

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ KAN BANKASI
AFEREZ ÜNİTESİ'NDE GERÇEKLEŞTİRİLEN TEDAVİ
AMAÇLI AFEREZ İŞLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ AKDOĞAN

ANKARA, 2002

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ KAN BANKASI
AFEREZ ÜNİTESİ'NDE GERÇEKLEŞTİRİLEN TEDAVİ
AMAÇLI AFEREZ İŞLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ AKDOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. OSMAN İLHAMİ ÖZCEBE**

ANKARA, 2002

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür eder:

Sayın Prof. Dr. Serhat Ünal ve Prof. Dr. Semra Dünder, tez çalışmasının gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlamışlardır.

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası çalışanları hastaların izlemine ve aferez işlemine ait verilerin kaydını gerçekleştirmişlerdir.

Sayın Doç. Dr. İsmail Çelik, çalışmanın istatistik değerlendirmesini gerçekleştirmiştir.

Sayın Dr. Mustafa Erman çalışmanın gözden geçirilmesi ve düzeltilmesine yardımcı olmuştur.

ÖZET

Akdoğan A, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde Gerçekleştirilen Tedavi Amaçlı Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2002. Aferez kan komponentlerinin ayrıştırılarak toplanması işlemidir. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde yapılan terapötik aferez uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi, ortaya çıkan komplikasyonlar ve bunlara predispozisyon yaratabilecek durumların saptanması ve terapötik aferez uygulamalarının iyileştirilebilmesine yönelik önerilerde bulunmak amacıyla bir çalışma yürütülmüştür. Retrospektif olarak Ocak 1999 ile Ocak 2002 tarihleri arasında yapılan terapötik aferez uygulamaları incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen süre içerisinde yaş ortalaması 41.7 ± 19.4 olan 20 kadın (%40), 30 erkek (%60) hastaya toplam 221 seans terapötik aferez uygulaması yapılmıştır. Yüzkırküç seans (%65) plazma değişimi, 47 seans (%21) lökaferez, 18 seans (%8) trombositaferez, 8 seans (%4) periferik kök hücre toplanması, 5 seans (%2) eritrosit değişimi yapılmıştır. Plazma değişimi %50, lökaferez %27, trombositaferez %67 hastada etkili bulunmuştur. Periferik kök hücre toplama uygulamalarının %80'i, eritrosit değişimi uygulamalarının %100'ünün başarılı olduğu saptanmıştır. Büyük kısmı plazma değişimi yapılan hastalarda olmak üzere seansların %14'ünde, hastaların ise %34'ünde komplikasyon gözlenmiştir. En sık görülen komplikasyonlar katetere ilişkin (%20) komplikasyonlar ve hipotansiyondu (%17). En önemli komplikasyon olarak refrakter TTP'si olan bir hastada plazma değişimi sırasında olan kardiyak arrest saptandı.

Anahtar Kelimeler: Aferez, plazma değişimi, lökaferez, trombositaferez, eritrosit değişimi

ABSTRACT

Akdoğan A, Evaluation of therapeutic apheresis procedures carried out in Hacettepe University Hospitals Blood Bank Apheresis Unit, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialty Thesis, Ankara, 2002. Apheresis is the process of separation and collection of blood components. A study was carried out to evaluate the safety and efficacy of therapeutic apheresis procedures performed in Hacettepe University Hospitals Blood Bank Apheresis Unit, to document complications and possible predisposing conditions and to make suggestions to ameliorate therapeutic apheresis procedures. Therapeutic apheresis procedures carried out between January 1999 and January 2002 were retrospectively analysed. During this period, 221 procedures of therapeutic apheresis was performed on 20 female (40%) and 30 male (60%) patients (mean age 41.7 ± 19.4). Of these, 143 (65%) were plasma exchange, 47 (21%) leukapheresis, 18 (8%) thrombocytapheresis, 8 (4%) peripheral stem cell collection and 5 (2%) erythrocyte exchange procedures. Plasma exchange was successful in 49%, leukapheresis in 26%, and thrombapheresis in 66% of patients. Peripheral stem cell collections were successful in 80% and erythrocyte exchanges were successful in all patients. Complications occurred in 14% of all procedures and 34% of patients, the majority being in plasma exchanges. Catheter-related complications (20%) and hypotension (17%) were the most common complications. The most severe complication was cardiac arrest during plasma exchange in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura.

Key words: Apheresis, plasma exchange, leukapheresis, thrombocytapheresis, erythrocyte exchange

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Terapötik Aferezin Amaçları ve Etki Mekanizmaları	3
2.3. Terapötik Aferez Endikasyonları	3
2.4. Aferez Teknikleri	8
2.4.1. Santrifüj Tekniği ile Aferez	8
2.4.2. Filtrasyon Tekniği ile Aferez	9
2.5. Damar Yolu	10
2.6. Antikoagülasyon	10
2.7. Terapötik Aferez Uygulamalarının Planlanması	11
2.8. Replasman Sıvıları	13
2.9. Terapötik Aferez Uygulamaları ve Temel Prensipleri	13
2.9.1. Plazma Değişimi	14
2.9.2. Sitaferaz	15
2.9.2.1. Trombositaferaz	15
2.9.2.2. Lökaferaz	16
2.9.2.3. Eritrosit Değişimi	16
2.9.2.4. Periferik Hematopoietik Kök Hücre Toplanması	17
2.9.2.5. Selektif Plazma İçeriklerinin Ayrıştırılması	17
2.9.2.6. Fotoferez	18
2.10. Terapötik Aferez Komplikasyonları	18
2.10.1. Sitrata Bağlı Hipokalsemi	18
2.10.2. Hipotansiyon	19
2.10.3. Allerjik Reaksiyonlar	19
2.10.4. Kan Komponentlerinde Olan Değişimler	19
2.10.5. Kanın Şekli Elemanlarında Görülen Değişiklikler	21
2.10.6. İnfeksiyon Riski	21

3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi	22
3.2. Verilerin Toplanması	23
3.3. Terapötik Aferez Uygulamalarının Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi	24
3.3.1. Lökafez	24
3.3.2. Plazma Değişimi	24
3.3.3. Trombositaferez	25
3.3.4. Periferik Kök Hücre Toplanması	26
3.3.5. Eritrosit Değişimi	26
3.4. İstatistik Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Lökafez	27
4.2. Plazma Değişimi	29
4.3. Trombositaferez	33
4.4. Periferik Kök Hücre Toplanması	34
4.5. Eritrosit değişimi	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

AABB	Amerikan Kan Bankaları Birliği (American Association of Blood Banks)
Alb	Albümin
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ALT	Alanin amino transferaz
AML	Akut miyelositik lösemi
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASFA	Amerikan Aferez Birliği (American Society for Apheresis)
AST	Aspartat amino transferaz
BK	Beyaz küre
BUN	Kan üre nitrojeni (Blood urea nitrogen)
C3	Kompleman 3
Ca	Kalsiyum
CIPD	Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)
CPK	Kreatinin fosfokinaz (Creatinine phosphokinase)
Cre	Kreatinin
Cu	Bakır
EKKV	Ekstrakorporeal kırmızı küre volümü
EKV	Ekstrakorporeal kan volümü
Hct	Hematokrit
HCV	Hepatit C virusu
HDL	Yüksek dansiteli kolesterol (High density lipoprotein)
HES	Heksaetil starch
Hg	Hemoglobin
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
HUS	Hemolitik üremik sendrom
HÜHKBAÜ	Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi

Ig G	İmmünglobülin G
Ig M	İmmünglobülin M
JRA	Juvenil romatoid artrit
K	Potasyum
KKV	Kırmızı küre volümü
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KML	Kronik miyelositik lösemi
LDH	Laktat dehidrojenaz
LDL	Düşük dansiteli kolesterol (Low density lipoprotein)
Na	Sodyum
Plt	Trombosit
PSS	Progresif sistemik skleroz
PTZ	Protrombin zamanı
RA	Romatoid artrit
RPGN	Hızla ilerleyen glomerulonefrit (Rapidly progressive glomerulonephritis)
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Staf. Pro. A Adsorb.	Stafilokokkal protein A adsorbsiyonu
T. Bil	Total bilirübin
T. Kol	Total kolesterol
T.pro	Total protein
TKV	Total kan volümü
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
ÜA	Ürik asit
VLDL	Çok düşük dansiteli kolesterol (Very low density lipoprotein)

TABLOLAR

<i>Tablo 2.1. Terapötik aferezle tedavi edilen metabolik hastalıklar ve cevap kategorileri</i>	4
<i>Tablo 2.2. Terapötik aferezle tedavi edilen otoimmün hastalıklar ve cevap kategorileri</i>	5
<i>Tablo 2.3. Terapötik aferezle tedavi edilen renal hastalıklar ve cevap kategorileri</i>	6
<i>Tablo 2.4. Terapötik aferezle tedavi edilen nörolojik hastalıklar ve cevap kategorileri</i>	6
<i>Tablo 2.5. Terapötik aferezle tedavi edilen hematolojik ve onkolojik hastalıklar ve cevap kategorileri</i>	7
<i>Tablo 2.6. Terapötik aferez uygulamaları öncesi planlama</i>	12
<i>Tablo 2.7. Bir plazma volümü plazma değişimi yapıldığında kan proteinlerinin konsantrasyonlarında gözlenen değişiklikler</i>	20
<i>Tablo 3.1 Hepatik koma evrelemesi</i>	25
<i>Tablo 4.1. Lökaferaz uygulanan hastaların özellikleri</i>	28
<i>Tablo 4.2. Lökaferaz uygulamaları işlem bilgileri</i>	28
<i>Tablo 4.3. Lökaferaz uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması</i>	29
<i>Tablo 4.4. Plazma değişimi uygulanan hastaların klinik özellikleri</i>	30
<i>Tablo 4.5. Plazma değişimi uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması</i>	31
<i>Tablo 4.6. Plazma değişimi işlem bilgileri</i>	31
<i>Tablo 4.7. Plazma değişiminde görülen komplikasyonlar</i>	32
<i>Tablo 4.8. Lipid aferezi sonrası kan lipidlerindeki değişim</i>	33
<i>Tablo 4.9. Trombositaferez uygulaması yapılan hastalar</i>	33
<i>Tablo 4.10. Periferik kök hücre toplanması işlemleri</i>	34
<i>Tablo 4.11. Eritrosit değişimi hasta ve işlem bilgileri</i>	35

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Plazma değişiminde kompartmanlar arası madde dağılımı _____ 14

Şekil 4.1. Terapötik aferez uygulamalarının işlem tipine göre dağılımı _____ 27

1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Terapötik aferez hematoloji, onkoloji, nöroloji gibi birçok bilim dalında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemidir. İlk olarak 1960 yılında manuel plazma değişiminin Waldenstrom makroglobülinemili hastalarda gelişen hiperviskozite sendromunda etkili olduğu gösterilmiştir (1). Kan şekilli elemanlarının ayrıştırılarak kullanıldığı ilk klinik uygulamalar ise, sağlıklı insanlardan toplanan granüositlerin nötropenik hastalara verildiği denemelerdir (2). Aferez yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler ile birlikte bir çok 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 saptamıştır. 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 eritematozus, multipl skleroz gibi hastalıklarda plazmaferez uygulamalarında büyük oranda azalma olduğunu göstermiştir (3).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 1982 yılında American Society for Apheresis kurulmuş, bu alandaki çalışmaların izlenerek terapötik aferez uygulama prensiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır (6). Ülkemizde de 2000 yılında bu amaçla Türk Hemaferesis Derneği kurulmuştur. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi’nde 1999 yılında terapötik aferez uygulamaları yapılmaya başlanmıştır.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi’nde yapılan terapötik aferez uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi, ortaya çıkan komplikasyonlar ve bunlara predispozisyon yaratabilecek durumların saptanması ve terapötik aferez uygulamalarının iyileştirilebilmesine yönelik önerilerde bulunulması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Aferez kan komponentlerinin ayrıştırılarak toplanması işlemidir. Uygulanan işlem, ayrılan kan komponentine göre plazmaferez, lökoferez, eritrositoferez, trombositaferez olarak adlandırılmaktadır. Tıpta ilk terapötik aferez uygulamaları sülük ile çeşitli hastalıkların tedavisi şeklinde yapılmıştır. Abel ve ark. 1914'de köpeklerde manuel olarak plazması ayrılan kanın geri tranfüzyonu ile ilk plazmaferez işlemini gerçekleştirmişlerdir (7). Kan komponentlerinin yoğunluklarına göre santrifüj edilerek ayrılması yöntemi ise, II. Dünya Savaşı sırasında şoktaki askerlerin tedavisi amacıyla Cohn ve ark. tarafından kullanılmıştır (8). Aynı araştırmacılar 1951'de, kan alımı sırasında plazmaferez işlemini gerçekleştirebilen ve bugün kullanılmakta olan modern aferez makinalarının öncüsü sayılan "Cohn santrifüjü"nü geliştirmişlerdir. Malign 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. Oğlu kronik myelositik lösemi hastası olan mühendis George Junson'un 1962 yılında Dr. Cohn'un yapmakta olduğu çalışmalara katkılarıyla, aferez sistemlerinin geliştirilmesi ve otomatizasyonu yolunda aşamalar kaydedilmiş, bu sistemler 1970'lerin başında kısıtlı da olsa kullanıma girmişlerdir (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 Waldenstrom makroglobülinemisinde, 1968'de yenidoğanın hemolitik hastalığında ve daha sonra da Goodpasture Sendromu'nda gösterilmiş ve yöntem birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,9,10).

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). Bir çok

değişik hastalığın tedavisi amacıyla aferez uygulamaları denenmiş, yıllar içinde elde edilen tecrübe sonucu tedavi amaçlı kullanımında değişiklikler olmuştur.

2.2. Terapötik Aferezin Amaçları ve Etki Mekanizmaları

Terapötik afereizde amaç, plazmada bulunan zararlı maddelerin (monoklonal immünglobülinler, otoantikolar, immün kompleksler, inflamasyon mediatörleri vb.) ve sayıca artan kan şekilli elemanlarının azaltılması, volüm yükü yaratmadan büyük miktarda plazma replasmanı yapılması (trombotik trombositopenik purpura, sepsis vb.), kan şekilli elemanlarının özel amaçlarla toplanmasıdır (eritrosit değişimi, periferik kök hücre toplanması vb.) (3).

Lökaferez, trombositaferez, plazma değişimi, sitotoksik ya da immünsüpresif tedavinin hızla etkili olamadığı bazı hastalıkların hayatî tehlike yaratan kriz durumlarında, alevlenmeyi bastırmak açısından etkin ve dolayısıyla da vakit kazandırıcı tedavi yöntemleridir. Terapötik aferezin etki mekanizması kimi hastalıklar için çok açıkken, bazı hastalıklarda halen bilinmemektedir. Goodpasture ve Guillian-Barré sendromları, otoimmün anemi gibi hastalıklarda otoantikoların uzaklaştırılması, sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyonda ise büyük miktarda plazma replasmanı yoluyla etki gösterirken, Reye sendromu, parakuat zehirlenmesi gibi bazı durumlarda etki mekanizması belirlenememiştir (3).

Terapötik aferezin, retiküloendotelyal sistem aktivasyonu ile immün komplekslerin plazmadan daha hızlı temizlenmesini sağladığı, sitokinleri de plazmadan uzaklaştırarak immün regülasyonu değiştirdiği ve bu şekilde çeşitli hastalıklar üzerinde tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir (11,12). Steroid bağlayıcı proteinleri azaltarak steroidlerin etkinliğinin artması da, terapötik aferezin etki mekanizmalarından bir diğeridir (13). Terapötik aferez ile LDL'nin plazmadan uzaklaştırılabilmesi yanında, oksidasyonunun da azaldığı gösterilmiştir (14).

2.3. Terapötik Aferez Endikasyonları

Plazma değişimi, hematopoetik kök hücre toplanması, donör trombositaferez uygulamaları günümüzde terapötik aferezin kullanıldığı temel endikasyonları oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Aferez Birliği (American Society for Apheresis – ASFA) ve Amerikan Kan Bankaları Birliği

(American Association of Blood Banks - AABB) terapötik aferez endikasyonlarına ilişkin kılavuzlar oluşturmuşlardır (15,16) . Bu kılavuzlara göre kategori I'e giren hastalıklarda terapötik aferez primer tedavi yöntemidir ve etkinliği kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır. Kategori II'ye giren hastalıklarda terapötik aferezin etkinliği hakkında yeterli deneyim vardır. Kategori III'e giren hastalıklar, terapötik afereze cevap alınan vakalara dair yayınlar olan, ancak etkinliğinin tam olarak ispatlanamadığı grubu oluşturmaktadır. Kategori IV'te terapötik afereze belirgin yanıtın olmadığı hastalık grupları tanımlanmıştır (15,16). ASFA ve AABB'nin kılavuzlarına göre terapötik aferez endikasyonu olan hastalıklar ve cevap kategorileri Tablo 2.1-2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Terapötik aferezele tedavi edilen metabolik hastalıklar ve cevap kategorileri

Hastalıklar	Terapötik uygulamalar	Kategori	
		ASFA	AABB
Porfiri	Flebotomi	I	Sınıflandırılmamış
Primer hemakromatozis	Flebotomi	I	I
Refsum hastalığı	Plazma değişimi	I	I
Ailesel hiperkolesterolemi	Plazma değişimi	II	I
	Selektif	I	Sınıflandırılmamış
	Adsorbsiyon		
Zehirlenmeler	Plazma değişimi	II	II
Akut hepatik yetmezlik	Plazma değişimi	III	IV
Fabry hastalığı	Plazma değişimi	III	Sınıflandırılmamış
Graves hastalığı	Plazma değişimi	III	III

Tablo 2.2. Terapötik aferezle tedavi edilen otoimmün hastalıklar ve cevap kategorileri

Hastalıklar	Terapötik uygulamalar	Kategori	
		ASFA	AABB
HIV			
Polinöropati	Plazma değişimi	I	Sınıflandırılmamış
Hiperviskozite	Plazma değişimi	I	Sınıflandırılmamış
TTP	Plazma değişimi	I	Sınıflandırılmamış
İmmün trombositopeni	Staf. Pro. A Adsorbsiyonu	II	Sınıflandırılmamış
Büllöz pemfigoid	Staf. Pro. A Adsorbsiyonu	II	Sınıflandırılmamış
Pemfigus vulgaris	Plazma değişimi Fotoferez	II III	II Sınıflandırılmamış
Raynaud hastalığı	Plazma değişimi	II	Sınıflandırılmamış
SLE	Plazma değişimi	II	IV
Sistemik vaskülit	Plazma değişimi	II	II
JRA	Plazma değişimi	III	Sınıflandırılmamış
PSS	Plazma değişimi Fotoferez Lenfositoplazmaferez	III III III	III III Sınıflandırılmamış
RA	Plazma değişimi Lenfositoferez	III III	IV III
Psöriasis	Plazma değişimi	IV	IV

HIV: Human immunodeficiency virus, TTP: Trombotik trombositopenik purpura, SLE: Sistemik lupus eritematozus, JRA: Juvenil romatoid artrit, PSS: Progresif sistemik skleroz, RA: Romatoid artrit
Staf. Pro. A Adsorb.: Stafilokokkal protein A adsorbsiyonu

Tablo 2.3. Terapötik aferezle tedavi edilen renal hastalıklar ve cevap kategorileri

Hastalıklar	Terapötik uygulamalar	Kategori	
		ASFA	AABB
Goodpasture sendromu	Plazma değişimi	I	I
TTP	Plazma değişimi	I	I
HUS	Plazma değişimi	II	II
Paraproteinemiler	Plazma değişimi	II	Sınıflandırılmamış
RPGN	Plazma değişimi	II	II
Organ allograft rejeksiyonu	Fotoferez	III	III
Renal allograft rejeksiyonu	Plazma değişimi	IV	IV

TTP: Trombotik trombositopenik purpura, HUS: Hemolitik üremik sendrom, RPGN: Rapidly progressive glomerulonephritis

Tablo 2.4. Terapötik aferezle tedavi edilen nörolojik hastalıklar ve cevap kategorileri

Hastalıklar	Terapötik Uygulamalar	Kategori	
		ASFA	AABB
CIDP	Plazma değişimi	I	II
Eaton-Lambert send.	Plazma değişimi	I	II
Myasthenia gravis	Plazma değişimi	I	I
Paraproteinemik nöropati	Plazma değişimi	II	Sınıflandırılmamış
Multipl skleroz	Plazma değişimi	III	III
Paraneoplastik send.	Plazma değişimi	III	Sınıflandırılmamış
Amyotrofik lateral skleroz	Plazma değişimi	IV	IV
Polimyozi / dermatomyozit	Plazma değişimi	IV	IV

CIPD = Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

Tablo 2.5. Terapötik aferezele tedavi edilen hematolojik ve onkolojik hastalıklar ve cevap kategorileri

Hastalıklar	Terapötik Uygulamalar	Kategori	
		ASFA	AABB
ABO uyumsuz ilik nakli (ilik)	Eritrosit uzaklaştırılması	I	Sınıflandırılmamış
ABO uyumsuz ilik nakli (alıcı)	Plazma değişimi	II	III
Polisitemi	Flebotomi	I	I
Lökositöz / trombositöz	Sitoferez	I	I
Posttransfüzyon purpura	Plazma değişimi	I	I
Orak hücreli anemi	Eritrosit değişimi	I	I
Koagulyasyon faktör inhibitörü	Plazma değişimi	II	I
Aplastik anemi	Plazma değişimi	III	III
Otoimmün hemolitik anemi	Plazma değişimi	III	III
Kanser	Plazma değişimi	III	Sınıflandırılmamış
	Staf. Pro. A. Adsorb.	III	Sınıflandırılmamış
Kutanöz lenfoma	Lökaferez	III	II
	Fotoferez	I	II
Yenidoğan hemolitik hastalığı	Plazma değişimi	III	III
İmmün trombositopeni	Staf. Pro. A. Adsorb.	III	III
	Plazma değişimi	III	III
Trombosit cevapsızlığı	Plazma değişimi	III	III
	Lenfositoferez	III	Sınıflandırılmamış

Staf. Pro. A Adsorb.: Stafilokokkal protein A adsorbsiyonu

Myastenia graviste ve kronik progresif polinöröpatide intravenöz immünglobülin tedavisinin etkinliğinin plazma değişimine eşdeğer olduğunun gösterilmesi, bu endikasyonlarla yapılan plazma değişimlerinin sayısında azalmaya yol açmıştır (17,18). Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusta ise terapötik aferez uygulamalarının etkin olduğu tam olarak ispatlanamamış olması nedeniyle

zaman içinde bu endikasyonlarla yapılan uygulamalarda da azalma olmuştur. Yine de, her iki hastalıkta da stafilokokkal protein A kolonu ve romatoid artritte prosorba kolonu ile yapılmış ümit verici çalışmalara ait yayınlar vardır (19-21). Hepatik yetmezlikte koagülopatinin düzeltilmesinde, karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda ve son dönemde renal transplant rejeksiyonunda yardımcı bir tedavi yöntemi olarak etkili olabileceğini gösteren yayınlar vardır (22-25). Bunların ötesinde pek çok diğer hastalıkta terapötik aferez uygulanmış, ancak bunlar ASFA ve AABB kılavuzlarında yer almamıştır.

Terapötik aferez uygulamalarının endikasyonlarının belirlenmesi ve yeni kullanım alanlarının açılmasına yönelik geniş çaplı çalışmaların yapılamamasında en büyük neden işlemin maliyetinin yüksek olmasıdır. Bir başka neden ise terapötik aferez uygulanabilen hastalıkların bir kısmının nadir görülmesidir (6).

2.4. Aferez Teknikleri

Aferez, santrifüj edilen ve dansitelerine göre ya da filtrasyon yöntemiyle moleküllerin veya partiküllerin büyüklüklerine göre kan komponentlerinin ayrıştırılması işlemidir. Santrifüj edilen kanda üstte plazma, ortada trombosit ve lökositler (Buffy coat), en altta ise eritrositler yer alır. Çift torba yöntemiyle kanın santrifüj edilmesi ve istenilen kan komponenti ayrıldıktan sonra alıcıya verilmesi şeklinde manuel olarak yapılabilen aferez, günümüzde ulaşılan teknolojik ilerlemelerle otomatize olarak yapılmaktadır. Modern aferez makinaları, başlıca santrifüj ve filtrasyon yöntemlerini kullanarak büyük volümde kan işleyerek işlemi gerçekleştirebilmektedirler.

2.4.1. Santrifüj Tekniği ile Aferez

Santrifüj tekniği ile aferez işlemi devamlı olmayan akımlı ve devamlı akımlı olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir.

Devamlı olmayan akımlı santrifüj sistemi

Cohn'un geliştirmiş olduğu, bir hazne içine pompalanan kanın santrifüj edilerek ayrıştırılması bugün kullanımda olan modern makinaların temelini oluşturmaktadır. Lathman'ın geliştirdiği hazne ise ilk geniş çaplı aferez işlemlerine olanak sağlamıştır (26).

Hazne içine 70-100ml/dk hızla kan pompalanmakta, hazne içinde santrifüj edilen kanın belirli bir hematokrit değerine ulaşması sistemi durdurmaktadır. Ayırıştırılan kanın istenilen kısmı ayrı bir torbada toplanmakta ve geri kalan kısmı hastaya verilmektedir. Bu işlem devamlı olmayan akımlı santrifüj yöntemi olarak adlandırılmaktadır.

Devamlı akımlı santrifüj sistemi

İlk kez 1968'de geliştirilen devamlı akımlı santrifüj sistemindeki ana farklılık işlemin kesintisiz olmasıdır. Biri alıcı, diğeri verici iki damar yolu kullanılarak hastadan alınan kan bir taraftan ayırıştırılırken, diğeri taraftan toplanılmayan kan komponentleri hastaya geri verilmektedir (27). Burada hazne içine pompalanan kanın ayrışan komponentlerinin her biri, kendine ait olan bir çıkış ile santrifüjü terkeder. Modern aferez makinalarında optik algılayıcılar her bir yoldaki kan komponentini tanır ve kapak mekanizmalarıyla kan komponentlerinin karışması engellenir.

Çağdaş makinalarda her iki santrifüj tekniği de kullanılmaktadır, bir kısım aferez makinası ise her iki tekniği de dönüşümlü olarak kullanmaktadır. Devamlı akımlı sistemler daha az volüm ile çalıştılarından, hemodinamik denge daha iyi korunmakta, işlem süresini kısalmaktadır. Bugün terapötik aferez işlemlerinin süresi 1.5-3 saate kadar kısalmıştır. Devamlı olmayan akımlı sistemde ise tek bir damar yoluna ihtiyaç olması, işlem sırasında hasta konforu ve damar yolu sorunu olan hastalarda uygulama kolaylığı sağlamaktadır (11,28).

2.4.2. Filtrasyon Tekniği ile Aferez

Santrifüj tekniği ile çalışan makinaların ilk örnekleri, hantal olmaları ve çalışma maliyetleri nedeniyle sınırlı kullanım alanı bulmuşlardır. Filtrasyon tekniğinde ise kan komponentlerinin büyüklüklerine göre ayrılması prensibinden faydalanılır. Kan sistem içinden geçerken hidrostatik basınç yardımıyla 4 – 6 µm'lik porları olan membranlar aracılığı ile plazma ve kan şekilli elemanları birbirlerinden ayrılır. Bu filtrelerin diyaliz makinalarıyla da kullanılabilmesi en önemli avantajlarıdır. Bu tekniğin dezavantajları ise, daha yüksek akım hızlarına ve heparinle antikoagulyasyona ihtiyaç duyulmasıdır. Kan şekilli elemanlarının bu teknikte ayrılmaları mümkün olmamaktadır. Bunun yanı sıra, sistem içindeki transmembran basıncın artması, membranın yırtılmasına ve şekilli elemanların

ayrıştırılan plazmaya karışmasına yol açabilmektedir. Basıncın düşmesi ise şekilli elemanların porları tıkaması ve pıhtılaşmayla sonuçlanabilmektedir (29-31).

Çift membran tekniğinde ayrıştırılan plazma 2 µm'lik porları olan bir başka membran sisteminden daha geçirilerek ikinci bir ayrıştırma yapılır. Bu sistemle LDL gibi daha büyük plazma komponentlerinin ikinci membran yardımıyla sistem içinde tutulması ve böylece replasman sıvısına ihtiyaç olmadan plazmadan temizlenmesi mümkün olabilmektedir (32).

2.5. Damar Yolu

Aferez işlemleri için 70-120 ml/dk kan akımı sağlanması gereklidir. Antekubital venlerde 16-18 G iğne ile açılacak damar yolları bu akım için yeterli olabilmektedir. Verici damar yolu alıcının proksimalinde olmamalıdır. Kollabe olabilecekleri için intraketler alıcı yol olarak kullanılmamasalar da, 18 G'lik bir intraket verici yol olarak kullanılabilir. Ayak venlerinin kullanılması tromboza yol açabileceğinden, ancak zorunlu kalındığında tek bir sefere mahsus olmak üzere kullanılabilirler. Terapötik aferez işlemleri için santral venöz yollardan da faydalanılabilir, ancak enfeksiyon riski nedeniyle zorunlu kalınmadıkça tercih edilmemelidirler. Enfeksiyon riskine ek olarak, santral venöz yol sağlama işlemi sırasında pnömotoraks, kanama, aritmi gibi komplikasyonların da gelişebileceği göz önüne alınarak, mümkün olduğunca periferik venler tercih edilmelidir. Santral kateterlerin kullanılması kaçınılmaz hale geldiğinde, kullanılacak olan kateterin iki lümenli olmasına ve arteriel uçla venöz uç arasında geri akımı önleyecek kadar mesafe bulunmasına dikkat edilmelidir. Kateterde oluşabilecek trombüsler veya iki lümen arasında akıma yol açacak delinmeler aferezin etkinliğini düşürecektir. Kateterin ucunun sağ atriumda olmasının elektrolit imbalansı ya da replasman sıvısının soğuk olması nedeniyle aritmilere yol açabileceği unutulmamalıdır (15,16).

2.6. Antikoagülasyon

Terapötik aferez işlemleri için en sık kullanılan iki antikoagülan, heparin ve sitrattır. Filtrasyon tekniği kullanılan sistemlerde 10,000 U veya daha fazla heparin kullanılmakta, parsiyel troboplastin zamanında işlem sonrasında 1.5 katına kadar yükselebilmektedir. Majör kanamalara yol açmasa da, donör aferez işlemlerinde bu

nedenle heparin kullanılmamaktadır. Heparin ile toplanan kan ürünlerinin 24 saat içinde transfüzyon zorunluluğu da diğer bir dezavantajdır (33). Sitratın antikoagulan olarak kullanılmasına bağlı olarak sitrat toksisitesi, hipokalsemi, aritmi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Donör trombositaferezlerinde kullanılan sitratla, iyonize kalsiyumda %25–30 düşüş görülmektedir. Dört saat sonrasında ise sitrat düzeyi kanda ve idrarda normale düşer (34). Sitrat toksikasyonu, verilen sitratın konsantrasyonu, toplam miktarı ve veriliş hızına bağlıdır. Sitrat dozunun 1 mg/kg/dk düzeyinde tutulması iyonize kalsiyum düzeyinin 3 mg/dl'nin üzerinde kalmasını sağlamaktadır ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı olanlarda sitrat metabolizması bozulacağından daha dikkatli olunması gerekmektedir (35).

2.7. Terapötik Aferez Uygulamalarının Planlanması

Terapötik aferez uygulaması kararı alındıktan sonra hastada işlemin güvenle yapılabilmesi için hastanın total kan volümü, total plazma volümü, total kırmızı küre volümü, ekstrakorporeal kan volümü yüzdesi, ekstrakorporeal kırmızı küre volümü yüzdesi, işlem içi hematokrit yüzdesi hesaplanmalıdır (Tablo 2.6).

Ektrakorporeal kan volümü yüzdesi işlem sırasında hastadan uzaklaştırılan kan volümünün, ekstrakorporeal kırmızı küre volümü yüzdesi işlem sırasında hastadan uzaklaştırılan eritrosit miktarının, işlem içi hematokrit yüzdesi ise işlem sırasında hastanın hematokritinin göstergeleridir. Hastada hesaplanan ekstrakorporeal kan volümü ve ekstrakorporeal kırmızı küre volümünün %15'ten fazla olması, işlem içi hematokrit değerinin % 24'den düşük olması durumunda hastada işlem sırasında hemodinamik bozukluk görülebilir. Bu hesaplamaların yapılması ile kullanılan aferez cihazına göre hazne, program seçimleri yapılmalı, hastanın transfüzyon ihtiyacı değerlendirilmelidir (15,16).

Tablo 2.6. Terapötik aferez uygulamaları öncesi planlama

Gilcher kuralına göre total kan volümü

Total kan volümü (TKV) = ml x vücut ağırlığı (kg)

	Şişman	Zayıf	Normal	Kaslı
Erkek	60	65	70	75
Kadın	55	60	65	70
İnfant / çocuk			70 / 80	

Total plazma volümü = $(1 - (\text{Hct} \times 0.91)) \times \text{total kan volümü}$

0.91 = sabit

Kırmızı küre volümü (KKV) = $\text{Hct} \times \text{total kan volümü}$

Ekstrakorporeal kan volüm (EKV) yüzdesi = $(\text{EKV}/\text{TKV}) \times 100$

Ekstrakorporeal kırmızı küre volümü (EKKV) yüzdesi = $(\text{EKKV}/\text{KKV}) \times 100$

İşlem içi hematokrit = $((\text{KKV} - \text{EKKV})/\text{TKV}) \times 100$

EKV = ekstrakorporeal kan volümü (Aferez makinası özelliği)

TKV = total kan volümü

EKKV = ekstrakorporeal kırmızı küre volümü (Aferez makinası özelliği)

Lökaferez, trombositaferez uygulamalarında değişim sıklığına hastanın klinik durumu değerlendirilerek karar verilmektedir. Bir kan volümü kadar işlem uygulandığında lökosit ve trombosit sayısında sırasıyla yaklaşık %50 ve %25'lik bir düşüş görülmektedir (36,37). Kök hücre toplanması sırasında ise 8–10 lt volüm ile işlem gerçekleştirilmekte, bazı durumlarda 4 seansa kadar işlem gerekebilmektedir (38).

Plazma değişiminde ortalama 1-1.5 plazma volümü değişimi planlanmakta, hastanın klinik durumuna göre işlemin sıklığına karar verilmektedir. TTP'da hastanın LDH değerinin normal sınırlara inmesinden, trombositleri ise $100,000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkmasından üç gün sonrasına kadar günlük 1 plazma volümü kadar, Goodpasture sendromunda ise 14 gün süre ile 1-1.5 plazma volümü ile plazma değişimi önerilmektedir (39,40). Antikor üretiminin sonlandığı Guillian–Barré sendromu gibi hastalıklarda tek bir plazmaferez uygulaması myeline karşı oluşmuş IgM tipi antikorları dolaşımdan uzaklaştırabilmektedir (41).

2.8. Replasman Sıvıları

Hastada lökaferez, trombositaferezde olduğu gibi terapötik aferez uygulamaları sonrasında uzaklaştırılan volüm küçükse, replasman sıvısı kullanmaya ya hiç gerek yoktur ya da kristaloid solüsyonlar kullanılabilir. Plazma değişimi ile uzaklaştırılan plazma ise benzer özelliklere sahip sıvılar ile replase edilmelidir. Bu sıvılar elektrolit ve onkotik basınç dengesini korumalı, vücutta metabolize olabilmelidirler. Bir çok merkezde bu amaçla % 5'lik konsantrasyonda insan albumini kullanılmaktadır. Ayrılan plazmaya göre rölatif olarak hipertonic olması nedeniyle hafif bir dilüsyonel anemiye yol açar, diğer replasman sıvılarından daha az allerjik reaksiyona neden olur, ancak hastada plazma değişimi sonrası gelişen geçici koagülopatiyi engellemez (42-44). En uygun replasman sıvısı olarak görülse de, sıklıkla allerjik reaksiyonlara neden olması ve kan ürünleriyle geçebilecek hastalıklar nedeniyle, taze donmuş plazma kullanımı TTP dışında rutin olarak önerilmemektedir (45). TTP'de replasman sıvısı olarak kriyosupernatant kullanılarak iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (46,47). Kanamaya eğilimi olan hastalarda taze donmuş plazma replasman sıvısının bir kısmını oluşturabilir.

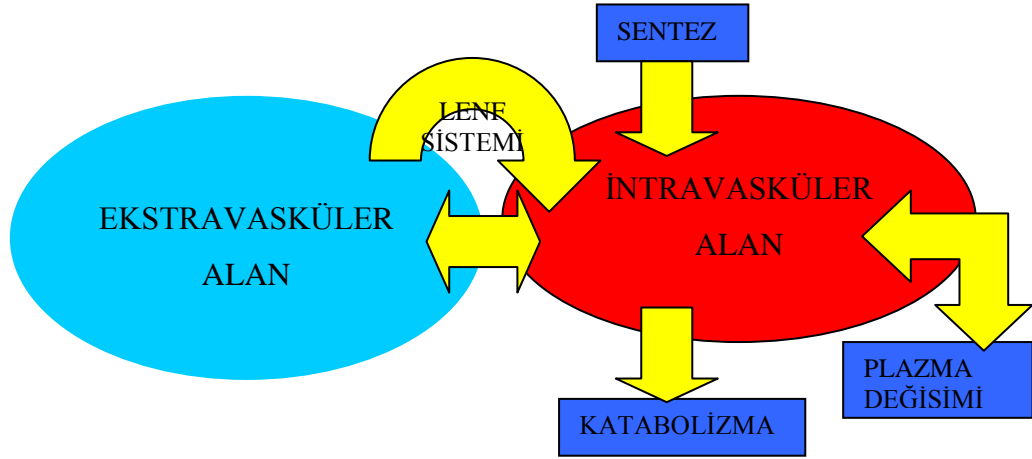
Yüzde 3-6 hetastarch replasman sıvısı olarak kullanılabilir ancak albuminden daha fazla allerjik reaksiyona neden olur ve koagülopatiyeye yol açabilir (48). Plazma protein fraksiyonu ve sıvı jelatin de replasman sıvıları olarak kullanılmış, ancak yan etkilerinin fazla olması ve diğer replasman sıvılarına üstünlükleri olmaması nedeniyle günümüzde terkedilmişlerdir. Bir çok merkezde kullanılan replasman sıvısı, en az % 60'ı % 5'lik insan albumini, kalanı ise % 0.9'luk serum fizyolojik ya da Ringer laktat solüsyonlarından oluşan karışımdır. Fransa'da yapılmış bir çalışmada % 3 hetastarch ve albumin kombinasyonu en az yan etkili replasman sıvısı olarak bulunmuştur (49).

2.9. Terapötik Aferez Uygulamaları ve Temel Prensipleri

Terapötik aferezde temel amaç katabolizma veya vücuttan atılım yolu ile kanda birikimi engellenemeyen toksinlerin, proteinlerin, kan şekilli elemanlarının uzaklaştırılması ya da kan komponentlerinden birinin daha sonra kullanılmak üzere ayrıştırılarak toplanmasıdır.

2.9.1. Plazma Değişimi

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 dağılıma hızına bağlıdır. Maddenin sentez hızı, katabolizma hızı, lenfatik yolla taşınma, endotelden geçebilme özellikleri plazma değişimi başarısını etkiler (50,51) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Plazma değişiminde kompartmanlar arası madde dağılımı

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. Örneğin plazma konsantrasyonu azaldığında immünglobülin G (Ig G) katabolizmasının azaldığı, arttığında ise buna paralel olarak arttığı bilinmektedir. İmmünglobülin M'nin (IgM) ayrıştırılmasında plazma değişiminin etkisinin IgG'ye göre daha fazla olmasında da IgM'in metabolizmasının plazma konsantrasyonundan bağımsız olmasının rolü vardır (52,53)

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 modele göre bir maddenin konsantrasyonu (Y_0) ve

plazma volümü (v) bilinirse, maddenin intravasküler miktarı hesaplanabilir. Plazma değişiminde birim zamanda belirli volümde plazma uzaklaştırılır (b = ml/t). Herhangi bir zamanda intravasküler kompartmandaki maddenin miktarı değişimin fraksiyonel hızına bağlıdır (r). Dolayısıyla maddenin plazmada herhangi bir zamandaki konsantrasyonu (Y_t) aşağıdaki formülle hesaplanabilir (54).

$$Y_t = Y_0 e^{-rt}$$

Fraksiyonel hız (r) aşağıdaki gibi ifade edildiğinde formül herhangi bir zamanda değişmiş plazma volümü (x) kullanılarak daha da basitleştirilebilir (42).

$$r = b / v$$

$$Y_t = Y_0 e^{-x}$$

Bu formülle Şekil 2.4'de görüleceği gibi değiştirilen plazma volümüne göre plazmada kalan madde miktarı hesaplanabilir. Bu formülde, ilgili maddenin yalnızca intravasküler kompartmanda bulunduğu kabul edildiği ve metabolizması gözönüne alınmadığından, gerçekten farklı sonuçların elde edilmesi doğaldır. Büyük ölçüde intravasküler yatakta yer alan Ig M'nin konsantrasyonunda tahmin edilen düzeyde değişiklikler olurken, küçük inorganik solütlerde intravasküler ve ekstravasküler komponentler arasındaki hızlı dengelenme sonucunda beklenenden çok daha az düşme görülür. Fibrinojende olduğu gibi tahmin edilenden daha büyük bir düşme, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK) gibi enzimlerde ise beklenenden daha az bir düşme görülebilir (51,55).

2.9.2. Sitaferrez

Sitaferrez, kanın hücresel bileşenlerinin selektif olarak uzaklaştırılması işlemidir.

2.9.2.1. Trombositaferrez

Günümüzde donör trombositaferrez uygulamaları aferez yönteminin en sık kullanıldığı alandır. Myeloproliferatif hastalıklarda görülen kanama ve trombotik olayların doğrudan trombosit sayısı ile ilişkisi saptanmamış olsa da, trombosit sayısı yüksek hastalarda bu komplikasyonların daha sık görüldüğü bilinmektedir (56). Bir

başka çalışmada ise iskemik olayların büyük çoğunluğunun trombosit sayısı $1,000,000 /\text{mm}^3$ olan hastalarda geliştiği saptanmıştır (57). Trombositoz ASFA ve AABB kılavuzlarında kategori I'de yer almaktadır. Hastanın trombosit sayısı ve işlenen plazma miktarı trombositaferez ile uzaklaştırılan trombosit miktarını etkiler. Hastalarda komplikasyonların gelişmemesi için ulaşılması gereken trombosit sayısı belli değildir, bu nedenle hastalardaki semptomatik iyileşme tedavide yol gösterici olmalıdır (58).

2.9.2.2. Lökaferrez

Serebral ve pulmoner lökostaz akut lösemili hastalarda görülen erken mortalite sebeplerindedir. Lökosit sayısı yüksek hastalarda dehidratasyon, sepsis, kan transfüzyonu bu istenmeyen durumu ortaya çıkarabilmektedir. Miyeloid seri elemanlarının daha büyük oluşu nedeniyle lökostaz daha çok akut miyeloid lösemili hastalarda görülmektedir. Lökaferrez bu komplikasyonların önlenmesi yanı sıra tümör lizis sendromu gelişme ihtimali olan hastalarda da kullanılan bir tedavi yöntemidir (59).

Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında 1970'lerde yapılan ilk çalışmalar formüle edilmemiş olsalar da, bugün lökaferrez uygulamalarında geçerli olan prensipleri belirlerler. Eritrositleri çöktüren % 6'lık hidroksietil nişasta kullanılarak lökositlerin ayrılması kolaylaştırılabilir. Genel olarak, iki total kan volümü ile lökaferrez uygulaması yapılmaktadır. Ulaşılması gerekli lökosit sayısı kesin olarak tespit edilmemiştir, ancak akut miyeloid lösemili hastalarda lökosit sayısının $100,000/\text{mm}^3$ 'ün altında tutulması önerilmektedir. Başlangıç lökosit sayısı ve ekstra medüller alanlardan dolaşıma katılan lökositler, işlem sonrasında ulaşılan lökosit sayısını belirlemektedir. Bir kan volümü işlenerek lökaferrez işlemi yapılması sonucu lökosit sayısında %50 ila %68 arasında bir düşme elde edilebildiği bildirilmiştir (60).

2.9.2.3. Eritrosit Değişimi

Bu işlem, az miktarda plazma kaybı ve eritrositlerin tamamının replase edilmesi nedeniyle plazma değişimine göre daha az komplikasyon riski taşır. İşlem sonrasında plazma proteinlerinde önemli değişiklik görülmez, trombosit sayısında %40-60 arasında düşüş görülebilir. Bir total kan volümü ile işlem yapıldığında

hastanın eritrositlerinin % 60'ı değiştirilebilmektedir. Hastada volüm yükü yaratılmadan transfüzyon yapılması, hematokritte ani yükselmelerin görülmemesi ve demir yükünü arttırmaması, eritrosit değişiminin tranfüzyona üstünlükleridir. Bu yöntem olarak hücre anemisi (krizlerin önlenmesi için Hemoglobin S'in <% 30, krizlerin sonlandırılması için ise <% 20 olması amaçlanır) gibi hemoglobinopatilerin tedavisi için başarıyla kullanılmaktadır. Aynı zamanda malaria ve babesiosisde de etkili olduğu bilinmektedir. Yaşlı hastalarda flebotomi komplikasyonlarından kaçınmak içinde hastadan aferez ile eritrositler uzaklaştırılırken, kristaloidlerle replasman yapılabilmektedir (61,62).

2.9.2.4. Periferik Hematopoietik Kök Hücre Toplanması

Hematopoietik kök hücrelerin periferik kanda bulduklarının gösterilmesi ve kemoterapi ve/veya hematopoietik sitokinlerle periferik kök hücre mobilizasyonunun sağlanabilmesi kemik iliği nakli alanında önemli gelişmelere yol açmıştır. Periferdeki CD34+ hücrelerin toplanmasıyla yapılan kemik iliği transplantasyonlarının erken "engraftment" sağlanması, hücre immünitinin daha erken oluşması ve otolog uygulamalarda tümör hücresi içermesi olasılığının daha az olması gibi üstünlükleri vardır. Normalde periferik kanda % 0.03 – 0.05 oranında kök hücre bulunurken, bu oran hazırlayıcı rejimlerle 100 – 160 kat arttırılabilmektedir. Sekiz – on litre kan volümü işlenerek kemik iliği transplantasyonu için gerekli olan 2×10^6 /kg kök hücre toplanabilmektedir (38,63).

2.9.2.5. Selektif Plazma İçeriklerinin Ayrıştırılması

Stafilokokal A – Agarose kolonları gibi Ig G bağlayan, koyun anti-human LDL antikorları gibi LDL'nin bağlandığı immünolojik yöntemlerin yanında, yine LDL'nin ayrılabilmesi için ikincil bir membran kullanılması gibi fiziksel özellikler kullanılarak plazma içeriklerinin ayrıştırılması mümkün olmaktadır. Bu yöntemlerin, kaybedilen plazma proteini miktarının az olması ve böylece plazma proteinlerinde önemli değişiklikler gelişmemesi, replasman sıvılarına ihtiyaç olmaması ve daha spesifik olmaları gibi üstünlükleri vardır (64,65).

2.9.2.6. Fotoferez

Fotoferez, hastaya fotosensitizasyon yaratan bir ajan olan 8-medroksipsörolen verilmesi sonrasında, lökaferez yöntemiyle lökositlerinin ayrıştırılması ve ultraviyole A'ya maruz bırakılarak hastaya geri verilmesi işlemidir. Kutanoz T – hücreli lenfomadaki etkinliği gösterilmiş, skleroderma, graft versus host hastalığı gibi diğer hastalıklarda da etkinliği araştırılan bir tedavi yöntemidir (66).

Kriyofiltrasyon aferezi, gen tedavisinde kullanımı, naturel killer T hücre toplanması aferez tekniklerinin kullanıldığı diğer tedavi yöntemlerinden bazılarıdır (32).

2.10. Terapötik Aferez Komplikasyonları

Terapötik aferez uygulamalarında, donör aferez uygulamalarına göre daha sık ve şiddetli komplikasyonlarla karşılaşılır. Bir çalışmada, donör aferez uygulamalarının %4.2'sinde (donörlerin %11.6'sında), terapötik aferez uygulamalarının ise %11.6'sında (hastaların %39.6'sında) komplikasyonla karşılaşıldığı saptanmıştır (67). Bir başka çalışmada plazma değişimi uygulanan 5235 hastada işlemlerin %12'sinde, hastaların %40'ında komplikasyon geliştiği saptanmıştır (68). Komplikasyonların çoğunluğu parestezi, kas krampları, ürtiker gibi hafif-orta şiddetteki sorunlardır. Plazma değişiminin mortalitesi %0.03 - % 0.05 arasındadır. Mortalite nedenleri arasında kardiyak ve respiratuvar arrest ilk sırayı alırken, sepsis ve anafilaksi de diğer başlıca nedenlerdir (69,70).

2.10.1. Sitrata Bağlı Hipokalsemi

Sitrata bağlı hipokalsemi en sık karşılaşılan komplikasyondur. Hafif paresteziler, ağız kenarında uyuşma gibi semptomlara neden olabileceği gibi, konvülsiyon, Q-T uzaması ve aritmiler gibi ciddi sorunlara yol açması nedeniyle önemlidir (71). Sitrata bağlı hipokalsemi, verilen toplam sitrat miktarı, veriliş hızı ve süresi ile ilişkilidir, taze donmuş plazma ile yapılan uygulamalarda görülme riski daha yüksektir (72). Semptomatik hiperkalsemi varlığında işlemin yavaşlatılması, sitrat miktarının azaltılması ile düzelme sağlanabilir, %10 kalsiyum glukonat replasmanı yapılabilir. Ciddi bulantı ve kusma, tetani gibi semptomların sürmesi halinde işleme ara verilebilir. Profilaktik olarak verilen oral kalsiyumun değeri

gösterilmemiştir (73). Günümüzde bazı aferez sistemlerinde sitrat konsantrasyonu sensörler aracılığı ile kontrol edilebilmektedir.

2.10.2. Hipotansiyon

Aferez işlemi sırasında gelişen hipotansiyon sıklığı konusunda farklı rakamlar bildirilmektedir (3,74,75). Vazovagal reaksiyonlar en önemli sebeptir. Bunun yanı sıra allerjik reaksiyonlar, volüm dengesizlikleri, ritm bozuklukları, ilaçlar gibi nedenler akılda tutulmalıdır. Anjiotensin konverting enzim inhibitörü kullanan hastalarda flushing, hipotansiyon, karın ağrısı görülebilmektedir. Bradikinin sisteminin aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülen bu durumun önlenmesi için bu grup ilaçlardan kullanan hastaların 24 saat öncesinde ilacı kesmeleri gerekmektedir (74).

2.10.3. Allerjik Reaksiyonlar

Allerjik reaksiyonlar genellikle işlem sırasında kullanılan kan ürünleri ile ilişkilidir. Ateş, titreme, kaşıntı, döküntü gibi semptomlar görülebilir. İşlem başlangıcında gözlerde yanma, periorbital ödem, hipotansiyon gelişmesi etilen oksit allerjisini düşündürmelidir. Etilen oksitin işlem başında makinadan uzaklaştırılması ve antihistaminiklerle uygulanacak profilaksi bu tür allerjik reaksiyonların bir kısmını önleyebilir. Hayatı tehdit eden allerjik reaksiyon gelişme olasılığı düşüktür. Dispne gelişen hastaların ayırıcı tanısında bronkospazm yanı sıra pulmoner tromboemboli, volüm fazlalığı da akılda tutulmalıdır (68,69).

2.10.4. Kan Komponentlerinde Olan Değişimler

Replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılmadığında, plazma değişimi bir dizi kan proteinlerinin plazma konsantrasyonlarında değişikliklere yol açmaktadır. Tablo 2.7 bu değişiklikleri özetlemektedir.

Tablo 2.7. Bir plazma volümü plazma değişimi yapıldığında kan proteinlerinin konsantrasyonlarında gözlenen değişiklikler

Plazma komponenti	Plazma değişimi sonu düşme (%)	48 saat sonrasında düzelme (%)
Pıhtılaşma faktörleri	25 – 50	80 – 100
Fibrinojen	63	65
İmmünglobülinler	63	45
Karaciğer enzimleri	30 – 60	100
Bilirubin	45	100
C3	63	60 - 100

C3: Kompleman 3

Düşen IgG ve IgM düzeyleri haftada %10'luk artışlarla beş hafta sonra bazal değerine döner. Kompleman 3'ün (C 3) 24-48 saat, fibrinojenin 3 gün, faktör VII – VIII – IX'ün 24 saat, faktör X'un ise iki gün sonra başlangıç değerlerine ulaştığı gösterilmiştir (45,76). Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı sırasıyla 4 ve 24 saat sonra normale döner. Protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanındaki değişikliklerin fibrinojen düşüşüyle ilgili olduğu ve kanama eğilimi olmayan hastalarda koagülasyon faktörlerindeki değişikliğin majör kanama riski getirmediği gösterilmiştir (77). Kanama eğilimi olmayan hastalarda taze donmuş plazma kullanılarak plazma değişimi yapılmasının gerekli olmadığı saptanmıştır (40).

Ürik asit ve potasyum düzeylerinde çok küçük değişiklikler olurken glukoz, bikarbonat konsantrasyonlarında hemen hiç değişiklik olmaz. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sitrat nedeni ile alkaloz görülebilir (50).

Plazma değişimi sonrası ilaç metabolizmasında değişiklikler görülebileceğinden doz saatlerinin ayarlanması gereklidir (13). Plazma değişimi sonrası plazmadan temizlenmek istenen immünglobülin miktarında hızla artış, yani immünolojik rebound görülebilir (78).

2.10.5. Kanın Şekli Elemanlarında Görülen Değişiklikler

Hemoglobin değerinde %12 kadar düşüş, beyaz küre değerlerinde geçici artış, trombosit sayısında %30 kadar düşme görülebilir (79). Plazma değişimleri sonucu olan minör kanamaların trombositlerdeki geçici düşme nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Trombosit sayısı 2 – 3 gün içinde başlangıç değerine dönmektedir.

2.10.6. İnfeksiyon Riski

İmmünglobülinlerde ve kompleman düzeylerinde olan değişikliklere karşın plazma değişimi yapılan hastalarda infeksiyon riskinin arttığı gösterilmemiştir. Kan ürünlerinin transfüzyonuna bağlı olarak bu yolla bulaşan hastalıklar için risk artar (80). Sağlanan damar yolu bölgesinde gelişebilecek infeksiyonlar akılda tutulmalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1999 – Ocak 2002 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde yapılmış olan terapötik aferez uygulamalarının değerlendirilmesi, ortaya çıkan komplikasyonların ve komplikasyonlara yol açabilecek bazı faktörlerin tanımlanması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi günde 12 hastaya aferez uygulaması yapabilme kapasitesine sahiptir. Saat 08:30 – 17:30 arasında iki hemşire ve kan bankası uygulamalarından sorumlu bir pratisyen doktor gözetiminde hizmet verilmektedir. Ünitenin üç yatak kapasitesi ve kullanımda olan iki adet CS 300 Plus, bir adet Amicus Fenwall ve bir adet Fresenius AS 204 olmak üzere toplam dört adet aferez makinası mevcuttur. Aferez uygulanmasına karar verilen hastalardan hastanede yatmakta olanların ilgili bölümde, ayaktan takip edilen hastaların ise Kan Bankası'nda uygulamalardan sorumlu doktor tarafından öykü ve fizik incelemesi tamamlanmakta, ardından işlem planı Kan Bankası'nın 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 hemşiresi gözetiminde, Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde veya hastanın izlenmekte olduğu ünite 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 Kan Bankası Terapötik Aferez Uygulamaları Formu'na Aferez Ünitesi hemşiresi tarafından kaydedilmektedir.

3.2. Verilerin Toplanması

Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde Ocak 1999 – Ocak 2002 tarihleri arasında terapötik aferez uygulaması yapılan hastaların ad, soyad ve hastane dosya numaralarına ünite kayıtlarından ulaşıldı. Bu dönemde toplam 50 hastaya terapötik aferez uygulaması yapıldığı öğrenildi. Uygulamaları değerlendirmek üzere bir bilgisayar dosyası oluşturuldu.

Terapötik aferez uygulamaları formlarından hastanın total kan volümü, işlenen kan miktarı, değiştirilen plazma miktarı, işlemin uygulama süresi, uygulamalar sırasında kullanılan sistem, damar yolu, kullanılan sitrat miktarı, replasman sıvısı cinsi ve miktarı öğrenildi.

Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Çocuk Hastalıkları Hastaneleri arşivlerinden ilgili hasta dosyalarına ulaşıldı. Dosyalar incelenerek hastaların tanıları, terapötik aferez uygulanma endikasyonları, uygulamalar öncesi ve sonrası semptom ve fizik muayene bulguları ve hastalıklarının seyri konularında kayıtlı bilgilere ulaşıldı. Yeterli bilgi alınamadığı durumlarda, hastalık seyri konusunda hastaları izleyen doktorlardan bilgi alındı.

Yapılan terapötik aferez uygulamaları lökaferez, plazma değişimi, trombositaferez, periferik kök hücre toplanması ve eritrosit değişimi şeklinde gruplandırıldı. İşlemler sonrası değerlerinde değişme beklenen, terapötik aferez uygulamalarında tedavi planı ve etkinliğinin göstergesi olan bazı hemogram, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerleri belirlendi. Dosya kayıtlarından ve terapötik aferez uygulama form bilgilerinden yeterli bilgi alınamadığı durumlarda Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastaneleri Biokimya Laboratuvarları bilgisayar kayıtlarına başvuruldu.

Lökaferez ve trombositaferez uygulanan hastaların işlem öncesi ve sonrası hemoglobin (Hg), hematokrit (Hct), beyaz küre (BK), trombosit (plt), işlem öncesi kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (cre), sodyum (Na), potasyum (K), total protein (T. Pro), albümin (Alb), ürik asit (ÜA), kalsiyum (Ca), fosfor (PO₄), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) değerleri öğrenildi. Lökaferez ve trombositaferez uygulaması yapılan hastalar için toplanan bilgilere ek olarak, plazma değişimi yapılan hastalarda yukarıda sayılan biokimyasal değişkenlerin işlem sonrası değerleri yanında işlem öncesi ve sonrası laktat dehidrogenaz (LDH) ve total

bilirubin (T. Bil) değerlerine bakıldı. Karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer parankim hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların işlem öncesi ve sonrası protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve fibrinojen değerleri, Wilson hastalığı nedeni ile izlenen hastaların serum bakır (Cu) değerleri, lipid aferezi uygulamaları yapılanlarda işlem öncesi ve sonrası total kolesterol (T. Kol), trigliserit, düşük dansiteli kolesterol (LDL), çok düşük dansiteli kolesterol (VLDL) ve yüksek dansiteli kolesterol (HDL) değerleri kaydedildi.

Periferik kök hücre toplanması ve eritrosit değişimi uygulamalarına ait hasta bilgilerine dosyalardan, işlem bilgilerine ise terapötik aferez uygulamaları formundan ulaşıldı. Toplanan kök hücre miktarı, işlem öncesi ve sonrası hemoglobin S düzeyleri, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Laboratuvarı kayıtlarından öğrenildi.

3.3. Terapötik Aferez Uygulamalarının Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi

3.3.1. Lökaferrez

Lökosit yüksekliği ile birlikte lökostaz, hiperviskozite semptomları olması veya tümör lizis sendromu gelişmesi riski lökaferrez endikasyonlarıdır. Hastalarda lökosit sayısında düşme ile birlikte klinik iyileşme (bilinç bulanıklığı, görme bozukluğu, dispne ve ateşin kontrol altına alınması, arteryel kan gazı değerlerinde düzelme, akciğer infiltrasyonlarında azalma) elde edilmesi ve lökosit değerinin $100,000/mm^3$ 'ün altına indirilmesi tedaviye cevap olarak kabul edilmiştir.

3.3.2. Plazma Değişimi

a) Multipl myelom: Hastaların plazma değişimi sonrasında klinik bulgularının düzelmesi, bilinç bulanıklığı, kanama, görme bozukluğu, hipervolemi gibi hiperviskozite semptomlarının kaybolması tedaviye cevap olarak kabul edilmiştir.

b) Myastenia gravis - kronik inflamatuvar progresif nöropati: Hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının kalkarak ekstübe edilebilmeleri, solunum yetmezliğinin düzelmesi, yutma fonksiyonunun normale dönmesi, motor kayıpta

düzelme ile birlikte, hareket kabiliyetlerini tekrar kazanmaları tedaviye cevap olarak kabul edilmiştir

c) Trombotik trombositopenik purpura (TTP): Hastalarda klinik düzelme ile birlikte LDH değerinin normal sınırlara dönmesi, trombosit değerinin $100,000/mm^3$ 'ün üzerine çıkması, bu değerlerin üç gün süre ile devam etmesi, plazma değişimi sonlandırıldıktan sonra trombosit değerlerindeki artışın sürmesi tedaviye cevap olarak kabul edilmiştir.

d) Kronik karaciğer parankim hastalığı – karaciğer yetmezliği: Plazma değişimi sonrası hastanın bilinç durumunda düzelme; hepatik koma evresinde gerileme ile birlikte beslenmesinde düzelme, bilirübin değerinde düşme, koagülasyon parametrelerinde düzelme olması cevap olarak kabul edilmiştir. Hepatik koma evrelemesi Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Hepatik koma evrelemesi

Evre	Bilinç durumu	Motor değişiklikler
I	Konfüzyon, anksiyete, uyku düzensizliği	Hareketlerde yavaşlama
II	Laterji, orientasyon bozukluğu	Asteriks, disartri
III	Stupor	Reflekslerde artma, inkontinans
IV	Koma	Deserebre postür, ağırlı uyarana yanıt olmaması.

e) Hiperlipidemi: Hastalarda tedavi altında hiperlipidemiye bağlı komplikasyon gelişmemesi ve T. Kol, trigliserid, LDL değerlerinin kontrol altına alınması, bu değerlerde lipid aferezi sonrası % 50 veya daha büyük düşme sağlanması tedaviye cevap olarak kabul edilmiştir.

3.3.3. Trombositaferez

Hastalarda trombosit sayısında düşme ile birlikte kanama ve iskemik semptomlarda düzelme olması ve işlemle trombosit değerinin $1,000,000/mm^3$ 'ün altına indirilmesi tedaviye cevap olarak kabul edilmiştir.

3.3.4. Periferik Kök Hücre Toplanması

İşlemler sonrası kemik iliği transplantasyonu için gerekli 2×10^6 /kg CD34 + hücre elde edilmesi, başarılı periferik kök hücre toplama uygulaması olarak kabul edilmiştir.

3.3.5. Eritrosit Değişimi

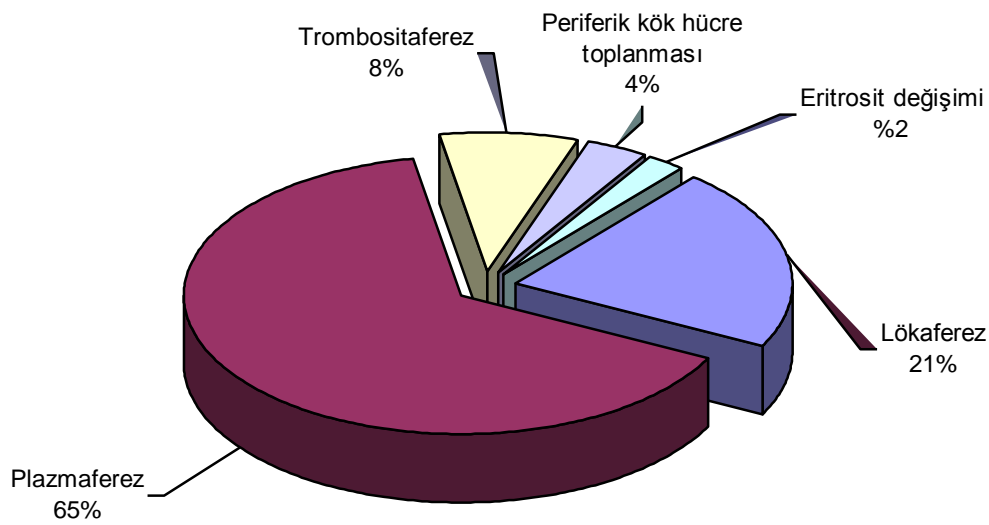
Çalışmaya alınan hastalarda orak hücreli anemi nedeniyle eritrosit değişimi yapılmıştır. İşlem sonrası Hemogloblin S değerinin % 30'un altına inmesi başarı olarak kabul edilmiştir.

3.4. İstatistik Analiz

Sonuçlar, normal dağılan numerik veriler için ortalama±standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen numerik veriler için ortanca (minimum-maksimum), nominal veriler için ise n (%) olarak ifade edildi. Çalışma parametrelerinin işlem öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmaları, normal dağılan veriler için paired-samples t-testi ile, normal dağılım göstermeyen numerik veriler için ise Wilcoxon signed-rank testi ile yapıldı. Tüm anlamlılık testleri iki yönlü idi ve istatistik anlamlılık 0.05'in altında olan değerler olarak kabul edildi. Veriler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.10.0 for Windows programı ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde Ocak 1999 – Ocak 2002 yılları arasında yaş ortalaması 41.7 ± 19.4 (min:4, maks:74) olan, 20 kadın (%40), 30 erkek (%60) toplam 50 hastaya 221 seans terapötik aferez uygulaması yapılmıştır. Plazma değişimi 143 seans (%65), lökaferez 47 seans (%21), trombositaferez 18 seans (%8), periferik kök hücre toplanması 8 seans (%4), eritrosit değişimi 5 seans (%2) yapılmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Terapötik aferez uygulamalarının işlem tipine göre dağılımı

4.1. Lökaferez

Yaş ortalaması 46.6 ± 22.3 (4–74) olan 18 hastaya 47 seans lökaferez işlemi uygulandı. Lökaferez uygulanan hastaların özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Lökaferrez uygulanan hastaların özellikleri

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	3	6.7
Erkek	15	93.3
Tanı		
AML	9	50.0
ALL	2	11.1
KML	5	27.8
KLL	2	11.1

AML: Akut miyelositik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KML: Kronik miyelositik lösemi, KLL: Kronik lenfositik lösemi

Hastalara ortalama 1.59 ± 0.28 total kan volümü işlenerek lökaferrez işlemi uygulandı. İşlemler sırasında ortalama 8.9 ± 1.84 cc/kg sitrat kullanıldı. İşlem süresi ortalama 138 ± 43 dakika olarak saptandı. Yapılan lökaferrez işlemlerine ait diğer bilgiler Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Lökaferrez uygulamaları işlem bilgileri

	Sayı	%
Set cinsi		
CS 3000	39	82.9
AS 204	8	17.1
Damar yolu		
Periferik	7	14.9
Santral	40	85.1

Lökaferrez uygulamalarıyla hastaların lökositlerinde işlem sonunda ortalama $\% 34.0 \pm 23.3$ (Lökosit sayıları "ölçülemeyecek kadar yüksek" şeklinde rapor edilen 12 ölçüm değerlendirilmeye alınmamıştır) düşüş elde edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). İşlem öncesi ve sonrası hemoglobin, trombosit, iyonize kalsiyum değerleri arasında fark saptanmadı (Tablo 4.3) ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Lökaferrez uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması

	İşlem öncesi	İşlem sonrası	P
Beyaz küre	645,000±485,214	429,000±374,472	0.0001
Hemoglobin	9.59±2.18	9.26±2.3	0.54
Trombosit	126,793±142,565	122,025±154,253	0.51
İyonize kalsiyum	1.2±0.61	0.99±0.23	0.71

İşlemlerin %8.5'inde, hastaların %22'sinde toplam 5 komplikasyon görüldü. İki hastada (%4.2) bulantı-kusma, 1 hastada (% 2) ateş, 1 hastada parestezi (%1) ve 1 hastada gastrointestinal kanama (%1) gelişti. Bulantı kusması olan hastalardan birinde ve parestезisi olan hastada işlem sonlandırılmak zorunda kalındı. Bulantı-kusma şikayeti olan bir diğer hastanın aynı akşam transfüzyon gerektiren hematemezi oldu. .

Toplam beş hastada (% 26.7), iki hastada (%10.6) dört, bir hastada (% 5.5) üç ve iki hastada (%10.6) iki seans sonrası lökosit değeri 100.000 /mm³'ün altına düştü ve semptomları kontrol altına alındı.

4.2. Plazma Değişimi

Çalışma kapsamına alınan zaman aralığında, yaş ortalaması 40.0±15.4 (14-68) olan toplam 22 hastaya 143 seans plazma değişimi yapılmıştır. Hastalara ilişkin bilgiler Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Plazma değişimi uygulanan hastaların klinik özellikleri

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	14	63.6
Erkek	8	36.4
Tanı		
Multipl miyelom	7	31.8
CIPD	1	4.5
TTP	4	18.2
Myastenia gravis	4	18.2
Kronik karaciğer hst.	5	22.8
Hiperlipidemi	1	4.5

CIDP: kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, TTP: Trombotik trombositopenik purpura

Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası bakılan lökosit, kreatinin, kan üre azotu, sodyum, potasyum, albümin değerleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). LDH, ALT, AST ve total protein değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). İşlem öncesi ortalama değerleri LDH 991.8 ± 680.3 U/L, ALT 35.4 ± 29.4 U/L, AST 50.4 ± 38.6 U/L, total protein 6.9 ± 2.4 gr/dl, işlem sonu ortalamaları sırasıyla 680.9 ± 467.8 U/L, 24.8 ± 17.0 U/L, 33.1 ± 25.3 U/L, 6.1 ± 1.8 gr/dl olarak bulunmuştur. Hastaların işlem öncesi iyonize kalsiyum değeri ortalama 1.11 ± 0.8 mmol/L, işlem sonu iyonize kalsiyum değeri ortalama 0.86 ± 0.21 mmol/L olarak bulunmuştur. İşlem sonu iyonize kalsiyum değeri $\%12.6\pm29.8$ azalmıştır ve bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$). Hastalara işlem sırasında ortama 2.1 ± 2.4 ampül $\%10$ Ca glukonat infüzyonu, yapılmıştır. Hastaların işlem öncesi ve sonrası bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Plazma değişimi uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması

	İşlem öncesi	İşlem sonrası	P
Beyaz küre	11,109±11,527	9,618±6,026	0.20
Hemoglobin	9.91±2.16	9.04±2.10	0.009
Trombosit	104,418±103,511	87,023±80,743	0.001
Sodyum	138.52±5.62	138.90±17.70	0.65
Potasyum	3.73±0.73	3.58±0.57	0.87
Albumin	3.57±0.79	3.54±0.72	0.72
Total protein	6.91±2.43	6.14±1.86	0.001
LDH	991.81±630.39	680.93±467.88	0.001
ALT	35.48±29.45	24.84±17.03	0.001
AST	50.48±38.67	33.91±25.30	0.001

Terapötik aferez uygulamalarının ortalama süresi 124±43 dakikadır. İşlemlere ilişkin bilgiler Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Tanılara göre işlemlerin dağılımı ise

Tablo 4.6. Plazma değişimi işlem bilgileri

	Sayı	%
Sistem		
CS 3000	102	71
AS 204	41	29
Damar yolu		
Periferik	25	17.5
Santral	118	82.5
Replasman sıvısı		
Taze donmuş plazma	51	37
Albümin	50	35.3
Kriyopresipitat süpernatanı	27	18
Kriyopresipitat süpernatanı ve taze donmuş plazma	13	9
HES	1	0.7

Plazma değişimi işlemlerinin %16.7'sinde, hastaların %54'ünde komplikasyon görülmüştür. Komplikasyonların dağılımı Tablo 4.7'de görülmektedir.

Tablo 4.7. Plazma değişiminde görülen komplikasyonlar

	Sayı	%
Hipotansiyon	6	21.1
Kateter/damar yolu sorunu	6	21.1
Ürtiker	1	3.4
Parestezi – uyuşukluk	3	10.2
Anksiyete	2	6.8
Kardiyak arrest	1	3.4
Ateş	2	6.8
Dispne	2	6.8
Konvülsiyon*	1	3.4
Gastrointestinal kanama*	1	3.4
Taşikardi	1	3.4
Teknik sorunlar	3	10.2
Toplam	29	100.0

*İşlem sonrası ilk 6 saatte görülen komplikasyonlardır

Plazma değişimi yapılan hastaların %9.1'inde hastalık semptomları kısmen kontrol altına alınmış, %40.9'ında ise belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır. Plazma değişimi yapılan hastalardan TTP'si olan bir, myastenia gravis olan dört, non-Hodgkin lenfoma – kronik karaciğer parankim hastalığı olan bir ve multipl miyelomu olan bir hastada hastada klinik olarak belirgin düzelme saptanmış ve hastalar taburcu edilmiştir. Otoimmün hepatit düşünülen bir hastada karaciğer biyopsisi, plazma değişimi sonrası koaglasyon parametrelerinde düzelme sağlanarak gerçekleştirilebilmiştir. Lipid aferezi yapılan hastalarda kan T.Kol, LDL, HDL ve trigliserid değerlerindeki değişim Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Lipid aferezi sonrası kan lipidlerindeki değişim

	Önce (mg/dl)	Sonra (mg/dl)	Düşme (%)	P
Total kolesterol	366±162	126±49	66±25	0.0001
Trigliserid	1201±467	611±408	62±40	0.0001
LDL	47±35	14±26	52±26	0.015
HDL	44±35	10±10	54±7.9	0.0001

4.3. Trombositaferez

Çalışma süresince toplam 3 hastaya 18 seans trombositaferez uygulaması yapılmıştır. Bir işlemin başlangıcında damar yolu yetersizliği nedeniyle işleme son verilmiştir. Hastalara ait bilgiler Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Trombositaferez uygulaması yapılan hastalar

Hasta no	Yaş	Cins	Tanı	Seans sayısı
I	68	Erkek	Primer trombositoz	4
II	40	Kadın	İnfektif endokardite sekonder trombositoz	4
III	66	Erkek	Primer trombositoz	10

Hastalarda trombositaferez işlemi CS 3000 plus sisteminde ortalama 1.3 ± 0.4 total kan volümü ile, 8.1 ± 3.9 ml/kg sitrat kullanılarak yapılmıştır. Alış yolu olarak işlemlerin 14’ünde (% 77.8) periferik venler, 4’ünde (% 22.2) santral kateterler, veriş yeri olarak ise işlemlerin 10’unda (% 55.5) periferik venler, 8’inde ise (% 44.5) santral kateterler kullanılmıştır. İşlem öncesi ve sonrası bakılan lökosit, hemoglobin, iyonize kalsiyum değerleri arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Trombosit değerlerinde ise ortalama % 40 düşme elde edilmiştir ($p<0.001$).

İnfektif endokardit ve sekonder trombositoz tanısıyla izlenen hastada daha önce takılan santral venöz yol bölgesinde oluşmuş trombüste tedavi ile düzelme gözlenmemiş, hastanın işlem sonrasında trombositlerinde tekrar yükselme izlenmiştir. Primer trombositoz tanısıyla izlenen hastalarda trombosit sayısı medikal tedavi ile birlikte $1,000,000 /\text{mm}^3$ ’ün altında tutulabilmiştir.

4.4. Periferik Kök Hücre Toplanması

Çalışma süresince ikisi otolog, üçü ise allojenik kemik iliği transplantasyonunda kullanılmak üzere toplam beş periferik kök hücre toplama işlemi yapılmıştır. İşlemlere ilişkin bilgiler Tablo 4.10'da gösterilmektedir.

Tablo 4.10. Periferik kök hücre toplama işlemleri

İşlem*	Seans sayısı	Toplam işlenen volüm (litre)	Toplam süre (dakika)	Toplanan kök hücre (/kg)**
I	1	13	287	2.13 x 10 ⁶
II	1	18.022	290	9.12 x 10 ⁶
III	1	20.86	465	2.73 x 10 ⁶
IV	2	9	383	-
V	3	12	497	2.8 x 10 ⁶

* I-III. işlemler allojenik kemik iliği transplantasyonu, IV-V. işlemler otolog kemik iliği transplantasyonu için yapılmıştır.

** Toplanan kök hücre sayısı hasta kilosuna göre hesaplanmıştır.

Seansların 5'i (% 62.5) CS 3000 plus, 3'ü ise (% 37.5) AS 204 sistemi ile gerçekleştirilmiştir. İşlemlerde ortalama 27.6 (7.5–38.6) cc/kg sitrat kullanılmıştır. Nöroblastom tanısıyla izlenen bir hastada yeterli kök hücre mobilizasyonu sağlanamaması nedeniyle ikinci seans sonrası otolog kemik iliği transplantasyonundan vaz geçilmiştir. İşlemler sırasında komplikasyon olmamıştır.

4.5. Eritrosit değişimi

Çalışma süresi içinde orak hücreli anemi tanısıyla izlenmekte olan iki hastaya toplam 5 seans eritrosit değişimi uygulaması yapılmıştır. Hastalar ve işlemlerle ilgili bilgiler Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Eritrosit değişimi hasta ve işlem bilgileri

	I. hasta	II. hasta
Yaş	45	25
Seans sayısı	4	1
Sistem	CS 3000 plus	AS 204
Değiştirilen eritrosit volümü	Ortalama 975 cc (900-1100)	2584
Çalışılan volüm oranı (/Total kan volümü)	0.375	0.71

İşlemlerde damar yolu olarak dört kere periferik venler (%80), bir kere santral venöz yol kullanılmıştır.

Tablo 4.11’de belirtilen I. hastada yara iyileştirilmesinin hızlandırılması amacıyla post-operatif dönemde 4 seans, II. hastada ise vitreus cerrahisi öncesi profilaktik olarak pre-operatif dönemde 1 seans olmak üzere eritrosit değişimi gerçekleştirilmiştir. Her iki hastada da hemoglobın S düzeyi işlemlerden sonra %30’un altına indirilmiştir.

5.TARTIŞMA

Kan bankacılığı alanında önemli ilerlemelerden biri olan, basit bir fizik kuralına dayanılarak geliştirilmiş aferez sistemleri Dr. Cohn ve mühendis G. Junson'un tıp bilimine bir armağanıdır. Terapötik aferez uygulamalarının kritik durumlarda doktorlarca son şans olarak görülmesi bu uygulamaların bir çok endikasyonla kullanılmasına neden olmuştur. Uygulamanın maliyeti ve ortaya çıkabilecek komplikasyonlar yanında, tedavinin riskli hasta grubunda uygulanıyor olması kontrollü çalışmaların yapılamamasına neden olmaktadır (6).

Bir kan volümü işlenerek lökaferez uygulanan hastalarda lökosit sayılarının %50 oranında azalması beklenmektedir. Yüksek lökosit değerlerine sahip hastalara lökaferez uygulandığı zaman lökosit sayısındaki azalmanın daha fazla olduğu bildirilmiştir (59,60). Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde (HÜHKBAÜ) lökaferez uygulamalarında ortalama 1.59 ± 0.28 kan volümü işlenmiş ve lökosit sayısında ortalama $\%34 \pm 23$ azalma saptanmıştır. Oniki (%25) lökaferez seansı öncesi hastaların lökosit değerleri tam kan sayımında ölçülemeyecek kadar yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu seanslardaki düşüş oranlarının hesaplanamamış olması lökosit sayısındaki azalmanın beklenenden daha az olmasını açıklayabilir. Hastalarda ekstramedüler alanlardan dolaşıma fazla sayıda hücre katılması, tümör hücrelerin bölünme hızının yüksek olması, bu olaya katkıda bulunan diğer faktörler olabilir.

Yüksek lökosit değerlerine sahip hastalarda, lökaferez işlemin etkinliğini değerlendirilebilmek için, işleme başlamadan önce dilüe edilmiş kan örneklerinden tam olarak lökosit sayısı hesaplanmalıdır. Sayımın işlem sırasında tekrarlanarak işlem süresine karar verilmesi, %6'lık konsantrasyonda hidroksietil nişasta kullanılması lökaferez uygulamalarının etkinliğini arttırabilir.

KML ve AML hastalarına yapılan otopsilerin %40'ında pulmoner veya santral sinir sisteminde lösemik tromboagregatlar olduğu gösterilmiştir (81). Lökostazın yol açtığı ateş, dispne, bilinç durumunda değişme gibi semptomları infeksiyon kaynaklı olanlardan ayırmak güçtür (2). Semptomları kontrol altına alınan hastalarda hangi tedavinin etkili olduğuna, ölen hastalarda ise ölüm sebebine her zaman karar verilememektedir. HÜHKBAÜ'nde lökostaz düşünülerek lökaferez

uygulanan 5 hastada (%26.7) lökosit sayısında düşme ile birlikte klinik düzelme görüldü. Lökosit sayısı 100,000 mm³'ün altına düşen 3 hasta (%15.7) işlem sonrası ilk 48 saat içinde öldü. Hastaların tamamı geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmekteydi.

Lökaferez uygulamaları sırasında 2 (%4.2) işlem komplikasyonlar nedeniyle sonlandırıldı. Bir hastada (%5.5) işlem sonrasında transfüzyon gerektirecek boyutta bir hematemez olduğu dosya kayıtlarından öğrenildi. KML tanısıyla izlenen hastanın işlem sırasında bulantı kusma şikayeti olduğu, hastaneye kanlı kusma şikayeti ile başvurduğu ve melenasının işleme başlanmadan önce de olduğu dosya kayıtlarından öğrenildi .

Literatürde bildirilmiş olan plazma değişimi uygulamaları en sık nörolojik hastalıklar nedeniyle yapılmaktadır (3-5). HÜHKBAÜ'nde plazma değişimi yapılan hastaların %50'sinde hematolojik hastalıklar, %22'sinde nörolojik hastalıklar nedeniyle plazma değişimi yapılmıştır. Hematolojik hastalık grubunda (7 hasta multipl myelom, 4 hasta TTP) 4 hastada (%36), nörolojik hastalık grubunda (4 hasta myastenia gravis, 1 hasta CIDP) 4 hastada (%80) tedaviye yanıt alınırken, myastenik hastaların hepsinin tedaviye yanıt verdiği saptanmıştır. Myastenia gravis ve CIDP'de intravenöz immünglobülin tedavisinin etkinliği de çalışmalarda gösterilmiştir (17,18). Nörolojik hastalıklarda plazma değişimine iyi yanıt alınmasına karşın plazma değişimi yapılan nörolojik hasta sayısının az olması, Nöroloji kliniğinde intravenöz immünglobülin tedavisinin daha fazla tercih edilmesine bağlı olabilir. Ayrıca, nörolojik sorunu olan hastaların bir kısmının membran filtrasyonu yöntemiyle hemodiyaliz ünitesinde tedavi edilmesi aferez ünitesinde tedavi edilen nörolojik sorunu olan hasta sayısının az olmasının diğer bir nedeni olabilir.

Trombotik trombositopenik purpura tedavisinde plazma değişimi kullanılması ile mortalite %90'dan %10'a kadar düşmüştür (39). Multipl myelom hastalarında plazma değişimi ile hiperviskozite semptomları kontrol altına alınabilmektedir (32). HÜHKBAÜ'nde, TTP tanısı konulan 4 hastaya ve hiperviskozite sendromu olan 7 multipl myelom hastasına plazma değişimi yapılmıştır. TTP tanısıyla izlenen 1 hastada (%25), multipl myelom tanısıyla izlenen 2 hastada (%28.5) tedaviye yanıt alınmıştır. TTP tanısıyla plazma değişimi yapılan hastalardan 1 hasta (%25) kaybedilmiş, iki hastada ise sonradan TTP tanısından uzaklaşmıştır. Sistemik lupus

eritematosuz ön tanısıyla izlenen hastalardan birinin plazma değişimi tedavisinden kısmen de olsa yararlandığı düşünülmüştür. Hiperviskozite sendromlu hastalarda paraprotein konsantrasyonunda sağlanan hafif bir düşme hiperviskozite semptomlarının kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. Plazma değişimi ile intravasküler dağılımlarına bağlı olarak paraprotein konsantrasyonlarında değişen miktarlarda azalma sağlanmaktadır (32). HÜHKBAÜ'nde plazma değişimi sonrası multipl myelom hastalarının globülin değerlerinde %7 ila %64 oranında düşüş görülmüştür.

Akut karaciğer yetmezliğinde organ kendini toparlayıncaya kadar, karaciğer transplantasyonu adayı olan hastalarda ise uygun donör bulununcaya kadar konservatif tedavi yöntemleri ile birlikte uygulanan plazma değişimi palyatif bir destek tedavisi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca plazma değişimi ile elektrolit dengesi korunarak, hastalardaki koagülopati düzeltilebilmekte ve hastalara biyopsi veya cerrahi gibi invaziv işlemler rahatlıkla uygulanabilmektedir. Amonyak, oktapamid, inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra albümine bağlanan bilirubin, safra asitleri, aromatik amino asitler gibi toksik maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasının da plazma değişiminin kronik karaciğer hastalığı olan kişilerdeki olumlu etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Plazma değişimini karaciğer yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi etkilememektedir (82).

HÜHKBAÜ'nde otoimmün hepatit ön tanısıyla izlenmekte olan bir hastaya iki seans plazma değişimi yapılmıştır. Plazma değişimi yapılmadan önce taze donmuş plazma infüyonu ile hastanın PTZ ve aPTT değeri normal sınırlara dönmüş, ancak kanama zamanının uzun olması nedeniyle hastaya karaciğer biyopsisi yapılamamıştır. İki seans plazma değişiminden sonra hastanın kanama zamanı normale dönmüş (5 ve 7 dakika) ve takiben karaciğer biyopsisi yapılan hastada herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Bu bulgu plazma değişiminin karaciğer parankim hastalıklarında taze donmuş plazma replasmanı dışında etki mekanizmaları olduğunu düşündürmektedir. Hepatik koma nedeniyle izlenen üç hastaya plazma değişimi yapılmış, ancak hastaların bilinç durumunda değişiklik olmamıştır. Wilson hastalığı tanısı ile takip edilen fulminant hepatitli bir hastada plazma değişimi sonrasında serum bakır değeri 176 mg/dl'den 105 mg/dl'ye düşmüş ancak hasta kaybedilmiştir.

Toplam 22 hastaya 143 seans plazma değişimi uygulandı. Yirmidört işleimde (%16), hasta bazında ise 12 hastada (%54) komplikasyon geliştiği saptandı. Literatürde bildirilmiş olan çalışmalarda işlemlerin %17–36’sında, hastaların ise %49–59’unda komplikasyon geliştiği bildirilmektedir (74,75). HÜHKBAÜ’nde yapılan plazma değişimlerinde en sık görülen komplikasyonlar hipotansiyon (%21) ve kateter ve damar yolu ile ilişkili (%21) komplikasyonlardı. CIDP tanısıyla izlenen bir hastaya yapılan 6 plazma değişimi işleminin 4’ünde (%80) hastanın hipotansiyonu olduğu ve bir işlem sırasında serum fizyolojik ile sıvı desteği yapıldığı dosya kayıtlarından öğrenildi. Literatürde de benzer şekilde otonom nöropatisi olan hastalarda işlem komplikasyonu olarak hipotansiyona daha sık rastlandığı bildirilmiştir (74).

İşlemlerin %71’inde damar yolu olarak santral kateterler kullanılmıştır. Bir hastada (%4.5) kateter bölgesinde hematom geliştiği, 3 hastanın (%13.5) kateterlerinde tıkanma olduğu ve değiştirildikleri, 2 hastaya (%9.1) kateter enfeksiyonu nedeni ile tedavi uygulanmış olduğu dosyalardan anlaşılmaktadır ancak bu komplikasyonları yalnızca terapötik aferez uygulamalarıyla ilişkili olarak yorumlamak zordur. Hastaların bir kısmının yoğun bakımlarda izlendiği, diğer bir kısmında plazma değişiminin uzun süreli kemoterapi almış, damar yolu sorunu olan hastalarda uygulandığı göz önüne alındığında bu kateterlerin yalnız plazma değişimi amaçlı olarak kullanılmadıkları düşünölmüştür.

Refrakter relapsing TTP tanısıyla izlenen bir hasta, 42. işlem sırasında arrest olmuştur. Daha önceki işlemlerde hipokalsemi sorunu olmayan ve daha önceki işlemlerde uygulanan intravenöz yavaş kalsiyum infüzyonu protokolü altında işlem uygulanmakta olan hastanın iyonize kalsiyum değeri, bu dönemde alınan örnekte ölçülemeyecek kadar düşük olarak rapor edilmiştir, ancak o dönemde iyonize kalsiyum testlerinin güvenilirliğinde bazı sorunlar olmuştur. Resüsite edildikten sonra kardiyak fonksiyonları normale dönen ancak solunum cihazına bağlanan hastanın dissemine intravasküler koagölasyon testleri negatif olmasına karşın trombositopenisi tekrarlamış ve LDH düzeyleri tekrar yükselmiştir. Bu bulgulara dayanılarak TTP’nın tekrar alevlendiği klinik olarak düşünölmüş ve takiben hasta eksitus olmuştur. Renal transplantasyon yapılmış, TTP tanısıyla izlenen bir hastanın da işlemden yaklaşık bir saat sonra konvülsiyonu olmuş ve bu dönemde iyonize

kalsiyum değeri 0.54 mmol/L olarak bulunmuştur. Hastanın gün içinde 210/120 mm Hg'ya kadar yükselen kan basıncı değerleri olduğu, işlem sonunda iyonize kalsiyum değerinin 1 mmol/L, işlem öncesi 60,000 /mm³ olan trombosit değerinin 29,000 /mm³ olduğu, konvülsiyon sonrası çekilen kraniyal tomografisinde intra kraniyal kanama ile uyumlu görünüm olmadığı ve daha önceden epilepsi tanısıyla izlenmekte olduğu dosya kayıtlarının incelenmesi ile anlaşılmıştır.

HCV pozitif karaciğer sirozu tanısıyla izlenen bir hastanın (%4.5) plazma değişiminden sonra kan transfüzyonu gerektirecek miktarda hematemezi olduğu saptandı. Hastanın daha önce varis kanamaları nedeniyle takip edildiği ve transjuguler intra hepatic porto sistemik şanti olduğu, işlem öncesinde 48,000 /mm³ olan trombosit sayısının işlem sonrasında 29,000 /mm³'e düştüğü ancak hastanın trombosit değerlerinin uzun süredir hipersplenizm nedeniyle bu seviyede seyretmekte olduğu dosya bilgilerinden öğrenildi.

Plazma değişimi yapılan hastaların işlem öncesi ve sonrası iyonize kalsiyum değerleri karşılaştırıldığında %12.6±29.8'lik düşme olduğu ve işlem sırasında hastalara ortalama 2.1±2.4 ampul kalsiyum replasmanı yapıldığı saptandı. İşlem sırasında yapılan kalsiyum infüzyonları nedeniyle iyonize kalsiyum değerinde olması beklenen %20 ila %30'luk düşüş gözlenmedi. HÜHKBAÜ'nde plazma değişimi sırasında yapılan yakın iyonize kalsiyum takibi ve bu ölçümlere göre hızı ve miktarı ayarlanan kalsiyum infüzyonları sayesinde bu işlemler sırasında olması beklenen parestezi ve kramplar gibi hipokalsemik komplikasyonların literatürde rapor edilenden daha az görüldüğü düşünüldü. Konvülsiyon geçiren hastada işlem sonunda iyonize kalsiyum düzeyi normal bulunmuş olmakla beraber, böbrek fonksiyonlarının bozuk (kreatinin 2.6 mg/dl) olması nedeniyle sitrat metabolizmasında görülen değişiklikler, hastada konvülsiyon sonrası düşük bulunan iyonize kalsiyum değerine katkı yapmış olabilir. İşlemi takiben hastanın kan basıncı değerlerinin gün içindeki yükselmesi, plazma değişimi sırasında meydana gelmiş olabilecek bir volüm yüklenmesi ile ilişkili olabilir.

Hipokalseminin QT uzamasına ve aritmilere yol açtığı bilinmektedir, ancak işlem sırasında arrest olan hastada, bu sırada hastaya kalsiyum infüzyonu yapılıyor olması nedeniyle, bu hastada gelişen komplikasyonun nedeninin hipokalsemi olmadığını düşündürmektedir (73).

Plazma değişimi sırasında oluşan iyonize kalsiyum dūşüklüęü birçok hastada sadece hafif semptomlara neden olurken, bazı hastalarda ölümlerle sonuçlanabilecek yan etkilere yol açabilmektedir. Terapötik aferez uygulanan hastaların işlem süresince hipokalsemik semptomlar yönünden dikkatle takip edilmeleri ve iyonize kalsiyum değerlerine göre oral veya infüzyon şeklinde kalsiyum replasmanı almaları gereklidir. HÜHKBAÜ’nde terapötik aferez uygulanan hastalarda işlem öncesi, ortası ve sonunda rutin olarak iyonize kalsiyum düzeyi takip edilmekte, hastanın kardiyak ritmi, QRS konfigürasyonu sürekli monitörize edilmekte ve hastalara yavaş intravenöz infüzyon ile serum iyonize kalsiyum düzeylerine göre kalsiyum glukonat infüzyonu yapılmaktadır.

Terapötik aferez uygulamaları güvenli ve etkili tedavi yöntemleridir. Riskli hasta grubunda kullanılmaları nedeniyle terapötik aferez uygulamaları sırasında gelişen komplikasyonların hastanın genel durumu göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerekir.

Plazma değişimi uygulamalarının karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla işlem öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı. BUN, kreatinin, sodyum, potasyum değerlerinde değişme olmazken, hemoglobin, trombosit, ALT, AST, LDH ve total protein değerlerinde beklenen azalma görüldü.

Sayısı fazla olmamakla beraber HÜHKBAÜ’nde periferik kök hücre toplama, terapötik trombositaferez ve eritrosit değişimi işlemleri de başarıyla gerçekleştirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-HÜHKBAÜ'nde yaşları 4 ila 74 arasında değişen 50 hastaya başarıyla terapötik aferez uygulanmıştır.

2-Doktorların bu etkili tedavi yöntemi ve endikasyonları ile ilgili bilgileri ve yöneme olan güvenleri arttıkça HÜHKBAÜ'nde ve genel olarak Türkiye'de gerçekleştirilecek terapötik aferez uygulamalarının sayısı artacak ve daha çok sayıda hasta bütün dünyada giderek yaygın bir şekilde kullanım alanı bulan bu modern tedavi yönteminden yararlanabilecektir.

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. Abel JJ, Rountree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914, 5:625-41.
8. Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, ve ark. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. I: The characterization of the protein fractions in human plasma. *J Clin Invest* 1944, 23:417-32.
9. Bowman JM, Peddle LJ, Anderson C. Plasmapheresis in severe Rh iso-immunization. *Vox Sang* 1968, 15:272-7.
10. 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.
11. Lockwood CM, Worledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med* 1979, 300:524-30.
12. Hehmke B, Salzsieder E, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Immunoabsorption of immunoglobulins alters intracytoplasmic type 1 and type 2 T cell cytokine production in patients with refractory autoimmune diseases. *Ther Apher* 2000, 4:296-302.

13. Fauvelle F, Petitjean O, Tod M, Guillevin I. Clinical pharmacokinetics during plasma exchange. *Therapie* 2000, 55:269-75.
14. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari P, Vari R, Tarzia A, Mosiello A, Cantafora A. Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 2001, 100:191-8.
15. American Society for Apheresis Standards Committee. Organizational guidelines for therapeutic apheresis facilities. *J Clin Apheresis* 1996, 11:42-5.
16. American Association of Blood Banks Hemapheresis Committee. Guidelines for therapeutic hemapheresis. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 1995.
17. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997, 41:789-96.
18. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994, 36:838-45.
19. Hughes LB, Moreland LW. New therapeutic approaches to the management of rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2001, 15:379-93.
20. Braun N, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:1367-72.
21. Gendreau RM, ProSORBA Clinical Trial Group. A randomized double-blind sham-controlled trial of the ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 2001, 5:79-83.
22. Kaul VV, Munoz SJ. Coagulopathy of liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000, 3:433-8.
23. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001, 234:418-24.

24. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipient: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001, 71:652-8.
25. Madan AK, Slakey DP, Becker A, Gill JI, Heneghan JL, Sullivan KA, Cheng S. Treatment of antibody-mediated accelerated rejection using plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 2000, 15:180-3.
26. Tullis JL, Tinch RJ, Gibson JG, Baudanza P. A simplified centrifuge for the separation and processing of blood cells. *Transfusion* 1967, 7:232-42.
27. Buckner D, Eisel R, Perry S. Blood cell separation in the dog by continuous flow centrifugation. *Blood* 1968, 31:653-72.
28. Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, Kasprisin DO, Kiproff DD, Klein HG, McLeod BC. An overview of current management. *J Clin Apheresis* 1993, 8:189-94.
29. Smith JW, Malchesky PS, Nose Y. Membrane plasmapheresis and the developing technology of plasma therapy. *Cleve Clin Q* 1984, 51:135-42.
30. Malchesky PS, Sueoka A, Matsubara S, et al. Membrane plasma separation. In: Nose Y, Malchesky PS, Smith JW, Krakauer R, eds. *Plasmapheresis: Therapeutic applications and new technique*. New York: Raven Press, 1983:81-92.
31. Gurland HJ, Lysaght MJ, Samtleben W, Schmidt B. A comparison of centrifugal and membrane-based apheresis formats. *Int J Artif Organs* 1984, 7:35-8.
32. Siami GA, Siami FS. Plasmapheresis and paraproteinemia: Cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apheresis* 1999, 3:8-19.
33. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*, 9th ed. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications, 1993:1-47.
34. Hester JP, Ayyar R. Anticoagulation and electrolytes. *J Clin Apheresis* 1984, 2:41-51.
35. Olson PR, Cox C, McCullough J. Laboratory and clinical effects of the infusion of ACD solution during plateletpheresis. *Vox Sang* 1977, 33:79-87.
36. Sleeper T, Smith J, McCullough J. Therapeutic cytapheresis using the Fenwal CS3000 blood cell separator. *Vox Sang* 1985, 48:193-200.

37. Schiffer CA, Aisner J, Schmukler M, ve ark. The effect of hydroxyethyl starch on in vitro platelet and granulocyte function. *Transfusion* 1975, 14:473-5.
38. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, ve ark. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994, 83:3787-94.
39. 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.
40. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Ther Apheresis* 1999, 3:25-30.
41. Rudnicki S, Vriesendorp F, Koski CL, Mayer RF. Electrophysiologic studies in the Guillain-Barré syndrome: Effects of plasma exchange and antibody rebound. *Muscle Nerve* 1992, 15:57-62.
42. Chopek M, McCullough J. Protein and biochemical changes during plasma exchange. In: Berkman EM, Umlas J, eds. *Therapeutic hemapheresis*. Washington, DC: American Association of Blood Banks, 1980:13-52.
43. Shumak KH, Rock GA. Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med* 1984, 310:762-71.
44. Taft EG. Therapeutic apheresis. *Hum Pathol* 1983, 14:235-40.
45. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, ve ark. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991, 325:393-7.
46. Rock GA, Shumak KH, Sutton DMC, Buskard NA, Nair RC, Members of the Canadian Apheresis Study Group. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996, 94:383-6.
47. Klein HG, Dodd RY, Dzik WH, Luban NL, Ness PM, Pisciotto P, Schiff PD, Snyder EL. Current status of solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 1998, 38:102-7.
48. Owen HG, Brecher ME. Starch replacement solutions for TPE. *J Clin Apheresis* 1996, 11:95a.

49. Korach J-M, Berger P, Giraud C, Le Perff-Besman C, Chillet P and the French Registry Cooperative Group. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med* 1998, 24:452-8.
50. 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.
51. Kellogg RM, Hester JP. Kinetics modeling of plasma exchange: Intra-and post-plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1988, 4:183-7.
52. Morgenthaler JJ, Nydegger UE. Synthesis, distribution and catabolism of human plasma proteins in plasma exchange. *Int J Artif Organs* 1984, 7:27-34.
53. 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.
54. Calabrese LH, Clough JD, Krakauer RS, Hoeltge GA. Plasmapheresis therapy of immunologic disease. *Cleve Clin Q* 1980, 47:53-72.
55. Marsaglia G, Thomas ED. Mathematical considerations of cross circulation and exchange transfusion. *Transfusion* 1971, 11:216-9.
56. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984, 64:1-12.
57. LaHuerta-Palacios J, Bornstein R, Fernandez-Debora F, ve ark. Controlled and uncontrolled thrombocytosis: Its clinical role in essential thrombocythemia. *Cancer* 1988, 61:1207-12.
58. Hester JP, Ventura GH, Boucher T. Platelet concentrate collection in a dual-stage channel using computer-generated algorithms for collection and prediction of yield. *Plasma Ther Transfus Technol* 1987, 8:377-85.
59. Porcu P, Cripe LD, Nq EW ve ark. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000, 39:1-18.
60. Vallejos CS, McCredie KB, Brittin GM, Freireich EJ. Biological effects of repeated leukapheresis of patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1973, 42:925-33.
61. Lawson SE, Oakley S, Smith NA, Bareford D. Red cell exchange in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 1999, 21:99-102.

62. Macallan DC, Pocock M, Bishop E, ve ark. Automated erythrocytapheresis in the treatment of severe falciparum malaria. *J Infect* 1999, 39:233-6.
63. Shadduck RK, Zeigler ZR, Andrews DF 3rd, Gilmore GL, Lister J. Mobilization and transplantation of peripheral blood stem cells. *Stem Cells* 1998, 16 (Suppl. 1):145-158.
64. Jones FR, Balint JP, Snyder HW Jr. Selective extracorporeal removal of immunoglobulin G and circulating immune complexes: A review. *Plasma Ther Transfus Technol* 1986, 7:333-49.
65. Leitman SF, Smith JW, Gregg RE. Homozygous familial hypercholesterolemia: Selective removal of low-density lipoproteins by secondary membrane filtration. *Transfusion* 1989, 29:341-6.
66. Zic JA, Miller JL, Stricklin GP, King LE Jr. The North American experience with photopheresis. *Ther Apheresis* 1999, 3:50-62.
67. Rossi PL, Cecchini L, Menichella G, ve ark. Comparison of the side effects of therapeutic cytapheresis and those of other types of hemapheresis. *Haematologia* 1991, 76(Suppl. 1):75-80.
68. Sutton DMC, Nair RC, Rock G, Canadian Apheresis Study Group. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989, 29:124-7.
69. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: Complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994, 23:817.
70. Huestis DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet* 1983, 127: 1043.
71. Sutton DM, Nair RC, Rock G and the Canadian Apheresis Study Group. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989, 29:124.
72. Strewler GJ, Rosenblatt M. Mineral metabolism. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1995:1407-89.
73. Silberstein LE, Naryshkin S, Haddad JJ, Strauss JF. Calcium homeostasis during therapeutic plasma exchange. *Transfusion* 1986, 26:151-5.
74. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994, 34:891-4.
75. Chong HT, Tan CT. Plasmapheresis in the University of Malaya Medical Centre, Malaysia. *Ther Apher* 2001, 5:147-9.

76. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement: Removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood* 1980, 56:1055-9.
77. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator, II: Effects on Factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol* 1981, 48:627-34.
78. Dau PC. Immunologic rebound. *J Clin Apheresis* 1995, 10:210-7.
79. Wood L, Jacobs P. The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin, and complement levels. *J Clin Apheresis* 1986, 3:124-8.
80. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infection. *N Engl J Med* 1996, 334:1685.
81. McKee LC, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine* 1974, 53:463-78.
82. Wiles CE. Critical care apheresis. Hepatic failure. *Ther Apheresis* 1999, 3:31-3.