

TC

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2011-2015 YILLARI ARASINDA AFEREZ
MERKEZİNDE YAPILAN TERAPÖTİK AFEREZ
İŞLEMLERİNİN KLİNİK ve LABORATUVAR
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Harun YETİMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. İlhami KİKİ

ERZURUM-2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 03.03.2016 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E. 1600055852 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Harun YETİMOĞLU'nun "2011-2015 Yılları Arasında Aferez Merkezinde Yapılan Terapötik Aferez İşlemlerinin Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçtiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 08.03.2016 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. İlhami KİKİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT	IV
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	42
KAYNAKLAR.....	45

ONAY

“2011-2015 Yılları Arasında Aferez Merkezinde Yapılan Terapötik Aferez İşlemlerinin Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının 05.06.2014 tarihli 5 no’ lu oturumunun 3 no’ lu kararı ile, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı’ nın 09.09.2015 tarihli 3 no’ lu oturumunun 38 no’ lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ nın 16.10.2015 tarih, 7 no’ lu oturum ve 12 no’ lu kararı ile Prof. Dr. İlhami Kiki denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Harun Yetimoğlu tarafından tez olarak çalışması uygun görülmüştür.



ÖZET

2011-2015 YILLARI ARASINDA AFEREZ MERKEZİNDE YAPILAN TERAPÖTİK AFEREZ İŞLEMLERİNİN KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Aferez, kanın bir cihazdan geçirilerek bir ya da daha fazla bileşene ayrılması, ayrılan kısmın yerine konularak ya da konulmadan, geri kalan kısmının da ekstrakorporeal tedavi uygulanarak ya da uygulanmadan hastaya verilmesi işlemidir. Terapötik aferez tedavi amaçlı hasta kanının ekstrakorporeal bir cihazla istenilen kan komponentinin ayrıştırılması için kullanılan tüm aferez prosedürlerine genel olarak verilen isimdir.

Bu çalışma da Ocak 2011 – Ocak 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Hastanesi Aferez Merkezi'nde yapılan terapötik aferez uygulamalarının 2013 ASFA Kılavuzu ışığında kategorizasyonu güvenilirlik ve etkinliğinin laboratuvar ve klinik olarak değerlendirilmesi, ortaya çıkan komplikasyonlar ve terapötik aferez uygulamalarının iyileştirilebilmesine yönelik önerilerde bulunulması amaçlandı.

Aferez merkezimizde Ocak 2011 - Ocak 2015 tarihleri arasında 151 hastaya 29 farklı tanı ile 1258 seans terapötik aferez gerçekleştirilmiştir. Klinikler tarafından terapötik aferez uygulanması öngörülen hastanın aferez merkezi ile konsülte edilerek hangi terapötik aferez yönteminin ne kadar süre ile uygulanacağı ve terapötik etkinliğin izlemi için hangi takip parametrelerinin kullanılacağı önceden belirlenmesinin tedavi başarısını artırabileceği kanaatindeyiz.

ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF THE THERAPEUTIC APHERESIS WHICH WERE MADE IN THE APHERESIS CENTER BETWEEN THE YEARS 2011-2015

Apheresis is the separation of the blood's components through a device. It is the process of replacement or nonreplacement of divided components and also it is the process of giving the patient of the other components of the blood with an extracorporeal treatment or not. Therapeutic apheresis is the general name of the whole apheresis procedures which were used for the separation of the blood components with an extracorporeal device for the treatment of patient.

This study was made for evaluation of laboratory and clinic reliability and effectiveness of therapeutic apheresis; and evaluation of occurred complications in the apheresis in Unit of Ataturk University Hospital between January 2011 - January 2015. It was aimed to make proposals for improvement the therapeutic apheresis application in the light of Guide of 2013 ASFA.

In our apheresis center, 1258 sessions therapeutic apheresis were made to 151 patients with 29 different diagnoses between January 2011 – January 2015 sessions. We believe that the curing chance of diseases will be higher by the therapeutic apheresis if the duration, the parameters of following the therapeutic efficiency and the suitable apheresis method will be determined before the application with the consultation of apheresis unit.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2013 ASFA Kılavuzuna Göre Hastalıkların Endikasyon Kategorileri ve Dereceleri.....	5
Tablo 2. Kan Bileşenlerinin Boyut ve Dansitesi.....	10
Tablo 3. Plazma Hacim Değişimi İle Kan Bileşenlerindeki Değişiklik	12
Tablo 4. Terapötik Plazma Değişiminin Hedefleri ve Amaçları.....	14
Tablo 5. Toplam Kan Hacminin Hesaplamasının İki Yöntemi.....	16
Tablo 6. Yapılan terapötik aferez işlemleri	28
Tablo 7. ASFA Kılavuzuna Göre Endikasyon Kategorileri	29
Tablo 8. ASFA Kılavuzuna Göre Hastalık Kanıt Dereceleri	30
Tablo 9. Terapötik Aferez Uygulanan Hastalarda Değerlendirilen Parametlerin Öncesi ve Sonrası Değerleri	30
Tablo 10. Lipid Aferezi Yapılan Hastaların Öncesi ve Sonrası Değerleri	32
Tablo 11. Atipik HÜS Tanılı Hastaların Laboratuvar Değerleri	33
Tablo 12. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanılı Hastaların Bakılan Parametrelerinin Öncesi ve Sonrası Değerleri	34
Tablo 13. TTP'li Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri.....	35
Tablo 14. Trombositaferez İşlemi Yapılan Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Hemogram Değerleri	36
Tablo 15. Pemfigus Vulgaris Tanılı Hastaların Teröpatik Aferez İşlemi Öncesi ve Sonrası Biyokimya ve Hemogram Değerleri	37
Tablo 16. Karaciğer Yetmezlikli Hastaların Biyokimya ve Hemogram Değerleri	38
Tablo 17. Sepsis Tanılı Hastaların Teröpatik Aferez işlemi Öncesi ve Sonrası Biyokimya ve Hemogram Değerleri.....	39
Tablo 18. Periferik Kök Hücre Toplanma İşlemlerinde Toplanan Kök Hücre Sayısı...	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Terapötik aferez yapılan Hastalıkların dağılım yüzdesi	28
Şekil 2. ASFA Kılavuzuna göre hastalık kategorileri	29
Şekil 3. Nörolojik Hastalarda Klinik Yanıt	40



KISALTMALAR

ASFA	: American Society for Apheresis (Amerikan Aferez Cemiyeti)
ALB	: Albümin
GBS	: Guillain Barre Sendromu
GS	: Goodpasture Sendromu
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
MM	: Multiple Myelom
MODS	: Multi Organ Disfonksiyon Sendromu
MS	: Multiple Skleroz
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TA	: Terapötik Aferez
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TPD	: Terapötik Plazma Değişimi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
WM	: Waldenström makroglobulinemisi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Terapötik aferez hematoloji, onkoloji, nöroloji gibi birçok bilim dalında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemidir. İlk olarak 1960 yılında manuel plazma değişiminin Waldenström Makroglobülinemili (WM) hastalarda gelişen hiperviskozite sendromun da etkili olduğu gösterilmiştir (1). Kan şekilli elemanlarının ayrıştırılarak kullanıldığı ilk klinik uygulamalar ise, sağlıklı insanlardan toplanan granülositlerin nütropenik hastalara verildiği denemelerdir (2). Aferez yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler ile birlikte birçok alanda tedavi amaçlı uygulamalar yapılmıştır. Gerek ülkemizde, gerek dünyada aferez uygulamalarına en sık nörolojik ve hematolojik hastalıkların tedavisinde başvurulmaktadır (3-5). Kanada Aferez Grubu, 1980 – 1997 yılları arasında Kanada’da yapılan plazma değişimi verilerini değerlendirmiş ve 1981 yılında 70 değişik endikasyonla 3189 plazma değişimi işlemi gerçekleştirilirken, 1997 yılında 23 değişik endikasyonla 8208 plazma değişimi işlemi gerçekleştirildiğini bildirmiştir. Aynı çalışmanın sonuçları, ilk beş sırayı alan endikasyonların 1981 yılında tüm plazma değişimlerinin %55’ini oluşturduğunu, 1997’de ise bu oranın % 81,1’ e ulaştığını, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), Multiple Skleroz (MS) gibi hastalıklarda plazmaferez uygulamalarında büyük oranda azalma olduğunu göstermiştir (3). American Society for Apheresis (ASFA) dünyadaki terapötik aferez uygulamalarının bilimsel veriler ışığında kategorize edilmesi ve bu alanda eş güdüm sağlanması için önerilerin belirlenmesi amacıyla 1982 yılında oluşturulmuştur (6). Ülkemizde de 2000 yılında bu amaçla Türk Hemaferesis Derneği kurulmuştur.

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hastanesi Aferez Merkezi’nde yapılan terapötik aferez uygulamalarının 2013 ASFA Kılavuzu eşliğinde sınıflandırılması güvenilirlik ve etkinliğinin laboratuvar ve klinik olarak değerlendirilmesi, ortaya çıkan komplikasyonlar ve terapötik aferez uygulamalarının iyileştirilebilmesine yönelik önerilerde bulunulması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Aferez, kanın bir cihazdan geçirilerek bir ya da daha fazla bileşene ayrılması, ayrılan kısmın yerine konularak ya da konulmadan, geri kalan kısmının da ekstrakorporeal tedavi uygulanarak ya da uygulanmadan hastaya verilmesi işlemidir (7,8). Aferez teknolojisi hedef alıcıların mevcut eksikliğini çözümlmek için spesifik bir kan komponenti elde etme isteğinden geliştirilmiştir. Terapötik aferez kanın hızlı ve seri bir şekilde bileşenlerine ayrılabilmesinin hasta kanını bazı hastalık süreçlerini olumlu etkileyebilecek bir şekilde yeniden biçimlendirmeye imkân sağlayacağıının anlaşılması ile oluşmuştur. *Apheresis* (aferez teriminin genel olarak kabul edilen kökeni Abel ve arkadaşları 1914' de yayınladığı flebotomi uygulanan köpeklerde plazmanın eritrositlerden ayrıldığı ve daha sonra tekrar infüze edildiği bir süreci tanımlayan *plasmapheresis* teriminden gelmektedir (9,10). Plazma ikinci dünya savaşından beri bir verici ürünü olarak normal tam kan ünitelerindeki eritrositlerden rutin ayrılmaktadır. Terapötik aferezin başlangıcı genellikle 1959 yılındaki bir çalışmada WM için manuel plazmaferezi açıklayan Skoog ve Adams'a atfedilmektedir (11). Manuel plazmafereze elde edilen trombositen zengin plazmadan trombosit konsantrelerinin toplanması Kliman ve ark tarafından açıklanmış olup bu aferez trombositlerin kullanımı yönünde bir eğilimi başlatmıştır (12). Colman Myeloproliferatif trombositozu bulunan bir hastadan elde ettiği trombositleri trombositopenili bir hastaya transfüze ederek trombositaferezi kullanan ilk kişi olmuştur (13). Bütün santrifüjlü aferez cihazları teknolojik olarak 1877 yılında De Lval tarafından keşfedilen sürekli akımla suyunu alma ayırıcısına dayanmaktadır, bu cihazın ana gövdesi daha sonra James L. Tullis tarafından geliştirilen ve bugün bildiğimiz haliyle kan komponent preparasyonunu sağlayan COHN-Adlı ayırıcıyı içermektedir (14,15).

Malig hastalıkların tedavisinde kemoterapinin yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1960' larda, trombositopeniye bağlı kanama, nötropenik ateş ve ölümlerde artış gözlenmeye başlamıştır. Bu da kan ürünlerinin, özellikle de trombositlerin ayrıştırılarak elde edilmesi, granülosit transfüzyonlarıyla nötropenik

hastaların tedavisi gibi konulara ilgiyi arttırmış ve bir anlamda aferez uygulamalarının gelişmesindeki itici gücü oluşturmuştur (6). Plastik torbaların kan bankacılığında kullanıma girmesiyle maliyet, sterilizasyon ve toplanan komponentlerin saklanmasıdaki sorunlar büyük ölçüde aşılmış ve aferez sistemlerinin yaygın olarak kullanımı mümkün olmuştur. Plazma değişiminin etkinliği, 1960'da WM, 1968'de yeni doğanın hemolitik hastalığında ve daha sonra da Goodpasture Sendromu (GS)' nda gösterilmiş ve yöntem birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,16,17).

Donör trombositaferezi, aferez işleminin günümüzde en sık kullanılan şeklidir. Allojenik ve otolog kemik iliği transplantasyonunda periferik kök hücre toplanması yine aferez işlemi uygulanmasıyla mümkün olabilmektedir (3). Günümüzde terapötik aferez işlemleri başta hematolojik, immünolojik ve nörolojik hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta ya esas tedavi ya da tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadır (18).

2.2 Endikasyonlar

Terapötik aferez tedavi amaçlı hasta kanının ekstrakorporal bir cihazla istenilen kan komponentinin ayrıştırılması için kullanılan tüm aferez prosedürlerine genel olarak verilen isimdir (19). 2013 ASFA (The American Society For Apheresis) kılavuzunda aferez prosedürleri Adsorptif Sitoferaz, Aferez, Ekstrakorporeal Fotoferaz, Eritrositaferez, Selektif Komponent Ayrımı, İmmunabsorbsiyon, LDL Aferez, Lökositaferez, Terapötik Plazma Değişimi, Plazmaferez, Trombosit Aferez, Eritrosit Değişimi, Reoferez, Trombositaferez, olarak sıralanmıştır (20).

ASFA ilk olarak 2007 de terapötik aferezle ilgili sistematik analiz ve kanıta dayalı endikasyon sınıflaması oluşturdu. ASFA 2007 kılavuzunda kanıta dayalı tıp temelinde ASFA kategorileri ve kanıt düzeyleri belirlendi. ASFA 2010 da bu sistem; kategori tanımlamalarının gözden geçirilmesi, kanıt derecesine devam edilmesi ve öneri gücünün eklenmesi ile değiştirildi. ASFA 2013 kılavuzunda ise kategorizasyon bilgisi ve grade sistemi kullanılan dökümanlarda kanıt düzeyi ihtiyacı ortadan kaldırılarak daha da iyileştirildi. ASFA Kılavuzunda hastalıklar dört kategori altında sınıflandırılmıştır.

Kategori 1: Terapötik aferez tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte birinci basamak tedavi olduğu hastalıklar.

Kategori 2: Terapötik aferez tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte ikinci basamak tedavi olduğu hastalıklar.

Kategori 3: Aferez tedavisinin optimum rolünün henüz belirlenmediği hastalıklar. Karar verilirken kişiye özel tedavi planı yapılması gereken hastalıklar.

Kategori 4: Aferez tedavisinin etkisiz veya zararlı olduğu kanıtlanmış hastalıklardır.

ASFA Kılavuzunda hastalıklar altı öneri derecesi ile sınıflandırılmıştır.

Grade 1A: Güçlü öneri. Yüksek kalitede kanıtlar var. Randomize kontrollü çalışmalarda herhangi bir önemli sınırlama yok. Hastalarda pek çok durumda koşulsuz uygulanabilir.

Grade 1B: Güçlü öneri. Orta kalitede kanıtlar var. Randomize kontrollü çalışmalarda herhangi bir önemli eksiklik yok. Hastalarda pek çok durumda koşulsuz uygulanabilir.

Grade 1C: Güçlü öneri. Düşük kalitede kanıt. Randomize kontrollü çalışma yok. Gözlemsel çalışma veya vaka serileri mevcut. Öneri yine güçlüdür ancak daha yüksek kaliteli kanıtlara ulaşıldığında bilgi değişebilir.

Grade 2A: Zayıf öneri. Yüksek kalitede kanıtlar var. Randomize kontrollü çalışmalarda herhangi bir önemli eksiklik yok. Koşullara, hastaya ve hastalığın durumuna göre başka tedavilerden daha faydalı olabilir.

Grade 2B: Zayıf öneri. Orta kalitede kanıt. Randomize kontrollü çalışmalarda eksiklikler var. Tutarsız sonuçlar, metodolojik hatalar ve belirsizlikler var. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen çok güçlü kanıtlar var. Koşullara, hastaya ve hastalığın durumuna göre başka tedavilerden daha faydalı olabilir.

Grade 2C: Zayıf öneri. Düşük kalitede kanıt. Randomize kontrollü çalışma yok. Gözlemsel çalışma veya vaka serileri mevcut. Diğer tedavi alternatifleri daha makul olabilir. Diğer tedavilerden yanıt alınamazsa uygulanabilir (20).

Tablo 1. 2013 ASFA Kılavuzuna Göre Hastalıkların Endikasyon Kategorileri ve Dereceleri

Hastalık Adı	TA Prosedürü	Hastalık Durumu	Kategori	Derece
Akut Dissemine Ensefalomyelit	TPD		II	2 C
Akut İnflamatuvar Demiyelizan Polinöropati (Guillain-Barre Sendromu)	TPD	IVIG Sonrası	I	1A
Akut Karaciğer Hasarı	TPD		III	2 B
Yaş İle İlişkili Makuler Dejenerasyon	Reoferez		I	1 B
Sistemik Amiloidozis	TPD		IV	2 C
Amiyotrofik Lateral Skleroz	TPD		IV	1 C
ANCA- İlişkili RPGN (Granulomatozis İle Polianjitis; Wegener Granulomatozis)	TPD	Diyaliz Bağımlı	I	1A
	TPD	DAH	I	1 C
	TPD	Diyaliz Bağımsız	III	2 C
Anti- Glomerular Bazal Membran Hastalığı (Goodpasture Sendromu)	TPD	Diyaliz Bağımlı ve DAH Yok	III	2 B
	TPD	DAH	I	1 C
	TPD	Diyaliz Bağımsız	I	1 B
Aplastik Anemi; Saf Kırmızı Hücre Aplazisi	TPD	Aplastik Anemi	III	2 C
	TPD	Saf Kırmızı Hücre Aplazisi	III	2 C
Otoimmün Hemolitik Anemi: Sıcak; Soğuk Aglutinin Hastalığı	TPD	Şiddetli Sıcak aglutinin Hastalığı	III	2 C
	TPD	Şiddetli Soğuk aglutinin Hastalığı	II	2 C
Babesiozis	Eritrosit değişimi	Şiddetli	I	1 C
	Eritrosit değişimi	Yüksek Riskli Populasyon	II	2 C
Şok Resüsitasyon Yanık	TPD		III	2 B
Kalp Transplantasyonu	EKF	Rejeksiyon Profilaksisi	II	2A
	EKF	Hücresel Veya Tekrarlayan Rejeksiyon	II	1 B
	TPD	Pozitif Çapraz Karşılaştırma Nedeniyle Donör Spesifik HLA Antikoru, Duyarsızlaştırma	III	2 C
	TPD	Antikor Aracılı Rejeksiyon	III	2 C
Katastrofik Antifosfolipid Sendromu	TPD		II	2 C
Kronik Fokal Ensefalomyelitis (Rasmussen Ensefalitis)	TPD		III	2 C
	IA		III	2 C

Tablo 1. (Devamı)

Kronik İnflamatuar Demiyelizan Poliradikulonöropati	TPD		I	1 B
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	TPD	Allojenik Antikor	IV	2 C
	IA	Allojenik Antikor	III	2 B
	TPD	Otoantikör	III	2 C
Kriyoglobülinemi	IA	Otoantikör	III	1 C
	TPD	Semptomatik/Şiddetli	I	2A
	IA	Semptomatik/Şiddetli	II	2 B
Kütanöz T Hücreli Lenfoma Mikozis Fungoides; Sezary Sendromu	EKF	Eritrodermik	I	1 B
	EKF	Eritrodermik olmayan	III	2 C
Dermatomiyoizit Polimiyoizt	TPD		IV	2A
	Lökoferez		IV	2A
Dilate Kardiyomiyopati, İdiyopatik	TPD	NYHA 2-4	III	2 C
	IA	NYHA 2-4	II	1 B
Ailesel Hiperkolesterolenemi	LDL aferezi	Homozigot	I	1A
	LDL aferezi	Heterozigot	II	1A
	TPD	Küçük Kan Hacmi İle Homozigotlar	II	1 C
Fokal Segmental Glomerüloskleroz	TPD	Nakil Olan Böbrekte Nüks	I	1 B
Graft-Versus-Host Hastalığı	EKF	Deri (Kronik)	II	1 B
	EKF	Deri (Akut)	II	1 C
	EKF	Deri Tutulumu Olmadan(Akut/Kronik)	III	2 B
HKHN, ABO Uyumsuz	TPD	Majör HPH, Kemik İliği	II	1 B
	TPD	Majör HPH, Aferez	II	2 B
	Kırmızı hücre değişimi	Minör HPH, Aferez	III	2 C
Hemolitik Üremik Sendrom, Atipik	TPD	Kompleman Gen Mutasyonu	II	2 C
	TPD	Faktör H Antikor	I	2 C
	TPD	MKP Mutasyon	IV	1 C
Hemolitik Üremik Sendrom, Enfeksiyon İlişkili	TPD	Shiga Toksin İlişkili	IV	1 C
	TPD	S. Pnömoni İlişkili	III	2 C
Henoch-Schonlein Purpura	TPD	Kresentrik	III	2 C
	TPD	Şiddetli Eksternal Hastalık	III	2 C
Heparin İndüklediği Trombositopeni	TPD	Kardiyopolmoner By Pass Öncesi	III	2 C
	TPD	Trombozis	III	2 C
Hereditör Hemokromatozis	Eritrositaferaz		I	1 B
Hiperlökositoz	Lökositaferaz	Lökostaz	I	1 B
	Lökositaferaz	Profkasi	III	2 C
Hipertrigliseridemik Pankreatit	TPD		III	2 C

Tablo 1. (Devamı)

Monoklonal Gamopati İle Hiperviskosite	TPD	Semptomatik	I	1 B
	TPD	Ritiksumab Profilaksisi İçin	I	1 C
İmmün kompleks RPGN	TPD		III	2 B
İmmün Trombositopeni	TPD	Refrakter	IV	2 C
	IA	Refrakter	III	2 C
İmmünglobulin A Nefropatisi	TPD	Kresentik	III	2 B
İnklüzyon Cisim Myoziti	TPD	Kronik İlerleyici	III	2 C
	Lökositaferez		IV	2 C
İnflamatuar Barsak Hastalığı	Adsorptif sitoferez	Ülseratif Kolon	III/II	1 B/2B
	adsorptif sitoferez	Crohn Hastalığı	III	1 B
	EKF	Crohn Hastalığı	III	2 C
Lambert-Eaton Myastenik Sendromu	TPD		II	2 C
Lipoprotein (A) Hyperlipoproteinemi	LDL Aferez		II	1 B
Karaciğer Transplantasyonu, ABO Uyumsuz	TPD	Canlı Donör, Duyarsızlaştırma	I	1 C
	TPD	Ölü Donör, Duyarsızlaştırma	III	2 C
	TPD	Hümorale Red	III	2 C
Akciğer Allogreft Rejeksiyonu	EKF	Bronşiyolitisi Obliterans Sendromu	II	1 C
	TPD	Antikor aracılı Rejeksiyon	III	2 C
Malariya	Kırmızı Hücre Değişimi	Şiddetli	II	2 B
	TPD	Akut SSS inflamatuvar demiyelinizan hastalığı	II	1 B
Multiple Skleroz	IA	Akut SSS inflamatuvar demiyelinizan hastalığı	III	2 C
	TPE	Kronik İlerleyici	III	2 B
	TPD	Orta-Ağır	I	1 B
Myastenia Gravis	TPD	Timektomi öncesi	I	1 C
	TPD		II	2 B
Myelom Nefropatisi	EKF		III	2 C
Nefrojenik Sistemik Fibrozis	TPD		III	2 C
	TPD	Akut	II	1 B
Nöromyelitis Optika (Devic Sendromu)	TPD	Bakım	III	2 C
	TPD	Mantar Zehirlenmesi	II	2 C
İlaç Dozaşımı, Zehirlenmeleri ve Zehirlenme	TPD	Zehirlenmeler	III	2 C
	TPD	Natalizumab ve İML	III	2 C
	Kırmızı Hücre Değişimi	Takrolimus	III	2 C
	TPD		III	2 C
Paraneoplastik Nörolojik Sendrom	TPD		III	2 C
	IA		III	2 C
Paraproteinemik Demiyelizan Polinöropati	TPD	Ig G/Ig A	I	1 B
	TPD	Ig M	I	1 C
	TPD	Multiple Myeloma	III	2 C
	IA	Ig G/Ig A/Ig M	III	2 C

Tablo 1. (Devamı)

PANDAS; Sydenham Koreası	TPD	PANDAS Alevlenme	I	1 B
	TPD	Sydenham Koreası	I	1 B
Pemfigus Vulgaris	TPD	Şiddetli	III	2 C
	EKF	Şiddetli	III	2 C
	IA	Şiddetli	III	2 C
Periferel Vasküler Hastalık	LDL aferez		III	2 C
Fitanik Asit	TPD		II	2 C
Depolama Hastalığı (Refsum's Hastalığı)	LDL aferez		II	2 C
Polisitemi Vera ve Eritrositozis	Eritrositaferes	Polisitemi Vera	I	1 B
	Eritrositaferes	Sekonder Eritrositozis	III	1 C
POEMS Sendromu	TPD		IV	1 C
Transfüzyon sonrası purpura	TPD		III	2 C
	TPD		IV	2 C
Sedef Hastalığı	adsorptif sitoferez	Yaygın Püstüler	III	2 C
	Lenfositaferez		III	2 C
	EKF		III	2 B
Gebelik de Kırmızı Hücre Alloimmunizasyonu	TPD	İUT Öncesi Uygunluk için	III	2 C
Böbrek Nakli , ABO Uyumlu	TPD	Antikor aracılı Reddetme Pozitif Çapraz Karşılaştırma Nedeniyle Donör Spesifik HLA Antikoru Duyarsızlaştırma	I	1 B
	TPD	Yüksek PRA Ölü Donör, Duyarsızlaştırma	III	2 C
	TPD	Canlı Donör Duyarsızlaştırma	I	1 B
Böbrek Nakli , ABO Uyumsuz	TPD	Hümmoral Red	II	1 B
	TPD	Ölü donörden grup A2/A2B den B ye nakil	IV	1 B
	TPD		IV	1A
Şizofreni	TPD		III	2 C
Skleroderma (Progresif Sistemik Skleroz)	TPD		III	2 C
	EKF		III	2 B
Sepsis ve Multiorgan Hasarı	TPD		III	2 B
Orak Hücre Hastalığı, Akut	Kırmızı Hücre Değişimi	Akut İnme	I	1 C
	Kırmızı Hücre Değişimi	Akut Göğüs Sendromu, Şiddetli	II	1 C
	Kırmızı Hücre Değişimi	Priapizm	III	2 C
	Kırmızı Hücre Değişimi	Çoklu Organ Yetmezliği	III	2 C
	Kırmızı Hücre Değişimi	Dalak Sekestrasyonu; Karaciğer Sekestrasyonu; İntrahepatik Kolestaz	III	2 C

Tablo 1. (Devamı)

Orak Hücre Hastalığı, Akut olmayan	Kırmızı Hücre Değişimi	İnme Profilkasisi/ Demir Yüklenmesini Önleme	II	1 C
	Kırmızı Hücre Değişimi	Vazo Okluzif Ağrılı Kriz	III	2 C
	Kırmızı Hücre Değişimi	Pre-Op Yönetim	III	2A
Stiff-Person Sendromu	TPD		III	2 C
Ani Sensorinöral İşitme Kaybı	LDL Afrez		III	2A
	Reofrez		III	2A
	TPD		III	2 C
Sistemik Lupus Eritematozus	TPD	Şiddetli	II	2 C
	TPD	Nefrit	IV	1 B
Trombositoz	Trombositafrez	Semptomatik	II	2 C
	Trombositafrez	Proflaktik veya Sekonder	III	2 C
Trombotik mikroanjiopati, ilaç ilişkili	TPD	Tiklopidin	I	1 B
	TPD	Klopidogrel	III	2 B
	TPD	Siklosporin/ Takrolimus	III	2 C
	TPD	Gemcitabine	IV	2 C
	TPD	Kinin	IV	2 C
Trombotik mikroanjiopati, HKHN ilişkili	TPD	Refrakter	III	2 C
Trombotik Trombositopenik Purpura	TPD		I	1A
Tiroid Fırtınası	TPD		III	2 C
Toksik Epidermal Nekrozis	TPD	Refrakter	III	2 B
Voltaj Kapılı Potasyum Kanalı Antikoru	TPD		II	1 C
Wilson Hastalığı	TPD	Fulminan	I	1 C

DAH: Diffüz Alveolar Hemoraji; TPD: Terapötik Plazma Değişimi; EKf: Ekstrakorporeal Fotofrez; IA: İmmünoadsorbsiyon; HKHN: Hemapoetik Kök Hücre Nakli; HPH: Hemapoetik Progenitor Hücre; MKP: Membran Kofaktör Protein; İML: İlerleyici Multifokal Lökoensafalomyelit; PANDAS: Pediatric Autoimmun Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections; İUT: İntra Üterin Transfüzyon RPGN: Rapidly Progresif Glomerülonefrit; POEMS: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin Changes. ASFA 2013 Kılavuzundan alınmıştır.

2.3. Aferez Yöntemleri

Aferez işleminde temel aşamalar 1) Kan bileşenlerinin ayrıştırılması ve 2) istenilen bileşen(ler)in işlem bağlantılı otomatik bir sistem kullanılarak uzaklaştırılmasıdır. Farklı teknikler ve aletlerin bu aşamaları gerçekleştirebilme yeteneği toplama etkinliği ve ürünün saflık derecesini belirler.

Ayrıştırma işlemi filtrasyon santrifüj veya bu ikisinin birlikte kullanılması ile gerçekleştirilebilir. Filtrasyon işlemi ile partikül boyutlarındaki farklılıklardan yararlanılarak kan plazmasının hücresel elementlerden ayrıştırılması sağlanır. Santrifüj işlemimde; özgül ağırlıktaki farklılıklar kullanılarak kan bileşenleri ayrıştırılır. Aşağıda tablo.2 de kan bileşenlerinin boyut ve özgül ağırlıkları verilmiştir.

Tablo 2. Kan Bileşenlerinin Boyut ve Dansitesi

	METOT	
	FİLTASYON (μ) ÇAP	SANTRİFUJ DANSİTE
PLAZMA		1.025-1,029
TROMBOSİT	3	1,040
ERİTROSİT	7	1,070
LENFOSİT	10	1,087-1,092
GRANÜLOSİT	13	1,093-1,096

2.3.1. Santrifüj Yöntemi

Santrifügal kuvvetin uygulanmasından sonra dengeye ulaşan bir kan tüpünde olgun eritrositler (en yoğun bileşen) dipte yerleşir ve plazmada (yoğunluğu en az olan) bileşen üstte kalır. Bu ikisi arasında gittikçe azalan yoğunluğa bağlı olarak genç eritrositler granülositler mononükleer hücreler ve trombositler yer alır. Granülositler katmanında nötrofiller bazofiller ve eozinofiller yer alır. Mononükleer hücre katmanında lenfositler monositler periferik kan hücre öncülleri ve lösemili bazı hastalarda blastik hücreler yer alır. Santrifüj yöntemi ile ne yazık ki bu bileşenler her zaman mükemmel bir şekilde ayrıştırılamaz; trombosit, eritrosit ve lökositler birbiri içerisine karışabilir. Santrifüj yönteminde kullanılan aferez cihazları aralıklı akım veya sürekli akım cihazları olarak sınıflandırılır. Aralıklı akım cihazlarında kan santrifüj kabına alındıktan sonra kan alımı durdurulur. Santrifüj işlemi sonrasında ayrıştırılan komponent alınarak geri kalan kısım hastaya geri verilir. Bu işlem belli sayıda sikluslar halinde tekrarlanır. Sürekli akım cihazlarında yapılan işlem bitene kadar ayrıştırma kabının boşaltılmasına gerek olmadığı gibi, bu yöntem işlemin sonuna kadar düşük, yüksek ve aralıklı yoğunluktaki fraksiyonların devamlı bir şekilde ortamdan alınmasına imkan sağlar.

2.3.2. Filtrasyon Yöntemi

Filtrasyon veya membran ayırıştırıcılarının kullanılması partikül boyutlarındaki farklılıklara dayalı olarak kan bileşenlerinin ayrımını sağlar. Günümüzde aferez işleminde kullanılan membran ayırıştırıcılarının çoğu plastik bir silindir içine sıkıştırılmış paralel demetler halinde tekli gözenekli fiber filtrelerin kümesinden oluşmaktadır. Her bir lif duvarında bir çok delik bulunan bir kamışa benzer. Kanın tamamı basınç altında gözenegin bir tarafından geçtiği esnada plazma bu basınç nedeni ile dışarı çıkar ve kan gözenegin diğer tarafından çıkarken daha konsantre bir hücre süspansiyonu elde edilmiş olur. Düzeneklerin çoğunda kan alttaki girişten girer hücreler en üstteki delikten çıkar ve plazma yan taraftaki açıklıktan alınır. Basıncı takip etmek için ilave bir yan delik bulunmaktadır.

2.3.3. Santrifuj-Filtre Kombinasyonu Yöntemi

Filtrasyon ve santrifüj ayırıştırma işlemleri dönen bir filtre içerisinde kombine edilebilir. Kanın tamamı sabit silindirik kabın üst tarafında yer alan girişten girer. Merkezi yerleşimli silindirik filtrenin dönmesi kanın dönmesine olanak sağlar ki bu da hücrelerin ve plazmanın ayrışmasına katkı sağlar; bu durum hücresel bileşenleri filtre yüzeyleri ve gözeneklerden uzağa iterek filtrenin hücrelerce tıkanma olasılığını azaltır. Plazma filtre membranı yolu ile işinsal olarak geçerken konsantre olmuş hücresel elemanlar dışarı pompalanıp vericiye geri verilir. Ayırma tekniklerinin beraber kullanılması tek tek kullanılmasına kıyasla daha düşük basınç gücü ve daha küçük filtre yüzeyi kullanarak ayırıştırma işleminin yapılmasını sağlar (21).

2.4. Terapötik Aferez İşlemlerinde Temel Prensipler

Bir maddenin plazma değişimi yöntemiyle plazmadaki miktarında olacak değişiklik, uzaklaştırılan plazma volümüne, maddenin intravasküler ve ekstravasküler dağılımına ve plazma değişimi sonrasında bu kompartmanlar arasında tekrar dağılım hızına bağlıdır. Maddenin sentez hızı, katabolizma hızı, lenfatik yolla taşınma, endotelden geçebilme özellikleri plazma değişimi başarısını etkiler (22,23). Plazma değişimi yönteminin, dağılım hacmi küçük, intravasküler

volümde lokalize maddeler (fibrinojen gibi) üzerine etkisi daha fazladır. Molekül ağırlığı düşük, difüzyon kapasitesi yüksek ve plazma konsantrasyonları aktif sistemlerle kontrol edilen maddeler (kalsiyum, potasyum gibi) üzerine etkisi ise düşüktür. Plazma değişimi nedeniyle hedef maddenin metabolizmasındaki değişiklikler de tedavinin sonucu üzerine etkilidir (24,25). Plazma değişiminin etkinliğini hesaplamak üzere birçok matematiksel model geliştirilmiş olmakla beraber, bugün rutin uygulamalar için intravasküler plazma volümünün kapalı tek bir kompartman olarak kabul edildiği, “tek kompartman modeli” kullanılmaktadır. Bu modelde, ilgili maddenin yalnızca intravasküler kompartmanda bulunduğu kabul edilmesi ve metabolizmasının gözönüne alınmamasından dolayı gerçekte uyumsuz sonuçların elde edilmesi doğaldır. Molekül ağırlığı yüksek olan ve büyük ölçüde intravasküler yatakta yer alan Ig M’nin konsantrasyonunda aferez sonucunda tahmin edilen düzeyde değişiklikler olurken, küçük inorganik solütlerde intravasküler ve ekstrasvasküler komponentler arasındaki hızlı dengelenme sonucunda beklenenden çok daha az düşme görülür. Fibrinojen düzeyinde tahmin edilenden daha büyük bir düşme, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK) gibi enzimlerde ise beklenenden daha az bir düşme görülebilir (22-26).

Tablo 3. Plazma Hacim Değişimi İle Kan Bileşenlerindeki Değişiklik

Bileşen	Bazalden Düşme Yüzdesi	Plazma Kan Değişiminden 48 Saat Sonra İyileşme Yüzdesi
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Fibrinojen	63	65
İmmunglobulinler	63	45
Paraproteinler	30-60	Değişken
Karaciğer enzimleri	55-60	100
Bilirübin	45	100
C3	63	60-100
Trombositler	25-30	75-100

Klinik uygulamada terapötik plazma değişiminin (TPD) nin terapötik yararı otoantikörlerin ortamdaki uzaklaştırılmasından kaynaklanıyor gözükmemektedir (27-29). Bu durum doğru kabul edilirse aynı durum monoklonal immünglobülinler paraproteinler poliklonal otoantikörler veya immükomplekslerdeki otoantikörler

içinde geçerli olabilir. M. Gravis etkin tedavi yanıtı için gerekli olduğu kabul edilen ıg G düzeyinde % 85 oranında bir azalma sağlanması için intravasküler kompartmanda % 45 oranında bulunan ıg G'nin 1.25 plazma hacmi değişimi ile %32 temizlenmesi mümkün olduğundan gün aşırı 5 kez 1.25 plazma değişimi gereklidir. (29). Guillain Barre Sendromunda 7-14 gün süre ile 200-250ml/kg plazma uzaklaştırılması ile tedavi sağlanabilirken antikor üretimi için altta yatan stimulus hafiflemiş ise tek sefer yapılacak plazmaferzde etkili olabilir (30). Kendi kendisini sınırlamayan hastalıklar yeniden antikor sentezleme hızına ve ilk TPD den sonra immunglobulin sentezini azaltmak veya semptomları kontrol altına almak için verilen ilaçların durumuna bağlı olarak ilave TPD uygulamalarına ihtiyaç duyabilirler (31-33). Antikor bağımlı olmayan hastalıklar (örneğin refsum hastalığı) biriken maddenin başlangıç plazma konsantrasyonunu düşürecek ve sonra bu maddenin plazmada tekrar belirmesine cevap verecek bir şema ile tedavi edilebilirler (34). Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) TPD de değişim sıvısı olarak taze donmuş plazmanın tercih edildiği hastalıklardan birisidir. Terapötik plazma değişimi bu hastalıktaki iyileştirici etkisi plazma replasmanındaki eksik olan von Willebrand faktör parçalayıcı proteaz (ADAMTS13) infüzyonu ve hastanın kendi endojen ADAMTS13 inhibitör immunglobulininin hasta plazmasından uzaklaştırılmasıdır. Her ne kadar TTP'de standart bir yaklaşım olmasada klinik aciliyeti nedeni ile TPD uygulanmasının ardından trombosit sayısını normale döndürmek ve hemolizi azaltmaktan ibaret olan ampirik yaklaşım giderek standart hale gelmektedir. Tedavinin sonlanım noktası belirlenmemiş olup erken sonlandırılması olası relapslarla ilişkili olabilir (35-39). Malign paraproteinemili hastalardaki hiperviskosite sendromunun tedavisi için olayadan sorumlu immunglobulinlerin plazmadan uzaklaştırılması gerekir. Hastalarda hiperviskoziteye neden olan paraproteinlerin klinik davranışı oldukça değişken olup tedavi kişiselleştirilmelidir. Başlangıç tedavisi paraproteinlerin %80 ini ortamdan uzaklaştırabilmelidir; ardından semptomlara paraprotein konsantrasyonuna ve serum viskozitesine göre birkaç hafta veya ayda bir veya daha az yoğun TPD seansları ile tedavi edilebilirler (40-41).

Tablo 4. Terapötik Plazma Değişiminin Hedefleri ve Amaçları

Aferez Nedeni	Tedavi Hacmi(ml/Kg)	Tedavi Aralığı (Saat)	Tedavi Sonlanım Noktası
otoantikorlar	40-60	24-48	4-6 tedavi
İmmün kompleksler	40-60	24-48	Cevap elde etmek için
Paraproteinler	40-60	24	Cevap elde etmek için
Kriyoproteinler	40-60	24-48	Cevap elde etmek için
Toksinler	40-60	24-48	Cevap elde etmek için
TTP-HÜS	40	24	Remisyona sokmak için tedavi
İmmunolojik rebound	40-60	24-48	İki-üç tedavi sonrası immünsüpresif ilaç

2.5. Terapötik Aferez Hastası Yönetimi

Bir terapötik aferez merkezi ideal olarak bir klinik danışmanlık servisi olarak hizmet vermelidir. Aferez merkezi ekibi genellikle tıbbi yönetici görevinde bir doktor, potansiyel olarak ek doktorlar, aferez yapmak için eğitilmiş birkaç hemşire ve/veya diğer personel ve bazen destek hizmetleri için ek personelden oluşmaktadır. Doktorlar tıbbi gözetim sunduklarından TA hakkında resmi bir eğitim almış veya bu konuda yeterli düzeyde deneyim kazanmış olmalıdır (42,43). Terapötik aferez için bir hastanın belirlenmesi çeşitli yan dallardan gelebilecek konsültasyonların değerlendirilmesi ile oluşur. En sık konsültasyon isteyen birimler hematoloji, onkoloji, nöroloji, nefroloji, nakil cerrahisi ve romatolojidir. Konsültasyon istenen aferez doktoru öncelikle hastanın tanısının TA için uygun olup olmadığını değerlendirmelidir; sonrasında TA için risk/faydanın belirlenmesi ve hastanın uygulanacak işleme toleransı dikkate alınmalıdır. Damar yolunun uygunluğu ve allerjiler uzun süreli tedavilerde göz ardı edilmemelidir. Terapötik aferez işlemi kararı verildikten sonra işlemin özellikleri ve süresi belirlenmeli, uygulanabilecekse uygun replasman sıvıları seçilmelidir.

2.5.1. Tıbbi Değerlendirme

Hastanın genel değerlendirilmesinde vital bulgular boy kilo ve mevcut damar yolu değerlendirilmelidir. Hematolojik açıdan hastanın işlem için hemoglobin

hematokrit, trombosit sayısı, koagülasyon durumu, antikoagülan kullanımı, tromboz ve hiperkoagülabilité durumu değerlendirilmelidir. Kardiyopulmoner açıdan değerlendirme kan basıncı normal ise ejeksiyon fraksiyonu ile değerlendirilmelidir. Hastalar aritmiler koroner arter hastalığı öyküsü hemodinamik stabilite sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt açısından da değerlendirilmelidir. Renal ve metabolik açıdan volüm durumu sıvı dengesi elektrolit anormallikleri (Ca, K, Mg) renal ve hepatik işlev bozuklukları değerlendirilmelidir. Nörolojik açıdan bilgilendirilmiş onam sürecine katılım ve işlem sırasında belirtileri haber verme yetisi dahil mental durumu, nöbet ve serebrovasküler olay öyküsü, periferik girişimi etkileyebilecek otonom işlev bozukluğu ve nöropati açısından değerlendirilmelidir. Mevcut diğer tedavileri açısından hastanın allerjileri proteine bağlanan ilaç kullanımı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kan basıncına yönelik diğer tedaviler nöbet önleyici ilaçlar immunglobulin preparatları antikoagülan tedavi vazopressörler ve ilaç dozu zamanlaması göz önüne alınmalıdır (21).

2.5.2. Ekstrakorporal Hacmin Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Terapötik aferez planlanması sırasında hastanın kan hacmiyle bağlantılı toplam kan hacmi (TKH), plazma hacmi (PH), ve kırmızı hücre hacmi (KHH)'ni içeren bazı parametreler hesaplanmalıdır. Bu değerler değişimin boyutu ve bu yüzden gerekecek replasman sıvısının miktarı gibi TA talimatlarındaki ayrıntıları belirlemek için kullanılmaktadır. Terapötik plazma değişiminde işlemin boyutu genellikle hastanın PH 'e dayanarak tasarlanmaktadır. Değişim miktarı tipik olarak 1-1.5 PH arasındadır. Periferik kandan öncü hücre toplanmasında işlemin boyutu genellikle işlenmiş TKH' lerin sayısına göre tasarlanmaktadır; bu da her işlem için 2-6 plazma hacmi arasındadır. Ciddi malarya ve babesiyozisin tedavisinde kırmızı hücre değişimi için değişim hacmi hastanın KHH' nin 1 - 2.5 katı olabilir. Total kan hacmini tahmin etmek için çeşitli yöntemler vardır. En sık kullanılan iki yaklaşım tablo 5 de görülmektedir. En basit förmül Gilcher' in "Beşler Kuralı"olarak bilinir ve vücut ağırlığından türetilir (44). Ortalama vücut ölçülerine sahip erişkinlerde kullanımı kolay ve oldukça doğru sonuçlar vermesine karşın obez hastalarda TKH' ni olduğundan fazla verebilir. Erişkinlerde kullanılabilen daha doğru bir yaklaşım hem

boy hem kilodan türetilen Nadler formülüdür (45). Bu yöntem TKH' ni ölçen bazı aferez araçlarının yazılımında kullanılmaktadır. Kırmızı Hücre Hacmi: TKH*hematokrit Plazma Hacmi: TKH*(1-hematokrit) olarak hesaplanmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu %24 hematokriti her hangi bir yan etki olmaksızın tolere etmektedir.

Tablo 5. Toplam Kan Hacminin Hesaplamasının İki Yöntemi

Kan hacmi (vücut ağırlığının ml/kg'ı)					
Glicher'in	Hasta	Şişman	Zayıf	Normal	Kaslı
Beşer	Erkek	60	65	70	75
Kuralı	Kadın	55	60	65	70

Nadler'in Formülü	Hasta	Toplam Kan Hacmi(L)
	Erkek	$(0,006012 * H) / (14,6 * W) + 604$
	Kadın	$(0,005835 * H) / (15 * W) + 183$

H:inç olarak boy, W: pound olarak ağırlık

2.5.3. Replasman Mayileri

Farklı tipdeki TA ve klinik endikasyonlar için farklı replasman sıvıları önerilmektedir. TPD nin pek çok endikasyonunda insan serum albümini temel replasman sıvısı olarak kullanılır (46,47). Albuminin standart %5 lik formülasyonu hastalar için rölatif olarak hipertonic olabilir ve hafiften orta dereceye kadar dilüsyonel anemiye neden olabilir (48). Pek çok merkezde standart uygulamada replasman sıvısının en az %60'ını %5 lik albümin solüsyonu oluşturur. Taze Donmuş Plazma (TDP) genellikle TTP ve ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılır (49). TDP ile TPD' ne dirençli olan bazı hastalar kriyosupernatan fraksiyonunun uzaklaştırıldığı plazmaya cevap verebilirler (50,51). Taze donmuş plazma albümin içeren dönüş sıvısına TPD'nin geçici dilüsyonel koagulopatisini engellemek için eklenebilir. Taze donmuş plazmanın albümine göre dilüsyonel anemi oluşturma ihtimali daha düşük olsa da allerjik reaksiyonlar ve transfüzyonla bulaşan hastalıklar açısından daha risklidir (52). Plazma protein fraksiyonu, nadiren replasman sıvısı olarak kullanılmakta olup insan plazmasından elde edilir. Albüminden daha sık allerjik

reaksiyon oluşturur (48). Hidroksi etil nişasta (%3veya %6 lık solüsyon) bazen ilave replaman sıvısı olarak kullanılabilir. Albumine göre daha az volüm genişlemesi yapmasına rağmen hidroksi etil nişasta daha fazla ürtikelyal ve prüritik reaksiyonlarla ilişkilidir (52). Terapötik plazma değişimi için düşük moleküler ağırlıklı hidroksietil şekerler pantaşekerler albümine güvenli bir alternatiftirler. Pentaşekerler albümine göre daha az hipokalsemik toksiteye sahiptirler (53,54).

2.5.4. Damar Yolu

Terapötik aferez için uygun kan akım hızını destekleyebilecek bir damar yolu gereklidir. Bir erişkinde işlemlerin çoğunun 3 saaatden kısa sürede yapılmasını sağlayan en uygun geri alma hızı genellikle 60-150ml/dakika arasındadır. Akım hızını etkileyen en önemli faktörler kullanılan iğne veya kateterin boyu ve çapıdır. Kullanılabilir maksimum akım hızı, kanın viskozitesi ve hastanın sitrata toleransı gibi fizyolojik faktörlerden de etkilenebilir. Terapötik aferez için genellikle periferik venler uygundur; ama bazen çift lümenli bir santral venöz kateterin yerleştirilmesi gerekebilir (21).

Periferik yol: Santral venöz kateterin komplikasyonlarının engellenmesi için mümkün olduğunca periferik yol kullanılmalıdır; çünkü santral venöz kateterin komplikasyonlarının engellemesi için olunur. Periferik yolda çekim için en az 17 gauge veya daha büyük bir iğne gereklidir. Geri alım için en sık antekubital venler seçilir; çünkü bu venler geniş ve yüzeysel olup majör sinir hatlarına yakın değildirler. Dönüş hattı tipik olarak 80ml/dakika akım hızını sağlayan 18 gauge veya daha geniş bir kateterdir (55,56). Periferik yolun elde edilmesinde farklı başarı oranları bildirilmiştir. Bir çalışmada multipl sklerozu olan bireylerin yalnızca % 4.4' ünde antekubital girişim yolunun TPD için yetersiz olduğu bulunmuştur (57). Diğer çalışmalarda TA uygulanan nöroloji hastalarının % 30-50' sinde periferik yolun başarılı olduğu bildirilmiştir (58,59). Üst ekstremitede kan akım hızını artırmak için yeterli kas kontraksiyonunu sağlayamayacak düzeyde vasküler veya kas tonusu zayıf olan ve koopere olmayan veya zihinsel durumu bozulmuş olan, güçsüz veya bitkin olan hastalar periferik girişim için uygun aday değildirler (60).

Santral venöz yol: Santral venöz yolun ciddi riskleri vardır ve iyi bir gerekçesi olmadan uygulanmamalıdır. Eğer periferik yol sağlanamaz ise santral venöz yol kullanım kararını vermek kolaydır. Çok uzun TA aferez işlemleri beraberinde bir çok işlem planlanmış uzun süreli bir TA, diğer nedenlere bağlı olarak gereken bir venöz yol santral yolu destekleyen faktörlerdir. Bir santral venöz kateter uygun kan akım hızlarını desteklemelidir. Hemodiyalizi destekleyen kateterler TA için de uygundur. Ancak standart çift veya üç lümenli kateterler periferik olarak yerleştirilmiş santral venöz kateterler veya portlar gibi kateterler yeterli dış akım hızını sağlayamaz. Bir santral venöz kateter internal jüğüler subklavyen veya femoral vene yerleştirilebilir. Femoral kateterlerde pnömotoraks veya hemotoraks riski bulunmaz. Jüğüler veya subklavyen kateter uygulamalarına göre daha az uzmanlık gerektirir. Yatak başında acil TA uygulamaları için tercih edilebilir. Femoral kateterlerin sakıncaları ise hastaya uygun pozisyon verilmesi ve mobilite sorunları ile enfeksiyon tromboz ve katlanma risklerinin daha yüksek olmasıdır (61). Santral venöz kateterlerde düzenli pansuman değişimi ve giriş alanının kızarıklık ödem ve drenaj yönünden değerlendirilmesi gereklidir. Enfeksiyon kanıtı varsa hasta da kateter enfeksiyonuna bağlı sepsis gelişmeden kateter çıkarılmalıdır. Trombozu önlemek için her kullanımdan sonra izotonik NaCl ile yıkanmalı ve heparin ile doldurulmalıdır. Santral venöz kateterler ile ilgili ciddi komplikasyonlar vardır. Bunlar pnömotoraks, hemotoraks, arter yaralanması, hava embolisi, enfeksiyon, sepsis, yaşamı tehdit eden kanama, kardiyak aritmiler, tromboz ve santral venin stenozu sayılabilir. Çalışmalarda TA' in en sık ve ciddi komplikasyonlarının santral venöz kateter kullanımına ait olduğu öne sürülmüştür (58).

2.5.5. Terapötik Aferezde Antikoagülan Kullanımı

Aferez işlemlerinde gereksinim duyulan antikoagülasyon, dolaşıma geçen hücresel elemanların ve plazma bileşenlerinin (örnek trombositler ve pıhtılaşma faktörleri) aktivasyonunu en aza indirmek suretiyle vücuda dışarıdan verilen kanın akışkan durumunu yitirmemesini sağlar. Aferezde ilk seçilecek antikoagülan sitrattır; sitrat pozitif değerlikli iyonlarda şelat oluşturarak, pıhtılaşma faktörlerinin kalsiyuma bağımlı reaksiyonlarını etkin bir biçimde bloke eder (62,63). Sitrik asid insanlardaki

tüm hücrelerde bulunan bir bileşendir. İyonize olabilen iki karboksil grubuna sahiptir; bunlardan ikisi iki değerlikli katyonlara (kalsiyum ve magnezyum gibi) bağlanabilir. Buna karşılık iyonize olmuş son karboksil grubu fizyolojik koşullarda yüksek çözünürlüğünü korur (64). Sitrik asit pozitif yüklü bir iyonla bağlandığında sitrat halini alır. Aferezde sitrat içeren çeşitli antikoagülanlar kullanılabilir; asit sitrat dextroz solüsyonu A (ACD-A), ACD-B ve %2 lik sodyum sitrat bunlar arasındadır (62-64). Aferez sırasında ortaya çıkan aşırı sitrat yüklenmesine bağlı toksitenin tedavisi olguların çoğunda basittir. Parastezilerin rahatsızlık vermesi durumunda kan akım hızının yada gercin içindeki tam kana antikoagülan ekleme hızının düşürülmesi gerekir. Karıncalanma şiddeti artarsa ya da bulantı eşlik ederse işleme ara verilip semptomlar hafifleyince daha düşük bir sitrat akımı ile işleme yeniden devam edilmelidir. Dayanılmaz parestezilerin karpopedal spazmların tetaninin veya EKG değişikliklerinin gelişmesi durumunda parenteral kalsiyum desteği yapılması düşünülmelidir (63,64). Aferezden önce veya aferez esnasında ağızdan kalsiyum vermek hafif reaksiyonların önlenmesinde yararlı olabilir (65). Bazı merkezlerde TPD sırasında infüzyonla verilen % 5 albumine kalsiyum glukonat eklenmektedir. Bazı raporlarda buna ek olarak magnezyum ve potasyumunda eklendiği bildirilmektedir (66). 1976 yılına kadar erken tarihlerde ek kalsiyum uygulamasının yararlı olabileceği ileri sürülmekte idi (67).

Aferez işlemlerinde heparinde antikoagülan olarak 0.5 - 2.0 IU/mL konsantrasyonu kullanılabilir. Heparin aferez ile kullanılabilirse ayrıştırma yöntemi gerekmedikçe kullanımı tipik değildir. Heparinin antikoagülan özellikleri normal plazma tarafından nötralize edilir. Böylece, kanın heparin içine toplanması durumunda transfüzyonun kısa bir süre içerisinde yapılması gerekir. Bu nedenle aferez ile elde edilen kan elemanlarının antikoagülasyonu için kötü bir seçimdir. Geçmişte terapötik aferezde bir süre heparin kullanılmış fakat sistemik antikoagülasyon etkisi ve yakın zamanda tespit edilen heparin ile indüklenen trombositopeni gibi yan etkileri dolayısıyla gözden düşmüştür. Aferez işlemi sırasında sitrat içeren antikoagülan torbaya heparin eklenmesi, işlem için gereken

sitrat oranının büyük ölçüde azaltılmasına imkan tanıyarak sitrat ile ciddi reaksiyon yaşayan ve büyük hacimli uygulamalar için ilave seçenek sağlar (68,69).

2.6. İşlem Sırasında Teknik Zorluklar, Bakım ve Monitörizasyon

Tek kullanımlık kitlerin üretimindeki hatalar, aferez aygıtındaki arızalar, kateterden uygun kan akımının sürdürülmesindeki güçlükler ve sistemde hava bulunması TA sırasında karşılaşılan teknik sorunlardır. Aygıtın doğru çalıştığından emin olmak için düzenli olarak bakımı ve kalite kontrol işlemleri yapılmalıdır. Aygıtların çoğu havayı tespit edip alarmı çalıştıran ve pompayı durduran düzeneklere sahiptirler, akım hattında hava algılandığında bu sistemler devreye girer hava atık torbasına atılır hava dolaşım hattından uzaklaştırıldıktan sonra işleme devam edilir. TA sırasında en sık karşılaşılan teknik sorunlardan biri de uygunsuz kan alım hattı akımıdır. Bu durum kateterin katlanması yanlış pozisyonu veya trombozundan kaynaklanabilir. Eğer lümen pıhtılaşmış gibi görünüyorsa kateter lümenin gerçek hacmi kadar kateterin doğru yerleştirildiğinden emin isek alteplaz veya t-PA(doku plazminojen aktivatörü) gibi fibrinolitik bir ajanın uygulanması düşünülebilir. Her TA işlemi öncesinde hastaların işlemler arasındaki durumu ve vital bulguları gözden geçirilmeli laboratuvar verileri ve tedavilerindeki herhangi bir değişikliği içeren kısa bir tıbbi değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın ek tedavileri veya mayi replasmanı gerekli ise primer takip eden klinik ile görüşülüp ek damar yolu ile tedavisi devam ettirilebilir. Her TA öncesi değerlendirmede elde edilen bilgiye göre TA ertelenebilir ve işlem öncesi düzeltmeler yapılabilir. Örnek olarak hemoglobini düşen bir hastaya eritrosit süspansiyonu verilip sonrasında TA işlemine devam edilebilir. Bir aferez aygıtının kullanıma hazırlanmasında birkaç basamak gereklidir. Bütün koruyucu bakım ve düzenli kalite kontrolleri güncel olmalıdır. Tek kullanımlık kit düzgün bir şekilde monte edilerek kullanıma hazır hale getirilip hastaya özel bilgiler girilmelidir. İçerdiği yazılım gereken hesaplamaların çoğunu yapar ve aygıtı işlem boyunca izler. Aygıtların çoğu teknisyen tarafından girilen talimatlara göre sıvı dengesini de düzenler. Modern aferez aygıtları ileri derecede otomatize olmasına karşın tüplerde katlanma ve kaçakların görsel kontrolü ile solüsyonların doğru renkte olması ve pompaların doğru çalıştığına tespiti, çıkarılan

materyalle birlikte aygıtın içindeki solüsyon ve kan akımının görsel olarak izlenmesi için eğitilmiş ve dikkatli bir teknisyen gereklidir. Ayrıca teknisyen olası yan etkiler ve komplikasyonlar açısından da hastayı takip etmeli, düzenli aralıklarla 15-30 dakikada bir hastanın vital bulguları değerlendirilmelidir.

2.7 Terapötik Aferezin Komplikasyonları ve Önerilen Yönetim

2.7.1 İşlem İlişkili Komplikasyonlar

2.7.1.1 Hiperventilasyonla Birlikte Anksiyete

Hiperventilasyon, taşikardi, hipertansiyon, el ve/veya ayak parmaklarının karıncalanması, aşırı terleme gibi belirtilere sebep olur. Hastayı kağıt bir torbaya solutma destekleyici güven hissi sunma, hipotansif hastalar için ise trendelenburg pozisyonuna getirme bolus salın verme işlemleri yapıldıktan sonra bir sonraki aferez işlemi öncesi anksiyolitik kullanımı önerilebilir.

2.7.1.2 Vazovagal Reaksiyon

Bradikardi hipotansiyon aşırı terleme solukluk ve bulantı şikayetleri oluşturur. Hasta trendelenburg pozisyonuna getirilip bolus salın verilir. Alnına soğuk nemlendirilmiş havlular koyup amonyak özleri ile koku uyarısı verilebilir.

2.7.1.3 Hipokalsemi; Parasteziler

Başlangıçta ağız çevresinde lokalize olsada zamanla vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Çenede vibrasyon, bulantı, kusma ve ishal; göğüste sıkışma, hipotansiyon, EKG de QT aralığında uzama, tetani bulgularına sebep olabilir. İşlemi durdurup tam kan akım hızını azaltarak veya WB: ACD oranını artırarak sitrat infüzyonu yavaşlatılır, oral veya iv kalsiyum uygulanabilir kesintisiz replaman işlemleri için kolloid veya kristalloid replasman sıvısına kalsiyum eklenebilir. Plazmaya kalsiyum eklenmesi pıhtılaşmaya neden olacağından dolayı kaçınılmalıdır.

2.7.1.4 Hipovolemi veya Antihipertansif Tedavi

Hipovolemi veya hali hazırda uygulanan antihipertansif tedavi hipotansiyon, aşırı terleme ve taşikardi semptomlarına yol açabilir. Bu durumda hasta trendelenburg pozisyonuna getirilmeli ve % 0.9 NaCl bolus olarak verilebilir. Hastanın durumu uygunsa sonraki işlemler için kolloid replasmanı artırılabilir ve kristalloid replasmanını azaltılabilir. Eğer mümkünse antihipertansif dozu aferez işlemi sonrasında uygulanmalıdır.

2.7.1.5 ACE İnhibitörü Kullanımı

Ateş basması ve hipotansiyona neden olabilir. Aferez işlemi son ACE inhibitör dozundan 24-48 saat sonrasına kadar ertelenmelidir.

2.7.1.6 Etilen Okside Karşı Reaksiyon

Etilen oksit göz yanması periorbital ödem ve diğer alerjik semptomlara neden olabilir. Bu durumda işlem durdurulup eğer uygunsa sonraki işlem için çift prime yapılabilir (21).

2.7.2 Replasman Mayisi İle İlişkili Komplikasyonlar

2.7.2.1 Allerjik Komplikasyonlar

Başta TDP ile ilişkili olmak üzere replasman sıvısına bağlı kaşıntı, ürtiker, yüzde ödem, ses değişikliği, yutma güçlüğü, nefes darlığı hipotansiyon bulguları görülebilir. Eğer böyle bir durum gelişirse İntravenöz difenhidramin İntravenöz metilprednizolon ve/veya subkutan epinefrin verilebilir.

2.7.2.2 Transfüzyon Reaksiyonu

Hemolitik olmayan febril, alerjik, akut hemolitik, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı vb reaksiyonlar oluşabilir. Tranfüzyonun reaksiyonun tipine göre belirti ve bulgular çeşitlidir; ateş, kaşıntı, ürtiker, ve wheezing oluşabilir. Kan ürünü transfüzyonunu durdurulup ve transfüzyon reaksiyon protokolü uygulanmalıdır (21).

2.7.3 Damar Yolu ile İlişkili Komplikasyonlar

2.7.3.1 Sepsis

Hipotansiyon ve pozitif kan kültürlerine neden olur. Uygun antibiyoterapi ile hasta tedavi edilerek; yeni kateter yerleştirilene kadar aferez ertelenir ve eğer uygunsa periferik yol kullanılır.

2.7.3.2 Tromboz

Kateter yıkanamıyorsa veya cihazın yüksek basınç alarmları gerekenden az akım olduğuna işaret ediyorsa kateter trombozundan kuşulanılır. Kateterin yerleşiminin doğru olduğunu belirlemek için radyografi; sonrasında trombolitik ajan uygulanabilir (21).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2011 – Ocak 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Hastanesi Aferez Merkezi'nde yapılan terapötik aferez uygulamalarının, 2013 ASFA Kılavuzu ışığında sınıflandırılması, güvenilirlik ve etkinliğinin laboratuvar ve klinik olarak değerlendirilmesi, ortaya çıkan komplikasyonlar ve terapötik aferez uygulamalarının iyileştirilebilmesine yönelik önerilerde bulunulması amacıyla yapılmıştır.

3.1 Atatürk Üniversitesi Hastanesi Aferez Merkezi

Atatürk Üniversitesi Hastanesi Aferez Merkezi aynı anda 12 hastaya terapötik aferez uygulaması yapabilme kapasitesine sahiptir. Saat 08:30 – 17:30 arasında iki aferez sertifikalı sağlık personeli, aferez merkezi sorumlu teknikeri ve aferez merkezi sorumlu öğretim görevlisi gözetiminde hizmet verilmektedir. Ünitenin altı adet aferez koltuğu ve müşahade için bir adet yatak kapasitesi mevcut. Aferez cihazlarından iki tanesi double filtrasyon ve ileri aferez teknikleri için uygun olmak üzere toplam oniki adet aferez makinası mevcuttur. Aferez uygulanmasına karar verilen hastalardan hastanede yatmakta olanların ilgili bölümde, ayaktan takip edilen hastaların ise terapötik aferez uygulamalardan sorumlu doktor tarafından öykü ve fizik incelemesi tamamlanmakta, ardından işlem planı terapötik aferez merkezi sorumlu öğretim üyesi ile çizilmektedir. Mesai saatleri dışında terapötik aferez uygulaması gereksinimi olan hastalar, nöbetçi İç Hastalıkları araştırma görevlilerince değerlendirilmekte ve yine ilgili öğretim üyesine danışılarak tedavileri planlanmaktadır. Aferez uygulaması aferez nöbetçi sağlık personeli gözetiminde, Aferez Ünitesi'nde veya hastanın izlenmekte olduğu ünite de gerçekleştirilmektedir. Aferez Ünitesi'nde mesai saatleri dışında yapılan terapötik aferez işlemleri sırasında hasta, monitorize edilmekte ve nöbetçi araştırma görevlisinin gözetiminde bulunmaktadır. Hastanın öykü ve fizik inceleme bulguları hastane dosyasına, yapılan işlemle ilgili plan ve bu dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar aferez merkezi Terapötik Aferez Uygulamaları Formu'na Aferez Ünitesi personeli tarafından kaydedilmektedir.

3.2 Verilerin Toplanması

Aferez merkezinde Ocak 2011 – Ocak 2015 tarihleri arasında terapötik aferez uygulaması yapılan hastaların ad, soyad ve hastane dosya numaralarına ünite kayıtlarından ulaşıldı. Bu dönemde toplam 151 hastaya terapötik aferez işlemi uygulaması yapıldığı belirlendi. Uygulamaları değerlendirmek üzere bir bilgisayar dosyası oluşturuldu. Terapötik aferez uygulamaları formlarından hastaya yapılan terapötik aferez prosedürü, işlenen plazma miktarı, varsa yapılan replasman mayisi, uygulama sayısı, kullanılan damar yolu öğrenildi. Hastanemiz bilgi sisteminden hasta dosya numaraları üzerinden hastaların laboratuvar bilgilerine ulaşıldı. Hasta epikrizleri üzerinden hastaların tanıları, terapötik aferez uygulanma endikasyonları, uygulamalar öncesi ve sonrası semptom ve fizik muayene bulguları ve hastalıklarının seyri konularında bilgilere ulaşıldı. Yapılan terapötik aferez uygulamaları, terapötik plazma değişimi, trombositaferez, immünadsorbsiyon, double filtrasyon, lipid aferez ve periferik kök hücre toplanması (otolog ve allogenik) değişimi şeklinde gruplandırıldı. Terapötik aferez planının yanısıra işlemin etkinliğinin göstergesi olabilecek bir takım parametreler (hemogram biyokimya koagülasyon testleri vb) belirlenip işlem öncesi ve sonrası değişimleri belirlendi. Karaciğer yetmezlikli hastalarda ek olarak işlem öncesi ve sonrası total ve direkt bilirubin değerleri incelendi. Nörolojik hastalar için iyileşme ölçütleri olarak mekanik ventilasyon ihtiyacının kalkarak ekstübe edilebilmeleri, solunum yetmezliğinin düzelmesi, yutma fonksiyonunun normale dönmesi, motor kayıpta düzelme ile birlikte, hareket kabiliyetlerinin tekrar kazanılması gibi klinik yanıtlar baz alındı. Bu hastalarda laboratuvar bulguları değerlendirilmedi. Lipid aferezi yapılan hastalarda ise sadece aferez öncesi ve sonrası total kolesterol, düşük dansiteli kolesterol (LDL), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), ve trigliserid sonuçları değerlendirildi. Periferik kök hücre toplanması işlemlerinin etkinliğinin belirlenmesinde ise toplanan kök hücre miktarı değerlendirildi.

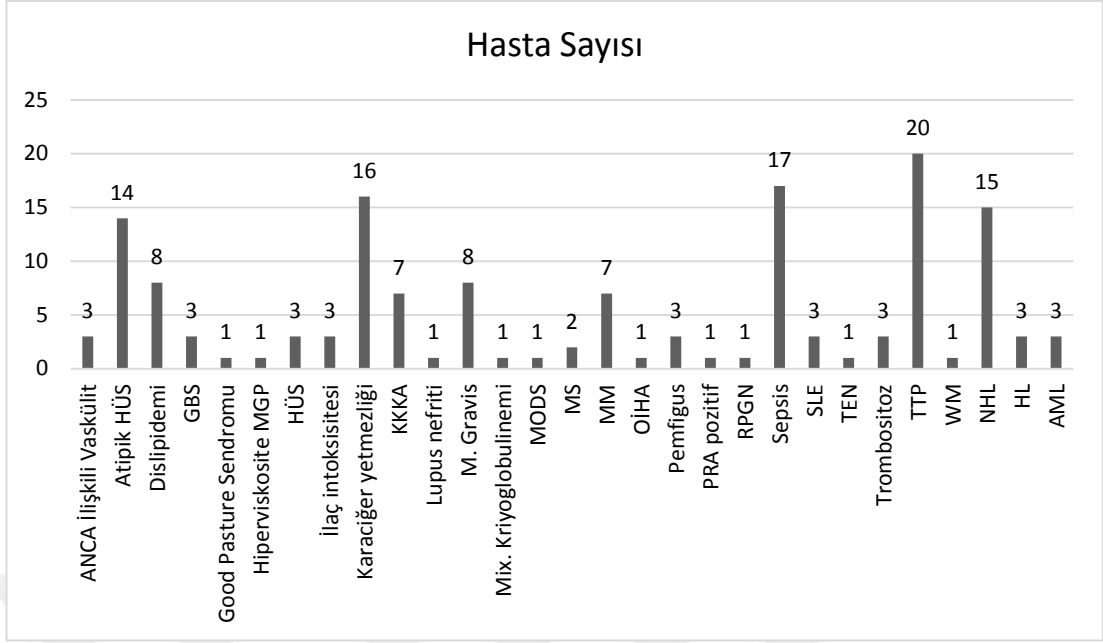
3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS bilgisayar programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca, ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Her bir hastalık tipinde işlem öncesi ve sonrası niceliksel biyokimyasal parametrelerin (AST, ALT vb.) analizinde Wilcoxon Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Geriyeye dönük olarak yapılan inceleme sonrasında aşğıdaki bulgulara ulaşıldı: Atatürk Üniversitesi Hastanesi Aferez Merkezi'nde Ocak 2011 – Ocak 2015 tarihleri arasında yaş ortalaması 44.69 ± 16.274 (min:9, maks:81) olan, 73 kadın (%48.3), 78 erkek (%51.7) toplam 151 hastaya 29 farklı tanı ile terapötik aferez uygulaması yapılmıştır. Terapötik plazma değişimi 1045 seans, terapötik trombositaferez 5 seans, immünadsorbsiyon 129 seans, double filtrasyon 12 seans, lipid aferez 24 seans, periferik kök hücre toplama işlemi 43 seans olmak üzere toplam 1258 seans işlem yapılmıştır. Yapılan işlemlerde 2013 ASFA Kılavuzuna göre işlemlerin % 23.2' si n:35 kategori 1 endikasyon iken %68.8' i n:104 kategori 2 ve kategori 3 endikasyon grubundaydı. Tüm işlemlerin kanıt decesi incelendiğinde %30.4'ünde grade 1 düzeyinde kanıt mevcut iken %64.3' ünde grade 2 düzeyinde kanıt sözkonusu idi. Hastalarımızdan sadece 1 tanesinde böbrek nakli öncesi panel reaktif antijen + olması üzerine 6 seans immünadsorbsiyon işlemi sonrası başarılı bir şekilde böbrek nakli yapılmıştır. Bir Good Pasture Sendromu tanılı akciğer tutulumu olan hastaya 8 seans TPD sonrası klinik ve görüntüleme olarak tedaviye cevap alınmıştır. Lupus nefriti ve SLE reaktivasyonu tanıları ile dahiliye yoğun bakım servisinde takip edilen hastaya 4 kez TPD işlemi yapılmış fakat laboratuvar ve klinik yanıt alınamayan hasta exitus olmuştur. ASFA Kılavuzunda kategorilendirilmemiş ve kanıt düzeyi bulunmayan yedi Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanılı hastadan dördüne immünadsorbsiyon ikisine double filtrasyon birine terapötik plazma değişimi işlemi yapılmıştır. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanısı ile terapötik aferez işlemi yapılan hastaların laboratuvar değerlerinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Bu zaman aralığında 21 otolog kök hücre ve 2 allojenik kök hücre nakli için periferik kök hücre toplama işlemi yapılmıştır.



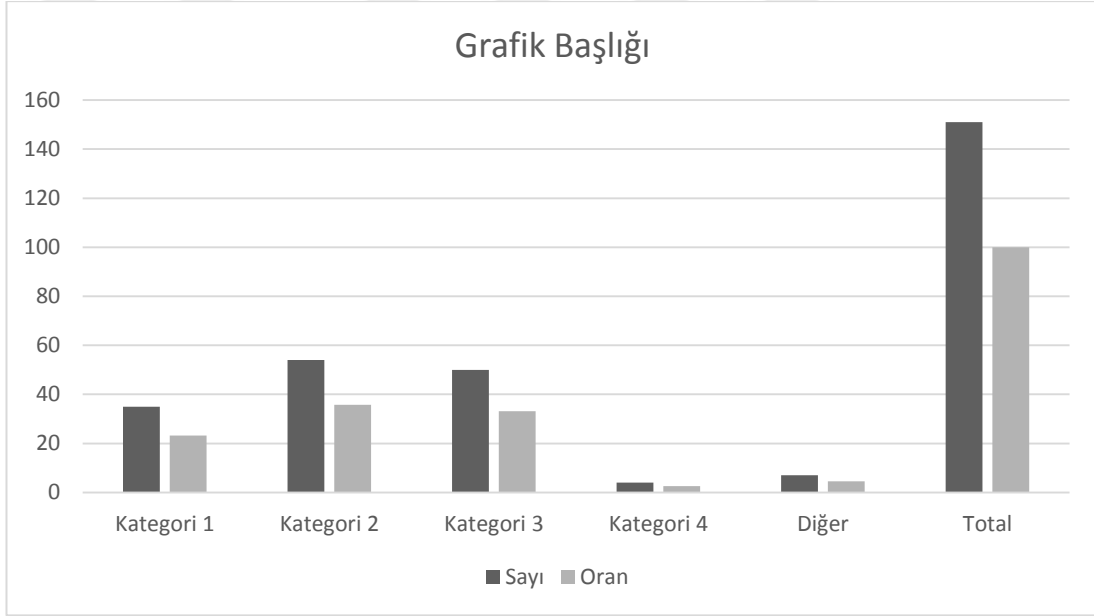
Şekil 1. Terapötik aferez yapılan Hastalıkların dağılım yüzdesi

Tablo 6. Yapılan terapötik aferez işlemleri

YAPILAN İŞLEMLER	Sayı	Oran
TPD	85	56,3
Double Filtrasyon	3	2,0
Lipit Aferez	8	5,3
İmmünadsorbsiyon	29	19,2
Trombositaferez	3	2,0
Otolog Kök Hücre	21	13,9
Allojenik Kök Hücre	2	1,3
Total	151	100,0

Tablo 7. ASFA Kılavuzuna Göre Endikasyon Kategorileri

KATEGORİ	Sayı	Oran
Kategori 1	35	23,2
Kategori 2	54	35,7
Kategori 3	50	33,1
Kategori 4	4	2,6
Diğer	7	4,6
Total	151	100,0



Şekil 2. ASFA Kılavuzuna Göre TA İşlemi Uygulanan Hastaların Endikasyon Kategorileri

Tablo 8. ASFA Kılavuzuna Göre Hastalık Kanıt Dereceleri

GRADE	Sayı	Oran
Grade 1A	28	18,5
Grade 1B	15	9,9
Grade 1C	3	2,0
Grade 2A	1	,7
Grade 2B	66	43,7
Grade 2C	30	19,9
Grade yok	7	4,6
Total	151	100,0

Tablo 9. Terapötik Aferez Uygulanan Hastalarda Değerlendirilen Parametlerin Öncesi ve Sonrası Değerleri

	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	44	43	16	9	81
İşlem Kaç Kez Yapılmış	8	4	11	1	48
AST¹	480	49	1439	6	11015
AST²	404	39	1187	9	8194
ALT¹	243	34	541	3	2944
ALT²	193	39	392	3	2273
LDH¹	1310	612	1658	115	9451
LDH²	1066	421	2012	134	13565
BUN¹	40	29	30	6	132
BUN²	46	34	37	7	166
Kreatinin¹	2	1	2	0	10
Kreatinin²	2	1	2	0	7
Na¹	136	136	6	120	152

Tablo 9. (Devamı)

Na²	138	138	6	121	167
K¹	4	4	1	2	7
K²	4	4	1	2	7
Ca¹	8	8	1	6	16
Ca²	8	9	1	4	14
P¹	4	4	2	1	12
P²	5	4	2	1	12
ALB¹	3	3	1	2	5
ALB²	3	3	1	2	5
WBC¹	12108	9450	17395	300	169000
WBC²	11246	8750	14973	200	143000
HGB¹	11	10	3	6	20
HGB²	10	10	2	6	19
PLT¹	162039	61000	416041	7000	2951000
PLT²	161315	88000	310210	7000	2135000
PT¹	16	13	8	9	61
PT²	17	14	10	10	65
APTT¹	35	30	15	16	101
APTT²	37	29	21	16	121
INR¹	1	1	1	1	6
INR²	2	1	1	1	5
T.Bil¹	16	15	14	1	41
T.Bil²	14	10	10	1	31
D.Bil¹	8	8	7	0	19
D.Bil²	7	5	5	0	17
LDL¹	170	154	130	6	355
LDL²	121	96	75	38	277
Triglicerid¹	1986	1411	1608	314	5360
Triglicerid²	655	521	460	162	1452

Tablo 9. (Devamı)

HDL¹	56	45	39	14	115
HDL²	25	28	10	10	39
Kolesterol¹	567	419	435	303	1599
Kolesterol²	215	163	139	83	494
Toplanan Hücre	10	8	7	2	30

¹: Önceki Değerler ²: Sonraki Değerler

Tablo 10. Lipid Aferezi Yapılan Hastaların Öncesi ve Sonrası Değerleri

	LDL¹	LDL²	Trigliserid¹	Trigliserid²	HDL¹	HDL²	Kolesterol¹	Kolesterol²
Ortalama	170	121	1986	655	56	25	567	215
Ortanca	154	96	1411	521	45	28	419	163
Std.Sapma	129	75	1608	460	39	10	435	139
Minimum	6	38	314	162	14	10	303	83
Maksimum	355	277	5360	1452	115	39	1599	494

¹: Önceki Değerler ²: Sonraki Değerler

Yapılan lipit aferezi işlemlerinde işlem öncesi ve sonrası trigliserid ve kolesterol düzeylerinde anlamlı ölçüde düşüş tespit edildi. Sırası ile p değerleri (p:0.012, p:0.017)

Tablo 11. Atipik HÜS Tanılı Hastaların Laboratuvar Değerleri

	LDH ¹	LDH ²	BUN ¹	BUN ²	Kreatinin ¹	Kreatinin ²	ALB ¹	ALB ²	WBC ¹	WBC ²	PLT ¹	PLT ²
Ortalama	1041	497	62	38	5	2	3	3	23850	19250	79929	136929
Ortanca	1025	353	59	34	4	1	3	3	10750	7850	69000	130500
Std. Sapma	605	488	32	30	2	1	1	0	42271	36039	77089	77307
Minimum	342	193	19	9	2	0	2	3	5700	5100	7000	47000
Maksimum	2503	2138	111	125	9	4	4	4	169000	143000	253000	281000

¹: Önceki Değerler²: Sonraki Değerler

Atipik hemolitik üremik sendrom tanılı 14 hastaya minimum 4 seans maksimum 47 seans terapötik plazma değişimi işlemi yapılmıştır. Yapılan işlemlerde LDH, BUN, Kreatinin, WBC değerlerinde anlamlı olarak düşme trombosit değerlerinde anlamlı olarak yükselme tespit edildi. Sırası ile p değerleri (p:0.011, p:0.011, p:0.001, p:0.002, p:0.041)

Tablo 12. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Tanılı Hastaların Bakılan Parametrelerinin Öncesi ve Sonrası Değerleri

Hasta no	1.hasta	2.hast	3.hasta	4.hasta	5.hasta	6.hasta	7.hasta
Yapılan İşlem	TPE	DFPP	DFPP	IAD	IAD	IAD	IAD
Yapılan İşlem Sayısı	1	3	5	1	3	3	1
AST ¹	8	1380	11015	1028	7180	1855	3270
AST ²	22	542	1355	5269	4117	8194	3219
ALT ¹	1391	1555	2944	229	1767	380	986
ALT ²	687	510	470	1046	972	1837	712
LDH ¹	4111	3995	9451	4234	8744	3503	4861
LDH ²	3250	735	1595	6923	3249	12323	3846
ALB ¹	2,8	4,1	3,4	3,4	2,5		3,4
ALB ²	3,2	3,4	3,6	3	3,4		3,4
WBC ¹	5300	3000	3200	9300	2100	2300	3200
WBC ²	8300	8400	5500	13800	8300	3700	8900
HGB ¹	12	16,4	10	20	14	13,7	15
HGB ²	11	12,5	10	16	14	11	10,5
PLT ¹	48000	20000	58000	17000	14000	18000	39000
PLT ²	81000	33000	31000	54000	55000	30000	61000

¹: Önceki Değerler ²: Sonraki Değerler

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi tanılı yedi hastadan iki hastaya double filtrasyon dört hastaya immünadsorbsiyon bir hastaya terapötik plazma değişimi yapılmış. Laboratuvar olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemesine rağmen beklenmedik şekilde beyaz kan hücre değerinde yükselme (p:0.018) ve hemoglobin değerlerinde düşme (p:0,043) belirlenmiştir.

Tablo 13. TTP'li Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri

	Ortalama	Ortanca	Std.Sapma	Minimum	Maksimum
AST ¹	168	42	501	27	2295
AST ²	82	26	213	13	978
ALT ¹	92	30	185	9	811
ALT ²	60	38	77	16	356
LDH ¹	1443	1065	880	294	3767
LDH ²	459	300	452	169	1858
Kreatinin ¹	2	1	3	1	10
Kreatinin ²	2	1	2	1	7
Na ¹	136	137	5	124	145
Na ²	138	138	4	133	149
Ca ¹	8	8	1	7	10
Ca ²	9	9	1	7	11
WBC ¹	12325	10800	6962	3200	35500
WBC ²	11590	11100	4447	2400	25500
HGB ¹	10	9	2	7	14
HGB ²	10	10	2	7	13
PLT ¹	31850	20500	29651	7000	123000
PLT ²	168650	173000	87519	14000	353000

¹: Önceki Değerler²: Sonraki Değerler

Trombotik trombositopenik purpura tanılı 20 hastaya en az 2 en fazla 48 seans terapötik plazma değişimi işlemi yapılmış. Hastaların, laktatdehidrogenaz, değerlerinde anlamlı düşme sodyum, kalsiyum ve trombosit değerlerinde anlamlı yükselme tespit edildi. Sırası ile p değerleri (p<0.001, p<0.037, p<0.008, p<0.000)

Tablo 14. Trombositaferez İşlemi Yapılan Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Hemogram Değerleri

	WBC¹	WBC²	HGB¹	HGB²	PLT¹	PLT²
1.Hasta	14100	12000	11,6	11,6	2386000	1925000
2.Hasta	4000	3600	8,4	8,4	2951000	2135000
3.Hasta	9400	8700	9	7,9	2032000	1435000

¹: Önceki Değerler ²: Sonraki Değerler

Toplam üç trombositozlu hastaya terapötik trombositaferez işlemi yapılmıştır. Birinci hastaya bir seans ikinci ve üçüncü hastalara iki seans terapötik trombositaferez işlemi yapılmış. İşlem sonrasında trombosit değerlerinde anlamlı düşme tespit edilmemiştir. p değeri (p:0.109)

Tablo 15. Pemfigus Vulgaris Tanılı Hastaların Teröpatik Aferez İşlemi Öncesi ve Sonrası Biyokimya ve Hemogram Değerleri

	Ortalama	Ortanca	Std.Sapma	Minimum	Maksimum
AST¹	25	25	5	20	30
AST²	42	29	31	20	77
ALT¹	33	29	12	23	46
ALT²	54	48	31	26	88
LDH¹	370	414	137	216	480
LDH²	534	550	81	447	606
ALB¹	3	3	0	3	4
ALB²	3	3	1	2	4
WBC¹	11433	7500	7338	6900	19900
WBC²	8500	5600	5197	5400	14500
HGB¹	15	15	1	14	15
HGB²	14	14	1	13	15
PLT¹	227000	190000	69347	184000	307000
PLT²	177000	145000	79019	119000	267000

¹: Önceki Değerler

²: Sonraki Değerler

Toplam üç pemfigus vulgaris tanılı hastadan birinci hastaya beş kez terapötik plazma değişimi ikinci ve üçüncü hastaya altı kez immünadsorbsiyon işlemi uygulanmış işleme bağlı komplikasyon rapor edilmemiştir. Bu hastalarda laboratuvar değerlerinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Her ne kadar birinci hastanın desmogelin 1-3 düzeylerinde belirgin düşüş göstermiş olsada ikinci ve üçüncü hastaların antikor titrelerine bakılmadığı için sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 16. Karaciğer Yetmezlikli Hastaların Biyokimya ve Hemogram Değerleri

	Ortalama	Ortanca	Std.Sapma	Minimum	Maksimum
AST ¹	451	157	645	23	2125
AST ²	389	179	511	27	1616
ALT ¹	404	124	675	18	2641
ALT ²	277	200	243	9	731
LDH ¹	751	494	877	115	2959
LDH ²	886	524	721	305	2517
ALB ¹	3	3	1	2	5
ALB ²	3	3	1	2	4
WBC ¹	10388	8350	8326	900	33400
WBC ²	7856	6350	6534	600	24500
HGB ¹	12	12	2	10	16
HGB ²	10	10	2	7	13
PLT ¹	105125	88500	66721	26000	234000
PLT ²	59313	45000	44189	7000	148000
TBL ¹	16	15	14	1	41
TBL ²	14	10	10	1	31
DBL ¹	8	8	7	0	19
DBL ²	7	5	5	0	17

¹: Önceki Değerler ²: Sonraki Değerler

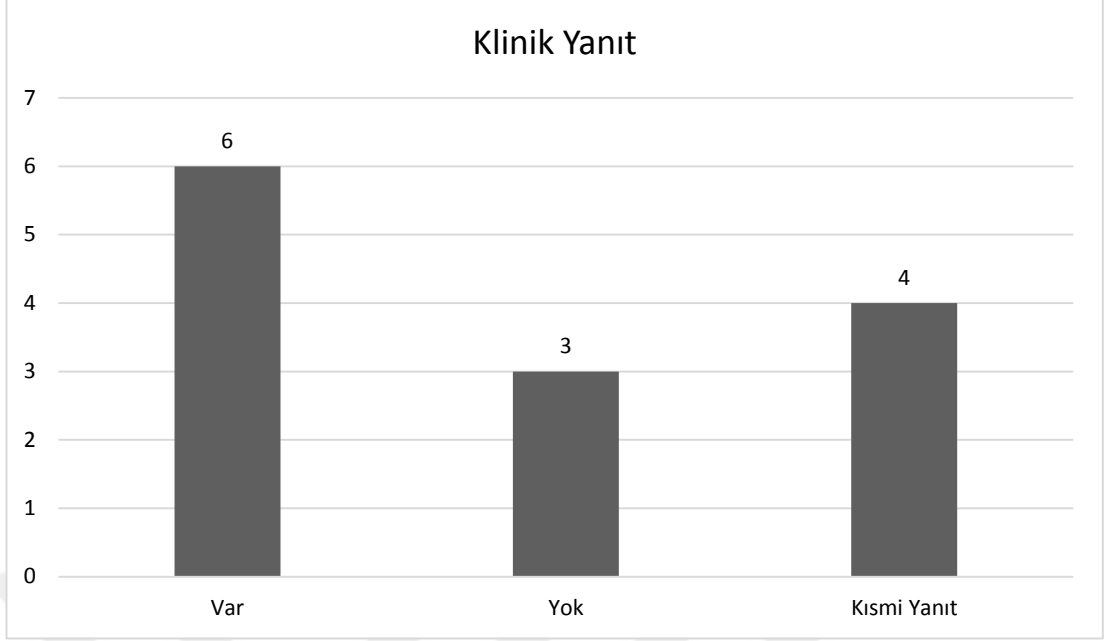
Karaciğer yetmezlikli 20 hastaya minimum bir maksimum 20 kez terapötik plazma değişimi işlemi yapılmış. Laboratuvar değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Tablo 17. Sepsis Tanılı Hastaların Teröpatik Aferez işlemi Öncesi ve Sonrası Biyokimya ve Hemogram Değerleri

	ortalama	ortanca	std.sapma	minimum	maksimum
AST¹	572	75	1011	6	3468
AST²	401	57	1117	9	4539
ALT¹	319	58	586	3	2182
ALT²	342	43	706	3	2273
LDH¹	1392	545	1670	207	6134
LDH²	1908	796	3370	221	13565
Kreatinin¹	39	26	29	8	93
Kreatinin²	52	39	44	10	166
BUN¹	2	1	2	0	7
BUN²	3	3	2	0	6
WBC¹	11750	9700	11224	300	42700
WBC²	12569	9400	11309	200	39800
HGB¹	9	8	2	7	14
HGB²	9	8	2	6	12
PLT¹	99938	66000	84393	15000	258000
PLT²	70694	30500	89712	7000	324000

1: Önceki Değerler 2: Sonraki Değerler

Sepsis tanısı ile takipli 17 hastaya ortalama 2.88 minimum 1 maksimum 6 kez teröpatik aferez işlemi yapılmış. Hastalardan 9 tanesine teröpatik plazma değişimi prosedürü uygulanırken 8 tanesine immunabsorbsiyon prosedürü uygulanmış. Yapılan tüm işlemlerde teröpatik aferez işlemi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi.



Şekil 3. Nörolojik Hastalarda Klinik Yanıt

Kayıtların incelenmesi sonucunda 13 nörolojik hastaya minimum 4 maksimum 7 olmak üzere immünadsorbsiyon işleminin yapıldığı işlem sonucunda, Üç Guillain Barre Sendromu (GBS) tanılı hastanın ikisinde kısmi klinik yanıt alınırken birinden klinik yanıt alınamadığı anlaşılmıştır. Sekiz Miyastenia Gravis (MG) tanılı hastanın altısında tam klinik yanıt alınırken birinde kısmi klinik yanıt alınırken birinde klinik yanıt alınamamış. İki Multipl Skleroz (MS) tanılı hastanın birinde kısmi klinik yanıt elde edilirken diğerinde klinik yanıt elde edilememiş.

Tablo 18. Periferik Kök Hücre Toplanma İşlemlerinde Toplanan Kök Hücre Sayısı

	NHL Toplanan Hücre (milyon/kg)	HL Toplanan Hücre (milyon/kg)	AML Toplanan Hücre (milyon/kg)	MM Toplanan Hücre (milyon/kg)
Ortalama	10	8,1	7,1	16
Ortanca	7,1	8,1	6,1	16
Std.Sapma	8,1	0,1	3,1	6
Minimum	2,1	8,1	5,1	12
Maksimum	30,1	9,1	11,1	20

Çalışmanın kapsadığı zaman aralığında toplam 23 hastaya periferik kök hücre toplama işlemi yapılmış. Yirmi hastaya otolog kök hücre nakli için periferik kök hücre toplama işlemi yapılmış. Otolog kök hücre nakli için işlem yapılan hastaların ikisi multiple myelom 15'i non hodgkin lenfoma üçü hodgkin lenfoma tanıları ile takip edilmiş. Hastaların sadece bir tanesinde 3 seans periferik kök hücre toplama işlemi yapılmasına rağmen yeteri miktarda kök hücre toplanamamıştır. Akut myeloid lösemi tanısı olan üç hasta için HLA uyumlu vericilerden allojenik kök hücre nakli için periferik kök hücre toplama işlemi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Terapötik aferez ilk olarak 1970'lerin ortalarında kullanılmaya başlanmış ve yeni endikasyonların tanımlanmasıyla yaygınlaşmıştır. American Society for Apheresis(ASFA) dünyadaki terapötik aferez uygulamalarının bilimsel veriler ışığında kategorize edilmesi ve bu alanda eş güdüm sağlanması için önerilerin belirlenmesi amacıyla 1982 yılında oluşturulmuştur. Kontrollü çalışmalar ve artan deneyimlerle 1993 yılında ASFA, endikasyon kategorilerini tekrar değerlendirmiş ve o zamandan itibaren sırasıyla 2000, 2007, 2010 ve son olarak 2013 kılavuzlarını yayımlamıştır (70,71). ASFA 2013 kılavuzunda hastalıkların çoğu öneri dereceleri 2B ve 2C olarak değerlendirilirken endikasyon kategorileri Kategori II ve III'de kümelenemiştir. Aferez merkezlerinde yapılan terapötik aferez işlemlerinin ASFA kılavuzuna uygunluğu gerek bu işlemlerden yarar sağlanmasının gerekse gereksiz aferez işlemlerine bağlı komplikasyon ve yüksek maliyetlerin önlenmesi bakımından önemli olduğu düşünülmekte olup merkezimizde yapılan terapötik aferez işlemlerinde hastaların çoğu kategori 2 ve 3 endikasyon grubuna giren hastalıklar iken %48.4 ü grade 2B ve 2C öneri derecesi ile derecelendirilmiş hastalık grubuna giren hastalıklardan oluşmakta idi. Filipinler'den bildirilen bir çalışmada ise hastalıkların %80'i ASFA endikasyon kategorisi I'de yer almakta ve çoğunluğunu hematolojik/nörolojik bozukluklar olduğu bildirilmiştir (72). Yine ülkemizde ersan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların % 58 nin kategori I endikasyona sahip hastalık grubunda olduğunu bildirmişlerdir (8) .

Birçok çalışmada en sık TA endikasyonlarını nörolojik hastalıkların oluşturduğu, bunu hematolojik ve immunolojik hastalıkların izlediği bildirilmiştir (73,74). Bizim merkezimizde ise nörolojik vakalar toplam hastaların %8.6 idi. Nörolojik hastalıklarda plazma değişimine iyi yanıt alınmasına karşın plazma değişimi yapılan nörolojik hasta sayısının az olması, hastenemiz nöroloji kliniği tarafından terapötik aferez uygulamalarının yeterince bilinmemesi yanısıra uzun süredir kullanılan tedavilerin (İV immunglobulinler gibi) terk edilememesi sonucu olabilir. Bu bağlamda aferez merkezi tarafından yeterli bilgilendirme yapılmasının önemli olduğu düşünüldü.

Küçüköğlü ve arkadaşları tarafından (75) immünsupresif tedaviye dirençli ve komorbid hastalıkları olan yedi pemfigus vulgaris tanılı hastada yapılan terapötik aferez işlemlerinin geriye yönelik değerlendirilmesinde üç hastaya klasik plazmaferez, iki hastaya double filtrasyon plazmaferez, bir hastaya immünadsorbsiyon; bir hastaya önce klasik plazmaferez, hemodinamik parametrelerde bozukluk gelişmesi üzerine daha sonra immünadsorbsiyon tedavisi uygulandığı bildirilmiştir. Kasik plazmaferez uygulanan olgulardan iki hastada tam remisyon, bir hastada lezyonlarda kısmi düzelme görüldüğü bildirilirken çift filtrasyonlu plazmaferez uygulanan iki hastada ise tam remisyon görüldüğü bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların üçü de immünsupresif tedavi ile lezyonları kontrol altına alınamayan hastalardan oluşmaktaydı. Steroid tedavisi ile birlikte bir hastaya terapötik plazma değişimi, iki hastaya immünadsorbsiyon işlemi yapılmıştır. Hastalardan birinde lezyonların tamamen kaybolduğu, diğer iki hastada ise mevcut steroid tedavisi dozunun azaltıldığı görüldü.

Trombotik trombositopenik purpura tedavisinde plazma değişimi kullanılması ile mortalite %90'dan %10'a kadar düşmüştür (76) . Merkezimizde 20 hastaya ortalama 21.95±12.9 kez (minimum: 2, maksimum 48) seans replasman mayisi olarak taze donmuş plazmanın kullanıldığı terapötik plazma değişimi işlemi yapılmıştır. Anestezi kliniğinde intraüterin ölü doğum sonrası TTP gelişen hastada 2 kez terapötik plazma değişimi sonrası trombosit değerlerinde anlamlı yükseliş olduğu tespit edildi. Akciğer kanseri, TTP tanısı ile dahiliye yoğun bakım kliniğinde takipli bir hastaya 5 kez TPD işlemi uygulanmış. Hasta takiplerinde uygulanan terapötik aferez işlemleri sonrası solunum yetmezliği nedeni ile exitus olduğu tespit edildi. Merkezimizde TTP tanısı konulup exitus olarak tespit edilen tek hasta dahiliye yoğun bakım kliniğinde takipli akciğer kanseri, TTP tanılı hasta olduğu tespit edildi. Bu hastanın ise asıl ölüm nedeni TTP değil solunum yetmezliği idi.

Multipl miyelom (MM) plazma hücrelerinden kaynaklanan klonal bir hastalıktır. MM hastalarının %15- 20'sinde akut böbrek yetersizliği görülür. Böbrek yetersizliğinin en önemli nedeni hafif zincirlerin renal distal tübüllerde birikmesidir. Diğer nedenler ise amiloidoz, hiperkalsemi, hiperürisemi, yineleyen üriner

enfeksiyonlardır (77,78). Kliniğimizde yedi MM tanılı hastadan dördünde böbrek yetmezliği mevcut iken iki hastada otolog kök hücre nakli bir hastaya hiperviskosite sendromu nedeni ile terapötik aferez işlemleri yapılmış. Dört böbrek yetmezlikli MM hastada anlamlı olarak albümin değerinde bir yükselme tespit edilirken p değeri (p:0.042) BUN ve Kreatinin değerlerinde düşme tespit edilmedi.

Hiperviskozite sendromu, Waldenström makroglobulinemili (WM) hastaların %50-70'inde ve MM'li hastaların %5'inde monoklonal immünglobulinlerin endoteli zedeleyerek, kapiller kan akımını engellemesi ile gelişen iskemi ve organ işlev kusurudur. Paraprotein düzeyleri ile kan viskozitesi ve vasküler komplikasyonlar arasında korelasyon her zaman bulunmaz. Hiperviskozite sendromu klinik baş ağrısı baş dönmesi, nistagmus, işitme ve görme kaybı, somnolans, koma ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar, mukozal kanamalar ve retinopati, nadiren kalp yetersizliği, halsizlik, iştahsızlık, periferik nöropatiyi kapsar (79). Kliniğimizde bir WM bir MM tanılı hastaya hiperviskozite sendromu düşünülerek TPD yapılmış; WM hasta takiplerinde exitus olduğu tespit edildi. Multipl miyelom tanılı hastanın dosyasından edilen bilgilere göre mevcut semptomlarında kısmi düzelme olduğu tespit edildi.

Lipid aferezi (LA) dolaşımdan şilomikron ve/veya VLDL veya LDL kolesterol veya lipoprotein(a)'nın uzaklaştırılmasına dayanan aferez işlemidir. Lipid aferezi familial hiperkolesterolemi(FH) başta olmak üzere, hiperlipidemi ile giden hastalıklarda aferez yöntemi ile lipid düzeyinin düşürülmesi amacıyla kullanılmaktadır (80). Kliniğimizde 8 hastaya dislipidemi tanısı ile lipid aferezi yapılmış. Yapılan işlemlerde anlamlı olarak kolesterol ve trigliserid düzeylerinde düşme tespit edilirken LDL düzeylerinde düşme tespit edilmedi; aynı zamanda HDL düzeyinde de anlamlı düşme tespit edilmedi. Portal ven trombüsü ve dislipidemisi olan 9 yaşındaki hastada karaciğer nakli sonrası exitus olduğu tespit edildi.

Periferik kanda kök hücrelerin dolaştığı 1960'ın başlarında gösterilmiş (81). 1962' de dolaşımdaki kök hücrelerin myeloablatif irradiasyondan sonra hematopoezi restore edebildiği hayvanlarda gösterilmiştir (81). Bu veriler sayesinde allojeneik periferik kök hücrelerinin kemik iliğindeki kök hücreleri yerine kullanılabilceği düşüncesi gelişmiştir. Sonuçta G-CSF ile uyarılmış donörler

kullanılarak allojenik periferik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştır. İlk allojenik periferik kök hücre transplantasyonu uygulaması 1989'da Kessinger ve ark. tarafından 18 yaşında 3. remisyonda ALL'li hastada yapılmıştır (83). Engraftman için toplanması gerekli minimum CD34+ hücre sayısı bilinmemekle birlikte hızlı engraftman için optimal $\geq 4.0 \times 10^6$ kg CD34+ hücre önerilmektedir (84). Kliniğimizde de 23 hastaya bir hasta hariç diğer hastalara periferik kök hücre trasplantasyonu için CD34 toplama işlemi başarı ile gerçekleştirilmiştir. Yeterli kök hücre toplanamayan NHL tanılı hastamızda ise yeteri kök hücre toplanamamasının nedeni kullanılan rejim ve ya hastalığının devamına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sepsis ve septik şok yüksek mortalite oranına sahip ciddi bir durumdur. Terapötik plazma değişimi hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvısı olarak allojeneik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. Bakteriyel toksinler ve inflamatuvar sitokinlerin sepsis ve septik şoklu hastalarda multiorgan yetmezliğine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu toksik mediatörleri sistemik dolaşımdan temizlemek için TPD alternatif bir yaklaşım olabilir. Altuntaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (85) TPD anlamlı olarak sistolik diyastolik kan basıncında yükselme, APACHE II skorunda düşme ve kullanılan dopamin düzeyinde düşme tespit ettiklerini diğer hemodinamik parametre ve değişkenlerde değişiklik tespit etmediklerini bildirdiler. Merkezimizde 17 hastaya sepsis tanısı ile terapötik aferez işlemi yapılmış biyokimyasal hemogram ve koagülasyon testlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Hemodinamik parametreleri işlem öncesi ve sonrası şeklinde kayıt tutulmadığı için değerlendirilemedi.

Karaciğer yetmezliğinde destek tedavisi olarak kullanılan terapötik plazma değişimi işlemi merkezimizde 16 hastaya ortalama 5.94 kez yapılmış olup laboratuvar parametrelerinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir. Bektaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (86) karaciğer yetmezlikli 31 hastada plazmaferez değerlendirilmesinde anlamlı olarak bilirubin, AST, ALT, PT değerlerinde anlamlı bir düşme ve albümin ve trombosit değerlerinde anlamlı bir yükselme tespit edilmiş. TPD işlemi akut ve kronik karaciğer hastalıklarının komplikasyonlarının tedavisinde,

hastaya zaman kazandırmak ve tedavi sürecine ivme vermek için yararlı ve güvenilir bir adjuvant yaklaşım olabileceğini ifade etmişlerdir (86).

Literatürde bildirilmiş olan çalışmalarda işlemlerin %17–36’sında, hastaların ise %49–59’ unda komplikasyon geliştiği bildirilmektedir. Yapılan 1258 seans teröpatk aferez işleminin 160’ ında komplikasyon tespit edildi; bu komplikasyonlar 151 hastanın 20 sini kapsıyordu. Merkezimizde yapılan terapötik aferez işlemlerinde sırası ile en sık karşılaşılan komplikasyonlar; kateter ve damar yolu ile ilişkili komplikasyonlar %40, allerjik reaksiyonlar %30, hipotansiyon %10, teknik problemler %5, parastezi ve uyuşukluk %5, diğer komplikasyonlar da %5 olarak görüldü. Hastalarda kullanılan damar yolunun %90 santral venöz kateter iken %10’ unda periferik damar yolu kullanılabilmiştir. Sadece dört hastamızda kateter enfeksiyonuna bağlı sepsis gelişmesi üzerine uygun tedavi ile birlikte kateterleri yenilenmiştir. Yapılan teröpatik aferez prosedürlerinden sadece teröpatik plazma değişimi işlemlerinde replasman mayisi kullanılmıştır. Yapılan tüm teröpatik plazma değişimi işlemlerinde replasman mayisi olarak taze donmuş plazma kullanılmıştır. Merkezimizde allerjik reaksiyonların fazla görülmesinin nedeni kullanılan replasman mayisinin TDP olmasına bağlanabilir. Merkezimizde hipokalsemik komplikasyonların daha az görülmesinin nedeni rütin tüm hastalarımızda iv kalsiyum glukonat infüzyonu kullanılmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Aferez merkezimizde Ocak 2011 - Ocak 2015 tarihleri arasında 151 hastaya 29 farklı tanı ile 1258 seans terapötik aferez işlemi yapılmıştır. Klinikler tarafından terapötik aferez uygulanması öngörülen hastanın aferez merkezi ile konsülte edilerek hangi terapötik aferez yönteminin ne kadar süre ile uygulanacağı ve terapötik etkinliğin izlemi için hangi takip parametrelerinin kullanılacağı önceden belirlenmesinin tedavi başarısını artırabileceği kanaatine varıldı.



KAYNAKLAR

- 1 Schwab PJ, Fahley JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. N Engl J Med 1960; 263:6574-9.
- 2 Isbister JP. Therapeutic apheresis. Ind J Pediatr 2001; 68:61-7.
- 3 Clark WF, Rock GA, Buscard N ve ark. Therapeutic plasma exchange: Update from the Canadian Apheresis Group. Ann Int Med 1999; 113:453-62.
- 4 Korach JM, Guillevin L, Petitas D ve ark. for the French Registry Study Group. Apheresis in France: Indications, techniques and complications. Ther Apher 2000; 4:207-10.
- 5 İlhan O, Üskent N, Arslan Ö, ve ark. National survey of hemapheresis practice in Turkey (1998). Transfusion Sci 2000; 22:195-201.
- 6 Koo AP. Overview of therapeutic apheresis in the USA. Ther Apheresis 1999; 3: 4-7.
- 7 Klein HG, Lazarus EF. Hemapheresis and Cellular Therapy. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, Mcglave P et al. editors. Hematology. 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2009 p. 2257-66.
- 8 Ersan G, Liv F, Serin Senger S. Therapeutic Apheresis: A single center experience. Tepecik Eğit Hast Derg. 2011; 21: 105-8.
- 9 Abell JJ, Rowntree LG, TurnerBB, Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) J Pharmacol Exp Therap 1913; 5:625-41
- 10 Poonawalla C, Namjoshi AC, Large-scale plasmapheresis equines adapting an IBM continuous-flow cell separator. Plasma Therapy and Transfusion Tecnology 1987; 177-83
- 11 Skoog WA, AdamsWS, Plasmapheresis in a case of Waldenström's macraglobulinemia Clin Res 1959; 7:96
- 12 Kliman A, GaydosLA, SchroederLR, Freirreich E, Repeatedplasmapheresis of blood donors as a source of platelets. Blood 1961;18:303-9
- 13 Colman RW, Sievers CA, Pugh RP. Thrombocytapheresis: A rapid and effective approach to symptomatic thrombocytosis. J Lab Clin Med 1966; 68:389-99

- 14 Tullis JL, Surgenor DM, Tinch RJ, et al. New principle of closed system centrifugation. *Science* 1956; 124:792-4
- 15 Tullis JL, Tinch RJ, Gibson JG, Baundanza P. A simplified centrifuge for the separation and processing of blood cells. *Transfusion* 1967; 7:232-42
- 16 Bowman JM, Peddle LJ, Anderson C. Plasmapheresis in severe Rh isoimmunization. *Vox Sang* 1968, 15:272-7.
- 17 Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, ve ark. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J* 1975, 2: 252-4.
- 18 Yeh JH, Chiu HC. Therapeutic apheresis in Taiwan. *Therapeutic apheresis: official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis*. 2001; 5:513-6.
- 19 Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion*. 2003; 43:820-2.
- 20 Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, 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; 28:145-284.
- 21 İlhan O. Ünal A. Göker H. Altuntaş F. Aferez: İlkeler ve Uygulamalar. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2011.
- 22 Jones JV, Clough JD, Klinenberg JR, Davis P. The role of therapeutic plasmapheresis in the rheumatic diseases. *J Lab Clin Med* 1981, 97:589-98.
- 23 Kellogg RM, Hester JP. Kinetics modeling of plasma exchange: Intra-and postplasma exchange. *J Clin Apheresis* 1988, 4:183-7.
- 24 Morgenthaler JJ, Nydegger UE. Synthesis, distribution and catabolism of human plasma proteins in plasma exchange. *Int J Artif Organs* 1984, 7:27-34.
- 25 Charlton B, Schindhelm K, Smeby LC, Farrell PC. Analysis of immunoglobulin G kinetics in the non-steady state. *J Lab Clin Med* 1985, 105:312-20.

- 26 Marsaglia G, Thomas ED. Mathematical considerations of cross circulation and exchange transfusion. *Transfusion* 1971, 11:216-9. 56
- 27 Shumak KH, Rock GA, Therapeutic plasma Exchange. *N Engl J Med* 1984; 310:762-71
- 28 Calabrese LH, Clough JD, Krakauner RS, Hoeltge GA. Plasmapheresis therapy of immunologic disease *Cleve Clin Q* 1980; 47:53-72
- 29 Dau PC. Immunologic rebound *J Clin Apher* 1995; 10:210-17
- 30 Guillain-Barre Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre Syndrome. *Neurology* 1985; 35:1096-105
- 31 Jones JV, Clough JD, Klinberg JR, Davis P. The role of therapeutic plasmapheresis in the rheumatic diseases. *J Lab Clin Med* 1981; 97:589-98
- 32 Berkman EM, Orlin JB. Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with. *Transfusion* 1980; 20:171-8
- 33 Dau PC. The fundamental basis for therapeutic plasmapheresis in autoimmune diseases. *Transfus Sci* 1996; 17:235-44
- 34 Gibberd FB. Plasma exchange for Refsum's disease *Transfus Sci* 1993; 14:23-6
- 35 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; 325:393-7
- 36 Tsai HM. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Mol Med* 2002; 80: 639-47
- 37 Tssai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585-94
- 38 Taft EG. Thrombotic thrombocytopenic purpura and dose of plasma Exchange. *Blood* 1979; 54:842-9
- 39 Dawson RB, Brown JA, Mahalati K, et al. Durable remission following prolonged plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 1994; 9:112-15
- 40 Beck JR, Quinn BM, Meiser FA, Rawnsley HM. Hyperviscosity syndrome in paraproteinemia. Managed by plasma Exchange; monitored by serum tests. *Transfusion* 1982; 22:51-3

- 41 Buskard NA, Galton DAG, Goldman JM, et al. Plasma exchange in the long-term management of Waldenström's macroglobinemia. *Can Med Assoc J* 1977; 117:135-7
- 42 Guidelines for therapeutic apheresis clinical privileges. *J Clin Apher* 2007; 22:18-2
- 43 Howell C. The challenging role of the therapeutic apheresis nurse. *Transfus Apher Sci* 2008; 38:213-15
- 44 Gilcher RO, Smith JW. Apheresis: Principles and technology of hemapheresis. In: Simon TL, Snyder EL, Solheim BG, et al. (Eds). *Rossi's principles of transfusion medicine*. 4th ed. Bethesda, MD: AABB Press 2009 p: 617-28
- 45 Klein HG, Anstee DJ, eds. *Mollison's blood transfusion in clinical medicine*. 11th ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2005 p:849-50
- 46 Shumak KH, Rock GA. Therapeutic plasma Exchange. *N Engl J Med* 1984;310:762-71
- 47 Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: Evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22:106-75
- 48 Chopek M, McCullough J. Protein and biochemical changes during plasma exchange. In: Berkman EM, Umlas J, eds. *Therapeutic hemapheresis*. Washington, DC: AABB 1980 p:13-52.
- 49 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; 325:393-7
- 50 Byners JJ, Moake JL, Klug P, Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1993;42:217-20.
- 51 Obrador GT, Zeigler ZR, Shadduck RK, et al. Effectiveness of the cryosupernatant therapy in refractory and chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1993;42:217-20.

- 52 Code of federal regulations. Title 21 CFR Part 640.91. Washington, DC:US Government Printing Office, 2009(revised annually)
- 53 Rock G, Sutton DMC, Freedman J, et al. Pentastarch instead of albumin as replacement fluid for therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 1997; 12:165-9
- 54 Goss GA, Weinstein R. Pentastarch as partial replacement fluid for therapeutic plasma exchange: Effect on plasma proteins, adverse events during treatment, and serum ionized calcium. *J Clin Apher* 1999; 14:114-21
- 55 Methods Section 6: Blood collection, component preparation, and storage. In Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillebrand CD, (eds). Technical manual 16th ed. Bethesda MD: AABB, 2008 p:941-61
- 56 Goldman M, Roy G, Frechette N, et al. Evaluation of donor skin disinfection methods. *Transfusion* 1997; 37: 309-12
- 57 Noseworthy JH, Shumak KH, Vandervoort MK. Long- term use of antecubital veins for plasma exchange. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Transfusion* 1989; 29:610-13
- 58 Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: A recent assessment. *J Clin Apher* 1994;9:1-5
- 59 Grishaber JE, Cunningham MC, Rohret PA, Strauss RG. Analysis of venous access for therapeutic plasma exchange in patients with neurological disease. *J Clin Apher* 1992;7:119-23
- 60 Hodgson WJB, Mercan S. Hemapheresis listening post: Optimal venous Access. *Transfusion Sci* 1991; 12:274.
- 61 Bambauer R, Latza R. Complications in large-bore catheters for extracorporeal detoxification methods. *Artif Organs* 2004; 28:629-33
- 62 Strauss RG, McLeod BC. Complications of therapeutic apheresis In: Popovsky MA, (eds). *Transfusion reactions* 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2007 p: 405-33
- 63 Hester JP, Ayyar R. Anticoagulation and electrolytes *J Clin Apher* 1984; 2:41-51
- 64 Dzik WH, Kirkley SA. Citrate toxicity during massive blood transfusion. *Transfus Med Rev* 1988; 2:76-94

- 65 Kishimoto M, Ohto H, Shikama Y, et al. Treatment for the decline of ionized calcium levels during peripheral blood progenitor cell harvesting. *Transfusion* 2002; 42: 1340-7
- 66 Krishan RG, Coulthard MG. Minimising changes in plasma calcium and magnesium concentrations during plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1763-6
- 67 Buskard NA, Varghese Z, Wills MR. Correction of hypocalcaemic symptoms during plasma exchange *Lancet* 1976; 2: 344-5.
- 68 Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703-8
- 69 Stephens LC, Haire WD, Tarantolo S, et al. Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (PBSC). *Transfusion Sci* 1997; 18: 187-93.
- 70 El-Ghariani K, Unsworth DJ. Therapeutic apheresis-plasmapheresis. *Clin Med*. 2006; 6: 343-7.
- 71 Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, et al. An overview of current management. *J Clin Apher* 1993; 8: 189-94.
- 72 Narciso CT. Therapeutic apheresis in the Philippines. *Transfus Apher Sci* 2005; 33: 3-9.
- 73 Rock GA, Herbert CA. Therapeutic apheresis in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. *J Clin Apher* 1992; 7: 47-8.
- 74 Korach JM, Bussel A, Gajdos P. The national survey of plasma exchange and therapeutic cytappheresis in France. *Transfus Sci* 1995; 16: 363-70.
- 75 Küçüköğlü R, Erdem Y, Beşışık S. "Pemfiguslu hastalarda plazmaferez/immünadsorbsiyon sonuçları." *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology/Turkderm* 2015; 49-1.
- 76 Brailey LL, Brecher ME, Bandarenko N. Apheresis and the thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome: Current advances in diagnosis, pathophysiology, and management. *Ther Apheresis* 1999; 3: 20-4.

- 77 Rahman T, Harper L. Plasmapheresis in nephrology: An update. *Curr Opin. Nephrol Hyperten* 2006; 15: 603-609.
- 78 Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175-1180.
- 79 Drew MJ, Therapeutic plasma exchange in hematological diseases and dysproteinemias. In: *Apheresis. principles and practice*, McLeod BC ed. Second edition. Maryland, AABB Press 2003 p: 15-373.
- 80 Gülşah A, KAYNAR L, SOLMAZ M. "Lipid Aferezi: Güncel Yöntemler ve Klinik Kullanım Alanları." *Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics* 8 .1 2015;27-31.
- 81 Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962; 19: 702-14.
- 82 Thomas ED, Collins JA, Herman EC, et al. Marrow transplant in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood* 19: 217-28, 1962.
- 83 Kessinger A, Smith DM, Strandjord SE, et al. Allogeneic transplantation of blood derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 4: 643-646.
- 84 Mifflin G, Russel NH, Hutchinson RM, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for haematological malignancies -an analysis of kinetics of engraftment and GVHD risk. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 9-13.
- 85 Altuntaş F, Kaynar L, Sarı İ, Yıldız O. ve ark. Sepsis’de Terapötik Plazma Değişiminin Hemodinamik Parametreler Üzerine Etkisi. 32. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya, 8-12 Kasım, 2006: 23-3.
- 86 Bektaş M, Soydan E, İdilman R, Arat M ve ark. Karaciğer Yetmezliğine Bağlı Komplikasyonların Tedavisinde Terapötik Plazma Değişiminin Yeri Olabilir Mi? 32. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya, 8-12 Kasım, 2006: 23-3.