



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEDAVİ EDİCİ PLAZMA DEĞİŞİMİ UYGULAMALARI VE
BU UYGULAMALARA BAĞLI GELİŞEN
KOMPLİKASYONLAR**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Ece VURAL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

İSTANBUL - 2018

ÖNSÖZ

Tezimin ortaya çıkış sürecinin her aşamasında yardımını esirgemeyen, her türlü soru ve sorunda olabilecek en hızlı ve en yapıcı çözüm önerilerini sunan, her zaman ulaşılabilir olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan'a, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye, bir önceki dönemde anabilim dalı başkanlığımızı yapmış olan Prof. Dr. Teoman Soysal'a ve tüm Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, tezimde verilerini kullandığım dosyaları oluşturan ve her hastayı bilfiil aferez işlemlerine hazırlayıp, komplikasyonlarını kaydeden değerli aferez teknikeri Sn. Figen Aydoğan'a, emeği geçen tüm aferez hemşirelerine ve tüm Hematoloji Bilim Dalı çalışanlarına, dosyaların temini konusundaki yardımları için Sn. Melike Aktaş'a, Dr. Ahmet Emin Öztürk'e, verilerin işlenmesi ve yazının düzenlenmesi sürecinde desteklerini esirgemeyen sevgili dostlarım Filiz Mutlu Yıldırım'a, Dr. Alkım Beyhan'a, Dr. Dilara Ece Toprak'a, kısa sürede bitirmem gereken bu çalışma için gerekli desteği veren ve sabır gösteren sevgili aileme, her aşamada desteklerini hissettiğim çok değerli arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla
Dr. Ece VURAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Teknik bilgiler	4
2.2. Endikasyonların Belirlenmesi	6
2.3. Plazma Değişimi Öncesinde Değerlendirme.....	9
2.4. Kullanılan Cihazlar.....	10
2.5. Antikoagülan Seçimi	11
2.6. Replasman Sıvıları	11
2.6.1. Replasman Sıvısı Miktarının Belirlenmesi	12
2.7. Komplikasyonlar	13
3. YÖNTEM	15
3.1. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hemaferaz Ünitesi.....	15
3.2. Verilerin Toplanması.....	16
3.3. Verilerin Kullanılması.....	20
3.4. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR

ACD-A	: Anticoagulant Citrate Dextrose Solution, Solution A
ADAMTS13	: <i>A Disintegrin-like and Metallopeptidase (reprolysin type) with Thrombospondin type 1 motif, 13)</i>
ADEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelit
AFAS	: Anti Fosfolipid Antikor Sendromu
ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
ANCA	: <i>Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>
aPTZ	: aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASFA	: <i>American Society for Apheresis</i>
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C-reaktif Protein
DRESS	: <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
FSGS	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GvHH	: Graft versus Host Hastalığı
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
İSHOP	: İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı
İViG	: İntravenöz İmmünoglobulin
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
MG	: Miyastenia Gravis
MM	: Multipl Myelom
MS	: Multipl Skleroz

PTZ	: Protrombin Zamanı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SVK	: Santral Venöz Katater
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TPD	: Tedavi Edici Plazma Değişimi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
YDP	:Yaygın Damar içi Pıhtılaşma



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Tedavi edici aferez ile ayrıştırılan hastalık yapıcı maddeler-işlemin uygulandığı hastalıklar	5
Tablo 2: Tedavi edici aferez işlemi yöntemleri	5
Tablo 3: Tedavi edici plazma değişimi uygulamaları.....	5
Tablo 4: Aferez işlemi yapılan hastalıklar için kategoriler ve kanıt düzeyleri.....	7
Tablo 5: Hastalıklara özel kategori 1 ve kanıt gücü 1 olan plazma değişimi listesi.....	8
Tablo 6: Santrifüj ve membran difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması.....	11
Tablo 7: Tedavi edici plazmaferez işlemi öncesinde yapılan hesaplamalar	12
Tablo 8: Aferez işlemi ile ilişkili sık görülen komplikasyonlar	14
Tablo 9: Yan etki şiddeti değerlendirme skalası	16
Tablo 10: Kategorilere göre hastalıklar	21
Tablo 11: Plazma değişimi seanslarının bazı demografik özelliklere göre dağılımı.....	25
Tablo 12: Plazma değişimi seanslarının bazı klinik özellikler ve cihaz türüne göre dağılımı ..	27
Tablo 13: Plazma değişimi seansları sırasında uygulanan medikal müdahalelerin dağılımı ..	28
Tablo 14: Plazma değişimi seanslarında gelişen hastayla ilgili komplikasyonların dağılımı (n=2504)	30
Tablo 15: Plazma değişimi seanslarında gelişen vasküler komplikasyonların dağılımı (n=2504)	32
Tablo 16: Plazma değişimi seanslarında gelişen teknik komplikasyonların dağılımı (n=2504)	33
Tablo 17: Plazma değişimi öncesi ve sonrası bazı kan ölçüm değerlerinin karşılaştırılması..	34
Tablo 18: Plazma değişimi seanslarında gelişen komplikasyon durumuna göre bazı fiziksel, klinik ve biyokimyasal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 19: Tanı, antikoagülan türü, replasman sıvısı tercihi ve seçilen venöz erişim yolu çeşitlerine göre plazma değişimi seanslarında gelişen komplikasyon sıklığının karşılaştırılması	37

Tablo 20: Plazma değişimi seanslarında albümin uygulanan gruplarda parestezi ve hipotansiyon sıklığının karşılaştırılması.....	38
Tablo 21: Plazma değişimi seanslarında albümin uygulanan gruplarda işlem sonrası kalsiyum düzeyinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 22: Plazma değişimi seanslarında seçilen venöz erişim tekniğine göre hastayla ilgili komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması	39
Tablo 23: Plazma değişimi seanslarında işlemin yoğun bakımda uygulanma durumuna göre seçilen venöz erişim yolunun karşılaştırılması.....	40
Tablo 24: Plazma değişimi seanslarında replasman sıvısı olarak TDP seçilmesi durumuna göre vasküler komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması.....	40
Tablo 25: Plazma değişimi seanslarında uygulanan TDP'ye göre ürtiker görülme sıklığının karşılaştırılması	41
Tablo 26: Plazma değişimi seanslarında uygulanan kalsiyum replasmanı durumuna göre parestezi görülme sıklığının karşılaştırılması.....	41
Tablo 27: Tanı türüne göre hastayla ilgili komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması	42

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1:** Hematoloji derneği hemaferesis alt komitesi terapötik plazmaferez sorgulama formu (TPD 1999) ön sayfa..... 18
- Şekil 2:** Hematoloji derneği hemaferesis alt komitesi terapötik plazmaferez sorgulama formu (KOMP 1999) arka sayfa..... 19
- Şekil 3:** TPD seanslarında gözlenen komplikasyonların dağılımı 29
- Şekil 4:** Seçilen vasküler erişim yolu dağılımı..... 36

ÖZET

Tedavi Edici Plazma Değişimi Uygulamaları ve Bu Uygulamalara Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

Amaç: Tedavi edici plazma değişimi (TPD), vücut dışına alınan kanın zararlı-hastalık yapıcı olduğu düşünülen maddelerin uzaklaştırılması amacıyla aferez işleminden geçirilmesi ve kanın geri kalan kısmı işlem gören kişiye geri verilmesi prensibine dayalıdır. Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Hematoloji Bilim Dalı Terapötik Aferez Merkezi'nde plazma değişimi yapılmış hastaların geriye dönük demografik verilerini, işlem yapılmasını gerektiren endikasyonlarını, işlem ile alakalı teknik bilgileri ve işlemlere bağlı ortaya çıkan komplikasyonları ayrıntılı olarak gözden geçirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: 2004-2018 yılları arasında gerçekleştirilen TPD işlemleri gözden geçirildi. Bu işlemlere ait veriler hasta dosyaları, hastanenin otomasyon programı ve komplikasyon bildirim formlarından toplanarak geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 338 hastaya ait toplam 2505 plazma değişimi seansı dahil edilmiştir. İşlemlerin %55'i kadınlarda (n=1377) ve ortalama 40±15 yaş grubunda uygulanmıştır. Plazma değişimi işlemi en sık hematolojik (%40,6) ve nefrolojik (%19,2) hastalık endikasyonlarla gerçekleştirilmiştir. Uygulamada en sık kullanılan cihaz türü Fresenius marka (%85,7) cihazdır. Çalışmada bir epizotun ilk seansında komplikasyon görülme sıklığı %3,2 (n=80) iken, sadece 16 işlem (%0,6) başarısızlık nedeniyle sonuçlanmıştır. Genel olarak bir seansta herhangi bir komplikasyon görülme sıklığı %19,8'tir (n=497). Komplikasyonların toplam sayısı 789'dur. En sık görülen komplikasyon hasta ile ilişkili komplikasyonlar olup tüm komplikasyonların %90,4'üdür. En sık görülen vasküler komplikasyon tıkanıklık (%3,2), en sık görülen teknik komplikasyon set ile ilişkili sorunlar (%1,01) ve en sık görülen hastaya ait komplikasyon ürtiker (%29,1)'dir.

Sonuç: Tedavi edici plazma değişimi işlemlerinin uygulandığı endikasyonlar ve hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle gelişebilecek komplikasyonların ve buna neden olabilecek faktörlerin bilinmesi önem kazanmaktadır. Hematolojik endikasyonlarla işleme alınmış olmak, işlemin taze donmuş plazma ile yapılmış olması gibi faktörler komplikasyon görülme ihtimalini arttırmaktadır. Aferez ekibinin eğitilmesi, hastayı asıl takip eden hekim ile aferez ekibinin koordinasyonunun sağlanması, risk faktörleri bilinen komplikasyonların önlenmesine ilişkin profilaktik ilaç uygulanması gibi müdahalelerle komplikasyonlar ile asgari düzeylere indirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tedavi edici plazma değişimi, komplikasyon, aferez, taze donmuş plazma, albümin

ABSTRACT

Therapeutic Plasma Exchange and Related Complications

Aim: Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is based on the principle of removing the toxic substances through apheresis and returning the remaining blood components to the patient. In our study, we aimed to retrospectively review the demographic data, indications for plasma exchange, technical information and complications related to the procedure that performed in the Therapeutic Apheresis Center of Hematology Division of Cerrahpasa Medical Faculty's Internal Medicine Department.

Material and Method: For this study, the data for TPE procedures performed between 2004 and 2018 were used. The data was obtained retrospectively from patient charts, electronic patient records and complication report forms.

Findings: This study was performed and 338 patients going through 2505 TPE procedures. Of these patients, %55 were female (n=1377) and mean age was reported as 40±15 years. Most treatments were administered for hematologic (40.6%) and nephrologic (19.2%) indications. The most commonly used device was a Fresenius brand system (85.7%). The incidence of a complication on the first procedure on an episode was found to be 3.2% (n=80) while only 16 procedures (0.6%) were reported as failure. Total complication incidence was 19.8% (n=497). The total number of complications is 789. The most common complications were the patient related ones (90.4%). The most common vascular, technical and patient related complications were, occlusion (3.2%), faulty of systems (1.01%), and urticaria (29.1%), respectively.

Conclusion: The number of patients who undergo TPE procedures are increasing everyday. Thus, it is important to recognize the complications and reasons related to them. Indications of these procedures as hematologic reasons and preferred replacement fluid type (e.g. fresh frozen plasma) can increase complications. These complications can be minimized through establishing better communication between the referring physician and the apheresis unit and prophylactic drug administration for complications with better defined risk factors.

Key Words : Therapeutic plasma exchange, complication, apheresis, fresh frozen plasma, albumin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aferez kelimesi Yunanca çıkarmak, ayırmak manasına gelen bir terimdir. Günlük tıp pratiğinde vücut dışına alınan kan, gerek istenilen kan bileşenlerinin ayrıştırılması gerekse zararlı-hastalık yapıcı olduğu düşünülen maddelerin uzaklaştırılması amacıyla aferez işleminden geçirilir ve kanın geri kalan kısmı işlem gören kişiye geri verilir. İstenilen ve sonrasında donasyonda kullanılacak kan bileşenin ayrıştırılması işlemi donör aferezi olarak adlandırılırken, hastalık oluşturucu etkenlerin uzaklaştırılması işlemi tedavi edici aferez olarak nitelendirilir. 20. yüzyıl başlarında teknolojik olarak hatırı sayılır ilerlemelerin kaydedilmesi ile birlikte daha karmaşık işlemlerin de başarıyla gerçekleştirilmesinin yolu açılmıştır. Böylece tüm kan bileşenlerini tek ve kapalı bir sistemle, gelişmiş bir satrifügasyon tekniği ile, tek seferde, standart bir biçimde, komplikasyonların en aza indirildiği bir yöntem ile elde etmek mümkün hale gelmiştir (1). Bunun yanı sıra hastalık yapıcı etkenlerin de vücudun kendi eliminasyon süresinden daha hızlı bir biçimde uzaklaştırılması sayesinde kemoterapötikler ve diğer tedavi edici ajanlar ile birlikte morbidite ve mortalite üzerinde belirgin olarak olumlu gelişmelerin kaydedilmesi olanaklı hale gelmiştir.

Aferez işlemlerinin uygulandığı hastalık sayısı arttıkça, işlem gören hasta sayısı ve buna bağlı olarak gözlenen komplikasyonların sayısı da artış göstermektedir. Böylece yeni doğan hastadan çok ileri yaştaki hastaya, çok zayıf hastadan morbid obez hastaya, akut aferez gereksinimi olan hastadan elektif şartlarda işlem gören hastaya çok geniş bir yelpazede hasta profili ile karşı karşıya kalan aferez ünitesi personel ekibinin bu konuda sahip olması gereken bilgi, beceri ve farkındalığın artırılması planlanmalıdır. Bir aferez ünitesinde ideal olarak aferez konusunda yeterince deneyimi olan uzman bir doktor yönetici görevinde bulunmalıdır. Ayrıca aferez konusunda eğitilmiş bir hemşire ve yardımcı personel ile cihazların kalibrasyonları, ortaya çıkacak cihaz arızaları konusunda destek vermek amacıyla donanımlı bir teknik servis ekibinin bulunması da zorunludur (2, 3). Komplikasyonların azaltılması ya da asgari düzeylere indirilmesi amacıyla aferez ekibinin her işlem öncesinde hastanın işleme alınması için uygun endikasyonunun olup olmadığını değerlendirmesi gereklidir. İşlem öncesinde hastanın onayının alınmış, işlem için uygun

damar yolu seçiminin yapılmış olması beklenir. Hastanın mevcut tıbbi durumu, işlem öncesinde, işlem sırasında ve işlem sonrasında vital bulgularının takibi amacıyla monitörizasyonu oluşabilecek sorunları öngörmek açısından önemlidir (2, 3). Aferez ekibinin uygun replasman sıvıları, kullanılacak antikoagülan madde, işleme bağlı gelişen komplikasyonları yönetmek adına verilecek tıbbi yardım konusunda alacağı kararlar dikkatle not edilip uygulanmalıdır. Endikasyonların gerekliliğinin denetimi için günümüzde aralıklı olarak güncellenen Amerikan Aferez Cemiyeti'nin (*American Society for Apheresis-ASFA*) hazırlamış olduğu rehber temel alınabilir (1). Burada tedavi edici aferez uygulamalarının kullanılabilmesi hastalıklar alfabetik olarak başlıklar halinde sıralanmıştır. Her hastalık başlığının altında hastalığın insidansı, önerilen aferez tekniği, hastalık için aferez kategorisi ve önerinin kuvvet derecesi, hastalığın tanımı ve tedavisi ile alakalı kısa bir bilgi, önerilen işlemin mantığı, işlemin süresi ve sıklığı, kullanılacak değişim sıvısı, işlenecek hacim miktarı ve çeşitli teknik notlar yer almaktadır. Özellikle güncel bilgiyi takip etmek açısından ASFA rehberlerinin takip edilmesi gereksiz endikasyonların yol açtığı komplikasyonların önlenmesinde önemli bir yer tutar. Son rehber 2016'da güncellenmiş olup, endikasyonlar bu güncellemeler ışığında değerlendirilmelidir. Özel hasta ve hastalık grupları için de bu hastalıklarla ilgilenen dernekler tarafından, özellikle lipid aferezi ve nörolojik hastalıklar konusunda rehberler yayımlanmıştır (4, 5).

Genel olarak aferez işlemleri başlığı altında hücresel elemanları azaltmaya yönelik; trombositaferez ve lökositaferez, kan komponentlerinin değiştirilmesine yönelik; plazma değişimi ve eritrosit değişimi, kan komponentinin modifiye edilmesine yönelik; plazma içeriğinin seçici olarak ayrıştırılması ve fotoferez yer almaktadır.

Biz çalışmamızda tedavi edici plazma değişimi (TPD) işlemlerini ve bu işlemlere bağlı olarak gelişen komplikasyonları ele almayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda aferez ünitemizde yapılan işlemlerin tekniğini değerlendirmeye yönelik kullanılan cihazları gözden geçirdik. İşlemler sırasında hastaların damar yolu erişimi için kullanılan yolu, kullanılan antikoagülan maddeleri, her hasta grubu için seçilmiş replasman sıvılarının özelliklerini, gereksinim duyulan replasman sıvılarının miktarlarını, hastaların geçirdiği işlem sayılarını, işlenen kan hacimlerini, değiştirilen ortalama kan volümlerini, işlem sırasında gelişen yan etkilerin düzeltilebilmesi için yapılan müdahaleleri tespit etmeyi amaçladık. Hastalar ile ilgili olarak ayrıntılı demografik bilgilerini, beden kitle indekslerini, bu işlemin yapılmasını gerektirecek klinik endikasyonlarını, işlem öncesinde işlem sırasında ve işlem sonrasındaki

vital bulguları ile plazma değişimi işlemleri sırasında ortaya çıkan yakınmalarını kayıt altına aldık. Literatürde de kaydedilmiş olan ve seçilen antikoagölan madde çeşidine bağlı olarak gelişen elektrolit, kanama, heparin ile ilişkili trombositopeni komplikasyonlarını, plazma kullanımına bağlı anafilaktoid reaksiyonları, albümin kullanımına bağlı koagölasyon sistemine ait değişiklikleri, immüoglobulin azalmalarını, ateşli reaksiyonları, hemolitik reaksiyonları, damar yolu seçimine bağlı olarak gelişmiş olan komplikasyonları, anemi ve trombositopeni gibi kan tablosunda meydana genel değişimleri, kullanılan ilaçların vücuttan uzaklaştırılması ile ortaya çıkan, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ile etkileşime bağlı olarak gelişen komplikasyonları, bir çok nedenden dolayı oluşabilecek hipotansif olayları ve cihaz ile alakalı ortaya çıkmış olan sorunları kaydetmeyi amaçladık.

Mevcut amaç doğrultusunda yıllardır aktif olarak hasta kabul eden ünitemizde, kendi kliniğimiz ve diğer birimlerden çeşitli endikasyonlarla işleme tabii tutulmuş, bilgileri kayıt altına alınmış hastaların demografik özelliklerini, endikasyonlarını, işlemin teknik detaylarını, çeşitli derecelerde ortaya çıkmış komplikasyonları kaydederek tek merkez deneyimimizi vermeyi amaçladık. Basit olarak izlem ile kendiliğinden düzelen komplikasyonlardan hayatı tehdit eden ve işlemlerin sonlandırılmasını gerektirecek kadar ciddi olabilecek komplikasyonlara kadar geniş bir yelpazede gözlemlenen bu deneyimler ile sonraki dönemlerde gelişebilecek olaylar öngörülebilir ve önlemler alınarak özellikle teknik başarısızlıklar ve hasta seçimi başarısızlığı gibi değiştirilebilir nedenlerle ortaya çıkmış komplikasyonlar minimum seviyelere indirilebilir. Ayrıca edinilmiş sonuçlarla aferez ünitesi çalışanlarının bilgi ve beceri düzeyinin artırılması ile de verilecek tıbbi hizmet daha etkili hale getirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TEKNİK BİLGİLER

Aferez işlemi kanın vücut dışında bu iş için özel olarak üretilmiş aferez cihazlarında ayrıştırılması prensibine dayalıdır. Bu işlem sayesinde hastalık oluşturduğu düşünülen moleküller ayrıştırılarak kanın geri kalan kısmı hastaya geri verilir. Bu nedenle bu işleme tedavi edici aferez ismi verilmektedir. Tedavi edici aferez işlemi ile ayrıştırılan maddeler Tablo 1’de listelenmiştir. Ayrıştırılmış kısım çoğunlukla replasman sıvıları ile yerine konulmuş olur (1). Tedavi edici aferez işlemleri içinde lökasitaferez, eritrosit değişimi, trombositaferez, ekstrakorporeal fotoferez, adsorptif sitaferez, periferik kök hücre aferezi yanı sıra tedavi edici plazma değişimi de bulunmaktadır. Bu işlemler manuel yöntemlerle yapılabildiği gibi otomatik yöntemlerle de yapılabilmektedir. Tedavi edici aferez işlemi için uygulanan yöntemler Tablo 2’de listelenmiştir. Çalışmamızda tedavi edici plazma değişimi başlığı altındaki işlemlerin uygulandığı hastalar ele alınacaktır, bu uygulamalar da Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 1: Tedavi edici aferez ile ayrıştırılan hastalık yapıcı maddeler-işlemin uygulandığı hastalıklar

Hastalık yapıcı madde	Hastalık
Otoantikolarlar	Trombotik trombositopenik purpura (TTP) Miyastenia gravis (MG) Anti glomerüler bazal membran antikor hastalığı Sistemik lupus eritematozus (SLE) Sistemik vaskülitler Pıhtılaşma faktör inhibitörleri
Lipoproteinler	Ailevi hiperkolesterolemiler
İmmünglobulinler	Hiperviskozite sendromu Waldenström makroglobulinemisi Multipl Miyelom (MM)
Dolaşan immün kompleksler	İmmün kompleks glomerülo nefritleri SLE Sistemik vaskülitler Akut graft reddi
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi Amanita Phalloides toksinleri

Tablo 2: Tedavi edici aferez işlemi yöntemleri

MANUEL YÖNTEM	OTOMATİK YÖNTEMLER
<ul style="list-style-type: none">• Plazmaferez• Tam kan	<ul style="list-style-type: none">• Sentrifügasyon-Devamlı akım-Aralıklı akım• Filtrasyon Adsorbsiyon

Tablo 3: Tedavi edici plazma değişimi uygulamaları

TEDAVİ EDİCİ PLAZMA DEĞİŞİMİ UYGULAMALARI
Selektif plazma değişimi
Kaskad filtrasyonu
Duble filtrasyon plazmaferez
Reoferez
İmmunadsorbsiyon plazmaferezi
IgG aferezi
Viral eradikasyon/uzaklaştırma
Adsorbsiyon
Lipid aferezi

2.2. ENDİKASYONLARIN BELİRLENMESİ

Plazma değişimi işlemi yeni doğanlardan yaşlı hastalara kadar her yaş grubundan ve her kilodan hastaya uygulanabilmektedir. Hastaların plazma değişimi ihtiyacı akut olabileceği gibi işlem elektif şartlarda da uygulanabilmektedir. Hastaların doğru endikasyonlarla seçilmesi yapılacak işlemin türünün belirlenmesinden, kullanılacak replasman sıvısının çeşidine, toplam işlem sayısından her bir işlemin süresine, gelişmesi beklenen komplikasyonların tespit edilmesinden verilmesi gereken ek tedavileri belirlemeye kadar birçok açıdan önem arz eder. Endikasyonlar dünyada en çok kabul gören ve yaygın olarak kullanılan ve ASFA tarafından oluşturulmuş rehber ışığında belirlenir. Bu rehberde endikasyonlar 4 kategori altında değerlendirilir (1). Kategoriler 1'den 4'e kadar tedavinin ilk sıra tedavi olarak kabul edilebileceğinden, aferezin o hastalık için etkisiz hatta zararlı olabileceğine kadar değişen durumlara göre numaralandırılmıştır (Tablo 4). Hastalıklara zel kategori 1 ve kanıt gücü 1 olan plazma değişimi tablosu aşağıda sunulmuştur (Tablo 5).

Tablo 4: Aferez işlemi yapılan hastalıklar için kategoriler ve kanıt düzeyleri

KATEGORİLER	ANLAMI
Kategori 1	Aferezin yalnız başına ya da diğer tedavilerle birlikte ilk sıra tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar: Guillain Barre sendromu, TTP
Kategori 2	Aferezin yalnız başına ya da diğer tedavilerle birlikte ikinci sıra tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar: soğuk aglütinin hastalığında görülen hayatı tehdit eden hemolitik anemi krizi ya da Eaton Lambert miyastenik sendromu
Kategori 3	Aferez tedavisinin mutlak rolünün belirlenemediği hastalıkları kapsar. Bu kategoride tedavi kararı hasta-hastalık bazında verilmelidir: hipertrigliseridemik pankreatit ya da nefrojenik sistemik fibrozis
Kategori 4	Yayınlanmış kanıtlar aferezin o hastalık için etkisiz ya da zararlı olduğuna işaret ettiği hastalıklar: romatoid artrit

Kanıt düzeyleri

Derece 1: Kuvvetli öneri gücü

Derece 2: Zayıf öneri gücü

A: Yüksek derecede kalite düzeyi

B: Orta derecede kalite düzeyi

C: Düşük derecede kalite düzeyi

D: Çok düşük derecede kalite düzeyi

Tablo 5: Hastalıklara özel kategori 1 ve kanıt gücü 1 olan plazma değişimi listesi

ENDİKASYON	YÖNTEM	KATEGORİ	KANIT DÜZEYİ
Guillain Barre	Tedavi edici plazma değişimi (TPD)	1	1A
Akut karaciğer yetersizliği	Yüksek volümlü TPD	1	1A
Yaş ilişkili makula dejenerasyonu, kuru	Reoferez	1	1B
ANCA ilişkili hızlı ilerleyici glomerulonefrit (diyaliz bağımlı)	TPD	1	1A/1C
Anti glomeruler bazal membran hastalığı	TPD	1	1B/1C
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati	TPD	1	1B
N-metil D-aspart reseptör antikor ilişkili ensefalit	TPD	1	1C
Ailevi hiperkolesterolemi	Lipid aferezi	1	1A
Transplante böbrekte nüks etmiş fokal segmental glomeruloskleroz	TPD	1	1B
ABO uyumsuz ölmüş donörden karaciğer nakli	TPD	1	1C
Monoklonal gamopati eşliğinde hiperviskozite	TPD	1	1B/1C
Myastenia Gravis (MG)	TPD	1	1B/1C
Paraproteinemik demiyelinizan nöropatiler	TPD	1	1B/1C
Natalizumab ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati	TPD	1	1C
ABO uyumlu donör ile yapılmış renal transplant; antikor aracılı rejeksiyon	TPD	1	1B
ABO uyumsuz renal transplant	TPD	1	1B
TTP	TPD	1	1A
Wilson hastalığı (fulminan)	TPD	1	1C

2.3. PLAZMA DEĞİŞİMİ ÖNCESİNDE DEĞERLENDİRME

Aferez endikasyonunun belirlenmesi sonrasında hastanın tıbbi açıdan değerlendirilmesi aşamasına geçilir. İşlem öncesi hastanın ABO ve Rh kan grupları mutlaka belirlenmelidir (5). Hastanın boyu ve vücut ağırlığı kaydedilerek replasman sıvısının çeşidi ve miktarına karar verilmelidir. Ayrıca damarlarının durumu değerlendirilerek venöz erişim için uygun tekniğin seçilmesi sağlanmalıdır. Hangi damar yolunun seçileceği planlanan işlemin acil olup olmaması, sıklığı ve süresine göre değişkenlik gösterir. Venöz giriş yolu olarak periferik venöz damarlar, santral venöz kataterler (SVK'lar) (subklavyen, internal juguler, femoral), tünelli SVK'lar, nadir olarak portlar ve arteriyovenöz fistüller/greftler kullanılabilir (7). Hemodiyaliz işlemi için yaklaşık 400 ml/dk gibi yüksek bir kan akışına ihtiyaç varken, santrifügasyon yöntemi ile çalışan aferez cihazları için 50-100 ml/dk'lık kan akışı yeterlidir (8). Rutin uygulamada 1,5 kan hacminin işlenmesi bu kan akış hızında yaklaşık olarak 2-3 saat sürer. Periferik venler 16-18 gauge'luk 2 büyük iğne ile bu hıza ulaşabildiğinden aferez işlemleri sırasında periferik venlerin seçilmesi ender değildir. Oysa membran filtrasyon tipi plazmaferez cihazları ancak daha yüksek kan akımı ile çalışabilmektedir. Bu nedenle bu yöntem tercih edilecekse SVK takılması zorunlu hale gelir. SVK kullanımı işlem süresini kısaltsa da periferik damar yoluna göre komplikasyon gelişmesi açısından daha risklidir. Örneğin enfeksiyon, kanama, pnömotoraks, hemotoraks ve hava embolisi gibi komplikasyonlar nadir de olsa ölümcül olabilmektedir. Ayrıca sinoatrial düğüme yakın yerleştirilmiş bir SVK, sitratın sinoatrial düğüme nüfuz etmesi ile aritmileri tetikleyebilir.

Hematolojik olarak hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve koagülasyon parametreleri işlem öncesinde mutlaka gözden geçirilmelidir. Aferez işlemleri sırasında anemi ve trombositopeni gelişme ihtimali nadir değildir. Koagülasyon durumuna göre replasman sıvısının seçilebiliyor oluşu koagülasyon parametrelerinin gözden geçirilmesini önemli hale getirmektedir. Kardiyopulmoner olarak aritmi öyküsü, kan oksijenizasyonu, kardiyak fonksiyonları aferez işlemi sırasındaki komplikasyonları öngörmede önemlidir. Renal ve metabolik açıdan kan elektrolit düzeyleri, hastanın maruz kalacağı volüm değişikliklerini tolere edip edemeyeceği belirlenmelidir. Aferez işlemi sırasında moleküler ağırlığı 150.000 dalton ve üzerinde olan ilaçlar da vücuttan uzaklaştırılabilir. Kortikosteroidler için bu risk minimal olsa da sitotoksik ajanlar ve kemoterapötikler gibi

birçok ilaç plazmaferez işlemi sırasında uzaklaştırılır, bu nedenle kullanılan ilaçlar öğrenilmeli ve mümkünse işlem sonrasında uygulanmalıdır (9, 10). Özellikle rituksimab, intravenöz immünoglobulin (İVİG), siklofosamid, azatiopurin, eculizumab, anti-timosit globulin için bu durum hayati önem taşır. Hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaçlar da sempatik aktiviteyi baskılanması ve vasküler kontraksiyonun engellenmesi yoluyla oluşabilecek hipotansiyon gibi komplikasyonların şiddetini arttırabilir.

Bu konuda ADEİ'lerin ayrı bir yeri vardır. Çoğunlukla öksürük ile olan ilişkisi nedeniyle bildiğimiz bradikinin, anjiyotensin dönüştürücü enziminin güçlü bir substratıdır. Kan damar dışında negatif yüklü yüzeylerle karşılaştığında koagülasyon kaskadı faktör 12 (Hageman faktör) ile aktive olabilir ve yüksek molekül ağırlıklı kininojenin ayrılması ile bradikinin oluşur. Bradikininin güçlü vazodilatör etkisi ve histamin salınımını arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Bradikinin düzeyi artınca hastada hipotansiyon ve solunum sıkıntısı gelişebilir. Bunlara ek olarak karın ağrısı ve taşikardi de görülebilir. ADEİ kullanılması ile de bradikininin yıkımı aksayacağından anafilaktik semptomlar alevlenmiş olacaktır. Replasman sıvısı olarak albümin seçilen olgularda içeriğindeki az miktardaki faktör 12 varlığı da bu tarz semptomların gelişmesine neden olabilmektedir. ADEİ tipinden bağımsız olarak gelişen bu reaksiyonları önlemek adına ADEİ 24-48 saat öncesinden kesilmeli ve kullanılması mutlak gerekli ise tedavi anjiyotensin reseptör blokörleri ile değiştirilmelidir (11, 12). Aferez işlemi öncesi düzeyi etkilenecek tanı belirteçleri de akıldan çıkarılmamalıdır. Örneğin trombotik trombositopenik purpura (TTP) hastalığında işlemden önce alınan kan ile ADAMTS13 (*a disintegrin-like and metallopeptidase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif*, 13) düzeylerinin bakılması hastalığın tanısını koymada daha değerli olacaktır.

2.4. KULLANILAN CİHAZLAR

Kullanılacak cihazın belirlenmesinde çeşitli faktörler bulunmaktadır. Hastanın özellikleri (yaş, venöz erişim yolu, hastanın mobil olup olmayışı), aleti kullanacak kişinin deneyimi, işlemin tipi, uygulanacak toplam işlem sayısı ve uygulama sıklığı, hastalığın çeşidi bunlardan bazılarıdır. Santrifüj ve filtrasyon yapabilen cihazlar bulunmaktadır. Merkezimizde kullanılan cihazlardan COM.TEC (Fresenius Kabi) yalnızca tedavi edici plazma değişimi işlemleri için uygunken AS104 (Fresenius Kabi) tedavi edici plazma

değişiminin yanı sıra, eritrosit değişimi, eritrosit deplesyonu, lökosit toplama ve uzaklaştırma, trombosit toplama ve uzaklaştırma, periferik kök hücre toplama, plazma ayrıştırılması, kemik iliği işleme, ekstrakorporeal fotoferez işlemlerini yapabilecek teknik donanıma sahiptir. Santirfüj ve membran difüzyon yöntemleri Tablo 6’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6: Santirfüj ve membran difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması

	Santrifüj yöntemi	Membran yöntemi
Kan akım hızı	Düşük	Yüksek
Venöz erişim yolu	Periferik ven ya da santral venöz katater	Santral venöz katater
İşlenen hacim	1,5 kat	3 kat
Plazma ekstraksiyonu	%80	%30

2.5. ANTİKOAGÜLAN SEÇİMİ

Antikoagülasyon için heparin ya da sitrat kullanılır. Santrifüj yönteminde sitrat seçilirken membran yönteminde heparin tercih edilir. Sitrat yalnızca ekstrakorporeal alanda antikoagülasyon gösterip vücut içinde parçalandığından hastada kanama riski oluşturmaz (13). Heparin ise sitratın aksine kanama riskini beraberinde getirir (14). Sitrat kandaki serbest kalsiyumu bağlayan bir ajandır. Toksik dozlarda sitrat ile muamele gören kişide hipokalsemi ile ilişkili bazı semptomlar gözlemlenir. Baş ağrısı, sinirlilik, irritabilite, sersemlik, bulantı, kusma, aniden kızarma ve sıcak basması, kramplar, derin tendon refleksi kaybı, dizestezi, tremor, karpopedal spazm, tetani, laringospazm ve nöbet bu semptomlardan bir kaçıdır. Ölümcül olan yan etkilerden biri olan aritmiler hipokalseminin QT süresini uzatması ile ilişkilendirilir.

2.6. REPLASMAN SIVILARI

Albümin, taze donmuş plazma, kriyopresipitat, hidroksietil starch (HES) ve kristalloidler tedavi edici plazma değişimi işlemi sırasında kullanılacak replasman sıvısı çeşitleridir. %5 albümin izoonkotiktir, yan etki profili diğer replasman sıvılarına oranla daha iyidir (1-3). İçinde koagülasyon faktörlerinin olmayışı dilüsyonel olarak koagülopatiyeye yatkınlığı arttırabilir. Eğer hastanın daha önceden var olan bir koagülasyon anormalliği varsa hasta için seçilecek replasman sıvısı taze donmuş plazma olmalıdır. TTP gibi hastalıklarda

ADAMTS13'ü parçalayacak enzimi de içermesi ve multimerleri uzaklaştırmanın yanı sıra enzim desteği de sağlayabilecek olması bakımından taze donmuş plazma (TDP) ile replasmanı yapılması yararlı olacaktır (1).

2.6.1. Replasman Sıvısı Miktarının Belirlenmesi

Aferez işleminin uygun şekilde yapılabilmesi için bazı hesaplamalar yapılmalıdır. Toplam kan hacmi, plazma hacmi, eritrosit hacmi, ekstrakorporeal hacim bunlardan bazılarıdır. Toplam kan hacmi hesaplanırken Gilcher'in beşer kuralında hastanın cinsiyeti ve şişman, zayıf ya da normal olması, kaslı olup olmamasına göre kategorilere ayrılır, belirlenen sayı hastanın kilosu ile çarpılır. Nadler'in formülünde ise erkekler için $(0,3669 \times \text{boy}^3) + (0,03219 \times \text{vücut ağırlığı}) + 0,6041$ formülü kullanılırken kadınlar için $(0,3561 \times \text{boy}^3) + (0,03308 \times \text{vücut ağırlığı}) + 0,1833$ formülü kullanılır. Plazma hacmi hesaplanırken, plazma hacmi= Toplam kan hacmi x (1- hematokrit) formülü kullanılmaktadır. *The American Red Cross Compendium of Transfusion Practice* rehberinin 3. baskısında tüm bu hesaplamalar ayrıntılı olarak bulunmaktadır (15). Hesaplama tekniği tablo 7'da ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Tablo 7: Tedavi edici plazmaferez işlemi öncesinde yapılan hesaplamalar

Gilcher kuralına göre total kan volümü				
Total kan volümü (TKV) = ml x vücut ağırlığı (kg)				
	Şişman	Zayıf	Normal	Kaslı
Erkek	60	65	70	75
Kadın	55	60	65	70
İnfant/ çocuk			70/80	

Total plazma volümü = $(1 - (\text{Hct} \times 0.91)) \times \text{total kan volümü}$ 0.91 = sabit
Eritrosit volümü (EV) = $\text{Hct} \times \text{total kan volümü}$
Ekstrakorporeal kan volüm (EKV) yüzdesi = $(\text{EKV}/\text{TKV}) \times 100$
Ekstrakorporeal eritrosit volümü (EEV) yüzdesi = $(\text{EEV}/\text{EV}) \times 100$
İşlem içi hematokrit = $((\text{EV} - \text{EEV}) / \text{TKV}) \times 100$
EKV = ekstrakorporeal kan volümü (Aferez makinası özelliği)
TKV = total kan volümü
EEV = ekstrakorporeal eritrosit volümü (Aferez makinası özelliği)

2.7. KOMPLİKASYONLAR

Tedavi edici aferez işlemlerine bağlı olarak gelişen komplikasyonlar kullanılan replasman sıvısı ve antikoagülana, hastanın var olan kronik hastalıklarına, genel durumuna ve kullandığı ilaçlara, tercih edilen venöz erişim yolu çeşidine göre farklılıklar göstermektedir. Sık görülen komplikasyonlar Tablo 8’de özetlenmiştir. Kullanılan antikoagülan maddelerde sitrata bağlı gelişen komplikasyonlar en sık olanlardır. TDP’nin kendi içeriğinde de sitratin bulunuyor olması toksisite riskini arttırmaktadır. Sitratin neden olduğu hipokalsemi ile ilişkili peroral uyuşma, parmaklarda karıncalanma en sık bildirilen semptomlar olup QT uzamasına bağlı gelişen aritmiler en ölümcül komplikasyonudur. Bazı yazarlar bir saatten uzun süreceği düşünülen işlemlerde amprik olarak intravenöz kalsiyum uygulamasını savunurken (16), diğerleri ise işlem öncesi oral kalsiyum verilmesini hastada semptom gelişmesi ya da hastanın oral kalsiyumu tolere edememesi durumunda intravenöz kalsiyum replasmanı uygulamasına geçilmesi gerektiğini savunmaktadır (17). Sitrata bağlı olarak görülen diğer komplikasyonlar hipomagnezemi ve metabolik alkalozdur. Karaciğer ve böbrek yetersizliği olan olgularda bu komplikasyon daha sık görülür. Heparin kullanımına bağlı kanama ve heparinin indüklediği trombositopeni tablosu da yine antikoagülan ilişkili komplikasyonlar arasındadır. TDP kullanımı ile anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. Yine hepatit B, hepatit C, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), parvovirus B19, hepatit E, hepatit A viruslarının çok nadir de olsa bulaş ihtimali bulunmaktadır. Albümin kullanımına bağlı olarak koagülasyon faktörlerinin dilüe edilmesi nedeniyle kanamaya meyil artabilir. Fibrinojen ve antitrombin dahil tüm koagülasyon faktörlerinde %60’a yakın azalma gözlenir. Bu hastalar daha önceden koagülasyon kusuruna sahip ise replasman sıvısı olarak TDP kullanmak daha uygundur. Albümin ile yapılan işlem sonrası kanama görülürse, eksilen koagülasyon faktörleri TDP ile yerine konulabilir. İmmünoglobulin azalmasına bağlı enfeksiyonlara yatkınlık görülebilir, ardışık işlem uygulanacak aktif enfeksiyonu olan kişilerde bu açıdan uyanık olunması gereklidir. Ateşli reaksiyonlar, hipokalemi ve hemoliz de albüminli plazma değişimi işleminde görülebilen komplikasyonlar arasındadır. Damar yoluna ait komplikasyonlardan periferik damar yolunda vazospazm, tıkanıklık, hematom gelişmesi görülebilir. SVK’ya bağlı olarak ise tromboz, hemoraji, enfeksiyon, pnömotoraks, hemotoraks, mekanik problemler, venöz darlık, hava embolisi, sitratin sinoatrial düğüme yakın teması nedeniyle gelişen aritmiler gibi komplikasyonların görülmesi mümkündür. Bunun dışında trombositopeni, anemi, ADEİ ile etkileşim, ilaçların vücuttan uzaklaştırılması, hipotansiyon da nadir olmayan komplikasyonlar

arasındadır. Transfüzyon reaksiyonları semptomları geliştiğinde akut hemolitik reaksiyon, anafilaktik reaksiyon, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, aşırı dolaşım yükü, sepsis, hemolitik olmayan febril reaksiyon ve ürtikeryal reaksiyon arasında ayırım yapabilmek hayati olacaktır.

Tablo 8: Aferez işlemi ile ilişkili sık görülen komplikasyonlar

Vasküler	Teknik	Hasta ile ilişkili
Vazospazm	Cihaz ile ilgili (cihaz ısı artışı vb.)	Parestezi
Tıkanıklık	Teknik ile ilgili	Hipotansiyon
İşlem sonrası kanama	Set ile ilgili (tıkanıklık vb.)	Ürtiker
Hematom oluşumu	Diğer (elektrik kesintisi vb.)	Bulantı
Enfeksiyon		Üşüme titreme
Diğer		Dispne
		Çarpıntı
		Baş dönmesi
		Sıcak basması
		Karın ağrısı
		Quinke ödemi
		Anafilaksi
		Göğüs ağrısı
		Diğer

3. YÖNTEM

3.1. CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ HEMAFEREZ ÜNİTESİ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde hizmet veren hemaferez ünitemizde 1998'den beri tedavi edici plazma değişimi uygulaması yapılmaktadır. Birimimizde tedavi edici plazma değişiminin yanı sıra; eritrosit değişimi, lökosit/trombosit depleasyonu, ekstrakorporeal fotoferez, seçici lipid aferezi, immünoadsorbsiyon, adsorptif sitaferez ve çift/kaskat filtrasyon plazmaferezi, granülosit aferezi ile periferik kök hücre aferezi uygulamaları da yapılabilmektedir. Ünitemizde, uzman iki hematolog öğretim görevlisi gözetiminde, bir teknik sorumlu (uzman biyolog), biri süpervizör olmak üzere dört hemşire görev yapmaktadır. Şu anda iki adet hemaferez cihazı ile aynı anda maksimum iki hastaya hizmet verilebilmektedir. Uygun endikasyon ile birimize başvuru yapan hastalara yirmi dört saat boyunca tedavi edici plazma değişimi uygulama imkânı bulunmaktadır.

İlgili klinikten tedavi edici plazma değişimi için bir talep iletildiğinde, medikal direktör tarafından endikasyonun geçerliliği, işlemin yapılmasının acil olup olmadığı değerlendirilir. Uygun endikasyonu bulunan hastanın damar yolu seçimi deneyimli aferez hemşireleri tarafından belirlenir. Periferik erişimin uygun olmadığı durumlarda santral venöz katater için hasta yeniden değerlendirmeye alınır. İşlemin başlangıcında gerekli bilgilendirmenin yapıldığı hastalardan ya da hasta yakınlarından terapötik aferez bilgilendirme ve rıza formunu imzalamaları istenir. Ardından güncel laboratuvar değerleri, vücut ağırlığı, hala kullandığı ya da kullanılması planlanan ilaçların varlığı, komorbiditeleri göz önünde bulundurularak ilgili klinikten replasman sıvısının seçimi, diğer tedavilerin uygulanma zamanı, gerekli ise kan ürünü ya da elektrolit replasmanı için önerilerin sunulması beklenir.

İşlemler hemaferez ünitesinin yanı sıra taşınabilir cihazlar sayesinde yoğun bakım ünitelerinde hasta başında da uygulanabilmektedir. Hastanın işlem öncesinden başlayarak nabız, tansiyon, ateş, parmak ucu saturasyonu gibi yaşamsal bulguları Türk Hematoloji

Derneği Hemaferesis Alt Komitesi Terapötik Plazmaferiz Sorgulama Formu (TDP 1999)'na kaydedilmektedir. Yaşamsal bulgular semptomu olmayan hastalarda dahi 15-30 dakikalık periyotlar ile not edilmektedir.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

21.09.2018 tarihli 83088843-302.14.06-62030 sayılı yazı ile çalışmaya 6 Kasım 2018 tarihli Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygunluk verilmesinin ardından veriler geriye dönük olarak toplanmaya başlandı. 2004-2018 yılları arasında terapötik aferez merkezimizde TPD yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Veriler oluşturulurken aferez teknikleri ya da hemşireleri tarafından doldurulan TPD 1999 temel alındı. Örnek form Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur. Formun ön sayfasında hastalara dair demografik verilerin, vücut ağırlıkları ve kan gruplarının, tanılarının, işlem tipinin, total kan ve plazma hacminin, aydınlatılmış onam formunun varlığının, toplam işlem sayısı ve sürelerinin kayıt edildiği bir bölüm bulunmaktadır. Bu bölümün alt kısmında çeşitli verilerden oluşturulmuş bir tablo bulunmaktadır. Burada değiştirilen volüm, inlet (işlenen kanın dönüş hızı), replasman sıvısı türü ve miktarı, kan sayımı, koagülasyon, total protein, albümin, kalsiyum ve immünglobulin düzeyleri gibi değişkenlerin hem işlem öncesi hem de işlem sonrası değerleri not edilir. Bunun yanı sıra cihazın türü, venöz erişimin yapıldığı alış ve dönüş hatlarının özellikleri, profilaktik kalsiyum infüzyonunun yapıp yapılmadığı dikkatle kaydedilir.

Formun arka sayfasında komplikasyonlara geniş yer ayrılmıştır. Hastaya ait semptom ve bulgular, teknik problemler, vasküler problemler maddeler halinde sıralanmıştır. Bu komplikasyonlar derecelendirilirken yan etki şiddeti değerlendirme skalasından faydalanılır (Tablo 9).

Tablo 9: Yan etki şiddeti değerlendirme skalası

YAN ETKİNİN ŞİDDETİ	ANLAMI
1	Müdahaleye gerek yok.
2	Müdahaleye gerek var, işleme ara verilebilir fakat işlem tamamlanır.
3	İşlemin sonlandırılması gerekiyor.
4	Hastanın veya donörün kaybedilmesi (fatal).

Hastaların mevcut formlar dışındaki bilgilerine ulaşmak için İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP) kullanıldı. Hastaların TPD işlemi için diğer kliniklerden istenen konsültasyon notları incelenerek asıl tanılar ve işlemin yapılma gerekçeleri kontrol edildi. Ayrıca hastaların formlardan erişilemeyen demografik datalarına ve bazı biyokimyasal parametrelerine yine bu program aracılığı ile ulaşıldı.



HASTA KAYIT NO:...../...../.....

Hasta:

Protokol No: Ad-Soyad(Baş Harf): Yaş: Cins: Vücut Ağırlığı: Boy: Kan Grubu:

Onay Formu: 0 Var 0 Yok

Total Kan Hacmi : _____ ml

Total Plazma Hacmi : _____ ml

Tanı : Evre :

İşlem :

İşlem Tipi:

0 Plazma Değişimi

0 İmmunadsorbsiyon (Kolon tipi: __)

0 Lipid Aferezi

0 Kaskad Filtrasyon

0 Hemofiltrasyon

Parametreler	1.TPD		2. TPD		3.TPD		4.TPD	
	Preaferez	Postaferez	Preaferez	Postaferez	Preaferez	Postaferez	Preaferez	Postaferez
Değiştirilen Vol(ml)								
Inlet (ml/dk)								
Replasman Sıvısı								
Hb (g/dl)								
BK (x10 ⁹ /l)								
Tromb (x10 ⁹ /l)								
Hct (%)								
PTZ (sn)								
Fbn								
Total Prot (mg/dl)								
Alb (mg/dl)								
Kalsiyum (mg/dl)								
Ig G/A/M								

Parametreler	5.TPD		6. TPD		7.TPD		8.TPD	
	Preaferez	Postaferez	Preaferez	Postaferez	Preaferez	Postaferez	Preaferez	Postaferez
Değiştirilen Vol(ml)								
Inlet (ml/dk)								
Replasman Sıvısı								
Hb (g/dl)								
BK (x10 ⁹ /l)								
Tromb (x10 ⁹ /l)								
Hct (%)								
PTZ (sn)								
Fbn								
Total Prot (mg/dl)								
Alb (mg/dl)								
Kalsiyum (mg/dl)								
Ig G/A/M								

Sekizden fazla işlem yapılan hastalar için ek form doldurulması rica olunur.

İşlem Bilgileri :

Cihaz :

Yüklü Bulunan Program:

Alış Yeri :

0 Periferik Damar

0 Santral Venöz Kateter

Geri Dönüş Yeri :

0 Periferik Damar

0 Santral Venöz Kateter

Kalsiyum İnfüzyonu :

0 Var 0 Yok (adet ___ / işlem)

Replasman Sıvısı :

0 TDP 0 HES (%6)

0 HES (%9)

0 Albumin

0 Diğer

LÜTFEN HER HASTA İÇİN KOMPLİKASYON FORMU DOLDURUNUZ.

Merkez Adı :

Merkez No :

Bildirimi Yapan Kişi :

Şekil 1: Hematoloji derneği hemaferesis alt komitesi terapötik plazmaferez sorgulama formu (TPD 1999) ön sayfa

Türk Hematoloji Derneği Hemaferezis Alt Komitesi
Komplikasyon Bildirim Formu (KOMP 1999)

HASTA KAYIT NO: ___ / ___ / ___

- 1- Yapılan İşlem: Allo PKH aferezi Otolog PKH aferezi
 Terapötik Sitaferiz Terapötik Plazma Değişimi
- 2- Seans Sayısı: _____

3- Hastaya Ait Semptom ve Bulgular:

	Şiddeti		Şiddeti
<input type="radio"/> Parantezi		<input type="radio"/> Çarpıntı	
<input type="radio"/> Hipotansiyon		<input type="radio"/> Vertigo	
<input type="radio"/> Ürtiker		<input type="radio"/> Flushing	
<input type="radio"/> Bulantı		<input type="radio"/> Karın Ağrısı	
<input type="radio"/> Üşüme, Titreme		<input type="radio"/> Quinke Ödemi	
<input type="radio"/> Dispne		<input type="radio"/> Anafilaksi	
		<input type="radio"/> Diğer	

4- Vasküler Giriş Özellikleri:

<input type="radio"/> Periferik Ven
<input type="radio"/> Santral Venöz Katater
<input type="radio"/> Subklaviyan katater (geçici)
<input type="radio"/> İnternal Jügüler
<input type="radio"/> Femoral
<input type="radio"/> Periferik ven ve SVK
<input type="radio"/> Tünelin Aferez Katateri
<input type="radio"/> Hicman Katateri

6- Teknik Problemler:

	Şiddeti
<input type="radio"/> Cihaz	
<input type="radio"/> Teknik Kullanım	
<input type="radio"/> Set Problemi	
<input type="radio"/> Diğer	

5- Vasküler giriş Problemleri

	Şiddeti
<input type="radio"/> Vazospazm	
<input type="radio"/> Takınlık	
<input type="radio"/> İşlem Sonrası Kanama	
<input type="radio"/> Hematom oluşumu	
<input type="radio"/> İnfeksiyon	
<input type="radio"/> Diğer	

7- Kullanılan Antikoagülan:

- ACD
 Heparin

8- Kullanılan Sistem:

- Baxter Fenwall CS3000
 Baxter Amicus
 COBE Spectra
 Fresenius AS104
 Fresenius AS204
 Hemonetics V50
 Diğer

Kendi İsteğimle İşlemi Kabul Ediyorum

Yan Etki Şiddeti Değerlendirme Skalası:

- 1- Müdahaleye gerek yok
- 2- Müdahaleye gerek var, işleme ara verilebilir, fakat işlem tamamlanır.
- 3- İşlemin sonlandırılması gerekiyor.
- 4- Hastanın veya donörün kaybedilmesi (fatal)

Merkez Adı :

Merkez No:

Bildirimi Yapan Kişi:

Şekil 2: Hematoloji derneği hemaferezis alt komitesi terapötik plazmaferez sorgulama formu (KOMP 1999) arka sayfa

3.3. VERİLERİN KULLANILMASI

Veriler sınıflandırılırken, hastalara göre, epizotlara göre ve seanslara göre sınıflandırıldı. Epizotların belirlenmesinde önceden planlanmış seanslar tek epizot olarak belirtildi. TTP, hipertrigliseridemi, hiperviskozite gibi önceden tedavi planı öngörülemeyen vakalarda eğer işlemler peş peşe (TTP’de aynı yatış döneminde gerçekleşen, hiperviskozite ve hipertrigliseridemi için aynı hafta içinde gerçekleşen işlemler) ise tek epizot olarak aksi durumda her bir işlem ayrı epizotlar olarak ifade edildi.

Tanılara epikriz raporları ve konsültasyon notları üzerinden ulaşıldı. Tanılar istatistiksel karşılaştırmaların daha doğru yapılabilmesi için 4 gruba ayrıldı. Hematolojik, nefrolojik, nörolojik ve diğer endikasyonlar biçiminde oluşturulan kategorilere göre hastalıklar sınıflandırıldı. Tablo 10’da çalışmada gözlenen tüm hastalıklar kategorilerine göre sunulmuş olup, ek tanılar ayrıca belirtildi. TTP, atipik hemolitik üremik sendrom ayrımı yapılamayan hastaların kesin tanısı geriye yönelik olarak tespit edilemediğinden dolayı bu hastalar TTP olarak kabul edildi. İşlem öncesi ve sonrası tansiyon değerleri sistolik ve diyastolik olarak ayrı ayrı kaydedildi. İstatistiksel karşılaştırma yapılırken sistolik ve diyastolik karşılaştırmalar kendi aralarında yapıldı. İşlem esnasında hipotansif olan hastalar komplikasyon sütununda ayrı olarak belirtildi. Boy ve kilo verileri ünitemizde mevcut olan ölçüm cihazları tarafından yapıldı. Ölçüm yapılamayacak durumda olan hastalar için hasta/hasta yakını beyanı veya tahmini ölçüm değerleri oluşturularak hesap yapıldı. İstatistiksel analiz için her hastanın beden kitle indeksi ayrıca hesaplandı. Çalışmaya yaş sınırlaması konulmadı. Hastalara göre yapılan sınıflandırmada ilk başvuru yaşı dikkate alındı. İşlemlerde toplamda 8 ayrı cihaz kullanılmış olsa da gruplama yaparken Fresenius (AS104, AS204, Comtec), Baxter Fenwall CS3000 ve diğerleri olarak 3 grup halinde sınıflandırıldı.

Tablo 10: Kategorilere göre hastalıklar

HEMATOLOJİK	NEFROLOJİK	NÖROLOJİK	DİĞER
ABO uyumsuzluğu	Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	Akut motor polinöropati	Akciğer transplantasyonu
Graft versus Host Hastalığı (GvHH)	Glomerülo nefritler	Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)	<i>Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)</i> ile ilişkili vaskülit
Hemofagositik lenfositosis	Renal transplant	Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)	Anti Fosfolipid Antikor Sendromu (AFAS)
Hemofagositik sendrom		Demyelinizan hastalık	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)</i>
Hemofili A		Devic hastalığı	Epidermolizis Bulloza
Kronik Myeloid Lösemi (KML)		Guillain Barre	Fulminan karaciğer yetersizliği
Multipl Miyelom (MM)		Hashimoto ensefalopatisi	Good Pasture (Anti glomerüler bazal membran hastalığı)
Otoimmün hemolitik anemi		Kronik İnflamatuvar Demyelinizan Hastalık	Hermansky Pudlak sendromu
Plazmositoid lenfositik lenfoma		Miyastenia Gravis (MG)	Hipertrigliseridemi
Saf eritroid seri aplazisi		Multipl Skleroz (MS)	Kriyoglobulinemi
TTP		Nöromiyelitis Optika	Makrofaj aktivasyon Sendromu
Waldenstrom makroglobulinemisi		Optik Nörit	Mantar İntoksikasyonu
Yaygın Damar içi Pıhtılaşma (YDP)		Otoimmün Ensefalit	Otoimmün hepatit
		Rasmussen ensefalopatisi	Pemfigus vulgaris
		Status epilepticus	SLE
		Stiff-Person Sendromu	Subakut tiroidit
		Transvers miyelit	

Her işlem öncesi ve varsa işlem sonrası kan sayımı değerleri (lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit) kayıt altına alındı. Merkez biyokimya laboratuvarı, acil biyokimya laboratuvarı ve hematoloji laboratuvarında bazı değerler için referans aralıkları farklı idi. Kesim aralıkları için en sık kan gönderilmiş olan birimin referans değerleri baz alındı (örneğin; biyokimya analizleri için merkez ve acil biyokimya laboratuvarı, kan sayımı ve koagülasyon parametreleri için hematoloji laboratuvarı). Referans değerler kaydedilirken cinsiyet farklılıklarına göre değişen değerler de göz önünde bulunduruldu. Hastalara göre sınıflandırırken tüm kan değerlerinin kendi içinde ortalamaları alındı. Trombosit değerleri için TTP'lilerde başvuru andındaki trombosit değerleri ile bitiş döneminde en son bakılan trombosit değerleri not edildi. Eğer TTP'li kişi farklı yıllarda birden fazla kere işleme girdi ise sayısal olarak en fazla seansı olan epizot dikkate alındı. İşlem öncesi ve işlem sonrası değerlendirmeler için ise her seans ayrı olarak ele alındı ve işlem sonrasında kan kontrolü görülmemiş seanslar değerlendirmeye alınmadı.

Vasküler erişim için alış ve dönüş hatları ayrı ayrı belirtildi. SVK'lar; subklavyen, juguler ve femoral olarak sınıflandırıldı. Ayrıca fistül, Hickman katater, tünelli aferez kataterlerinin kullanımı durumunda bunlar ayrıca not edildi. İstatistiksel analiz yapılırken fistül periferik vasküler erişim yolu grubuna; Hickman katateri ve tünelli katater ise santral venöz kataterler grubuna dahil edildi.

İşlem sırasında yapılan tüm kan ürünü replasmanları, profilaktik kalsiyum replasmanları dikkatle kaydedildi. Ünitemiz dışında iki seans arasında yapılmış olan kan ürünü replasmanı var ise bu verilere ulaşılamadı. İşlem süresi, inlet, işlenen kan hacmi belirlenirken cihazın kendi verileri kullanıldı. Bu nedenle herhangi bir komplikasyondan dolayı işlem yavaşlatıldığında ya da hasta cihazdan ayrılmaksızın müdahaleler yapıldığında bu parametrelerde sapmalar gözlemek mümkün hale geldi. Replasman sıvısı olarak yalnızca plazmanın, yalnızca albüminin, plazma ve albüminin birlikte kullanıldığı seanslar not edildi. Plazmalar ünite olarak, albümin ise %20'lik derişimde 100 cc'lik flakon biriminde belirtildi (işlemlerde kullanılan albümin %5'lik derişime getirilmek üzere izotonik serum ile sulandırılmaktadır).

Komplikasyonlar hastaya ait komplikasyonlar, cihaz ile ilişkili olanlar ve vasküler komplikasyonlar olarak 3 ana başlık altında değerlendirildi. Vasküler komplikasyonlar; vazospazm, tıkanıklık, işlem sonrası kanama, hematoma oluşumu, enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar olarak, teknik komplikasyonlar; cihazdan kaynaklanan, teknik kullanım ilişkili, set arızalarına bağlı ve diğer sorunlar olarak, hasta ilişkili komplikasyonlar; parestezi, hipotansiyon, ürtiker, bulantı, üşüme-titreme, dispne, çarpıntı, vertigo, flushing (aniden kızarma, sıcak basması), karın ağrısı, Quinke ödemi, anafilaksi, göğüs ağrısı ve diğer sorunlar olarak kategorilendirildi. Komplikasyonlar Tablo 9'daki skalada belirtildiği üzere 0,1,2,3,4 olarak numaralandırıldı ve bunlar kayıt altına alındı. Örneğin 0 ile hiç komplikasyon gözlenmeyen, 1 ile müdahalenin gerekli olmadığı, 2 ile müdahalenin gerekli olduğu ancak işlemin sürdürülebilir olduğu, 3 ile müdahale gerektiren ancak işlemin durdurulmasının gerektiği, 4 ile ise fatal komplikasyonlar numaralandırılmış oldu. Komplikasyonlara yapılan müdahaleler ayrıca belirtildi. Bir epizotta gelişen komplikasyonların kaç tane olduğu, şiddetinin ne kadar olduğu, epizotun ilk seansında gelişip gelişmediği değerlendirildi. Buna göre her seansın kendi içinde başarılı olup olmadığı kaydedildi. Başarısızlık olarak hedeflenen replasman sıvısının tamamının verilemediği temel alındı. Örneğin az sayıda 3 şiddetinde komplikasyon gözlenen bazı seanslar başarılı sayılabilirken, çok sayıda 2 şiddetinde reaksiyon gözlenen bir seansın başarısız olarak kabul edilebileceği durumlar ile karşılaşıldı.

Ayrıntılı biyokimyasal değerlere otomasyon programı üzerinden erişildi. İşlem öncesinde elektrolit dengesizliği olan hastalar ayrıca not edilerek işlem sonrası gözlenen anormallikleri işlem ile ilişkilendirmekten kaçınıldı. Elektrolit dengesizlikleri için işlem sonrası kan değerleri ve kesim noktaları dikkate alındı. Yine aynı dönemde diyalize giren hastalar belirtilmiş olsa da seansların çakışıp çakışmadığı konusunda bilgilere ulaşılamadı. Hastaların cinsiyete göre kreatinin değerleri baz alınarak renal yetersizlik olup olmadığı da belirtildi ancak akut ya da kronik ayrımı yapılamadı.

Yoğun bakım şartlarında işleme alınan hastaların entübasyon altında olup olmamaları formlarda yer aldığı ölçüde kaydedildi. İşlem sonrası gününbirlik yoğun bakımda gerçekleşen müdahaleleri ayrıca not edilse de temel olarak TPD işleminin yoğun bakımda yapılıp yapılmaması dikkate alındı.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 21 (IBM) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, çeyreklikler arası dağılım aralığı, ortalama, ortanca, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik olarak (Shapiro-Wilk) değerlendirilmiş ve bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Student t testleri, kategorik değişkenler arasındaki farkların tespitinde ise Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan bağımlı değişkenler arasındaki farkın saptanmasında ise Paired t testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

2004-2018 yılları arasında gerçekleştirilen TPD işlemlerini ve bu işlemler incelendiğinde 338 hastaya ait toplam 2505 plazma değişimi seansı, 473 epizot kaydedilmiştir. Araştırmada plazma değişimi seanslarının bazı demografik özelliklere göre dağılımı Tablo 11'de verilmiştir. Buna göre tüm işlemler irdelendiğinde (n=2505), işlemlerin %55'i (n=1377) kadınlara uygulanmıştı ve benzer olarak hasta bazında (n=338) bakıldığında, kadın oranının %55,3 (n=187) olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması 41±16 yıl ve ortanca: 38,3 yıl (min: 11 yıl – maks: 93 yıl) idi.

Tablo 11: Plazma değişimi seanslarının bazı demografik özelliklere göre dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet dağılımı (işlem sayısına göre)		
Erkek	1128	45
Kadın	1377	55
Yaş, yıl (n=2505)	Ort±SS: 40±15, Ortanca: 36 Min: 11, Maks: 93	
Vücut Ağırlığı, kg (n=2482)	Ort±SS: 70±16, Ortanca: 69 Min: 30, Maks: 120	
BKİ, kg/m² (n=2473)	Ort±SS: 25,5±5,3, Ortanca: 24,6 Min: 11,7, Maks: 45	
Kan Grubu (n=2460)		
A	1041	41,5
B	354	14,1
AB	258	10,3
0	807	32,1

Tablo 12'de TDP işlemlerinin bazı klinik özellikler ve cihaz türüne göre dağılımı verilmiştir. Buna göre işlemler en sık olarak sırasıyla hematolojik (%40,6) ve nefrolojik (%19,2) endikasyonlarda gerçekleştirilmiştir. Bu hastalık gruplarının dahil olduğu hastalıklar Tablo 10'da belirtilmiştir. Uygulamada en sık kullanılan cihaz türü Fresenius marka (%85,7) cihazdı. Araştırmada işlem başına %20,3 (n=509) oranında renal yetmezliği olan, %2,1 (n=53) oranında ise diyalize giren olgu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada bir epizotun ilk seansında komplikasyon görülme sıklığı %3,2 (n=80) iken, sadece 16 işlem (%0,6) başarısızlık nedeniyle tamamlanamadan erken sonlandırılmıştır. Araştırmada işlem sonrası %2,5 (n=62) düzeyinde hiponatremi, %2,2 (n=56) düzeyinde hipopotasemi ve 9 hastada da (%0,4) hipomagnezemi gelişmiş olduğu görülmüştür.

Tablo 12: Plazma değişimi seanslarının bazı klinik özellikler ve cihaz türüne göre dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı sınıflaması (n=2499)		
Hematolojik Hastalıklar	1014	40,6
Nefrolojik Hastalıklar	480	19,2
Nörolojik Hastalıklar	462	18,5
Diğer	543	21,7
İşlem yılı		
2004-2009	699	27,9
2010-2013	614	24,5
2014-2016	691	27,6
2017-2018	501	20,0
Cihaz türü		
Fresenius	2147	85,7
Baxter	289	11,5
Diğer	69	2,8
Renal yetmezliği olan	509	20,3
Hemodiyalize giren	53	2,1
Yoğun bakım şartlarında işleme alınma	158	6,3
İşlem başarısızlığı	16	0,6
Komplikasyonun ilk seansta gerçekleşmesi	80	3,2
Hiponatremi varlığı	62	2,5
Hipopotasemi varlığı	56	2,2
Hipomagnezemi varlığı	9	0,4
Trombosit transfüzyonu	10	0,4
Eritrosit transfüzyonu	13	0,5
Kullanılan TDP miktarı, ünite (n=2090)	Ort±SS: 7±5, Ortanca: 8 Min: 1, Maks: 25	
Kullanılan albümin miktarı, flakon (n=1217)	Ort±SS: 7±2, Ortanca: 7 Min: 1, Maks: 12	
Replasman sıvısı miktarı, ml (n=2458)	Ort±SS: 2940±827, Ortanca: 2862 Min: 57, Maks: 20554	

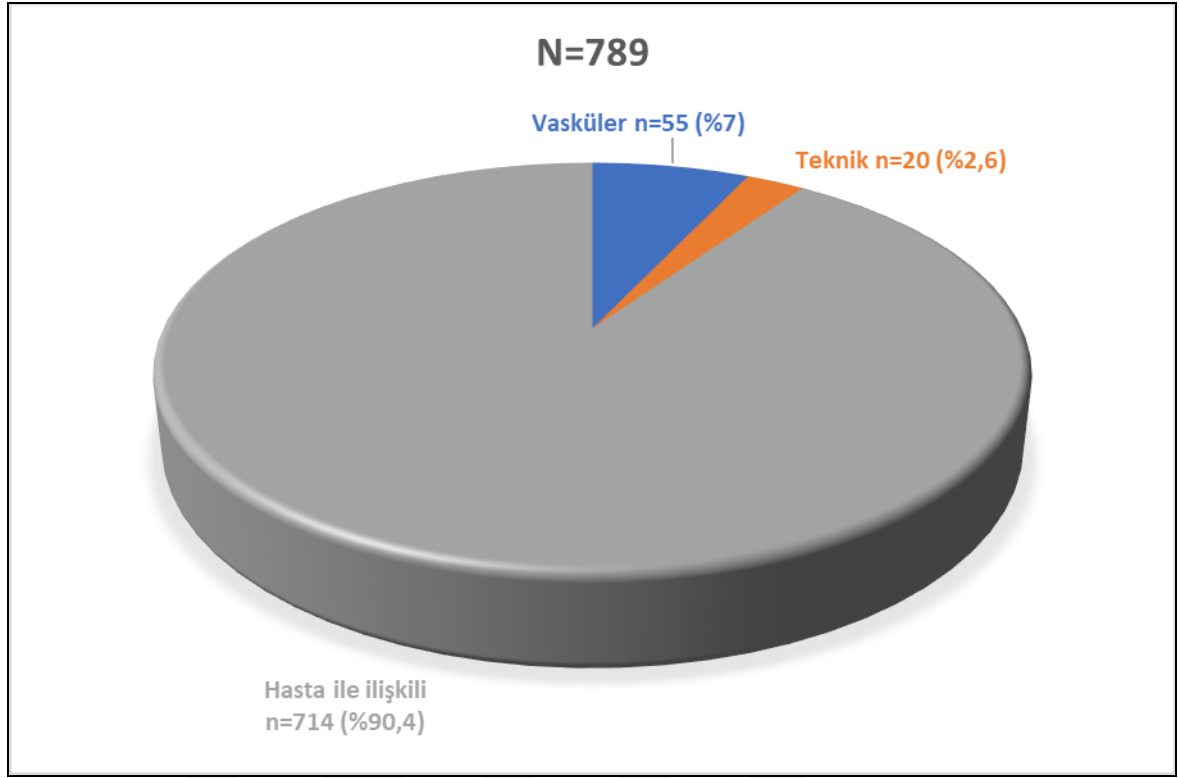
Plazma değişimi seansları sırasında uygulanan medikal müdahalelerin dağılımı Tablo 13'te verilmiştir. Buna göre en sık uygulanan tedaviler sırasıyla antihistaminik (%9,2), kortikosteroid (%5,2) ve kalsiyum (intravenöz+oral) (%4,4) olmuştur.

Tablo 13: Plazma değişimi seansları sırasında uygulanan medikal müdahalelerin dağılımı

Medikal Müdahaleler	Sayı (n)	Yüzde (%)*
Antihistaminik	230	9,2
Kortikosteroid	130	5,2
Kalsiyum (intravenöz+oral)	111 (110+1)	4,4
Magnezyum	14	0,6
Oksijen desteği	13	0,5
Antiemetik	10	0,4
Asetaminofen	7	0,3
H2 reseptör blokleri	2	0,1
İzotonik	2	0,1
Metamizol	2	0,1

(*yzdeleler tüm işlemler içindeki oranlar olarak verilmiştir)

TDP işlemlerinin (n=2504), 497'sinde (%19,8) toplam 789 komplikasyon gelişmiştir. Bu 789 komplikasyonun dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Bu komplikasyonlar arasında en sık %90,4 (n=714) oranında hastayla ilgili komplikasyonlar tespit edilmiştir. Bunları sırasıyla vasküler (n=55; %7) ve teknik (n=20; %2,6) komplikasyonlar takip etmekteydi. Epizot başına en az 1 komplikasyon grlme oranı ise %31'di.



Şekil 3: TPD seanslarında (n=2504) gözlenen komplikasyonların (n=789) dağılımı

Plazma değişimi seanslarında gelişen komplikasyonların dağılımları Tablo 14-16'da verilmiştir. Buna göre vasküler komplikasyonlar içinde en sık görülen komplikasyon tıkanıklık (%47,2), teknik komplikasyonlar içinde %40 ile aferez setine ait teknik sorunlar ve hastaya ait komplikasyonlar içinde en sık görülenürtiker (%32,2)'dir. Tüm komplikasyonlar (n=789) içindeki oranlarına bakıldığında ise, tıkanıklık %3,2, aferez setine ait teknik sorunlar %1,01, ürtiker %29,1 oranlarında saptanmıştır.

Tablo 14: Plazma değişimi seanslarında gelişen hastayla ilgili komplikasyonların dağılımı (n=2504)

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)*	Tüm komplikasyonlar içindeki yüzde (%)
Hastayla İlgili Komplikasyonlar	714	100	90,4
Ürtiker	230	32,2	29,1
2. derece	229	31,3	29
3. derece	1	0,9	0,1
Üşüme-titreme	121	16,9	15,3
2. derece	120	16,8	15,2
3. derece	1	0,1	0,1
Bulantı	107	15	13,5
2. derece	107	15	13,5
Parestezi	101	14,1	12,8
2. derece	101	14,1	12,8
Hipotansiyon	34	4,7	4,3
2. derece	32	4,4	4
3. derece	2	0,3	0,3
Dispne	32	4,4	4
2. derece	30	4,2	3,8
3. derece	2	0,2	0,2

Çarpıntı	32	4,4	4
2. derece	30	4,2	3,8
3. derece	2	0,2	0,2
Karın ağrısı	13	1,8	1,6
2. derece	13	1,8	1,6
Flushing	7	0,9	0,8
2. derece	7	0,9	0,8
Göğüs ağrısı	6	0,8	0,7
2. derece	6	0,8	0,7
Vertigo	4	0,5	0,5
2. derece	4	0,5	0,5
Anafilaksi	3	0,4	0,3
2. derece	2	0,2	0,2
3. derece	1	0,2	0,1
Quinke ödemi	1	0,2	0,1
2.derece	1	0,1	0,1
Diğer**	23	3,2	2,9
2. derece	22	3,1	2,7
3. derece	1	0,1	0,2

*Yüzdeler hasta ile ilgili komplikasyonların kendi içindeki dağılımını yansıtmaktadır.

**Plazmanın yoğun olması nedeni ile hedeflenen dönüş hızının sağlanamaması, kasılma, epileptik nöbet, ajitasyon, hipertansiyon, konuşma bozukluğu, hematüri, dispeptik yakınmalar, ateş, baş ağrısı

Tablo 15: Plazma değişimi seanslarında gelişen vasküler komplikasyonların dağılımı (n=2504)

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)*	Tüm komplikasyonlar içindeki yüzde (%)
Vasküler Komplikasyonlar	55	100	7
Tıkanıklık	26	47,2	3,2
2. derece	22	40	2,7
3. derece	4	7,2	0,5
Vazospazm	18	32,7	2,2
2. derece	16	29	2
3. derece	2	3,7	0,2
İşlem Sonrası Kanama	3	5,4	0,3
2. derece	3	5,4	0,3
Hematom	2	3,6	0,2
2. derece	1	1,8	0,1
3. derece	1	1,8	0,1
Enfeksiyon	1	1,8	0,1
2. derece	1	1,8	0,1
Diğer**	5	9	0,6
2. derece	4	7,2	0,5
3. derece	1	1,8	0,1

*Yüzdeler vasküler komplikasyonların kendi içindeki dağılımını göstermektedir.

**Hastanın ajite olması nedeniyle damar yolunu sabit tutmaması, katater ile ilişkili problemler vs.

Tablo 16: Plazma değişimi seanslarında gelişen teknik komplikasyonların dağılımı (n=2504)

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)*	Tüm komplikasyonlar içindeki yüzde (%)
Teknik Komplikasyonlar	20	100	2,5
Aferez Setine ait Teknik Sorunlar	8	40	1,01
2. derece	6	30	0,7
3. derece	2	10	0,3
Cihaz Arızası	7	35	0,8
2. derece	4	20	0,5
3. derece	3	15	0,3
Teknik Kullanım	1	5	0,1
2. derece	1	5	0,1
Diğer**	4	20	0,5
2. derece	4	20	0,5

*Yüzdeler teknik komplikasyonların kendi içindeki dağılımları göstermektedir.

**Elektrik kesilmesi, ortam ısısının uygun olmayışı vs.

Tablo 17'de plazma değişimi öncesi ve sonrası bazı biyokimyasal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre işlem sonrası lökosit, protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), *International Normalized Ratio* (INR) ve albümin değerleri işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,01$). Bununla birlikte işlem öncesi sistolik-diyastolik kan basınçları, hemoglobin, hematokrit, trombosit, fibrinojen, total protein, kalsiyum, C-reaktif protein (CRP) ve trigliserid düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde işlem sonrası değerlere göre daha yüksektir ($p<0,01$).

Tablo 17: Plazma değişimi öncesi ve sonrası bazı kan ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

ÖLÇÜMLER						
Değişkenler	İşlem Öncesi		İşlem Sonrası		t	p*
	Sayı (n)	Ort±SS	Sayı (n)	Ort±SS		
Sistolik kan basıncı, mmHg	1615	126±20	1615	123±20	9,0	<0,01
Diastolik kan basıncı, mmHg	1600	76±12	1600	74±12	9,5	<0,01
Lökosit, x10 ⁹ /L	1355	9,4±5,1	1355	10,1±5,1	-8,5	<0,01
Hemoglobin, g/dL	1356	9,7±2,1	1356	9,4±2,1	11,9	<0,01
Hematokrit, %	1105	28,4±6,0	1105	27,7±6,1	8,3	<0,01
Trombosit, x10 ⁹ /L	1363	162±112	1363	147±101	13,4	<0,01
PTZ, sn	169	12,4±3,5	169	13,8±3,0	-4,8	<0,01
INR	169	1,04±0,30	169	1,16±0,24	-4,6	<0,01
aPTZ, sn	168	32±10	168	39±23	-4,2	<0,01
Fibrinojen, mg/dL	62	250±150	62	193±90	3,7	<0,01
Total protein, g/dL	209	6,3±1,7	209	6,0±1,2	5,9	<0,01
Albümin, g/dL	282	3,7±0,7	282	4,0±0,6	-7,8	<0,01
Kalsiyum, mg/dL	333	8,7±0,9	333	8,6±0,8	4,3	<0,01
CRP, mg/dL	261	31,7±66,8	261	24,5±50,0	2,6	<0,01
Trigliserid, mg/dL	55	2152±1795	55	845±322	5,6	<0,01

*Paired t Testi

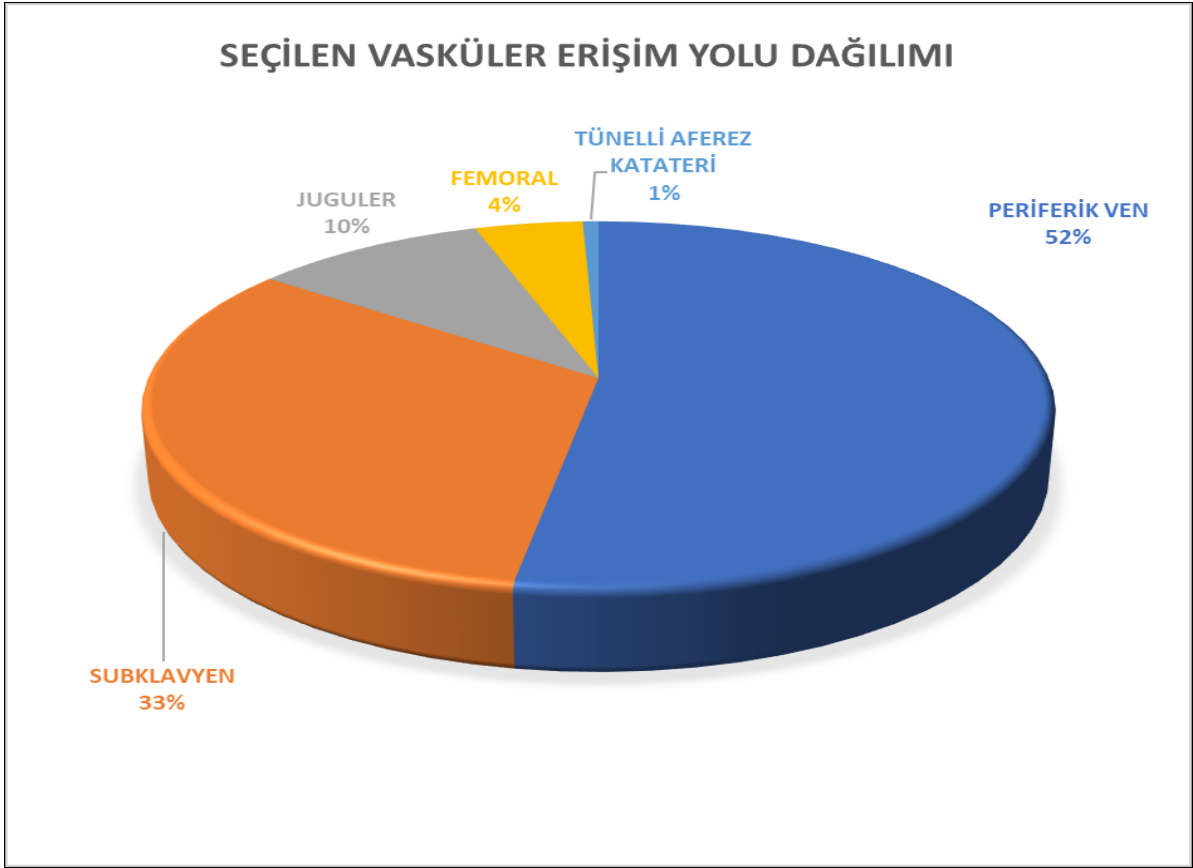
Plazma değişimi seanslarında gelişen komplikasyon durumuna göre bazı fiziksel, klinik ve biyokimyasal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18’de sunulmuştur. Buna göre komplikasyon görülen seanslarda yaş ortalaması, beden kitle indeksi (BKİ) ve replasman sıvısı olarak kullanılan TDP miktarı, komplikasyon görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek iken ($p<0,01$), inlet, işlenen kan hacmi ve değiştirilen volüm miktarı anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$).

Tablo 18: Plazma değişimi seanslarında gelişen komplikasyon durumuna göre bazı fiziksel, klinik ve biyokimyasal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

KOMPLİKASYON						
Değişkenler	Yok		Var		t	p*
	Sayı (n)	Ort±SS	Sayı (n)	Ort±SS		
Yaş, yıl	2000	39,7±15,5	484	40,3±12,0	-0,9	<0,01
Vücut ağırlığı, kg	1978	70±16	483	71±14	-1,6	0,11
BKİ, kg/m ²	1972	25,3±5,5	480	26,3±4,5	-4,3	<0,01
İşlem süresi, dk	1939	104±29	464	103±40	0,5	0,63
İnlet, mL/dk	1981	53±9	479	51±7	3,0	<0,01
İşlenen kan hacmi, mL	1974	5198±1614	477	4988±2503	2,3	0,02
Değiştirilen volum miktarı, mL	1977	3218±837	477	3136±773	2,0	0,04
TDP miktarı, ünite	1615	6,8±4,9	457	9,3±3,9	-11,3	<0,01
Albümin miktarı, flakon	1094	6,6±1,6	112	6,5±1,6	0,4	0,65

*Student t Testi

Tablo 19’da tanı, antikoagülan türü, replasman sıvısı tercihi ve seçilen venöz erişim yolu çeşitlerine göre (Şekil 4) plazma değişimi seanslarında gelişen komplikasyon sıklığının karşılaştırılması gösterilmiştir. Buna göre çalışmada tanı türü ($p<0,01$), sadece TDP uygulanma durumu ($p<0,01$), sadece albumin uygulanma durumu ($p<0,01$), TDP ve albuminin birlikte uygulanma durumu ($p=0,03$) ve seçilen venöz erişim yolu çeşidi ile komplikasyon görülme sıklığı ($p<0,01$) istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmıştır. Nefrolojik ve nörolojik olgularda daha az sıklıkla komplikasyon izlenirken, hematolojik olgularda daha sık komplikasyon kaydedilmiştir ($p<0,01$). Sadece TDP takılan seanslarda takılmayanlara göre, TDP ve albuminin birlikte uygulandığı seanslarda birlikte uygulanmayanlara göre ve kateter yeri periferde olan seanslarda santral kateteri olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık komplikasyon izlenmiştir ($p<0,01$). Sadece albumin uygulanan seanslarda uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az komplikasyon gelişmiştir ($p<0,01$). Sadece TDP, sadece albumin ve her ikisinin birlikte değerlendirildiği analizde ise, sadece albumin veya TDP+albumin uygulanan olgularda komplikasyon sıklığının anlamlı düzeyde azaldığı, sadece TDP kullanılan olgularda ise komplikasyon sıklığının diğerlerine göre anlamlı düzeyde arttığı kaydedilmiştir ($p<0,01$). Araştırmada antikoagülan türü ve cinsiyet ile komplikasyon sıklığı arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=NS$).



Şekil 4: Seçilen vasküler erişim yolu dağılımı (n=2483)

Tablo 19: Tanı, antikoagülan türü, replasman sıvısı tercihi ve seçilen venöz erişim yolu çeşitlerine göre plazma değişimi seanslarında gelişen komplikasyon sıklığının karşılaştırılması

KOMPLİKASYON							
Değişkenler	Yok		Var		X ²	p ^{**}	
	Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)			
Cinsiyet							
Erkek	910	81,5	206	18,5	1,4	0,24	
Kadın	1090	79,7	278	20,3			
Tanı türü							
Hematolojik Hastalıklar	689	68,1	323	31,9	168	<0,01	
Nefrolojik Hastalıklar	408	90,1	45	9,9			
Nörolojik Hastalıklar	427	89,0	53	11,0			
Diğer	470	88,2	63	11,8			
Antikoagülan türü							
<i>Anticoagulant Citrate Dextrose Solution, Solution A (ACD-A)</i>	1981	80,4	482	19,6	1,4	0,40 ^f	
Heparin	19	90,5	2	9,5			
TDP							
Yok	385	93,4	27	6,6	52,6	<0,01	
Var	1615	77,9	457	22,1			
Albümin							
Yok	850	69,6	371	30,4	182	<0,01	
Var	1150	91,1	113	8,9			
TDP+albümin							
Yok	380	93,6	26	6,4	4,8	0,03	
Var	788	89,9	89	10,1			
TDP, albümin ve TDP+albümin							
TDP+albümin	788	89,9	89	10,1	189	<0,01	
Sadece TDP	827	69,2	368	30,8			
Sadece albümin	362	93,8	24	6,2			
Kateter yeri							
SVK	1015	85,1	178	14,9	30,6	<0,01	
Perifer	984	76,3	306	23,7			

*Satr Yüzdesi

**Ki-kare testi, ^f Fisher'in Kesin Testi

Tablo 20 ve 21’de plazma değişimi seanslarında albümin uygulanan gruplarda parestezi, hipotansiyon sıklığı ve işlem sonrası kalsiyum düzeyi karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre albümin uygulanan olgularda uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık parestezi saptanmıştır ($p<0,01$). Araştırmada albümin uygulanma durumu ile hipotansiyon görülme sıklığı ve işlem sonrası kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=NS$).

Tablo 20: Plazma değişimi seanslarında albümin uygulanan gruplarda parestezi ve hipotansiyon sıklığının karşılaştırılması

ALBÜMİN UYGULANMASI							
Değişkenler	Yok		Var		X^2	p^{**}	
	Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)			
Parestezi							
Yok	1148	93,9	1255	98,0	27,2	<0,01	
Var	75	6,1	26	2,0			
Hipotansiyon							
Yok	1207	98,7	1263	98,6	0,1	0,83	
Var	16	1,3	18	1,4			

*Sütun Yüzdesi

**Ki-kare testi

Tablo 21: Plazma değişimi seanslarında albümin uygulanan gruplarda işlem sonrası kalsiyum düzeyinin karşılaştırılması

ALBÜMİN UYGULANMASI						
Değişken	Yok		Var		t	p^*
	Sayı (n)	Ort±SS	Sayı (n)	Ort±SS		
İşlem sonrası kalsiyum düzeyi	121	8,5±0,7	355	8,7±0,8	-1,6	0,11

*Student t Testi

Plazma değişimi seanslarında seçilen venöz erişim tekniğine göre hastayla ilgili komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması Tablo 22’de verilmiştir. Buna göre venöz erişim olarak periferik ven seçilenlerde diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık hastayla ilgili komplikasyon izlenmiştir ($p<0,01$). Araştırmada SVK takılma yeri ile vasküler ve teknik komplikasyon görülme sıklığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=NS$) (tablo verilmemiştir).

Tablo 22: Plazma değişimi seanslarında seçilen venöz erişim tekniğine göre hastayla ilgili komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması

HASTAYLA İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR							
Değişken	Yok		Var		X ²	p ^{**}	
	Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)			
Kateter yeri							
SVK	1030	86,2	165	13,8	28,9	<0,01	
Perifer	1019	77,9	289	22,1			

*Satır Yüzdesi

**Ki-kare testi

Tablo 23’te plazma değişimi seanslarında işlemin yoğun bakımda uygulanma durumuna göre venöz erişim yolunun SVK olarak seçilmesi eğiliminin karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre yoğun bakımda işleme alınmış hastalarda alış hattı olarak santral venöz katater seçilmesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır ($p<0,01$).

Tablo 23: Plazma değişimi seanslarında işlemin yoğun bakımda uygulanma durumuna göre seçilen venöz erişim yolunun karşılaştırılması

İŞLEMİN YOĞUN BAKIMDA UYGULANMASI							
		Yok		Var			
Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)	X ²	p**
SVK alış hattı							
Yok		1294	98,8	16	1,2	120	<0,01
Var		1053	88,1	142	11,9		

*Satır Yüzdesi

**Ki-kare testi

Plazma değişimi seanslarında replasman sıvısı olarak TDP seçilmesi durumuna göre vasküler komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması Tablo 24'te verilmiştir. Buna göre TDP kullanılan olgularda vasküler komplikasyon görülme sıklığı takılmayan olgularınkine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük izlenmiştir ($p=0,04$).

Tablo 24:Plazma değişimi seanslarında replasman sıvısı olarak TDP seçilmesi durumuna göre vasküler komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması

VASKÜLER KOMPLİKASYON							
		Yok		Var			
Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)	X ²	p**
TDP takılması							
Yok		412	97,4	11	2,6	4,4	0,04
Var		2055	98,8	26	1,2		

*Satır Yüzdesi

**Ki-kare testi

Tablo 25’te plazma değişimi seanslarında uygulanan TDP’ye göre ürtiker görölme sıklığının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre TDP kullanımı sonrası ürtiker gelişme sıklığı kullanılmayanlarınkine göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,01$).

Tablo 25: Plazma değişimi seanslarında uygulanan TDP’ye göre ürtiker görölme sıklığının karşılaştırılması

ÜRTİKER							
		Yok		Var			
Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)	X ²	p**
TDP uygulanımı							
Yok		422	99,5	2	0,5	46,4	<0,01
Var		1853	89,0	228	11,0		

*Satır Yüzdesi
**Ki-kare testi

Plazma değişimi seanslarında uygulanan kalsiyum replasmanı (1610 seansta (%64,2) intravenöz, 8 seansta (%0,3) oral) durumuna göre parestezi görölme sıklığının karşılaştırılması Tablo 26’da verilmiştir. Buna göre parestezi gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kalsiyum replasmanı oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 26: Plazma değişimi seanslarında uygulanan kalsiyum replasmanı durumuna göre parestezi görölme sıklığının karşılaştırılması

PARESTEZİ							
		Yok		Var			
Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)	X ²	p**
Kalsiyum infüzyonu							
Yok		880	99,3	6	0,7	39,9	<0,01
Var		1523	94,1	95	5,9		

*Satır Yüzdesi
**Ki-kare testi

Tanı türüne göre hastayla ilgili komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması Tablo 27'de verilmiştir. Nefrolojik ve nörolojik olgularda hastayla ilgili daha az sıklıkla komplikasyon izlenirken, hematolojik olgularda daha sık hastayla ilgili komplikasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Araştırmada tanı türü ile vasküler ve teknik komplikasyon görülme sıklığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ($p=NS$) (tablo verilmemiştir).

Tablo 27: Tanı türüne göre hastayla ilgili komplikasyon görülme sıklığının karşılaştırılması

HASTAYLA İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR							
Değişkenler	Tanı türü	Yok		Var		X ²	p**
		Sayı (n)	Yüzde* (%)	Sayı (n)	Yüzde* (%)		
	Hematolojik Hastalıklar	705	69,6	308	30,4	171	<0,01
	Nefrolojik Hastalıklar	414	89,6	48	10,4		
	Nörolojik Hastalıklar	434	90,4	46	9,6		
	Diğer	491	90,4	52	9,6		

*Satır Yüzdesi

**Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

TPD uygulamalarının uygulanabildiği hastalık grubu gün geçtikçe artmaktadır. Bunun bir sonucu olarak plazma değişimi yapılan hasta sayısı ve buna bağlı gelişen komplikasyonların sayısı da aynı oranda artış göstermektedir. Bu nedenle uygulamaların etkinliği kadar meydana gelen komplikasyonların da irdelenmesi önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda 2004-2018 yılları arasında toplam 338 hasta işleme girmiş olup, toplam epizot sayısı 473, toplam seans sayısı 2505'tir. Bu seansların %27,9'u 2004-2009, %24,5'i 2010-2013, %27,6'sı 2014-2016, %20'si ise 2017-2018 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Hastaların %55,3'ü kadın ve seanslara göre yaş ortalamaları 40 ± 15 yıl (min:11 maks:93) idi. Pediatrik yaş grubundan da hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, bu yaş grubundan toplam 10 olgu en sık nörolojik olmak üzere çeşitli endikasyonlarla TPD işlemine alınmıştır. Çalışmamızda yaş gruplarına (çocuk/erişkin/geriatrik) göre komplikasyon gelişmesi bakımından istatistiksel analiz yapılmadı ancak komplikasyon görülenlerin yaş ortalaması görülmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,01$). Kan grubu dağılımına bakıldığında hastaların %41,5'u A, %14,1'i B, %10,3'ü AB, %32,1'i O kan grubuna sahipti. 2011-2013 yılları arasında Salduz ve ark.'nın İstanbul ilinde kendi kan merkezlerine yapılan başvurulara göre yaptıkları çalışmaya göre; A, B, AB, O kan gruplarının sıklığı sırasıyla %43,44, %15, %8,54, %33 bulunmuştu (18). Bu haliyle merkezimize başvuran hastaların kan grubu dağılımı bu çalışma ile benzer oranlardaydı. Hastaların vücut ağırlıkları tüm işlemler içinde değerlendirildi. Çünkü işleme farklı dönemlerde girmek, aynı anda diyaliz ile ultrafiltrasyon işlemine tabii tutulmak gibi nedenlerle kilo değişkeni her bir seansta farklı rakamlar olarak ortaya çıkmaktadır. Buna göre ortalama 70 ± 16 kg (min:30, maks:120) olarak kaydedilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde vücut ağırlığı ile komplikasyon geliştirme bakımından anlamlı fark gösterilememişken ($p=0,11$), BKİ'si yüksek olan hastalar anlamlı olarak komplikasyon geliştirmeye daha yatkındı ($p < 0,01$).

Hastalıklara göre genel dağılıma bakıldığında %40,6 hematolojik, %19,2 nörolojik, %18,5 nefrolojik ve %21,7 diğer hastalıklar olarak gözlenmiştir. TTP hastalığı %35,2 oran

ile başı çekmektedir. Dokuz Eylül Tıp Fakülte'sinde yapılan TPD yapılan hastaların verilerinde TTP sıklığı %21 olarak bildirilmiştir (19). Kanadalı aferez grubunun 1999 yılında yayınladığı verilere (20) ve bu çalışmadan bir yıl önce Osman İlhan ve ark. yayınladığı Türkiye verilerine (21) göre, plazma değişimi en sık nörolojik hastalıklar nedeniyle yapılmıştır. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir tez çalışmasına göre ise, bizim çalışmamız ile benzer oranlarda, %50'sinde hematolojik hastalıklar, %22'sinde nörolojik hastalıklar nedeniyle plazma değişimi yapılmıştır (22). Nörolojik hastalıklarda plazma değişimi uygulamalarının yüzdürücü sonuçları olmasına rağmen hematolojik hastalıklara oranla daha az uygulanıyor olmasının nedeni İVİG birçok nörolojik hastalıkta etkili oluyor olması olabilir (23). Bunun yanı sıra membran filtrasyon yönteminin diyaliz cihazları ile de yapılabilir olması hastaların aferez ünitelerine yönlendirilme sıklığında azalma yaratmış olabilir. Öbür yandan birinci sıra ve seçkin bir tedavi olarak TPD'nin kullanıldığı TTP hastalığının varlığı nedeniyle hematolojik sebeplerle TPD yapılması daha sık bulunmuş olabilir.

Uygulamada en sık kullanılan cihaz türü Fresenius marka (%85,7) cihazdır. Toplamda 7 ayrı tipte cihaz ile işlemler gerçekleştirilmiş olup bu cihazlardan sadece ASAI marka cihaz membran yöntemi ile TPD yaparken diğer tüm cihazlar santrifüj yöntemi ile çalışmaktadır. Böylece tüm işlemler içinde membran yöntemi sadece %0,3 işlemde kullanılmıştır. Aynı hastada aynı epizot içerisinde cihaz arızası nedeniyle iki farklı cihazın kullanıldığı 2 olgu mevcuttur. Cihazlara göre, hastanın damar yolu durumuna ve mevcut kan basıncı değişkenlerine göre inlet (dönüş hızı) farklılık göstermektedir. Çalışmamızda inlet düşük olan hastalarda anlamlı olarak komplikasyon daha fazla gözlenmekte idi ($p<0,01$). Bunun nedeni her hastada başlangıç inletinin 50-55 ml/dk dan başlatılıp komplikasyon gelişmesi durumunda hızın düşürülmesi olabilir. Bu nedenle hesaplanan ortalama inlet komplikasyon saptanan olgularda daha düşük çıkmış olabilir.

Çalışmamızda işlemlerin %20,3'ü (n=509) renal yetmezliği olan, %2,1'i ise (n=53) diyalize giren olgularda uygulanmıştır. Hastaların renal yetmezlik durumu mevcut kreatinin değerinin cinse göre laboratuvar üst sınırının üzerinde olması olarak kabul edildi bu nedenle hastaların akut/kronik renal yetmezlik ayrımı yapılamadı. Renal replasman tedavisi formlarda kaydedildiği ölçüde bilinmek ile birlikte TPD seansları ile çakışıp çakışmadığı konusunda bir bilgiye ulaşılamadı. Dolayısı ile elektrolit dengesizliklerinin bu işlemlerden hangisine bağlı olduğu konusunda yorum yapmak güç hale geldi. Buna rağmen araştırmada

işlem sonrası %6,7 (n=168) oranında hipokalsemi, %2,5 (n=62) hiponatremi, %2,2 (n=56) hipopotasemi ve 9 hastada (%0,4) hipomagnezemi gözlenmiştir. Hipokalsemi albümin ile düzeltilmemiştir, bu nedenle klinik yorum yapmak için uygun değildir.

Tüm işlemlerin %0,4 ünde (n=10) trombosit replasmanı, %0,5'inde (n=13) eritrosit replasmanı uygulanmıştır. Bu rakamlar yalnızca işlem esnasında yapılan replasmanlara aittir. Hastaların işlem sonrası kendi kliniklerinde yapılan replasmanlar çalışmada yer almamıştır.

Çalışmamızda toplam 2505 seansın 497'sinde (%19,8) 789 adet komplikasyon görülmüştür. Bu komplikasyonların 758'si 2 şiddetinde (%96) (müdahale gerektiren komplikasyon; ancak işlem tamamlanabilir) 31'i (%4) 3 şiddetinde (müdahale gerektiren komplikasyon; işlem sonlandırılmalıdır) idi. Seanslar sırasında 1 (müdahale gerektirmeyecek) ve 4 şiddetinde (fatal komplikasyon) herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Çalışmamızda 1 şiddetinde hiç komplikasyon bulunmaması bu yan etkilerin formlara not edilmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Shemin ve ark.'nın tek merkezde ve 5,5 yıllık süreçte yürüttükleri prospektif çalışmada, 174 hastaya uygulanan 1727 TPD işleminin 614'ünde %36 oranında en az bir komplikasyon saptanmış, 190 işlemde (%11) birden fazla yan etki gözlenmiş ve toplam 889 komplikasyon bildirilmiştir (24). Gözlenen komplikasyonlar ağırlıklı olarak hafif şiddette iken ciddi yan etki işlemlerin sadece %0,3'ünde saptanmıştır. Prospektif kayıtların daha gerçekçi sonuçlara sahip olduğu öngörüsü ile geriye dönük olarak verilerine ulaştığımız merkezimizin deneyimlerinin bu çalışma ile karşılaştırılması önemlidir. Bu çalışmaya göre merkezimizde daha az komplikasyon görülse de şiddet değerlendirmede kullanılan skala standart olmadığından şiddetleri karşılaştırılamamıştır. Çukurova Üniversitesi'nde yapılmış tüm tedavi edici aferezlerin verilerinin sunulduğu tez çalışmasında 288 hastaya uygulanan 1239 TPD işleminin 467'sinde (%37,7) en az bir komplikasyon gözlenmiştir (25). 349 işlemde (%28,2) bir komplikasyon, 118 işlemde (%9,5) birden fazla komplikasyon olmak üzere toplam 633 yan etki saptanmıştır. Bu yan etkilerin %93,4'ü hafif ve orta şiddette iken %6,6'sı ciddi reaksiyonlar olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada kaydedilen bilgiler retrospektif analizlere dayansa da yan etkiler kaydedilirken sonradan gözden geçirilip onaylanması bakımından prospektif özellikler de taşımaktadır. Çalışmamızda en az 1 komplikasyon görülen seans sayısı 497 (%19,8) olup bu çalışmaya kıyasla komplikasyon görülme oranı daha düşüktür. Bunun nedeni endikasyon dağılımı ile ilgili olabilir. Çukurova

Üniveristesesi'nin çalışmasında tüm işlemler hematolojik endikasyonlarla yapılmıştır.

Korach ve ark.'nın 15074 hastaya uygulanan 134938 TPD işlemiyle ilgili verileri 2001 yılında yayınlamıştır (26). Yan etki sıklığı 1985 yılında %11,9 olarak belirlenmiş iken 1998'de %5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın kısıtlılıkları yan etkilerin neler olduğunun bildirilmemesi ve şiddet skalasına göre sınıflandırılmamış olmasıdır. Bu nedenle kendi çalışmamız ile detaylı karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da, çalışmamızda komplikasyon oranı Korach ve ark.'ninkine göre daha yüksek bulundu.

Basic-Jukic ve ark.'ı 4857 TPD işleminde %4,75 oranında komplikasyon bildirmişlerdir (27). Yazarların çalışmalarında hafif ve orta şiddette komplikasyon oranlarına ayrı olarak yer verilmemişken, şiddetli komplikasyon oranı %0,12 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada TPD açısından majör endikasyon nörolojik hastalıklar iken, tüm işlemler membran plazmaferezi ile gerçekleştirilmiş, 3916 işlemde (%80,6) replasman solüsyonu olarak albümin kullanılmıştır. Antikoagülasyon tamamen heparinle sağlanmasına karşın, tüm işlemlerde profilaktik kalsiyum ve potasyum infüzyonu yapılmıştır. Replasman olarak %5 albümin solüsyonu ile uygulanan ardışık beş TPD işleminden sonra veya kanama varlığında, hastalara 700 ml kadar TDP replasmanı yapılmıştır. Çalışmamızda replasman solüsyonu olarak albümin kullanılan 1263 (%50,4) seans, TDP kullanılan 2072 (%82,7), albümin ve TDP'nin birlikte kullanıldığı 877 (%35) seans tespit edilmiştir. Hastanemizde mevcut olan albümin solüsyonları %20 derişiminde olduğundan %5'lik hale getirmek için ek izotonik ile sulandırılması gerekli oldu. Bu ek sıvı yükü replasman sıvıları miktarına eklenerek kayıt altına alındı. Replasman miktarı 2458 seansta ortalama 2940±827 mL (min:57, maks: 20554) olarak saptandı. Çukurova Üniversite'sinin çalışmasında (25) sadece hematolojik endikasyonlarda ve yalnızca sitrat ile TPD işlemi yapıldığından dolayı bizim çalışmamıza ve Basic-Jukic ve ark.'nın çalışmalarına kıyasla daha fazla komplikasyon gözlenmiş olabilir.

Replasman sıvısı olarak albümin kullanılan olgularda albüminin bulunduğu sıvı ile birlikte eğer hastanın hiperkalsemisi yoksa ve özellikle bir önceki seansta parestezi benzeri bir reaksiyon gelişti ise, sonraki seanslarda profilaktik kalsiyum uygulaması yapılmaktadır. Bu uygulama retrospektif olarak verilerine ulaştığımız formlarda belirtilmedi ise kaydedilmedi. Buna göre 2504 seans içinde profilaktik olarak 1610 seansta (%64,2) intravenöz, 8 seansta (%0,3) ise oral kalsiyum replasmanı yapıldığı tespit edildi. Geri kalan

886 olguda replasman yapılıp yapılmadığı açık olmamakla birlikte formdaki verilere göre “replasman yok” olarak bildirildi. Buna göre parestezisi olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda kalsiyum infüzyonu yapıldığı tespit edildi ($p<0,01$). Bu hastaların eş zamanlı kalsiyum değerleri bilinmemektedir. Bu sonucun nedeni parestezi yaratacak bir hipokalsemi olan ya da diğer seanslarda parestetik olmuş olan hastalara profilaktik kalsiyum uygulanmış olması olabilir. Başka bir deyişle profilaktik kalsiyum uygulamasını parestezinin nedeni olarak yorumlamak yerine parestetik hastalara profilaktik kalsiyum uygulama meyilinin bu sonucu doğurduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda, replasman sıvısı olarak TDP kullanılan işlemlerin %22,1’inde, insan serum albümini kullanılan işlemlerin %8,9’unda, TDP ve albümin kombinasyonu ile gerçekleştirilen işlemlerin %10,1’inde komplikasyon saptanmıştır. TDP ya da albümin kullanılmasının komplikasyon gelişimi ile anlamlı ilişkisi mevcut olup ($p<0,01$), TDP+albümin kombinasyonu da komplikasyon gelişimi bakımından anlamlıdır ($p=0,03$). Kombinasyon replasman sıvısı ile yapılan işlemlerin, sadece TDP ya da sadece albüminle yapılan işlemlere oranla komplikasyon görülmesinin mukayese edildiği analizde sadece albümin veya TDP+albümin uygulanan olgularda komplikasyon sıklığının anlamlı düzeyde azaldığı, sadece TDP kullanılan olgularda ise komplikasyon sıklığının diğerlerine göre anlamlı düzeyde arttığı kaydedilmiştir ($p<0,01$). Ayrıca miktar olarak (ünite) TDP’nin daha yüksek miktarda kullanıldığı seanslarda anlamlı olarak daha fazla komplikasyon kaydedilmişken ($p<0,01$), albümin miktarı (flakon) ile anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilememiştir ($p=0,65$). Çukurova Üniversitesi’nin çalışmasında ise kombinasyon replasman sıvısı ile yapılan işlemler anlamlı olarak daha riskli bulunmuştur ($p<0,05$) (25).

Çalışmamızda hasta verileri kayıt altına alınırken hastalara göre ve epizotlara göre sınıflandırma yapılmıştır. Epizotlar belirlenirken planlanmış TPD’ler tek epizot olarak, TTP, hiperviskozite ve hipertrigliseridemi gibi tedavi planı öngörülemeyen olgularda ise aynı yatış dönemi içinde peş peşe işleme girmiş olan TTP olguları ile aynı hafta içinde peş peşe işleme girmiş olan hiperviskozite ve hipertrigliseridemi olguları tek epizotta işleme girmiş olarak kabul edildi. Buna göre bir epizot başına en az 1 komplikasyon görülme oranı %31 idi. Lazo-Langner ve ark.’nın 81 hastada yapılmış 375 terapötik plazma değişimi işleminin etkinlik ve yan etki verileri yayınlanmıştır (28). Başlıca trombotik mikroanjiyopatiler ve nörolojik hastalık endikasyonları ile gerçekleştirilen uygulamalarda en az bir yan etki gözlenme sıklığını %12,5, işlem sonlandırılmasını gerektiren ciddi komplikasyon sıklığını

%1,8 oranında bildirmişlerdir. Bu çalışmada kür başına (bir hastaya aynı endikasyonla uygulanan tüm seansların toplamı) yan etki sıklığını %46, hastalarda komplikasyon gözlenme oranını %47 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda işlem başarısızlığı olarak hedeflenen replasman sıvısının tümünün verilememesi kabul edilmiştir ve buna göre başarısızlık tüm işlemler içinde 16 (%0,6) olarak saptanmıştır. İşlemin sonlandırılmasını gerektirecek komplikasyonlar 3 ile derecelendirilmiş olup, sıklığı %4 olarak bulunmuştur. İşlem sonlandırıldıktan ve komplikasyona müdahale edildikten sonra işlemin devamı mümkün olabilmektedir. Epizotlara/kürlere ayırma konusunda homojenizasyon olmadığından ve bu çalışmada yan etkilerin kaydedilmesi ve değerlendirilmesi ile alakalı yeterli bilgi verilmediğinden dolayı karşılaştırma yetersiz kalmaktadır.

Song ve ark.'nın 26 merkezde 1182 hastaya uygulanan 5921 terapötik plazmaferez işlemine ait verilerini bildirdiği çalışmada, komplikasyon oranı %8,9 olarak rapor edilirken, yan etkilerin %70,2'si hafif, %25,5'i orta şiddette ve %4,3'ü şiddetli olarak saptanmıştır (29). Bu çalışmada hiç ölüm olgusu bildirilmemiştir. Merkezimizde topladığımız verilere göre ise TTP'li bir olgunun işlemin hemen başlangıcında taşikardik olup, sonrasında ventriküler fibrilasyona girerek eksitus olduğu ve başka bir faktör 5 eksikliğine bağlı alveoler hemorajisi olan mevcut durumu dissemine intravasküler koagülopatiye bağlanarak işleme alınan olgunun işlemde bir süre sonra (ne kadar süre sonra olduğu kayıt altına alınmadığından işlem ile ilişkilendirilemedi) dispneik olması üzerine parsiyel oksijen basıncının düşerek solunum arresti gelişmesi nedeniyle eksitus olduğu kayıt altına alınmıştır. Song ve ark.'nın çalışmasında işlemlerin %49,9'u hematolojik hastalık, %12,1'i metabolik hastalık ve %11,7'si nörolojik hastalık endikasyonları nedeniyle uygulanmıştır (29). Çalışmamızda da hematolojik endikasyonlarla işleme alınma sıklığı benzer oranda fazla olsa da işlem esnasında fatal komplikasyona rastlanılmamıştı.

Norda ve ark. 1996-2001 yılları arasında uygulanan TPD işlemlerinde %4,6 hasta ile ilişkili semptom ve bulgular, %0,6 damar yolu ile ilişkili, %0,3 teknik problemler ve %0,2 diğer nedenler olmak üzere toplam yan etki sıklığını %5,7 olarak bildirmişlerdir (30). Çalışmamızda en az 1 komplikasyon görülme sıklığı %19,8 (n=497)'dir. Teknik komplikasyonlar ise tüm komplikasyonların %7 (n=55)'sini oluşturmaktadır. Bunların içinde elektrik kesintisi gibi işlemin uzun süre durdurulması gereken bir olgu ayrıca kaydedilmiştir. Norda ve ark.'nın çalışmasında, bizim verilerimize kıyasla daha düşük oranlarda komplikasyon bildirilmiştir. Bunun nedeni Norda ve ark.'nın çalışmasında (30) belirtildiği

gibi, bir işlemde birden fazla farklı şiddette yan etki gözlenmesi durumunda şiddeti en yüksek olan komplikasyonun kaydedilmesi ve kategorize edilirken sadece bu komplikasyonun dikkate alınması olabilir. Çalışmamızda her seans ayrı olarak ele alındığından toplam seanslar içinde her bir komplikasyon ayrı olarak bildirilmiş ve derecelendirilmiştir.

Norda ve ark.'nın bir başka çalışmasında, hasta ile ilişkili semptom ve bulguların %26,7'si parestezi, %18,6'sı hipotansiyon ve %13'ü ürtiker olarak tespit edilmiştir (31). Çalışmalarında kullanılan replasman solusyonu, antikoagülasyon madde ve kalsiyum infüzyonu gibi yapılan işlem bilgileri ile ilgili verileri yayınlamamışlardır. Basic-Jukic ve ark.'nın çalışmasında en sık gözlenen hasta ile ilişkili yan etkiler, parestezi (%2,7), alerjik reaksiyonlar (%1,6) ve hipotansiyon (%0,6) şeklinde bildirilmiştir (27). Alerjik reaksiyonların oranı, replasmanın TDP ile yapıldığı işlemlerde %9,5 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda hasta ile ilişkili en sık gözlenen semptom ve bulgu ürtikerdi. Albümin replasmanı yapılan ve sitrat kullanan hastalarda parestezi sıklığı %4 (tüm komplikasyonlar içindeki sıklığı %12,8) idi. Ürtiker sıklığı tüm komplikasyonlar içinde içinde %29,1'di ve replasman sıvısı olarak TDP kullanan hastalarda kullanmayanlara göre anlamlı olarak ürtiker sıklığı daha yüksekti ($p<0,01$).

Çukurova Üniveritesi'nde yapılan çalışmada ise en sık gözlenen üç hasta ilişkili semptom ve bulgu; %14,9 oranında hipotansiyon, %5,8 oranında baş dönmesi ve %4,9 oranında alerjik reaksiyonlar olarak gösterilmiş (25). Merkezimizde alerjik reaksiyon görülme sıklığının Çukurova Üniveritesi'ne göre daha sık olmasının nedeni rutin uygulamada Çukurova Üniveritesi'nin aksine alerji premedikasyonun yapılmaması olabilir. İşlemlerde ikinci derece ya da daha fazla şiddette reaksiyon gözlenmesi halinde kortikosteroid ve antihistaminik uygulaması yapılmaktadır. Çalışmamızda tüm işlemlerde 130 kez (%5,2) kortikosteroid ile 230 kez (%9,2) antihistaminik kullanma ihtiyacı doğmuştur.

Basic-Jukic ve ark.'nın çalışmasında (27) %0,6 olarak bildirilen hipotansiyon komplikasyonu merkezimizde %4,3 (n=34)'tü. Replasman solüsyonu olarak başlıca albümin kullanılmasına rağmen, Basic-Jukic ve ark.'nın çalışmasında hipotansiyon oranları çok düşük izlenmiştir. Çalışmamızda albümin uygulaması ile hipotansiyon gelişmesi arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,83$). Araştırmacılar bunun nedenini kan basıncının sık

ölçülmesi, göreceli olarak yüksek oranda protein içeren replasman solüsyonu kullanımı ve uzaklaştırılan plazma ile yapılan replasman oranının dengede tutulmasına bağlamışlardır. Hipotansiyon tanımı olarak sistolik tansiyonun 80'in altında olması ya da sistemik reaksiyon ile birlikte tansiyondaki herhangi bir düşme olarak alınmış. Merkezimizde de replasman sıvısı dengesine ve yakın yaşamsal bulguların takibine oldukça dikkat edilmektedir. Yalnızca epidermolizis bullozalı bir hastada yaygın döküntü nedeniyle tansiyon takibi yapılamamıştı. Çalışmamızda hipotansiyon için hastanın semptomatik olduğu anda kendi bazal tansiyonuna göre herhangi bir düşüş gözlenmesi ya da sistolik tansiyonun 90 mmHg'nin altına düşmesi esas alınmıştır. Merkezimizde hipotansiyon oranının yüksek saptanması hipotansiyon tanımlaması farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hastaların %99,1'inde antikoagülan olarak sitrat kullanılmıştı, işlem sonu bakılan değerlere göre hipokalsemi ve hipomagnezemi sıklığı bu hastalarda sırasıyla %6,7 ve %0,4 idi. Arslan ve ark.'ın çalışmalarında, tek merkezde 158 hastaya uygulanan 658 TPD işlemi ile ilgili sunduğu verilerde, işlemlerin %10'unda sitrat ilişkili hipokalsemi ve %8'inde baş ağrısı rapor edilmiştir (32). Ancak bu çalışmada, toplam komplikasyon sayısı ve oranı, şiddetleri, yan etki türleri ve kayıt biçimleri belirtilmemiştir. Çalışmamızda heparin ile işleme alınan hastaların (tüm işlemlerin %0,9'u), hiçbirinde işlem sonu kalsiyum değerine ulaşılamadığı için hipokalsemi komplikasyonunu sitrat ile ilişkilendirmek mümkün olmadı. Arslan ve ark.'nın çalışmasında profilaktik kalsiyum replasmanının yapıp yapılmadığına dair bir ibare yoktu. Merkezimizde hipokalsemi sıklığının daha düşük olmasının nedeni özellikle önceki seanslarda parestetik olan ya da hiperkalsemisi olmayan hastalara uygulanan profilaktik kalsiyum uygulaması olabilir. Çalışmamızda baş ağrısı semptomu formlara kaydedilen TTP'li bir hasta görüldü, bu hastanın kan basıncının normal olduğu saptandı.

Szczeklik ve ark.'nın yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada, %88,9 işlem komplikasyonsuz olarak sonlandırılmış (33). Görülen toplam yan etki 65 iken, bunların 10'u teknik problemler ile ilişkilendirilmiş. Şok, işlem sonrası kanama ve hemoliz nedeniyle %1,35 oranında başarısızlıkla sonuçlanan işlem gözlenmiş. Bu çalışmada hastaların venöz erişim yolları hakkında veri bulunmamakta idi. Çalışmamızda tüm hastaların %49,4'ü en az 1 kez santral venöz katater ile (alış ya da dönüş hattında), %64,5'u periferik ven ile (alış ya da dönüş hattında), %1,5'u fistül ile işleme alınmıştır. Santral venöz kataterlerin %33'ü subklavyen, %9,6'sı intrajuguler, %4,4'ü femoral ve %0,6'sı kalıcı tünelli aferez katateri idi. Seçilen venöz erişim yolu ile genel komplikasyon sıklığı açısından anlamlı fark vardı

($p<0,01$). Buna göre vasküler erişim yolu periferik ven olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık hastayla ilgili komplikasyon izlenmiştir ($p<0,01$). SVK'nın takıldığı ven çeşidi ile vasküler ve teknik komplikasyon görülme sıklığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yoğun bakımda işleme alınmak ile vasküler erişim olarak santral venöz katater seçme eğilimi arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,01$). Buna göre yoğun bakım ekibinin santral venöz katater takmak konusunda ehil olması ya da yoğun bakımda vasküler erişim yolunu sıkıntıya sokacak vazospazm yaratan ek hastalıkların bulunuyor olması vasküler seçim yolunu etkilemiş olabilir.

Damar yolu ile ilişkili komplikasyonlardan kataterin değiştirilmesini gerektirecek olan enfeksiyöz komplikasyon sayısı 1 (%0,03) idi. Miyastenia Gravisli bir hastanın işlem sırasında ateşlenmesi üzerine gönderilen katater kültürlerinde gram pozitif üreme olmuştu. Formdaki kayıtlara göre hasta lökopenik değildi. İşlem 2005 yılında yapıldığından ve bu döneme ait verilere hastanenin otomasyon programından ulaşılamadığından dolayı etkenin ne olduğu öğrenilemedi. Canaud ve ark.'nın venöz kataterizasyonu değerlendirdiği yazısında katater ilişkili septisemi oranı %0,3-%0,5 olarak bildirilmiştir (34). Çalışmada SVK takılan hastalara hemodiyaliz uygulanmaktaydı ve kataterin ortalama kalış süresi belirtilmemişti. Merkezimizde TPD yapılan hastalara genellikle sadece bu işlem için, periferik venöz erişim uygun olmadığından girişim yapıldığı için planlanmış seansların bitmesi ile birlikte SVK çıkarılmaktadır. Ayrıca kateter kaldığı süre boyunca da lokal antisepsiye azami özen gösterilmektedir. Çalışmamızda katater ile ilişkili enfeksiyonların nadir görülmesi buna bağlanabilir.

Yeh, Jiann- Horng ve ark.'nın yaptığı çalışmada 32 TPD yapılan MG'li hasta çalışmaya dahil edilmiş (35). Heparin ile tekrarlayıcı TPD yapılan hastalarda replasman sıvısı olarak TDP kullanılmamış. İşlem sonrası hastalar fibrinojen düzeylerine göre ılımlı ve şiddetli hipofibrinojenemik hastalar olarak iki gruba ayrılmış. Kanama komplikasyonu bakımından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Çalışmamızda hematoma komplikasyonu toplam 2 seansta (%0,1) biri 2 diğeri 3 şiddetinde, işlem sonrası kanama komplikasyonu 3 seansta (%0,1) ve her seferinde 2 şiddetinde gözlenmiştir. İşlemlerin %99,1'i sitrat ile %0,9'u heparin ile yapılmıştı. Çalışmamızda işlem öncesi ve sonrası fibrinojen değerlerinde anlamlı düşüş olsa da ($p<0,01$), örneklem sayısı çok fazla olduğundan bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik olarak anlamlı

olmayabilir. Çukurova Üniversitesi'nin çalışmasında ise TPD işlemlerinin %83,9'unda sitrat, %8,9'unda sitrat+heparin kombinasyonu, %7,1'inde heparin ile antikoagülasyon sağlanmıştır (25). Bu çalışmada heparin ile ilişkili komplikasyonlara hiç rastlanmamıştır, ancak yine de kanama ya da hematoma oluşumu gibi bir komplikasyon ayrıca belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda bu denli az oranda kanama komplikasyonu görülmesinin nedeni antikoagülan madde olarak heparinin az tercih edilmesi olabilir. Çalışmamızda kanama komplikasyonu olan işlemlerin hepsinde kullanılan antikoagülan madde sitrattı. Toplam 14 seansta koagülasyon parametreleri okunamadı ve bu seanslardan 6 tanesinde TPD işlemi hipertrigliseridemi için yapılmıştı. On dört seansın hiçbirinde antikoagülan olarak heparin kullanılmamıştı. 9 seansta venöz erişim yeri SVK idi. Koagülasyon parametreleri okunamayan işlemlerin 9'u işlem sonrasında denk gelmekteydi. Bu bilgilerin ışığında her ne kadar sağlık personelleri bu konuda bilgilendirilmiş olsa da işlem sonunda kontrol için kan gönderilirken heparinize edilmiş kataterlerden kan örneğinin gönderilmiş olması mevcut tablonun sorumlusu olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

TPD uygulamaları güncellenen kılavuzlar eşliğinde her yeni gün daha fazla endikasyon ile uygulanır hale gelmiştir. Günümüzde daha fazla merkezde birçok yaş grubundan hastaya çeşitli endikasyonlarla uygulanan bu yöntem ile eskiden morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bazı hastalıklarda artık tam iyileşme sağlanabilmektedir. Kullanımın yaygınlaşması komplikasyonların da yaygınlaşmasını beraberinde getirmiştir. Bu nedenle geriye dönük komplikasyonların analizi bundan sonra yapılacak işlemlerdeki komplikasyonları asgari seviyelere düşürmek için yararlı olacaktır.

Tüm hasta grupları içinde hematolojik nedenlerle TPD uygulanmış hastalarda ortaya çıkan komplikasyonların diğer hasta gruplarına kıyasla daha fazla olması bu hastaların yakın takibi açısından önemli olabilir. Çalışmamızda TDP ile işlem yapmanın genel komplikasyon ve ürtiker gelişmesi sıklığı ile arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Her ne kadar seçilecek replasman sıvısı hastalığın patogenezinin göre seçildiğinden ve mevcut replasman sıvıları için henüz birer alternatif geliştirilmediğinden, mutlak kullanılması gereken replasman sıvılarına bağlı gelişecek komplikasyonlar bunların sıkı takibi ve alınacak önlemler açısından önem kazanmaktadır.

Aferez ünitelerinde çalışan personellerin ve başka kliniklerden TPD için hasta gönderen hekimlerin bu işlem konusunda daha fazla eğitilmesine ihtiyaç vardır. Aferez personellerinin yan etkilerin değerlendirilmesi ve kaydedilmesi konusunda, cihaza bağlı gelişecek yan etkileri öngörme ve gerekli cihaz kalibrasyonları konusunda titizlikle eğitilmeleri gerekmektedir. Bunun yanı sıra aferezin sorumlu medikal direktörünün ilgili hastayı değerlendiren klinik hekimi ile koordinasyonu önem kazanmaktadır. Bu sayede işlem öncesi ve sonrası verilmesi gereken ilaçlar, profilaksi ihtiyacı olup olmadığı, işlem öncesinde kesilmesi önerilen ilaçlar (örn. ADEİ) konusunda yapılacak görüşmelerin komplikasyonların azaltılmasına katkısı büyük olacaktır.

Literatürde TPD uygulamalarına bağlı gelişen komplikasyonlar ile alakalı güncel yayın sayısının azlığı dikkat çekmektedir. Bu konuda daha fazla yayına ihtiyaç vardır. Birçok

merkezde bu işlemlerin uygulanabilir olduğu düşünülürğünde hem erişkin hem de pediatri kliniklerinin bu konudaki güncel verilerinin literatüre hatrı sayılır katkıları olacaktır.

TPD uygulamalarına bağılı olarak ortaya çıkan komplikasyonların şiddetlerinin derecelendirilmesinde, komplikasyonları belirleme ve kategorilendirmede literatürde ortak bir dil kullanılmamıştır. Bunun ile alakalı birçok merkezin kendi ulusal rehberleri temel alındığından merkezler arasında kategorilendirme, eşik değer belirleme konusunda standardizasyon bulunmamaktadır. Uluslararası geçerliliği olan bir komplikasyon değerlendirme skalası gelecekte yapılacak çalışmaların standart bir biçimde değerlendirilip karşılaştırılmasına olanak sağlayacaktır.

Son olarak; ülkemizde, terapötik aferez işlemlerine ait verilerin toplanması amacıyla, bir aferez veritabanı oluşturulması çalışmaları başlatılmış olsa da henüz tamamlanmamıştır. Ulusal aferez veritabanı, terapötik aferez işlemlerinde etkinliğin ve komplikasyonların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve ulusal geniş çaplı sonuçları olan çalışmaların ortaya çıkarılmasında oldukça önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. SCHWARTZ, Joseph, et al. 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*, 2013, 28.3: 145-284
2. YAKLAŞIMLARI, Endikasyona Özel İşlem. Terapötik Eritrosit Değişiminde Endikasyona Özel İşlem Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*, 2015, 8.1: 9-26.
3. SHELAT, Suresh G. Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure. *The American journal of medicine*, 2010, 123.9: 777-784.
4. CORTESE, I., et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2011, 76.3: 294-300.
5. HARADA-SHIBA, Mariko, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2012, 19.12: 1043-1060.
6. BURGSTALLER, E. A., et al. *Current instrumentation for apheresis principles and practice* 3rd ed. Bethesda. 2010.
7. KALANTARI, Kambiz. The choice of vascular access for therapeutic apheresis. *Journal of clinical apheresis*, 2012, 27.3: 153-159.
8. OKAFOR, Chidi; KALANTARINIA, Kambiz. Vascular access considerations for therapeutic apheresis procedures. In: *Seminars in dialysis*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2012. p. 140-144.
9. IBRAHIM, Rami B., et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence- based review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2007, 27.11: 1529-1549.
10. IBRAHIM, Rami B.; BALOGUN, Rasheed Abiodun. Medications and therapeutic apheresis procedures: are we doing our best. *Journal of clinical apheresis*, 2013, 28.1: 73-77.
11. KOJIMA, Shunichi, et al. Effects of losartan on blood pressure and humoral factors in a patient who suffered from anaphylactoid reactions when treated with ACE inhibitors during LDL apheresis. *Hypertension Research*, 2001, 24.5: 595-598.

12. MCGOWAN, Mary P. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: management of severely elevated LDL cholesterol—the role of LDL-apheresis. *Journal of clinical lipidology*, 2013, 7.3: S21-S26.
13. MOKRZYCKI, Michele H.; BALOGUN, Rasheed A. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *Journal of clinical apheresis*, 2011, 26.5: 243-248.
14. LEE, Grace; AREPALLY, Gowthami M. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *Journal of clinical apheresis*, 2012, 27.3: 117-125.
15. QURAI SHY, N., et al. A compendium of transfusion practice guidelines. Washington DC: American Red Cross, 2010.16. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:817.
16. CORBIN, Frank, et al. Development of apheresis instrumentation. *Apheresis: principles and practice*. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB, 2003, 1-27.
17. MOKRZYCKI, Michele H.; BALOGUN, Rasheed A. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *Journal of clinical apheresis*, 2011, 26.5: 243-248.
18. SALDUZ, Zeyneb Irem Yuksel, et al. ABO and Rh blood group distribution in Istanbul Province (Turkey). *İstanbul Med J*, 2015, 16: 98-100.
19. ZENGİN, Serife Seyda. “İç Hastalıkları Kliniklerinde Terapötik Plazmaferez Tedavisi Uygulanan Hasta Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi.” Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, 2015.
20. CLARK, William F., et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Annals of internal medicine*, 1999, 131.6: 453-462.
21. ILHAN, Osman, et al. National survey of hemapheresis practice in Turkey (1998). *Transfusion science*, 2000, 22.3: 195-201.
22. AKDOĞAN, Ali. “Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde Gerçekleştirilen Tedavi Amaçlı Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi.” Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2002.
23. DYCK, Peter James, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1994, 36.6: 838-845.

24. SHEMIN, Douglas; BRIGGS, Doris; GREENAN, Melanie. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis*, 2007, 22.5: 270-276.
25. EKEN, Sumeyya. "Erişkin Hematolojik Hastalıklarda Terapötik Aferez İlişkili Yan Etkiler." Yüksek Lisans Tezi, Cukurova Univeristesi, 2015.
26. KORACH, J.-M., et al. 14 years of therapeutic plasma exchange in France. *Transfusion and Apheresis Science*, 2001, 25.1: 73-77.
27. BASIC- JUKIC, Nikolina, et al. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Therapeutic apheresis and dialysis*, 2005, 9.5: 391-395.
28. LAZO- LANGNER, Alejandro, et al. Therapeutic plasma exchange in Mexico: experience from a single institution. *American journal of hematology*, 2002, 70.1: 16-21.
29. SONG, Eun Young, et al. Establishment of a national on-line registry for apheresis in Korea. *Transfusion and Apheresis Science*, 2008, 38.2: 93-100.
30. NORDA, Rut; STEGMAYR, Bernd G. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. *Transfusion and Apheresis Science*, 2001, 24.1: 49-55.
31. NORDA, Rut; BERSÉUS, Olle; STEGMAYR, B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfusion and Apheresis Science*, 2001, 25.1: 33-41.
32. ARSLAN, Önder, et al. Therapeutic plasma exchange in a single center: Ibni Sina experience. *Transfusion and apheresis science*, 2004, 30.3: 181-184.
33. SZCZEKLIK, Wojciech, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiology intensive therapy*, 2013, 45.1: 7-13.
34. CANAUD, Bernard, et al. Temporary vascular access for extracorporeal therapies. *Therapeutic Apheresis*, 2000, 4.3: 249-255.
35. YEH, Jiann- Horng; CHIU, Hou- Chang. Coagulation abnormalities in serial double- filtration plasmapheresis. *Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis*, 2001, 16.3: 139-142.