olarak PML görülmektedir (208). Mayıs 2012'de natalizumab alan 99.600 hastadan 242'si PML nedeniyle tedavi edilmiştir (209). PML gelişimi için risk faktörleri JK virüs antikoru durumu, son kemoterapi tarihi ve kümülatif natalizumab maruziyetidir (207). En sık motor, konuşma bozukluğu, bilişsel bozukluk ve görme bozukluğunun dahil olduğu semptomlar görülür (207).

Hastaların yaklaşık %50 sinde MR da gadolinyum tutulumu olan lezyonlar mevcuttur (206). BOS ta JC virüs incelemesi tanıyı doğrular. Natalizumab ilişkili PML hastalarının yaklaşık %50 sinde viral yük tespit edebilmek için ultrasensitif PCR kullanılmalı ve test sık tekrar edilmelidir (207). TPD, plazmadan natalizumab klirensini arttırarak, alfa-4 integrin desatürasyonunu hızlandırarak ve lökosit transmigrasyonunu geri döndürerek etki etmektedir (210). Alfa-4 integrin desatürasyonunun olması için Natalizumab plazma konsantrasyonunun 1 mg/ml nin altına düşmesi gerekir ve bu durum TPD uygulanan hastalarda 15 günde TPD uygulanmayanlarda 82 günde gerçekleşmektedir (211).

3.4.11. Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), santral sinir sisteminin monofazik otoimmün demiyelinizan hastalığıdır. Genellikle ateşli bir enfeksiyon veya aşılama sonrası meydana gelir (212). İmmünopatogenezinde, santral sinir sistemi beyaz cevherinde demiyelinizasyon ve perivasküler inflamatuvar infiltrasyon mevcuttur. Lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar otoimmün mekanizmalar ile bu inflamasyonu oluşturur (213). ADEM hastalarının serumlarında beyaz cevherdeki miyelin bazik proteine (MBP) karşı ve miyelin oligodendrosit glikoproteine (MOG) karşı antikorlar bulunmuştur (214).

ADEM'de kabul edilen tıbbi tedavi yöntemleri yüksek doz intravenöz metilprednizolon (İVMP), intravenöz immünoglobülin (İVİG), plazmaferez veya bunların kombinasyonudur (212). Temel tedavi yöntemi olarak kabul edilen ise yüksek doz İVMP'dir Literatürde ADEM'de terapötik plazmaferez tekniklerinden biri olan TPD gösterilmiştir (215).

3.4.12. Transvers Miyelit

Transvers miyelit, akut veya subakut başlangıçlı, hızla gelişen kas güçsüzlüğü, seviye veren duyu kaybı ve sfinkter kusuru ile karakterize bir hastalıktır. Medulla spinaliste en sık torakal segmentler olmak üzere belli bir segment boyunca motor ve duysal traktusların tutulumu söz konusudur (216). Sırt ağrısı, karın ağrısı, bacaklarda ağrı ve parestezi ilk gelişen bulgulardır. Bunu bacaklarda hızla gelişen güçsüzlük izler, bazen üst ekstremiteler de olaya katılır. Patogenezinin otoimmün

mekanizma ile ilgili olduğu düşünölmekle birlikte hastaların çoğunda etyoloji saptanamaz. Transvers miyelitin tedavisinde pulse steroid, plazmaferez ve İVİG uygulanmaktadır (216,217,218).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

15.12.2015 tarihinde 432 numaralı etik kurul kararı ile çalışma izni alınmıştır.

Çalışmamızda retrospektif olarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği Aferez Ünitesi kayıtları ve hastanemiz sistemi kullanıldı 2010-2015 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve terapötik plazma değişimi veya terapötik sitaferez endikasyonu alan 303 hastanın TA endikasyonu konduğu zaman ,hastanın yatmakta olduğu bölüm, TA endikasyonu, hastanın yaşı ve cinsiyeti, vasküler girişim yerleri, kullanılan replasman sıvıları, komplikasyonlar, plazmaferez uygulama sıklığı ve toplam uygulama sayısı, klinik yanıtları ve plazmaferez yapılan tüm TTP'li hastaların cinsiyet, yaş, yattığı tarih, doğum yeri, boyu, kilosu, anemi, trombositopeni, LDH düzeyi, ADAMTS 13 düzeyi, ateş, nörolojik tutulum, üremi, halsizlik, kanama, göğüs ağrısı, dispne, steroid kullanımı, rituximab kullanımı, vinkristin kullanımı, tam remisyon ,kısmi remisyon, nüks, refrakter, exitus ,akkiz ve konjenital TTP bakılarak klinik özellikleri ve yanıtlarını ayrıca hastalık özelinde inceledik. Ayrıca bu verileri dünya literatürü ve ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırdık.

Terapötik aferez uygulamalarının tedavi başarısının değerlendirilmesi için ise: Lökoferez yapılan hastalarda lökosit sayısında düşme ile birlikte klinik iyileşme (bilinç bulanıklığı, görme bozukluğu, dispne ve ateşin kontrol altına alınması, arteriyel kan gazı değerlerinde düzelme, akciğer infiltrasyonlarında azalma) elde edilmesi ve lökosit değerinin $100,000 /\text{mm}^3$ 'ün altına indirilmesi tedaviye cevap olarak kabul edildi. Plazma değişimi yapılan multipl myelom hastalarının plazma değişimi sonrasında klinik bulgularının düzelmesi, bilinç bulanıklığı, kanama, görme bozukluğu, hipervolemi gibi hiperviskozite semptomlarının kaybolması tedaviye cevap olarak kabul edildi.

Myastenia gravis - kronik inflamatuvar progresif nöropati ve diğer nörolojik hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının kalkarak ekstübe edilmeleri, solunum yetmezliğinin düzelmesi, yutma fonksiyonunun normale dönmesi, motor kayıpta düzelme ile birlikte, hareket kabiliyetlerini tekrar kazanmaları tedaviye cevap olarak kabul edildi.

TTP'li hastalarda klinik düzelme ile birlikte LDH değerinin normal sınırlara dönmesi, trombosit değerinin 150,000 /mm³'ün üzerine çıkması, bu değerlerin üç gün süre ile devam etmesi, plazma değişimi sonlandırıldıktan sonra trombosit değerlerindeki artışın sürmesi tedaviye cevap olarak kabul edildi.

Tüm veriler SPSS 22.0 veri tabanına yüklendi. Sıklık tablosu yanısıra, veriler ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. P değerinin < 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

Araştırmaya 01/01/2010 ve 31/12/2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Aferez Birimi'nde terapötik plazmaferez ve sitaferez uygulanmış toplam 303 hasta ve 2289 seans alındı. Olguların 159 (%52,5)'u kadın, 144 (%47,5)'ü erkekti. Ortalama yaş $42,76 \pm 19,191$ (10-96) yıl olarak belirlendi. Ortalama seans sayısı $7,69 \pm 12,183$ (1-100) idi. Replasman sıvısı olarak kullanılmayan işlemler çıkarıldığında (sitaferez ve double filtrasyon plazmaferez işlemleri) tüm seanslarda TDP kullanılmıştı. Hastaların 15 (%5,0)'i endokrinoloji servisinde, 1 (%0,3)'i enfeksiyon hastalıkları servisinde, 15 (%5,0)'i dahiliye yoğun bakımda, 1 (%0,3)'i gastroenteroloji servisinde, 1 (%0,3)'i genel cerrahi servisinde, 1 (%0,3)'i göğüs cerrahi servisinde, 2 (%0,7) si göğüs hastalıkları servisinde, 27 (%8,9)'u nefroloji servisinde, 46 (%15,2) si nöroloji servisinde, 3 (%0,1)'ü organ nakli servisinde ,1 (%0,3)'i reanimasyon biriminde ve en fazla 190 (%62,7) hasta ile hematoloji servisinde takip edilmekteydi.

Tablo 10. Hasta sayısı ve takip edildiği bölüm.

Hematoloji	Hasta sayısı	190
	(%)yüzde	62,7%
Nöroloji	Hasta sayısı	46
	(%)yüzde	15,2%
Nefroloji	Hasta sayısı	27
	(%)yüzde	8,9%
G.D.Y.B.Ü.	Hasta sayısı	15
	(%)yüzde	5,0%
Endokrinoloji	Hasta sayısı	15
	(%)yüzde	5,0%
Organ Nakli	Hasta sayısı	3
	(%)yüzde	1,0%
Göğüs Hastalıkları	Hasta sayısı	2
	(%)yüzde	0,7%
Enfeksiyon Hastalıkları	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Gastroenteroloji	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Genel Cerrahi	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Göğüs Cerrahisi	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Reaminasyon	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Toplam	Hasta sayısı	303
	(%)yüzde	100,0%

303 hastanın 211 (%69,6)'inde geçici santral venöz kateter, 21 (%6,9)'inde geçici periferik kateter, 3 (%1) hastada ise fistül bulunmaktaydı. 68 (%22,4) hastanın damar yolu erişim lokasyonu belirtilmemiştir.

Tablo 11. Hasta sayısı ve vasküler girişim yeri.

Vasküler Girişim Yeri	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	68
		(%)yüzde	22,4%
	Fistül	Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	1,0%
	Periferik Damar	Hasta sayısı	21
		(%)yüzde	6,9%
	Santral Venöz Kateter	Hasta sayısı	211
		(%)yüzde	69,6%
Toplam		Hasta sayısı	303
		(%)yüzde	100,0%

Terapötik aferez endikasyonu alan 303 hasta; ADEM 5 (% 1,7), akut lökoz 9 (%3), ALL 18 (%5,9), AML 32 (%10,6), atipik HÜS 5 (%1,7), churg strauss sendromu 2 (%0,7), KIDP 2 (%0,7), DIC 3 (%1), diyabetik amiyotrofi 1 (%0,3), ensefalit 3 (%1), esansiyel trombositoz 11 (%3,6), gebelikle ilişkili tma 2 (%0,7), geç hemolitik reaksiyon 1 (%0,3), glomerulonefrit 3 (%1), graft rejeksiyon 3 (%1), guillain barre sendromu 13 (%4,3), HELLP 2 (%0,7), hiperlipidemi 10 (%3,3), hipertrigliseridemik pankreatit 6 (%2), hodgkin lenfoma 10 (%3,3), HÜS 14 (%4,6), KLL 5 (%1,7), KML 9 (%3), kriyoglobulinemi 1 (%0,3), levotiroksin entox 1 (%0,3),MPGN 1(%0,3),multiple myelom 41 (%13,5),multiple skleroz 3 (%1), myastenia gravis 7 (%2,3), nonhodgkin lenfoma 11 (%3,6), nöromyelitis optica 6 (%2), otoimmün kolanjit 1 (%0,3), RPGN 1 (%0,3), sepsis 17 (%5,6), SLE 1 (%0,3), soğuk aglutinin hastalığı 1 (%0,3), transversmiyelit 6 (%2), trombositoz- ITP 1 (%0,3), TTP 28(%9,2), vaskülit 1 (%0,3), waldenstrom makroglobulinemisi 1 (%0,3), wegener granulomatozu 5 (%1,7) tanılarında oluşmaktaydı. En fazla terapötik aferez işlemi periferik kök hücre toplama işlemi (otolog kit) nedeniyle multiple myelomdu. 9 akut lökoz, 1 vaskülit ve 3 glomerulonefrit hastası ayırıcı tanıları yapılamadan hastanemizden ayrılmış ya da ex olmuşlardı.

Tablo 12. Hasta sayısı ve aferez endikasyonu ilişkisi

Endikasyonu		Hasta sayısı	5
		(%)yüzde	1,7%
ADEM		Hasta sayısı	9
		(%)yüzde	3,0%
Akut Lökoz		Hasta sayısı	18
		(%)yüzde	5,9%
ALL		Hasta sayısı	32
		(%)yüzde	10,6%
AML		Hasta sayısı	5
		(%)yüzde	1,7%
Atipik HÜS		Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	0,7%
Churg Strauss Sendromu		Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	0,7%
KIDP		Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	1,0%
DIC		Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	0,3%
Diyabetik Amiyotrofi		Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	1,0%
Ensefalit		Hasta sayısı	11
		(%)yüzde	3,6%
Esansiyel Trombositoz		Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	0,7%
Gebelikle İlişkili Tma		Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	0,3%
Geç Hemolitik Reaksiyon		Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	1,0%
Glomerulonefrit		Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	1,0%
Graft Rejeksiyon		Hasta sayısı	13
		(%)yüzde	4,3%
Gullian Barre Sendromu		Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	0,7%
HELLP		Hasta sayısı	10
		(%)yüzde	3,3%
Hiperlipidemi		Hasta sayısı	6
		(%)yüzde	2,0%
Hipertrigliseridemik Pankreatit		Hasta sayısı	10
		(%)yüzde	3,3%
Hodgkin Lenfoma		Hasta sayısı	14
		(%)yüzde	4,6%
HÜS		Hasta sayısı	5
		(%)yüzde	1,7%
KLL		Hasta sayısı	
		(%)yüzde	

KML	Hasta sayısı	9
	(%)yüzde	3,0%
Kriyoglobulinemi	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Levotiroksin Entox	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
MPGN	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Multiple Myelom	Hasta sayısı	41
	(%)yüzde	13,5%
Multiple Skleroz	Hasta sayısı	3
	(%)yüzde	1,0%
Myastenia Gravis	Hasta sayısı	7
	(%)yüzde	2,3%
Nonhodgkin Lenfoma	Hasta sayısı	11
	(%)yüzde	3,6%
Nöromyelitis Optica	Hasta sayısı	6
	(%)yüzde	2,0%
Otoimmün Kolanjit	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
RPGN	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Sepsis	Hasta sayısı	17
	(%)yüzde	5,6%
SLE	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Soğuk Aglutinin Hastalığı	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Transvers Miyelit	Hasta sayısı	6
	(%)yüzde	2,0%
Trombositoz ITP	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
TTP	Hasta sayısı	28
	(%)yüzde	9,2%
Vaskülit	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Waldenstrom Makroglobulinemisi	Hasta sayısı	1
	(%)yüzde	0,3%
Wegener Granulomatozu	Hasta sayısı	5
	(%)yüzde	1,7%
Toplam	Hasta sayısı	303
	(%)yüzde	100,0%

Terapötik aferez uygulanan 303 hastadan 244 hasta tedavi yanıtı açısından değerlendirildi (59 hastaya periferik kök hücre toplama işlemi yapıldığından

değerlendirme dışında tutuldu). 144 hasta yanıtı (%59), 17 hasta kısmi yanıtı (%6) olarak bulundu. 57 hastada ise (%23) yanıt alınamadı. 26 (%10) hastanın ise verisine ulaşamadı.

Tablo 13. Hasta sayısı ve komplikasyon ilişkisi

Komplikasyon	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	77
		(%)yüzde	25,4%
	Allerji	Hasta sayısı	6
		(%)yüzde	2,0%
	Epizotta Ex	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	0,3%
	Hipotansiyon	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	0,3%
	Kateter ilişkili	Hasta sayısı	8
		(%)yüzde	2,6%
	Kusma	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	0,3%
	Yok	Hasta sayısı	209
		(%)yüzde	69,0%
Toplam		Hasta sayısı	303
		(%)yüzde	100,0%

303 hastanın 209 (%69)'unda işlem esnasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. 6 (%2) hastada alerjik reaksiyon, 1 (%0,3) hastada hipotansiyon, 1 (%0,3) hastada kusma, 8 (%2,6) hastada kateter ilişkili komplikasyon gerçekleşmişti ve 1 (%0,3) hasta işlem esnasında ex olmuştu.

Tablo 14. Hasta sayısı ve uygulanan işlem ilişkisi

Uygulanan İşlem	Bilirubin Aferezi	Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	0,7%
	Double Filtrasyon Plazmaferez	Hasta sayısı	31
		(%)yüzde	10,2%
	Lipid Aferezi	Hasta sayısı	16
		(%)yüzde	5,3%
	Lökoferez	Hasta sayısı	73
		(%)yüzde	24,1%
	P.K.H.T.	Hasta sayısı	59
		(%)yüzde	19,5%
	Plazma Değişimi	Hasta sayısı	110
		(%)yüzde	36,3%
	Trombosit Aferez	Hasta sayısı	12
		(%)yüzde	4,0%
Toplam	Hasta sayısı	303	
	(%)yüzde	100,0%	

Hastalardan 2'si (%0,7) bilirubin aferezi, 31'i (%10,2) double filtrasyon plazmaferezi, 16'sı (%5,3) lipid aferezi, 73'ü (%24,1) lökoferez, 59'u (%19,5) periferik kök hücre toplama, 12'si (%4) trombositaferez ve 110'u (%36,3) TPD için terapötik aferez tedavisi almıştı.

ADEM tanılı 5 hastanın 2 (%40) si yanıtı, 2 (%40) si yanıtı, 1 (%20)'i belirtilmemiş, akut lökoz tanılı 9 hastanın 1 (%11,1)'i yanıtı, 1(%11,1)'i yanıtı, 7 (%77,8)'i belirtilmemiş, ALL tanılı 18 hastanın 13 (%72,2)'ü yanıtı, 5(%27,8)'i yanıtı, AML tanılı 32 hastanın 15 (%46,9)'i yanıtı, 17 (%53,1)'si yanıtı, atipik HÜS tanılı 5 hastanın 4 (%80)'i yanıtı, 1 (%20)'si yanıtı, churg strauss sendromu tanılı 2 hastanın 1 (%50)'i kısmi yanıtı, 1(%50)'i yanıtı, KIDP tanılı 2 hastanın 1 (%50)'i yanıtı, 1 (%50)'i belirtilmemiş, DIC tanılı 3 hastanın 1 (%33,3)'i yanıtı, 2 (%66,7)'si yanıtı, diyabetik amiyotrofi tanılı 1 (%100) hastanın yanıtı, ensefalit tanılı 3 hastanın 2 (%66,7)'si yanıtı, 1 (%33,3)'i yanıtı,esansiyel trombositoz tanılı

11 hastanın 9 (%81,8)'u yanıtli, 1 (%9,1)'i kısmi yanıtli, 1 (%9,1) yanıtli, gebelikle ilişkili tma tanılı 2 (%100) hastanın yanıtli, geç hemolitik reaksiyon tanılı 1 (%100) hastanın yanıtli, gn tanılı 3 hastanın 2 (%66,7) si yanıtli, 1(%33,3)'i yanıtli, graft rejeksiyon tanılı 3 hastanın 1 (%33,3)'i yanıtli, 1(%33,3) i kısmi yanıtli, 1 (%33,3)'i yanıtli, gullian barre sendromu tanılı 13 hastanın 7 (%53,8)'i yanıtli, 1 (%7,7)'si kısmi yanıtli, 3 (%23,1)'ü yanıtli, 2 (%15,4) belirtilmemiş, HELLP sendromu tanılı 2 hastanın 1 (%50)'i yanıtli, 1 (%50)'i kısmi yanıtli, hiperlipidemi tanılı 10 hastanın 8 (%80)'i yanıtli, 1 (%10)'i yanıtli, 1 (%10)'i belirtilmemiş, hipertrigliseridemik pankreatit tanılı 6 hastanın 4 (%66,7)'ü yanıtli, 1 (%16,7)'i kısmi yanıtli, 1 (%16,7)'i belirtilmemiş, HÜS tanılı 14 hastanın 7 (%50)'si yanıtli, 3 (%21,4)'ü kısmi yanıtli, 2(%14,3)'si yanıtli, 2(%14,3) si belirtilmemiş, KLL tanılı 5 hastanın 2 (%40)'si yanıtli, 2 (%40)'si yanıtli, 1(%20) i belirtilmemiş, KML tanılı 9 hastanın 8 (%88,9)'i yanıtli, 1 (%11,1)'i yanıtli, kriyoglobulinemi tanılı 1 (%100) hasta yanıtli, levotiroksin entoksikasyonu tanılı 1 (%100) hasta yanıtli, MPGN tanılı 1 (%100) hasta kısmi yanıtli, multiple myelom tanılı 3 (%100) hasta yanıtli, multiple skleroz tanılı 3 hastanın 2 (%66,7)'si yanıtli, 1 (%33,3)'i belirtilmemiş, myastenia gravis tanılı 8 hastanın 6 (%75)'sı yanıtli, 1 (%12,5)'i yanıtli, 1 (%12,5)'i belirtilmemiş, nöromyelitis optica tanılı 6 hastanın 4 (%66,7)'ü yanıtli, 1 (%16,7)'i kısmi yanıtli, 1 (%16,7)'i belirtilmemiş, otoimmün kolanjit tanılı 1 (%100) hasta yanıtli, RPGN tanılı 1 (%100) hasta kısmi yanıtli, sepsis tanılı 17 hastanın 7 (%41,2)'si yanıtli, 2 (%11,8)'si kısmi yanıtli, 4 (%23,5)'ü yanıtli, 4 (%23,5)'ü belirtilmemiş, SLE tanılı 1 (%100) hasta yanıtli, soğuk aglutinin hastalığı tanılı 1(%100) hasta yanıtli, transvers miyelit tanılı 6 hastanın 1 (%16,7)'i kısmi yanıtli, 2 (%33,3)'si yanıtli, 3 (%50)'ü belirtilmemiş, trombositoz ITP tanılı 1 (%100) hasta yanıtli, TTP tanılı 28 hastanın 25 (%89,3)'i yanıtli, 3 (%10,7)'ü yanıtli, vaskülit tanılı 1 (%100) hasta yanıtli, waldenstrom makroglobulinemisi tanılı 1 (%100) hasta yanıtli, wegner granulomatozu tanılı 5 hastanın 1 (%20)'i yanıtli, 2 (%40)'si kısmi yanıtli, 2 (%40)'si yanıtli idi (Terapötik aferez işlemlerinden periferik kök hücre toplama tedavi yanıtı açısından dışarda bırakıldı).

Tanırlara göre teröpotik aferez seans sayıları incelendiğinde, toplamda 2289 seans uygulanmış ve en fazla seans sayısı, 843 seans sayısı ile %36.8 oranında TTP,

269 seans sayısı ile %11.75 oranında sepsis, 239 seans sayısı ile %10.4 oranında HÜS tanılarında oluşmaktaydı.

Tablo 15. Tanılara göre terapötik aferez seans sayısı ilişkisi

Endikasyonu		Seans sayısı	23
		(%)yüzde	1%
Adem		Seans sayısı	18
		(%)yüzde	0,7%
Akut Lökoz		Seans sayısı	28
		(%)yüzde	1,22%
ALL		Seans sayısı	76
		(%)yüzde	3,32%
AML		Seans sayısı	98
		(%)yüzde	4,28%
Atipik HÜS		Seans sayısı	17
		(%)yüzde	0,74%
Churg Strauss		Seans sayısı	14
		(%)yüzde	0,61%
KIDP		Seans sayısı	21
		(%)yüzde	0,91%
DIC		Seans sayısı	5
		(%)yüzde	0,21%
Diyabetik Amiyotrofi		Seans sayısı	17
		(%)yüzde	0,74%
Ensefalit		Seans sayısı	16
		(%)yüzde	0,69%
Esansiyel Trombositoz		Seans sayısı	35
		(%)yüzde	1,52%
Gebelikle İlişkili Tma		Seans sayısı	1
		(%)yüzde	0,04%
Geç Hemolitik Reaksiyon		Seans sayısı	39
		(%)yüzde	1,7%
Gn		Seans sayısı	20
		(%)yüzde	0,87%
Graft Rejeksiyon		Seans sayısı	68
		(%)yüzde	2,97%
Gullian Barre		Seans sayısı	46
		(%)yüzde	2%
HELLP		Seans sayısı	15
		(%)yüzde	0,65%
Hiperlipidemi		Seans sayısı	9
		(%)yüzde	0,39%
Hipertrigliseridemik Pankreatit		Seans sayısı	17
		(%)yüzde	0,74%
Hodgkin Lenfoma		Seans sayısı	
		(%)yüzde	

HÜS	Seans sayısı	239
	(%)yüzde	10,4%
KLL	Seans sayısı	13
	(%)yüzde	0,56%
KML	Seans sayısı	28
	(%)yüzde	1,22%
Kriyoglobulinemi	Seans sayısı	2
	(%)yüzde	0,08%
Levotiroksin Entox	Seans sayısı	3
	(%)yüzde	0,13%
MPGN	Seans sayısı	3
	(%)yüzde	0,13%
Multiple Myelom	Seans sayısı	42
	(%)yüzde	1,83%
Multiple Skleroz	Seans sayısı	13
	(%)yüzde	0,56%
Myastenia Gravis	Seans sayısı	39
	(%)yüzde	1,7%
Nonhodgkin Lenfoma	Seans sayısı	26
	(%)yüzde	1,13%
Nöromyelitis Optica	Seans sayısı	38
	(%)yüzde	1,66%
Otoimmün Kolanjit	Seans sayısı	5
	(%)yüzde	0,21%
RPGN	Seans sayısı	14
	(%)yüzde	0,61%
Sepsis	Seans sayısı	269
	(%)yüzde	11,75%
SLE	Seans sayısı	31
	(%)yüzde	1,35%
Soğuk Aglutinin Hastalığı	Seans sayısı	4
	(%)yüzde	0,17%
Transvers Miyelit	Seans sayısı	27
	(%)yüzde	1,17%
Trombositoz ITP	Seans sayısı	1
	(%)yüzde	0,04%
TTP	Seans sayısı	843
	(%)yüzde	36,8%
Vaskülit	Seans sayısı	1
	(%)yüzde	0,04%
Waldenstrom Makroglobulinemisi	Seans sayısı	1
	(%)yüzde	0,04%
Wegener Granulomatozu	Seans sayısı	64
	(%)yüzde	2,79%
Toplam	Seans sayısı	2289
	(%)yüzde	100,0%

Bilirubin aferezi yapılan 2 hastadan 1 (%50)'i yanıtli, 1 (%50) yanıtli, double filtrasyon plazmaferez yapılan 32 hastadan 19 (%59,4)'u yanıtli, 9 (%28,1)'u yanıtli, 4 (%12,5)'u belirtilmemiş, lipid aferezi yapılan 16 hastadan 12 (%75)'si yanıtli, 1 (%6,3)'i yanıtli, 1 (%6,3) kısmi yanıtli, 2(%12,5) belirtilmemiş, lökoferez yapılan 73 hastanın 39 (%53,4)'u yanıtli, 26 (%35,6)'sı yanıtli, 8 (%11)'inde belirtilmemiş, TPD yapılan 110 hastanın 64 (%58,2)'si yanıtli, 15 (%13,6)'i kısmi yanıtli, 19 (%13,4)'u yanıtli, 12 (%10,9)'si belirtilmemiş, trombosit aferezi yapılan 12 hastanın 10 (%83,3)'u yanıtli, 1(%8,3)'i kısmi yanıtli, 1 (%8,3)'i yanıtli olarak tespit edildi.

Tablo 16. Uygulanan işlem seans sayısı ilişkisi

Uygulanan İşlem	Bilirubin Aferezi	Seans sayısı	10
		(%)yüzde	0,43%
Double Filtrasyon Plazmaferez	Double Filtrasyon	Seans sayısı	178
		(%)yüzde	7,77%
Lipid Aferezi	Lipid Aferezi	Seans sayısı	24
		(%)yüzde	1,04%
Lökoferez	Lökoferez	Seans sayısı	167
		(%)yüzde	7,29%
P.K.H.T.	P.K.H.T.	Seans sayısı	113
		(%)yüzde	4,93%
Plazma Değişimi	Plazma Değişimi	Seans sayısı	1783
		(%)yüzde	77,8%
Trombosit Aferez	Trombosit Aferez	Seans sayısı	17
		(%)yüzde	0,74%
Toplam		Seans sayısı	2289
		(%)yüzde	100,0%

Tablo 17. Tanılara göre ortalama seans sayısı

TANI	ORTALAMA SEANS SAYISI	
ADEM	4,6±0,548	(4-5)
Akut Lököz	2±1,323	(1-5)
ALL	1,56±1,149	(1-5)
AML	2,38±2,091	(1-11)
Atipik HÜS	19,6±12,66	(8-37)
Churg Strauss Sendromu	8,5±4,95	(5-12)
KIDP	7±4,24	(4-10)
DIC	7±7,97	(1-16)
Ensefalit	5,67±4,041	(2-10)
Esansiyel Trombositoz	1,45±1,036	(1-4)
Gebelikle İlişkili Tma	17,5±19,092	(4-31)
Glomerulonefrit	13±3,6	(10-17)
Graft Rejeksiyonu	6,67±4,72	(3-12)
Gullian Barre Sendromu	5,23±1,87	(2-8)
HELLP Sendromu	23±11,31	(15-31)
Hiperlipidemi	1,5±0,707	(1-3)
Hipertrigliseridemik Pankreatit	1,5±0,837	(1-3)
Hodgkin Lenfoma	1,7±0,675	(1-3)
HÜS	17,07±12,57	(4-54)
KLL	2,6±1,817	(1-5)
KML	3,11±2,26	(1-8)
Multiple Myelom	2,23±1,764	(1-11)
Myastenia Gravis	4,88±3,441	(1-12)
Non Hodgkin Lenfoma	2,36±1,362	(1-5)
Nöromyelitis Optica	6,33±1,211	(5-8)
Sepsis	15,82±17,01	(1-65)
Transvers Miyelit	4,5±3,14	(1-10)
TTP	30,11±20,45	(6-100)
Wegener Granulomatozu	12,80±8,81	(1-22)

Tanırlara göre terapötik aferez seans sayıları; ADEM 4,6±0,548 (4-5), akut lökoz 2±1,323 (1-5), ALL 1,56±1,149 (1-5), AML 2,38±2,091(1-11), atipik HÜS 19,6±12,66 (8-37), churg strauss sendromu 8,5±4,95 (5-12), KIDP 7±4,24 (4-10), DIC 7±7,97 (1-16), ensefalit 5,67±4,041 (2-10), esansiyel trombositoz 1,45±1,036 (1-4), gebelikle ilişkili tma 17,5±19,092 (4-31), glomerulonefrit 13±3,6 (10-17), graft rejeksiyonu 6,67±4,72 (3-12), gullian barre sendromu 5,23±1,87 (2-8), HELLP sendromu 23±11,31 (15-31), hiperlipidemi 1,5±0,707 (1-3), hipertrigliseridemik pankreatit 1,5±0,837 (1-3), hodgkin lenfoma 1,7±0,675 (1-3), HUS 17,07±12,57 (4-54), KLL 2,6±1,817 (1-5), KML 3,11±2,26 (1-8), multiple myelom 2,23±1,764 (1-11), myastenia gravis 4,88±3,441 (1-12), non hodgkin lenfoma 2,36±1,362 (1-5), nöromyelitis optica 6,33±1,211 (5-8), sepsis 15,82±17,01 (1-65), transvers miyelit 4,5±3,14 (1-10), TTP 30,11±20,45 (6-100), wegener granulomatozu 12,80±8,81 (1-22) idi.

TTP tanısı ile plazmaferez yapılan hastaları ayrıntılı olarak irdelediğimizde 22 hastanın 10 (%45,5)'u kadın, 12 (%54,5) si erkekti. Ortalama yaş 28,2 ± 8,7 (18-40) idi. Ortalama boy 165,5 ± 7,7 (155-180), ortalama kilo 73,9 ± 7,24 (60-86) idi. Hastaların en sık yaşadığı yer 9 (%40,9) hasta ile Diyarbakır'dı. Hastaneye başvuruda ortalama laboratuvar değerleri Hb 9,03 ± 2,04 (6-13), hct 26,7± 6,48 (18-38), wbc 10195 ± 5615 (2800-29800), nötrofil 7637 ± 5463 (1300-27100) , trombosit 36418 ± 25979 (11000-105000), üre 65,3 ± 35,6 (19-157), kreatinin 1,59 ± 0,86 (1-4), ast 77,4 ± 99,8 (25-516), alt 34,9 ± 25,5 (5-108), ggt 41,3 ± 37,5 (11-151), alp 79,9 ± 42,1 (49-205), ldh 1314 ± 872 (490-4496), t.bil 3,2 ± 1,89 (1-7), i.bil 2,28 ± 1,74 (0-6) idi. Plazma değişim hacmi 1,28 ± 0,39 (1-2), plazmaferez gün sayısı 20,7 ± 12 (6-43), volum 4314 ± 800 (3500-6000) idi.

Tablo 18. TTP’li hastaların laboratuvar ve TPD parametreleri

LABORATUAR PARAMETRESİ	ORTALAMA DEĞER	
Hb	9,03 ± 2,04	(6-13)
Hct	26,7± 6,48	(18- 38)
Wbc	10195 ± 5615	(2800-29800)
Nötrofil	7637 ± 5463	(1300-27100)
Trombosit	36418 ± 25979	(11000-105000)
Üre	65,3 ± 35,6	(19-157)
Kreatinin	1,59 ± 0,86	(1-4)
Ast	77,4 ± 99,8	(25-516)
Alt	34,9 ± 25,5	(5-108)
Ggt	41,3 ± 37,5	(11-151)
Alp	79,9 ± 42,1	(49-205)
Ldh	1314 ± 872	(490-4496)
T.Bil	3,2 ± 1,89	(1-7)
İ.Bil	2,28 ± 1,74	(0-6)
Plazma Değişim Hacmi	1,28 ± 0,39	(1-2)
Plazmaferez Gün Sayısı	20,7 ± 12	(6-43)
Volum	4314 ± 800	(3500-6000)

Tablo 19. TTP’li hastalarda ateş ve hasta sayısı ilişkisi

Ateş	Var	Hasta sayısı	19
		(%)yüzde	86,4%
	Yok	Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	13,6%
Toplam		Hasta sayısı	22
		(%)yüzde	100,0%

Başvuruda 19 (%86,4) olgunun ateşi vardı. 10 (%45,5) hastada baş ağrısı, 1 (%4,5) hastada fokal anomali, 3 (%13,6) hastada konfüzyon, 3 (%13,6) hastada koma, 3 (%13,6) hastada nöbet olmak üzere 20 (%91) hastada nörolojik anomali mevcuttu. Bunlardan 7 (%31,8)'si ağır, 13 (%59,1)'i minimal düzeyde idi.

Tablo 20. TTP'li hastalarda nörolojik değerlendirme ve hasta sayısı ilişkisi

Nörolojik Değerlendirme	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
	Baş Ağrısı	Hasta sayısı	10
		(%)yüzde	45,5%
	Fokal Anomali	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
	Konfüzyon	Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	13,6%
Koma	Hasta sayısı	3	
	(%)yüzde	13,6%	
Nöbet	Hasta sayısı	3	
	(%)yüzde	13,6%	
Normal	Hasta sayısı	1	
	(%)yüzde	4,5%	
Toplam		Hasta sayısı	22
		(%)yüzde	100,0%

Tablo 21. TTP'li hastalarda nörolojik anomali düzeyi hasta sayısı ilişkisi

Nörolojik Anomali	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
	Ağır	Hasta sayısı	7
		(%)yüzde	31,8%
	Minimal	Hasta sayısı	13
		(%)yüzde	59,1%
Yok	Hasta sayısı	1	
	(%)yüzde	4,5%	
Toplam		Hasta sayısı	22
		(%)yüzde	100,0%

Tablo 22. TTP'li hastalarda beşli pentat kliniği ve hasta sayısı ilişkisi

Beşli Pentat	Var	Hasta sayısı	11
		(%)yüzde	50,0%
	Yok	Hasta sayısı	11
		(%)yüzde	50,0%
Toplam		Hasta sayısı	22
		(%)yüzde	100,0%

Tanı anında 11 (%50,0) hastada beşli pentat tespit edildi. 21 (%95,5) hastada halsizlik mevcuttu. 14 (%63,6) hastada peteşi, 1 (%4,5) hastada hematüri vardı. 5 (%22,7) hastada kanama yoktu. Göğüs ağrısı 4 (%18,2) hastada mevcut iken, 12 (%54,5) hastada yoktu. 17 (%87,3) hastanın gastrointestinal sistem şikayeti mevcuttu. Bunların 7'si (%31,8) bulantı, 2'si (%9,1) ishal, 5'i (%22,7) karın ağrısı, 3'ü (%13,6) kusma idi. 5 hastanın (%22,7) gastrointestinal sistem şikayeti yoktu. Hastaların 11(%50)'inde akut böbrek yetmezliği mevcuttu.

Tablo 23. TTP’li hastalarda klinik bulgular ve hasta sayısı ilişkisi

Halsizlik	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
	Var	Hasta sayısı	21
		(%)yüzde	95,5%
Kanama	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	9,1%
	Peteşi	Hasta sayısı	14
		(%)yüzde	63,6%
	Hematüri	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
Göğüs ağrısı	Yok	Hasta sayısı	5
		(%)yüzde	22,7%
	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	6
		(%)yüzde	27,3%
	Var	Hasta sayısı	4
		(%)yüzde	18,2%
Gis	Yok	Hasta sayısı	12
		(%)yüzde	54,5%
	Bulantı	Hasta sayısı	7
		(%)yüzde	31,8%
	İshal	Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	9,1%
	Karın Ağrısı	Hasta sayısı	5
		(%)yüzde	22,7%
Dispne	Kusma	Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	13,6%
	Yok	Hasta sayısı	5
		(%)yüzde	22,7%
	Var	Hasta sayısı	4
	(%)yüzde	18,2%	
Renal Anomali	Var	Hasta sayısı	8
		(%)yüzde	36,4%
	Yok	Hasta sayısı	10
		(%)yüzde	45,5%
Renal Anomali	Var	Hasta sayısı	11
		(%)yüzde	50%
	Yok	Hasta sayısı	11
		(%)yüzde	50%

Tablo 24. TTP’li hastalarda başlangıç tedavide steroid kullanımı ve hasta sayısı ilişkisi

Başlangıç Steroid	Belirtilmemiş	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
	Var	Hasta sayısı	5
		(%)yüzde	22,7%
	Yok	Hasta sayısı	16
		(%)yüzde	72,7%
Toplam		Hasta sayısı	22
		(%)yüzde	100,0%

Hastaların tamamının (%100) coombs testi negatifti. Beş (%22,7) hastanın tedavisinde başlangıçta TPD ile steroid birlikte verildi. 8 (%36) hasta başlangıç tedavisine refrakter kabul edildi.

Toplamda 9 (%40,9) hastaya yalnızca TPD uygulanmış, 2 (%9,1) hastaya TPD, steroid ve rituximab, 6 (%27,2) hastaya TPD ve steroid, 1 (%4,5) hastaya TPD, steroid, rituximab ve vinkristin, 3 (%13,6) hastaya TPD, steroid ve vinkristin ve 1 (%4,5) hastaya TPD ve vinkristin tedavileri verildi.

Tablo 25. TTP’li hastalarda uygulanan tedavi ve hasta sayısı ilişkisi

Tedavi	Yalnızca TPD	Hasta sayısı	9
		(%)yüzde	40,9%
	TPD Steroid Rituksumab	Hasta sayısı	2
		(%)yüzde	9,1%
	TPD Steroid	Hasta sayısı	6
		(%)yüzde	27,2%
	TPD Steroid Rituximab Vinkristin	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
	TPD Steroid Vinkristin	Hasta sayısı	3
		(%)yüzde	13,6%
	TPD Vinkristin	Hasta sayısı	1
		(%)yüzde	4,5%
Toplam		Hasta sayısı	22
		(%)yüzde	100,0%

17 (%77,2) hastada tedavi yanıtı alınırken, 4 (%18,2) hastada yanıt alınamadı. 1 (%4,5) hasta hastanemiz takibinden ayrıldığından tedavi yanıtı belirtilmedi. Uygulanan tedaviye göre tedavi yanıtı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 26. TTP'li hastalarda uygulanan tedavi-tedavi yanıtı ilişkisi

			Yanıt var	Yanıt yok	
Tedavi	Yalnızca TPD	Hasta sayısı	8	1	9
		(%)yüzde	88,8	11,2	100%
	TPD Steroid Rituksumab	Hasta sayısı	1	1	2
		(%)yüzde	50	50	100%
	TPD Steroid	Hasta sayısı	3	2	6
		(%)yüzde	50	33,3	100%
	TPD Steroid Rituximab Vinkristin	Hasta sayısı	1	0	1
		(%)yüzde	100	0	100%
	TPD Steroid Vinkristin	Hasta sayısı	3	0	3
		(%)yüzde	100	0	100%
	TPD Vinkristin	Hasta sayısı	1	0	1
		(%)yüzde	100	0	100%

Çalışmamızda yalnızca TPD uygulanan hasta sayısı 9 idi. Bunların 8 (%88,8)'i tedavi yanıtı, 1(%11,2)'i yanıtızsız idi. TPD, steroid ve rituksumab alan 2 hastadan 1 (%50)'i yanıtı, 1 (%50)'i yanıtızsız idi. TPD ve steroid tedavisi uygulanan 6 hastadan 3 (%50)'ü yanıtı, 2 (% 33,3)'si yanıtızsız idi. Kalan 1 hasta hastane takibimizden ayrılmıştı. TPD, steroid, rituximab ve vinkristin alan 1 hasta tam yanıtı idi (%100). TPD, steroid ve vinkristin tedavisi alan 3 hastanın hepsi (%100) yanıtı idi. TPD ve vinkristin verilen 1 hastadan da tedavi yanıtı alınmıştı (%100).

7 (%31,8) hastada hastalık relaps oldu. Relaps olan hastalarda ortalama relaps günü $368,8 \pm 335,7$ (16-750) idi. Uygulanan tedaviye göre relaps oranı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 27. TTP’li hastalarda uygulanan tedavi-relaps ilişkisi

			Relaps var	Relaps yok	
Tedavi	Yalnızca TPD	Hasta sayısı	4	5	9
		(%) yüzde	44,4	55,6	100%
	TPD Steroid	Hasta sayısı	1	1	2
		Rituksumab	(%) yüzde	50	50
	TPD Steroid	Hasta sayısı	1	5	6
		(%) yüzde	16,6	83,4	100%
	TPD Steroid	Hasta sayısı	0	1	1
		Rituximab Vinkristin	(%) yüzde	0	100
	Steroid Vinkristin	Hasta sayısı	0	3	3
		(%) yüzde	0	100	100%
	Vinkristin	Hasta sayısı	1	0	1
		(%) yüzde	100	0	100%

Hastalık komplikasyonları irdelendiğinde 1 (%4,5) hastada enfeksiyon, 4 (%18,2) hastada exitus görüldü.

Tablo 28. TTP’li hastalarda komplikasyon hasta sayısı ilişkisi

komplikasyon	enfeksiyon	Hasta sayısı	1
		(%) yüzde	4,5%
	ölüm	Hasta sayısı	4
		(%) yüzde	18,2%
	yok	Hasta sayısı	17
		(%) yüzde	77,3%
Toplam	Hasta sayısı	22	
	(%) yüzde	100,0%	

Tedaviye yanıtı olan grubun başvuru LDH ortalamasının 1415 ± 204 , trombosit sayısının 18500 ± 7778 , yanıtız olan grubun LDH ortalaması 1311 ± 928 , trombosit sayısının 18600 ± 10748 olduğu görüldü. Beşli pentat varlığı tedavi yanıtı ilişkisi ; olmayan 10 hastanın hepsinde (%100) tedavi yanıtı alındı, olan 11 hastadan 5 hastada (%45) tedavi yanıtı alındı, 6 (%55) hastada alınmadı.

Adamsts 13 düzeyi çalışılan 2 hastanın değerleri 5 ve 65 olup, antikorları negatifti. 2 (% 9) hasta konjenital TTP olarak değerlendirildi.

Sekonder TTP olan 2 (%9) hastanın biri SLE'ye sekonder TTP, diğeri ilaca bağı(klopidogrel) TTP olarak değerlendirildi.



6. TARTIŞMA

Terapötik aferez işlemleri birçok nörolojik, hematolojik, immünolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim fakültemizde ise, TA işlemleri 25 yılı aşkın süredir hematoloji kliniğine bağlı olarak yapılmaktadır. Ünitimizde tüm aferez işlemleri haftanın 7 günü 24 saat boyunca sertifikalı personel tarafından yürütülmektedir. Bu çalışmanın mevcut verilerimizi değerlendirmede ve işlemlerimizin standartlara uygunluğu açısından oldukça önemli olduğu kanısındayız. Genel bilgiler kısmında da belirtildiği gibi, TA işlemleri kanın bileşenlerinin birinin veya bir kısmının değiştirilmesi ile yapılan bir destek tedavisidir. Altta yatan hastalığın tedavisine zaman kazandıran yaşam kurtaran bir yöntemdir. Tüm verilerimizi ayrıntılı bir şekilde irdledik.

Ülkemizde 2002'de yapılan bir çalışmada Ankara İbni Sina Hastanesinde 1998-2001 yılları arasında terapötik aferez hastaların kliniklere göre dağılımı nöroloji: ($n=199$), hematoloji ($n=153$), immünoloji ($n=78$), yoğun bakım ($n=78$) ve göğüs cerrahi ($n=51$) şeklinde olduğu görülmüş (219). Bizim çalışmamızda hastaların 15 (%5,0)'i endokrinoloji servisinde, 1 (%0,3) i enfeksiyon hastalıkları servisinde, 15 (%5,0)'i dahiliye yoğun bakımda, 1(%0,3)'i gastroenteroloji servisinde, 1 (%0,3)'i genel cerrahi servisinde, 1 (%0,3)'i göğüs cerrahi servisinde, 2 (%0,7)'si göğüs hastalıkları servisinde, 27 (%8,9)'u nefroloji servisinde, 46 (%15,2)'si nöroloji servisinde, 3 (%0,1)'ü organ nakli servisinde, 1 (%0,3)'i reanimasyon biriminde ve en fazla 190 (%62,7) hasta ile hematoloji servisinde takip edilmekteydi. Bizim hastanemizdeki hematoloji dışı kliniklerden tedavi edilen hasta sayısının diğer merkezlere göre düşük olmasının nedeni olarak hematoloji dışı kliniklerce aferez endikasyonunun az konulması düşünülmektedir.

Plazmaferez endikasyonları Amerika Kan Bankaları Birliği (AABB) ve Amerika Aferez Demeği (ASFA) kategorize edilmiş ve genel olarak bakıldığında TPD yapılan hastaların çoğunluğunu dahili kliniklerden TTP tanılı hastalar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da plazmaferez uygulanan 110 hastanın 22 (%20) olmak üzere en yüksek oranda TTP'li hastalar, terapötik sitaferez uygulanan 85 hastanın akut lökoz 9, ALL 18, AML 32 olmak üzere 59 (%69)'unu akut lösemiler

oluşturmaktadır. Çalışma literatür ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde TTP ve Gullian Barre Sendromu gibi hastalıklarda plazma değişiminin hastanın kliniği düzelene ve hastanın akut fazı geçene kadar yapılması önerilmektedir (2,3). Bizim çalışmamızda işleme alınan 303 hasta içinde toplam 843 seans ile ve seanslar her gün olmak üzere en fazla TTP tanılı hasta grubu yer almaktaydı. Çalışma bu açıdan da literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda TTP tanısını toplam 269 seans işlemle sepsis, 239 seansla HÜS tanılı hastalar izlemekteydi. Literatürde TTP'de replasman sıvısının taze donmuş plazma ile yapılması gerekliliği bildirilmiştir (220-224).

Bizim çalışmamızda da TTP tanısı ile işleme alınan tüm seanslarda yalnızca TDP kullanılmıştır. Bu açıdan da çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde plazma değişimi tedavisinin böbrek yetmezliğiyle karşımıza gelen ANCA pozitif vaskülitlerde etkili olduğu ve böbreklerin toparlanmasına olanak verdiği eski çalışmalarda gösterildiyse de, bu yaklaşımın son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini ve mortaliteyi pek azaltmadığını öne süren daha yeni çalışmaların da olduğu bildirilmiştir (221,225-227). Bizim çalışmamızda vaskülit tanısı ile işleme alınan churg strauss sendromu tanılı 2 hastanın 1(%50)'i kısmi yanıtli,1(%50) i yanıtisiz, wegener granulomatozu tanılı 5 hastanın 1(%20) i yanıtli, 2(%40) si kısmi yanıtli, 2(%40) si yanıtisiz, vaskülit tanılı 1 (%100) hasta yanıtisiz idi. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde zehirlenmelerde plazmaferez tedavisi sonlanma kriteri olarak cevap alınana kadar, işlemin epizot ya da seans sayısı dikkate alınmayarak, yapılması önerilmiştir (6,7,8,9). Bizim çalışmamızda levotiroksin entoksikasyonu nedeniyle işleme alınan 1 hasta 3 seans yapılarak tedaviye yanıtli olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde bahsedilen bir çalışmada hipertrigliseridemiye bağlı gelişen pankreatit tablosu olan ve plazmafereze alınan 17 hastanın 13'ünde (%76,5) yanıt alınmış olup, plazmaferez tedavisinin tek seansta lipidleri plazmadan uzaklaştırmada etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hiperlipidemi tanılı 10 hastanın 8 (%80)'i yanıtli, 1 (%10)'i yanıtisiz, 1 (%10)'i belirtilmemiş, hipertrigliseridemik pankreatit tanılı 6 hastanın 4 (%66,7) ü yanıtli, 1(%16,7) i kısmi yanıtli, 1 (%16,7)'i belirtilmemiş, ortalama seans sayıları hiperlipidemi 1,5±0,707 (1-

3), hipertrigliseridemik pankreatit $1,5\pm 0,837$ (1-3) idi. Bu açıdan sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Multiple myelom plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile karakterize neoplastik bir hastalıktır (228). Plazmaferez tedavisi ise hafif zincirler ve Bence Jones proteinleri uzaklaştırmada rol alır. Bizim çalışmamızda hiperviskozite semptomları nedeniyle plazmaferez yapılan 3 hastanın 3'ünde de tedavi yanıtı alınmış olup çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde TPD işlemini başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanmasının şart olduğu, bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerektiği aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gerekliliği belirtilmiştir (2,3,5). Bizim çalışmamızda 303 hastanın 211 (%69,6)'inde geçici santral venöz kateter, 21 (%6,9)'inde geçici periferik kateter, 3 (%1) hastada ise fistül bulunmaktaydı. Çalışma bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur. Literatüre göre albümin çoğu merkezde kullanılan replasman sıvısıdır (19). Literatürde özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda TPD'de replasman sıvısı olarak TDP tercih edilmektedir (18). Gürhan Kadıköylü ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada seansların %51'inde değişim sıvısı albümin ve %49'unda TDP kullanılmıştır (260). Bizim çalışmamızda replasman sıvısı olarak tüm seanslarda (%100) TDP kullanılmıştı. Albümin kullanımının SGK tarafından özel endikasyonları olması, albüminin pahalı ve temininin her zaman mümkün olmaması, TDP nin daha kolay erişilebilir olması nedeni ile merkezimizde terapötik aferez işlemlerinde TDP kullanılmıştır.

Literatürde belirtilen plazma değişiminde gelişen reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılmıştır. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde plazmaferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak isimlendirilmiştir (17). Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir (4,17). Çalışmamızda yapılan 1823 seans TPD işleminde 1 (%0,05) işlemde ölüm gelişmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde plazma değişimi komplikasyonları: vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar (solunum sıkıntısı, hipotansiyon), sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar, pıhtılaşma anormallikleri, transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, ilaçların uzaklaştırılması, kateter ile ilgili sorunlar, damar yolu ile ilgili sorunlar (damarın yırtılması, hematoma), hava embolisi, mekanik hemoliz, trombosit-lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma olarak sınıflandırılmıştır (17). Çalışmamızda 303 hastanın 209 (%69) unda işlem esnasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. 6 (%2) hastada alerjik reaksiyon, 1 (%0,3) hastada hipotansiyon, 1 (%0,3) hastada kusma, 8 (%2,6) hastada kateter ilişkili komplikasyon gerçekleşmişti ve 1 (%0,3) hasta işlem esnasında ex olmuştu. Literatürde komplikasyon oranı %12,2 idi. Bulantı-kusma %4, hipotansiyon %3 , kaşıntı %1,7 , kateter ilişkili komplikasyon %3,6 oranında idi (261). Literatüre bakıldığında replasman sıvısı olarak TDP kullanımının ucuz ve idamesinin kolay olması nedeni ile avantajlı bulunmuştur. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anaflaktoid reaksiyon riski dezavantajları olarak bildirilmiştir (4,17). Bazı merkezler sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik semptomlar geliştiğinde, işlem devam ederken uygulanan kalsiyum replasmanı ile hipokalsemik semptomları kontrol altına almayı tercih ederken, bazı merkezlerde rutin olarak profilaktik kalsiyum replasmanı uygulanmaktadır. Literatürde kalsiyum profilaksisi yapılmadığı zaman, semptom gelişmesi insidansının %9'lara ulaştığı, kalsiyum profilaksisi ile ise bu oranın %1'lere gerilediği bildirilmektedir (262). Bizim çalışmamızda yapılan 1823 seans plazmaferez işleminde % 100 oranında kalsiyum replasmanı kullanımı olup, hipokalsemik semptom gelişmemiştir.

Hastanemizde 4 adet aferez cihazı kullanılmakta olup, aferez cihazlarıyla ilgili literatürde çalışma bulunmadığından bu konuda değerlendirilme yapılmadı.

En fazla TPD uygulanan nörolojik hastalık 13 hasta ile guillain barre sendromu olup literatürle uyumlu değildi. Literatürde en sık TPD uygulanan nörolojik hastalık olan miyastenia gravis tanılı 7 hasta mevcuttu. Ortalama seans sayıları guillian barre sendromu $5,23 \pm 1,87$ (2-8), myastenia gravis $4,88 \pm 3,441$ (1-12) idi. Guillian barre sendromu tanılı 13 hastanın 7(%53,8)i yanıtı, 1 (%7,7)'si kısmi

yanıtlı, 3 (%23,1)'ü yanıtsız, myastenia gravis tanılı 8 hastanın 6 (%75)'si yanıtlı, 1 (%12,5)'i yanıtsız idi. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu bulundu.

Yavaşoğlu ve ark. yaptığı çalışmada plazma değişiminin en sık uygulanan yöntem olduğunu ve hastaların %83'ünde kategori I ve II endikasyonlar olduğunu bildirmişlerdir. Terapötik sitaferez tüm TA işlemlerinin %1-10'unu oluşturmaktadır (229). Çalışmamızda terapötik sitaferez tüm seansların %12,96 sını oluşturmaktaydı.

TTP den şüphelendiğinde trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi olması tanı için yeterlidir. TTP tedavi edilmediğinde mortalitesi %90 ları bulan hematolojik bir acil durumdur. Plazma değişimi ve steroidle mortalite %10-15'lere kadar düşmüştür (234,235). Çalışmamızda mortalite oranı %18,2 (4 hasta) olarak sonuçlandı.

Klasik pentat vakaların yalnızca %5 inde görülür (236). Bizim hastalarımızın %50 (11 hasta)'sinde tanı anında beşli pentat mevcuttu. Plazmaferez ve kortikosteroidler TTP tedavisinin ana taşlarıdır.2012 yılında Amerikan Aferez Derneği cevap kriterlerini ; trombosit sayısının ardışık iki günde >150,000 / μ L, normal LDH düzeyi, nörolojik defisit azalması veya stabil olması olarak açıklamıştır. TPD ne hemen başlanamayacaksa tolerabilitesi düşük olsa da çok yüksek dozda (25-30 ml/kg) taze donmuş plazma infüzyonu etkili olabilir. TPD tedavisinin ilk birkaç gününde progresif semptomlar görülürse 1,5 plazma volumu ile devam edilebilir (234,237). TPD ve kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen refrakter TTP oranı %10-42 arasındadır (238,239,240,241). Bizim çalışmamızda 8 (%36) hasta başlangıç tedavisine refrakter kabul edildi Kuzey Amerika TTP grubu bir çalışmasında replasman sıvısı olarak işlemin ilk yarısında % 5 albumin diğer yarısında taze donmuş plazma ile devam edilmesinin tek başına taze donmuş plazma kullanımına eşit, hatta üstün olabileceğini bildirmişler.

Bizim çalışmamızda tüm TTP li hastalara her işlemde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılmıştır. Plazma replasmanına ve işlemlere bağlı komplikasyon oranı çeşitli yayınlarda tüm işlemler boyunca yaklaşık % 11 olarak bildirilmiş. Bizim çalışmamızdaki toplam 5 hastada (%22,7) minör advers olay gözlenmiştir (4 hastada alerjik reaksiyon, 1 hastada kateter ilişkili komplikasyon). Günlük plazmafereze rağmen TTP'li hastaların % 10-20'si tedaviye tam yanıt

vermemektedir. Bizim çalışmamızda 8 (%36) hasta günde 2 kez TPD ve steroide yanıtız olup başlangıç tedavisine refrakter kabul edildi.

TPD ye 7 gün içinde yanıt alınamayan hastalara refrakter denmesine rağmen ortalama remisyon süresi 7-20 gündür. Bu nedenle plazmaferez ile tedavi en az 1-2 hafta devam etmelidir. Relaps, TTP'li hastaların % 21-64'inde görülmektedir. Çalışmamızda 7 (%31,8) hastada hastalık relaps oldu. Relaps olan hastalarda ortalama relaps günü $368,8 \pm 335,7$ (16-750) idi.

ADAMTS 13 enziminin <5 olduğu hastalarda daha sık relaps görülmektedir. Relaps/refrakter hastalık veya antikor ilişkili ADAMTS 13 eksikliği olan TTP'de tedavi seçeneklerinden biri splenektomidir. Bunun yanında kortikosteroidler ve diğer immünsupresif ajanlar relaps/refrakter TTP'de verilebilir.

Plazmafereze refrakter TTP hastalarında steroid ile birlikte vinkristin verilmesinin yararlı olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (230). Masanori ve arkadaşlarının bildirdiği yayında; 74 seans TPD yapılan ve yanıt alınamayan bir hastaya metil prednizolon ve vinkristin verilmesi sonucu; trombosit sayısının dramatik olarak yükseldiği ve serum LDH düzeyinin düştüğü tespit edilmiş. Plazmafereze refrakter birçok TTP vakasının monoklonal antikor tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmektedir. % 50'den fazla vakada klinik remisyon ve ADAMTS 13 aktivitesinde düzelme rapor edilmiştir. Rituximab, refrakter TTP tedavisinde düşünülmesi gereken alternatif tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (231).

Antiplatelet ajanların kullanılması ile TTP vakaları bildirilmiştir. Tiklopidin ve clopidogrel ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Bu ilaçların kesilmesi ile tablonun düzelebileceği bildirilmiştir. Charles L. ve arkadaşları clopidogrel ilişkili 11 TTP vakası bildirmiş (232). Bizim de bir hastamızda klopidogrel kullanımına sekonder TTP gelişmiştir.

Nesher ve arkadaşları trombotik mikroanjiopatik anemi ve SLE'li 4 hasta bildirmiş. Literatürde hasta sunumu şeklinde SLE' li hastalarda TTP birlikteliği bildirilmiştir. Bizim hastalarımızdan 1 inde SLE ye bağlı TTP tanısı konmuştur.

Hwang ve ark (233) Singapordan yaptığı bir çalışmada 5 yılda 11 vaka incelenmiş. Yaş ortalaması 46.7 (17-70) , hemoglobin 7,7 gr/dl, plt $29,5 \times 10^9/L$ tespit edilmiş. Bizim hastaların yaş ortalaması $28,2 \pm 8,7$ (18-40) , hemoglobin 9,03

$\pm 2,04$ (6-13) ve trombosit 36418 ± 25979 (11000-105000) idi. Tam yanıt oranı % 60, kısmi yanıt oranı % 20 olmak üzere TPD' ne yanıt % 80 verilmiş. Bizim hastalarımızda 17 (%77,2) hastada tedavi yanıtı alınırken, 4 (%18,2) hastada yanıt alınamayıp oranlar benzer bulundu.

Nörolojik tutulum % 84 ve renal tutulum % 76 bulunmuş. Bizim 20 (%91) hastamızda nörolojik anomali, 11 (%50) hastamızda akut böbrek yetmezliği mevcuttu. 5 (% 50) vakada steroid kullanım öyküsü mevcuttu, bizim 12 (%54,5) hastamızda steroid kullanımı mevcuttu. Ortama işlem sayısının 6,4 olduğu literatüre (29) göre daha fazla yapıldığını ve remisyon için ortalama 30,1 işlem yapıldığı görüldü.

Refrakter TTP den şüphlendiğinde TTP tanısı yeniden gözden geçirilmeli, özellikle sepsis ve ilaca bağlı MAHA olmadığından emin olunmalıdır. Randomize kontrollü çalışma bulunmamasına ve sınırlı bilgi bulunmasına rağmen immunsupresif ajanlar refrakter TTP tedavisinde kullanılmaktadır. Standart doz kortikosteroid (1 mg/kg gün) yanıt alınamayan hastalara yüksek doz metilprednisolon (1 g/gün) 3 gün boyunca verilebilir (242,243,244,245). Yapılan çalışmalarda refrakter TTP de günde iki kez TPD uygulamasına ilişkin açıkça bir yarar görülememiştir.

Rituximab, refrakter ve relaps TTP de etkili bir tedavi seçeneğidir (246,247,248,249). Plazmaferez ve kortikosteroid 4-7 gün içinde yanıt alınamayan vakalara 375 mg/m²/hafta olarak 4 hafta boyunca uygulanır. Plazmaferez, kortikosteroid ve rituximaba cevap vermeyen hastalar için alternatif tedaviler splenektomi veya siklofosfamid, vinkrisin, siklosporin gibi daha güçlü immunsupresif tedavilerdir. İmmunsupresif tedavi modaliteleri splenektomiye daha az popüler bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastaya splenektomi yapılmamıştı.

Siklosporin T hücre aktivasyonunu, IL-2 üretimini ve IL-2 reseptör ekspresyonunu inhibe ederek etki eder. Siklosporin refrakter TTP tedavisinde vaka sunumlarında ve bir kohort çalışmasında başarıyla kullanılmıştır (250, 251, 252, 253, 254, 255). TPD ve siklosporinin tedavide beraber kullanıldığı bir çalışmada hastaların %89 unda remisyon elde edilmiş (254).

Siklofosfamid, rituximab refrakter TTP de kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Malignite ve infertilite gibi yan etkileri siklofosfamidin gençlerde kullanımını kısıtlamaktadır. Vinkristin de relaps ya da refrakter TTP tedavisinde kullanılmış ve %50-85 oranında yanıt alınmıştır (255,256,257). Siklofosfamid ve vinkristin kombinasyonu da refrakter TTP tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (258,259). Son yıllarda bortezomib, N-asetilsistein (NAC), rekombinant ADAMSTS13 ve anti VWF tedavileri de refrakter TTP tedavisinde umut verici görünmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda yalnızca TPD uygulanan hasta sayısı 9 idi. Bunların 8 (%88,8)'i tedavi yanıtı, 1 (%11,2)'i yanıtızsız idi. TPD, steroid ve rituksimab alan 2 hastadan 1 (%50)'i yanıtı, 1 (%50)'i yanıtızsız idi. TPD ve steroid tedavisi uygulanan 6 hastadan 3 (%50) ü yanıtı, 2 (% 33,3)'si yanıtızsız idi. Kalan 1 hasta hastane takibimizden ayrılmıştı. TPD, steroid, rituximab ve vinkristin alan 1 hasta tam yanıtı idi (%100). TPD, steroid ve vinkristin tedavisi alan 3 hastanın hepsi (%100) yanıtı idi. TPD ve vinkristin verilen 1 hastadan da tedavi yanıtı alınmıştı (%100). İmmüsupresif tedavi uygulanan 8 hastanın 7 (%87,5)'sinde tedavi yanıtı alındı.

7. SONUÇLAR

1- Hastanemiz Terapötik Aferez Merkezinde altı yıllık sürede en çok hematoloji servisinden hasta kabul edilmiştir.

2- En sık yapılan işlem terapötik plazma değişimi olup çoğunlukla TTP tanılı hastalara yapılmıştır.

3- Terapötik sitaferez en sık hiperlökositoz kliniği ile başvuran lösemi hastalarına yapılmıştır.

4- TTP hastalarından başlangıç tedavisine refrakter kabul edilip immunsupresif tedavi uygulanan 8 hastanın 7 (%87,5) sinde tedavi yanıtı alınmıştır.

5- Terapötik aferez işlemleri (plazmaferez, lökoferez, trombosit aferezi, p.k.h.t., lipid aferezi, bilirubin aferezi, double filtrasyon plazmaferez) yüksek tedavi yanıtı ve düşük komplikasyon oranları ile uygulanmıştır. Hastaların tedaviye uyumunun oldukça iyi olduğu gözlenmiştir.

6- Verilerimiz ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalara benzer bulunmuştur.

7- Aferezin tedaviye katkısına hematoloji dışı bilim dallarının dikkati çekilmelidir.

8- Aferezin çeşitli hematolojik, nörolojik, romatolojik ve diğer hastalıklarda uygulanabilen, mortalitesi düşük ve güvenli bir işlem olduğu bizim çalışmamızda da görülmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Apheresis: Principles and Practice. 1sted. Maryland: AABB ;*Turk J Haematol*; 20, 2003.
2. 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.
3. H. O. Ozavcı, “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.
4. R. M. Higgins, D. J. Bevan, R. W. Vaughan, A. O. Phillips, S. Snowden, M. Bewick, J. E. Scoble, and B. M. Hendry, “5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies.,” 1996.
5. 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.
6. D. Butler, “French election: is French science in decline...,” *Nature*, vol. 446, no. 7138. p. 854, 2007.
7. 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.
8. 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.
9. C. Yücesan, O. Arslan, M. Arat, N. Yiicemen, E. Ayyildiz, O. Ilhan, and N. Mutluer, *Therapeutic plasma exchange in the treatment o f neuroimmunologic disorders: review of 50 cases.*, vol. 36, no. 1., pp. 103-107, 2007.

10. A. Chimside, 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.
11. K. Titani, S. Kumar, K. Takio, L. H. Ericsson, R. D. Wade, K. Ashida, K. A. Walsh, M. W. Chopek, J. E. Sadler, and K. Fujikawa, "Amino acid sequence of human von Willebrand factor.," *Biochemistry*, vol. 25, no. 11, pp. 3171-3184, 1986.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. A. A. Azghandi, F. F. Memar, S. H. Taghavi, and A. Abolhassani, "The validity and reliability of Petrides and Fumham's Trait Emotional Intelligence Questionnaire," *J. Iran. Psychol.*, vol. 3, no. 10, pp. 157-168, 2007.
16. Joseph Schwartz, Jeffrey L. Winters, Anand Padmanabhan, Rasheed A. Balogun, Meghan Delaney, Michael L. Linenberger, Zbigniew M. Szczepiorkowski, Mark E. Williams, Yanyun Wu, and Beth H. Shaz "Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence-based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the sixth special issue" *journal of Clinical Apheresis*; 28:145–284, 2013.
17. M. Lorenz, H. Regele, M. Schillinger, J. Kletzmayer, B. Haidbauer, K. Derfler, W. Druml, and G. A. Bohmig, "Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients.," 2005.

18. M. Haas, G. A. Böhmig, Z. Leko-Mohr, M. Exner, H. Regele, K. Derfler, W. H. Hörl, and W. Druml, "Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 17, no. 8, pp. 1503-1508, 2002.
19. H. Yin, X. P. Hu, X. B. Li, H. Liu, W. Wang, L. Ren, Y. Wang, and X. D. Zhang, "Protein A immunoadsorption combined with rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients," *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 122, no. 22, pp. 2752-2756, 2009.
20. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma Infusion In the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*; 325:393 -397, 1991.
21. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol*;24(3): 147, 1987.
22. Torok TJ, Holman RC& Chorba TJ. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *Am J Hematol*; 50: 84-90, 1995.
23. Ruggenentl P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*, Sep; 60(3): 831-46, 2001.
24. James NG. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome.*Blood*; 96:1223 - 1229, 2000.
25. Kwaan HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*; 24 (2):71-81, 1987.
26. Mitra D Jaffe EA, Weksler B et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas Induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood*; 89:1224-1234, 1997.
27. McCrae RK, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Hematology. Basic Principles and Practice. 3rd edition. Eds: *Churchill Livingstone, New York*; p: 2126-35, 2000.

28. Mauro M, Kim J, Costello C, Laurence J. Role of transforming growth factor beta1 in microvascular endothelial cell apoptosis associated with thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Am J Hemato*; 66(1): 12-22, 2001.
29. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 307:1432 -1435, 1982.
30. Moake JL. von Willebrand factor in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin LabSci*; 11(6):362-4, 1998.
31. Furlan M, Rombles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*; 87:4223-4234, 1996.
32. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 89:3097-3103, 1997.
33. Tsal HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*; 87:4235-4244, 1996.
34. Furlan M, Rombles R, Solenthaler M, Lammle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor - cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 91:2839-2846, 1998.
35. Tsal HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 339:1585-1594, 1998.
36. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloproteinase involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*; 276: 41059 – 41063, 2001.
37. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*; 98: 1662-1666, 2001.

38. Soejima K, Mimura N, Hiurashima M, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood; possibly, the von Willebrand factor - cleaving protease? *J Biochem.*; 130: 475-480, 2001.
39. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M, et al. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood*; 100 (3):778-785, 2002.
40. Veyradier A, Obert B, Houllier A, et al. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*; 98:1765-1772, 2001.
41. Murphy WG, Moore JC & Kelton JG. Calcium dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 70:1683-1687, 1987.
42. Tandon NN, Rock G, Jannison GA. Anti CD 36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*; 88:816-825, 1994.
43. Ann YS, Kolodny L, Hurstman LL, et al. Activated platelet aggregates in thrombotic thrombocytopenic purpura: decrease with plasma infusions and normalization in remission. *Br J Haematol*; 95:408-415, 1996.
44. Ralfe TJ, Lentz SR, Atkinson BS, et al. Factor V Leiden: a genetic risk factor for thrombotic microangiopathy in patients with normal von Willebrand factor cleaving protease activity. *Blood*; 99:437-442, 2002.
45. Bell WR, Hayden GB, Paul MN, Klckler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Eng J Med*; 325: 398-403, 1991.
46. Rock AG. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura (review). *Br J Haematol*; 109:496 -507, 2000.
47. Bennealt CL, Weinberg PO et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med*; 128:541-44, 1998.
48. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome in the cancer patients. *Semin Thromb Haemost*; 25: 217-221, 1999.

49. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammle B. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med*; 339(22): 1578-84, 1998.
50. Mannucci PM, Canciani M, Forza L et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*; 98:2710-2715, 2001.
51. Kavakli K, Cancianimi MT, Manucci PM. Plasma levels of the von Willebrand factor cleaving protease in physiological and pathological conditions in children. *Pediatr Hematol Oncol*; 19: 467-471, 2002.
52. Bianchi V, Robles R, Alberto L et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 100:710-713, 2002.
53. Farzana A, Sayani, Charles S. Abrams, "How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura" *Blood* 2015 125:3860-3867, 2015.
54. Ziegler Z, Shaddock RK, Gryn JF et al. The North America TTP Group. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) *J Clin Apheresis*; 16: 19 -22, 2000.
55. Rubra J, Arriaga F, Linares D et al. Role of methylene blue treated or fresh frozen plasma in the response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*; 114:721-3, 2001.
56. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. *Lancet*; 354:1327, 1999.
57. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The longterm consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 91:662-8, 1998.
58. Tombuloğlu M. Trombotik "Trombositopenik Purpura Artıyor mu?",30. *Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu*, 2003

59. Rizvi MA, Vesely SK, George JN et al. Plasma exchange complications in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*; 40:896-901, 2000.
60. Shumak KH, Rock GA & Nair RC. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med*; 122:569-572, 1995.
61. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*; 325:398-403, 1991.
62. Gürkan E, Başlamışlı F, Güvenç B. Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single center experience of 29 cases *Clinical and laboratory haematology* ;27: 121-125, 2005.
63. Mant MJ, Turner AR, Bruce D, Ritchie C, Larratt LM. Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency. *Am J Hematol*; 62(1): 56-7, 1999.
64. Winslow GA, Nelson EW. Thrombotic thrombocytopenic purpura: indications for and results of splenectomy. *Am J Surg*; 170(6):558-61; discussion 561-3, 1995.
65. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*; 15;342(24): 1773-7, 2000.
66. Pham FT, Peng A, Wilkinson AH, et al. Cyclosporine and tacrolimus associated thrombotic microangiopathy *Am J Kidney Dis*; 36(4): 844-50, 2000.
67. Dervenoulas J, Tsigotis P, Bolla G et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. A study of 44 cases *Acta Haematol*, 105(4): 204-8, 2001.
68. Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Bondi F, Polizzi V, Scalone R, Iannitto E, Mariani G. Successful treatment of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome with autologous peripheral blood stem and progenitor (CD34+) cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*;24(2): 207-9, 1999.

69. Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol*; 24(3): 194 – 201, 1987.
70. Perdue JJ, Vesely SK, Georgan NJ, et al. Residual effects of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) on health-related quality of life (QOL): Limitations in vitality and daily activities among survivors. *Blood.*; 98: 62b-3b, 2001.
71. A. P. Sanchez and D. M. Ward, “Therapeutic Apheresis for Renal Disorders,” *Seminars in Dialysis*, vol. 25, no. 2. pp. 119-131, 2012.
72. C. D. Pusey and J. B. Levy, “Plasmapheresis in immunologic renal disease,” in *Blood Purification*, , vol. 33, no. 1-3, pp. 190-198, 2012.
73. E. Dittrich, S. Schmaldienst, M. Langer, M. Jansen, W. H. Horl, and K. Derfler, “Immunoabsorption and plasma exchange in pregnancy,” *Kidney Blood Press. Res.*, vol. 25, no. 4, pp. 232-239, 2002.
74. A. Y. Hershko and Y. Naparstek, “Removal of pathogenic autoantibodies by immunoabsorption,” in *Annals of the New York Academy of Sciences*, , vol. 1051, pp. 635-646, 2005.
75. N. Ichimaru and S. Takahara, “Japan’s experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers.,” *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, vol. 4, no. 12, pp. 682-692, 2008.
76. M. Shin and S.-J. Kim, “ABO Incompatible Kidney Transplantation—Current Status and Uncertainties,” *Journal of Transplantation*, vol. 2011. pp. 1-11, 2011.
77. S. M. Flint, R. G. Walker, C. Hogan, M. N. Haeusler, A. Robertson, D. M. A. Francis, R. Millar, M. Finlay, A. Landgren, and S. J. Cohny, “Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression,” *Am. J. Transplant.*, vol. 11, no. 5, pp. 1016-1024, 2011.
78. R. Higgins, D. Lowe, M. Hathaway, F. T. Lam, H. Kashi, L. C. Tan, C. Imray, S. Fletcher, K. Chen, N. Krishnan, R. Hamer, D. Zehnder, and D. Briggs, “Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation,” *Ther. Apher. Dial.*, vol. 14, no. 4, pp. 392-399, 2010.

79. A.-R. Biglamia, B. Nilsson, K. Nilsson Ekdahl, G. Tufveson, T. Nilsson, E. Larsson, and J. Wadström, “Desensitization With Antigen-Specific Immunoabsorption Interferes With Complement in ABO-incompatible Kidney Transplantation,” *Transplantation*, vol. 93, no. 1. pp. 87-92, 2012.
80. A. A. R. Tobian, R. S. Shirey, R. A. Montgomery, P. M. Ness, and K. E. King, “The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation,” *Transfusion*, vol. 48, no. 11. pp. 2453-2460, 2008.
81. A. A. R. Tobian, R. S. Shirey, R. A. Montgomery, D. J. Tisch, P. M. Ness, and K. E. King, “Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation,” *Transfusion*, vol. 49, no. 6, pp. 1248-1254, 2009.
82. C. J. Sonnenday, D. S. Warren, M. Cooper, M. Samaniego, M. Haas, K. E. King, R. S. Shirey, C. E. Simpkins, and R. A. Montgomery, “Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy,” *Am. J. Transplant.*, vol. 4, no. 8, pp. 1315-1322, 2004.
83. G. Tydén, G. Kumlien, H. Genberg, J. Sandberg, T. Lundgren, and I. Fehrman, “ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab,” *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 1, pp. 145-148, 2005.
84. J. H. M. Beimler, C. Morath, J. Schmidt, J. Ovens, G. Opelz, A. Rahmel, M. Zeier, and C. Siisal, “Successful deceased-donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients with peritransplant plasma exchange and Rituximab.” *Transplantation* Vol. 87 - Issue 5: pp 668-671, 2009.
85. W. Wang, H. Liu, H. Yin, X. Li, X. Yang, L. Ren, X. Hu, Y. Wang, and X. Zhang, “Immunoabsorption in highly sensitized renal transplant recipients,” *Zhonghua YiXue Za Zhi*, vol. 90, no. 36, pp. 2532-2535, 2010.
86. P. Archdeacon, M. Chan, C. Neuland, E. Velidedeoglu, J. Meyer, L. Tracy, M. Cavaille-Coll, S. Bala, A. Hernandez, and R. Albrecht, “Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop,” in *American Journal of Transplantation*, , vol. 11, no. 5, pp. 896-906, 2011.

87. G. A. Bohmig, H. Regele, M. Exner, V. Derhartunian, J. Kletzmayer, M. D. Saemann, W. H. Horl, W. Druml, and B. Watschinger, "C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 11, pp. 2482-2489, 2001.
88. G. A. Bohmig, M. Wahrmann, H. Regele, M. Exner, B. Robl, K. Derfler, T. Soliman, P. Bauer, M. Mullner, and W. Druml, "Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial.," *Am. J. Transplant*, vol. 7, no. I, pp. 117-121, 2007.
89. A. M. Gomes, S. Pedroso, L. S. Martins, J. Malheiro, J. R. Viscayno, J. Santos, L. Dias, A. C. Henriques, A. M. Sarmiento, and A. Cabrita, "Diagnosis and Treatment of Acute Humoral Kidney Allograft Rejection," *Transplant. Proc.*, vol. 41, no. 3, pp. 855-858, 2009.
90. O. Gungor, S. Sen, F. Kircelli, M. Yilmaz, B. Sarsik, M. Ozkahya, C. Hoscoskun, E. Ok, and H. Toz, "Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: Five-year experience," in *Transplantation Proceedings*, , vol. 43, no. 3, pp. 853-857, 2011.
91. M. Ibemon, S. Gil-Vernet, M. Carrera, D. Seron, F. Moreso, O. Bestard, J. M. Cruzado, and J. M. Grinyo, "Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation," in *Transplantation Proceedings*, , vol. 37, no. 9, pp. 3743-3745, 2005.
92. P. N. Rocha, D. W. Butterly, A. Greenberg, D. N. Reddan, J. Tuttle-Newhall, B. H. Collins, P. C. Kuo, N. Reinsmoen, T. Fields, D. N. Howell, and S. R. Smith, "Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection," *Transplantation*, vol. 75, no. 9, pp. 1490-1495, 2003.
93. N. B. White, S. M. Greenstein, A. W. Cantafio, R. Scheduler, D. Glicklich, P. McDonough, J. Pullman, K. Mohandas, F. Boctor, J. Uehlinger, and V. Tellis, "Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection.," *Transplantation*, vol. 78, no. 5, pp. 112-11 A, 2004.

94. R. W. Lehrich, P. N. Rocha, N. Reinsmoen, A. Greenberg, D. W. Butterly, D. N. Howell, and S. R. Smith, "Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: Experience in renal allograft transplantation," *Hum. Immunol.*, vol. 66, no. 4, pp. 350-358, 2005.
95. C. Lefaucheur, D. Nochy, J. Andrade, J. Verine, C. Gautreau, D. Charron, G. S. Hill, D. Glotz, and C. Suberbielle-Boissel, "Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose ivig in the treatment of antibody mediated rejection," *Am. J. Transplant.*, vol. 9, no. 5, pp. 1099-1107, 2009.
96. M. Liu, S. M. Ji, Z. Tang, D. X. Ji, H. P. Chen, Z. H. Liu, and L. S. Li, "C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: Rescue therapy by immunoadsorption in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil," in *Transplantation Proceedings*, 2004, vol. 36, no. 7, pp. 2101-2103.
97. T. Ulinski, "Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: strategies and outcome.," *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 15, no. 5, pp. 628-632, 2010.
98. C. G. Kallenberg, "Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 17-24, 2007.
99. R. Y. Leavitt, A. S. Fauci, D. A. Bloch, B. A. Michel, G. G. Hunder, W. P. Arend, L. H. Calabrese, J. F. Fries, J. T. Lie, and R. W. Lightfoot, "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis.," *Arthritis Rheum.*, vol. 33, no. 8, pp. 1101-1107, 1990.
100. P. Eriksson, L. Jacobsson, A. Lindell, J. A. Nilsson, and T. Skogh, "Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts," *J. Intern. Med.*, vol. 265, no. 4, pp. 496-506, 2009.
101. Y. Renaudineau and Y. Le Meur, "Renal involvement in Wegener's granulomatosis.," *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 35, no. 1-2, pp. 22-29, 2008.

102. S. K. Frankel, G. P. Cosgrove, A. Fischer, R. T. Meehan, and K. K. Brown, "Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis," *Chest*, vol. 129, no. 2. pp. 452-465, 2006.
103. M. Farooq and Arfan-ul-Bari, "Microscopic polyangiitis: A rare ANCA-associated small-vessel vasculitis," *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan*, vol. 18, no. 12, pp. 771— 773, 2008.
104. J. S. Oh, C. K. Lee, Y. G. Kim, S. S. Nah, H. B. Moon, and B. Yoo, "Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea," *J. Korean Med. Sci.*, vol. 24, no. 2, pp. 269-274, 2009.
105. A. T. Masi, G. G. Hunder, J. T. Lie, B. A. Michel, D. A. Bloch, W. P. Arend, L. H. Calabrese, S. M. Edworthy, A. S. Fauci, and R. Y. Leavitt, "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).," *Arthritis Rheum.*, vol. 33, no. 8, pp. 1094-1100, 1990.
106. R. A. Sinico and P. Bottero, "Churg-Strauss angiitis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, vol. 23, no. 3. pp. 355-366, 2009.
107. C. Pagnoux, P. Guilpain, and L. Guillevin, "Churg-Strauss syndrome.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 25-32, 2007.
108. D. Jayne, "Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis," in *APMIS*, , vol. 117, no. SUPPL. 127, pp. 3-9, 2009.
109. D. Carruthers and J. Sherlock, "Evidence-based management of ANCA vasculitis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, vol. 23, no. 3. pp. 367-378, 2009.
110. L. Pallan, C. O. Savage, and L. Harper, "ANCA-associated vasculitis: from bench research to novel treatments.," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 5, no. 5, pp. 278-286, 2009
111. A Asbury, D.R. Cornblath. "Assesment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre Syndrome. " *Ann Neurol* 27 (Suppl): 21-24. 1990
112. H.J. Menkes: "Immunologically mediated demyelinating diseases of the periferal nervous system, Guillain-Barre Syndrome. " In: Menkes HJ, Sarnat BH eds. *Textbook of Child Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp 658-65. 2000

113. 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.
114. J.C. Raphaël, S. Chevret, R.A.C. Hughes, D. Annane, “Plasma exchange for
 Guillain-Barré syndrome” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 7, p. CD001798,
 2012.
115. M.Alter, “The epidemiology of Guillain-Barre’ syndrome.” *Annals of
 Neurology* 27 (Suppl.), pp. 7–12, 1990.
116. Yuki N, Ang CW, Koga M, et al. “Clinical features and response to treatment
 in Guillain-Barre Syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside”
Ann Neurol vol. 47, 314-321,2000.
117. M.M. Ryan “Guillain-Barre Syndrome in childhood.” Review Article. *J
 Paediatr Child Health* vol. 41, No .5-6, pp. 237-241,2005.
118. Ted M. Burns, “Guillain-Barre syndrome,” *Seminars in Neurology*, vol. 28, no.
 2, pp.152-167,2008
119. 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
120. 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.
121. A.H. Ropper, E. F. Wijdicks, and B. T. Shahani, “Electrodiagnostic
 abnormalities in 3 consecutive patients with Guillain-Barré syndrome.,” *Arch.
 Neurol.*, vol. 47, no. 8, pp 881-887, 1990
122. H. Gordon and A. J. Wilbourn, “Early electrodiagnostic findings in Guillain-
 Barré syndrome.,” *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 913-917, 2001.
123. A Hughes, E. F. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. R. Comblath, A. F. Hahn,
 J. 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.

124. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome:one-year follow-up. *Ann Neurol*;32:94-97, 1992.
125. Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barr_e syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol*;9:16-20, 1993.
126. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids *Ann Neurol*;22:753-761, 1987.
127. The Guillain-Barre syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre sendrome. *Neurology*;35:1096-1104, 1985.
128. 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.
129. S. Vucic, M. C. Kieman, and D. R. Comblath, "Guillain-Barre syndrome: an update," *J Clin Neurosci*, vol. 16, pp. 733-741, 2009.
130. R. A. C. Hughes and D. R. Comblath, "Guillain-Barre syndrome," in *Lancet*, vol. 366, no. 9497, pp. 1653-1666, 2005.
131. G. M. McKhann, J. W. Griffin, D. R. Comblath, E. D. Mellits, R. S. Fisher, and S. A. Quaskey, "Plasmapheresis and Guillain-Barre syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis.," 1988.
132. R. Hughes, A. Swan, and P. van Doorn, "Intravenous immunoglobulin for Guillain- Barre syndrome.," *Cochrane Database Syst Rev*, no. CD002063, 2010.
133. L. M. McDaneld, 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.
134. 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.

135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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
140. 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.
141. (141) J. R. Bhatt and R. M. Pascuzzi, "Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies," *Neurologic Clinics*, vol. 24, no. 2. pp. 233-265, 2006.
142. 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.
143. Daroff RB. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ, editor. MyastheniaGravis and Related Disorders. Tototwa, NJ, HumanaPress, pp 115-128, 2003.
144. 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, pp2441-2461, 2004.

145. 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.
146. 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.
147. 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. Bums, 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.
148. National Institutes of Health Consensus Development Conference. The use of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *Transfus Med Rev*;2:48-53, 1988.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. J. Ronager, M. Ravnborg, I. Hermansen, and S. Vorstrup, "Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis." 2001.

153. 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.
154. A. J. Pinching and D. K. Peters, *Remission of myasthenia gravis following plasmaexchange.*, vol. 2, no. 8000., pp. 1373-1376, 1976.
155. P. Gajdos, S. Chevret, and K. Toyka, "Plasma exchange for myasthenia gravis.," *Cochrane database Syst. Rev.*, p. CD002275, 2002.
156. 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.
157. E. P. Antonacopoulou and J. Balogun, *The Globalization of Strategy Research*, vol. 27. 2010.
158. 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.
159. Guptill JT, Oakley D, Kuchibhatla M, Guidon AC, Hobson-Webb LD, Massey JM, Sanders DB, Juel VC. "A retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia. " *Muscle Nerve*. 2013 Feb;47(2):170-6. doi: 10.1002/mus.23508. Epub 2012.
160. EH Lambert, LM Eaton, ED Rooke. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol*;187:612-613, 1956.
161. 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*;163:1117-1124, 1957.
162. Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*;135:367-384, 1966.
163. J. Newsom-Davis, "Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Seminars in Neurology*, vol. 23, no. 2. pp. 191-198, 2003.

164. 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
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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., pp. 128-132, 2007.
170. 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. Scier.*, vol. 15, no. 4, pp. 487-492, 2009.
171. S. Llufriu, J. Castillo, Y. Blanco, L. Ramió-Torrentá, J. Ríó, M. Vallès, M. Lozano, M. D. Castellà, J. Calabria, 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.

172. H. C. Lehmann, H.-P. Hartung, G. R. Hetzel, O. Strive, 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.
173. 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.
174. W. M. Carroll and K. Fujihara, "Neuromyelitis optica," *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 12, no. 3. pp. 244-255, 2010.
175. M. Habek, B. Barun, Z. Puretic, 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.
176. 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.
177. 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.
178. Zivkovic' SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma*;50:1422- 1433, 2009.
179. 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.
180. 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.

181. 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.
182. 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.
183. D. Sukajintanakam, 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.
184. 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.
185. U. K. Dhand, "Isaacs' syndrome: Clinical and electrophysiological response to gabapentin," *Muscle and Nerve*, vol. 34, no. 5, pp. 646-650, 2006.
186. 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.
187. T. R. Lorish, G. Thorsteinsson, and F. M. Howard, "Stiff-man syndrome updated.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 6, pp. 629-636, 1989.
188. 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.
189. F. Folli, M. Solimena, R. Cofiell, M. Austoni, G. Tallini, G. Fassetta, D. Bates, N. Cartlidge, 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., pp. 546-551, 1993.
190. P. De Camilli, A. Thomas, R. Cofiell, 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.

191. 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., pp. 172-177, 1999.
192. 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.
193. 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., pp. 250-252, 1998.
194. 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.
195. 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.
196. S. E. Swedo, El. 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.
197. 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.
198. Schwartzman J, Zaontz JB, Lubow FI. Chorea minor: preliminary report on six patients treated with combined ACTH and cortisone. *J Pediatr*;43:278-289, 1953.
199. Ainger LE, Ely RS, Done AK, Kelley VC. Sydenham's chorea. II. Effects of hormone therapy. *AMA Am J Dis Child*;89:580-590, 1955.
200. Fletcher TF. Sydenham's chorea treated with cortisone. *PaMed J*;63:63-67, 1960.

201. Kalra V, Ghai OP. Corticosteroids i Sydenham's chorea. *Indian J Med Res*;72:696-701, 1980.
202. A. P. De Queiroz Campos Araujo, P. A. B. Padua, and H. S. Maia Filho, "Management of rheumatic chorea: An observational study," *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 60, no. 2 A, pp. 231-233,2002.
203. L. N. Green, "Corticosteroids in the treatment of Sydenham's chorea.," *Arch. Neurol.*, vol. 35, no. 1, pp. 53-54, 1978.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. R. Fox, "Advances in the management of PML: Focus on natalizumab," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 78, no. SUPPL. 2, 2011.
208. T. A. Yousry, E. O. Major, C. Ryschkewitsch, G. Fahle, S. Fischer, J. Hou, B. Curfman, K. Miszkiet, N. Mueller-Lenke. E. Sanchez, F. Barkhof, E.-W. Radue, Fl. 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.
209. 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 o f Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 71, no. 7. pp. 604-617, 2012.

210. 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.
211. Khatri BO. Therapeutic plasma exchange for worsening multiplesclerosis: does it work? *Expert Rev Clin Immunol*;5:491-493, 2009.
212. Pohl D, Tenenbaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol*;14:264-275, 2012.
213. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol*;231:92-99, 2011.
214. Mayer MC, Meinl E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more. *Ther Adv Neurol Disord*;5:147-159, 2012.
215. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Nakamura S, Hattori N, Hirano S, Hattori T, Hirasawa H. A case report of plasmapheresis in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Ther Apher Dial*;12:401-405, 2008.
216. Defresne P, Hollenberg H, Husson B, et al. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. *J Child Neurol*;18:401-6, 2003.
217. Kalra V, Sharma S, Sahu J, et al. Childhood acute transverse myelitis: clinical profile, outcome, and association with antiganglioside antibodies. *J Child Neurol*;24:466-71, 2009.
218. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, et al. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology*;68:1474-80, 2007.
219. Arslan, O, Arat M, Tek I, Ayyıldız E, İlhan, O Therapeutic plasma Exchange in a single center : İbni sina experience .*Transfus Apher Sci*.2004 Jun;30 (3):181-4.
220. G. A. Rock, K. H. Shumak, N. A. Buskard, V. S. Blanchette, J. G. Kelton, R. C. Nair, and R. A. Spasoff, "Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group.," 1991.

221. R. Berthelot, M. Pollet, J. P. Doumerc, and C. Delmas, “(Li/Ag)CoO₂: A new intergrowth cobalt oxide composed of rock salt and delafossite layers,” *Inorg. Chem.*, vol. 50, no. 14, pp. 6649-6655, 2011.
222. J. N. George, “How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome,” *Blood*, vol. 96, no. 4, pp. 1223-1229, 2000.
223. A. Keskin, M. Tombuloglu, S. Cagircan, M. Cetin, and F. Buyukkececi, “Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 10 cases,” *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 24, no. 2, pp. 155-158, 1995.
224. D. Barz, U. Budde, and P. Hellstem, “Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes,” in *Thrombosis Research*, vol. 107, no. SUPPL, 2002.
225. D. Bell, “Daniel Bell,” *New York*, pp. 12-14, 2011.
226. G. Baronzio, I. Freitas, and H. C. Kwaan, “Tumor Microenvironment and Hemorheological Abnormalities,” *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 29, no. 5, pp. 489-497, 2003.
227. G. Remuzzi, M. Galbusera, M. Noris, M. T. Canciani, E. Daina, E. Bresin, S. Contaretti, J. Caprioli, S. Gamba, P. Ruggenti, N. Perico, and P. O. Mannucci, “Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome,” *Blood*, vol. 100, no. 3, pp. 778-785, 2002.
228. D. A. Riedel and L. M. Pottem, “The epidemiology of multiple myeloma,” *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 6, no. 2, pp. 225-247, 1992.
229. Yavaşoğlu I, Kadıköylü G, Akyol A, et al. Therapeutic apheresis: results from a single center in Turkey. *Transfus Apher Sci*; 36: 249-53, 2007.
230. Okamoto, Masanori; Abe, Takaya; Shouno, Mineo; Kitabata, A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Refractory to Plasma Exchange *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 5:49-53, 2001.
231. KV. Chow. Anti-CD20 antibody in thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma exchange. *Internal medicine journal (Intern Med J)*; 37:329-32, 2007.

232. Charles L. Benet T ,Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrol, *N Engl J Med*; 342:4, 2000.
233. WYK Hwang, LYAChai, HJNg, YTGoh, PHC Tan. Therapeutic plasmapheresis for the treatment of the thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndromes *Singapore Med J* ;45(5) : 219, 2004.
234. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al; *Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med*;325(6):393-397, 1991.
235. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*;325(6):398-403, 1991.
236. George JN. *How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: Blood 2010*;116(20):4060-4069, 2010.
237. Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion*;48(2):349-357, 2008.
238. Blitzer JB, Granfortuna JM, Gottlieb AJ, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: treatment with plasmapheresis. *Am J Hematol*;24(4):329-339, 1987.
239. Roberts AW, Gillett EA, Fleming SJ. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome with plasma exchange. *J Clin Apher*;6(3):150-154, 1991.
240. Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, Francis CW. Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura. A 10-year experience at a single institution. *Arch Intern Med*;152(4):791-796, 1992.
241. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, Shen Y-M, Sarode R. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol*;163(4):514-519, 2013.

242. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*;158(3):323-335, 2012.
243. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*;29(3):148-167, 2014.
244. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al; Italian TTP Study Group. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*;89(6):591-596, 2010.
245. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev*;5(2):111-113, 2006.
246. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*;106(6):1932-1937, 2005.
247. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura—haemolytic uraemic syndrome. *Blood Transfus*;8(3):203-210, 2010.
248. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol*;136(3):451-461, 2007.
249. Chemnitz J, Draube A, Scheid C, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol*; 71(2):105-108, 2002.
250. Kierdorf H, Maurin N, Heintz B. Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*;118(12):987-988, 1993.
251. Bachman WR, Brennan JK. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cyclosporine. *Am J Hematol*;51(1):93-94, 1996.

252. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, Tsan MF, Lansing L, Chikkappa G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol*;57(1):57-61, 1998.
253. Jhaveri KD, Scheuer A, Cohen J, Gordon B. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura using multimodality therapy including splenectomy and cyclosporine. *Transfus Apheresis Sci*;41(1):19-22, 2009.
254. Cataland SR, Jin M, Lin S, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol*;139(3):486-493, 2007.
255. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, et al; The Italian Cooperative Group for TTP. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. *Eur J Haematol*;52(4):222-226, 1994.
256. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D. "Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration. *J Clin Apher*"; 13(1):20-22, 1998.
257. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*; 78(11): 521-523, 1999.
258. Yang C-W, Chen Y-C, Dunn P, Chang MY, Fang JT, Huang CC. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases. *Ren Fail*; 25(1):21-30, 2003.
259. Spiekermann K, Wörmann B, Rumpf KW, Hiddemann W. Combination chemotherapy with CHOP for recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*; 97(3):544-546, 1997.
260. O F, Kadıköylü G, Ok E, Kılıç M. Terapötik Aferez Sonuçlarımız. 11.Ulusal Aferez Kongresi Bildiri Kitabı
261. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Ozkul A, Akyol A, Yukselen V, Guney E, Bolaman Z. The single center registry for therapeutic apheresis in Turkey: 11-year activity *Transfusion and Apheresis Science* 47 (2012) 61–65
262. Mokrzycki, M.H. and Kaplan, A.A. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23: 817–827