



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**PLAZMA DEĞİŞİMİNİN KOAGULASYON PARAMETRELERİ, TROMBOSİT
SAYI VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ŞAHİN

KAYSERİ – 2007



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**PLAZMA DEĞİŞİMİNİN KOAGULASYON PARAMETRELERİ, TROMBOSİT
SAYI VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ŞAHİN

Danışman
Prof. Dr. Ali ÜNAL

KAYSERİ – 2007

TEŞEKKÜR

BaŐta tez hocam Prof. Dr. Ali ÜNAL olmak üzere Prof. Dr. Mustafa ÇETİN, Doç. Dr. Bülent ESER, Yard. Doç. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ, Yard. Doç. Dr. H. İsmail SARI, Uzm. Dr. Leylagül KAYNAR, aferez teknisyenleri; Mehmet ÖZTEKİN, Musa SOLMAZ'a sonsuz teŐekkürler. Ayrıca istatistik konusundaki yardımlarından dolayı RuŐen EREZ 'e teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasındaki maddi desteğinden dolayı da Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Daire Başkanlığı'na teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali ŞAHİN
KAYSERİ, 2007

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	35
BULGULAR	39
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	60
EKLER	74
TEZ ONAY SAYFASI	75

KISALTMALAR

1. **APC** : Aktive Protein C
2. **aPTT** : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (Time)
3. **AT III** : Antitrombin III
4. **CI** : Güven Aralığı (Confidence Interval)
5. **F** : Faktör
6. **Fr** : French
7. **HDL** : Yüksek dansiteli lipoprotein (High Density Lipoprotein)
8. **HELLP** : Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet
9. **Htc** : Hematokrit
10. **Ig** : İmmünglobülin
11. **IL** : İnterlökin
12. **LDL** : Düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
13. **MM** : Multiple Myeloma
14. **PD** : Plazma değişimi
15. **PE** : Plasma exchange
16. **PF** : Plazmaferez
17. **PT** : Protrombin Zamanı (Time)
18. **rtPA** : Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
19. **TDP** : Taze Donmuş Plazma
20. **TPD** : Terapötik Plazma Değişimi
21. **TSR** : Terapötik sitoredüksiyon
22. **TT** : Trombin Zamanı (Time)
23. **TTP** : Trombotik Trombositopenik Purpura
24. **UL-vWF** : Ultra large – von Willebrand Faktör

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Terapotik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler	5
Tablo 2 : Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler	8
Tablo 3 : Bir plazma değişimi işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler ...	10
Tablo 4 : Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri	11
Tablo 5 : Replasman sıvılarının karşılaştırılması	15
Tablo 6 : Taze donmuş plazmanın koagülasyon parametreleri	16
Tablo 7 : Plazma değişimi komplikasyonları	17
Tablo 8 : Koagülasyon proteinlerinin özellikleri	22
Tablo 9 : Koagülasyon faktörlerinin bazı özellikleri	23
Tablo 10 : Çalışmaya alınma kriterleri	36
Tablo 11 : Çalışmaya alınmama kriterleri	36
Tablo 12 : Plazma değişimi yapılan HELLP sendromu, TTP ve MM ‘lu hastaların genel özellikleri	40
Tablo 13 : HELLP sendromlu hastalarda plazma değişimi öncesi ve sonrası koagülasyon parametrelerinin değişimi	41
Tablo 14 : HELLP sendromlu hastalarda AST, ALT ve LDH değerlerinin değişimi	41
Tablo 15 : Multipl myelomlu hastalarda replasman sıvılarına göre koagülasyon parametrelerinin değişimi	42
Tablo 16 : TTP’li hastalarda plazma değişimi öncesi ve sonrası koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması	43
Tablo 17 : TTP’li hastalarda plazma değişimi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	43
Tablo 18 : Plazma değişimi öncesi ve sonrası diğer bazı koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 19 : Plazma değişimi yapılan hastalarda trombosit fonksiyonlarının değişimi	45

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : Hemostaza genel bakış	18
Şekil 2 : Koagulasyon yolu ve Protein C ilişkisi	21
Şekil 3 : Trombositin membran yapısı ve özellikleri	25
Şekil 4 : Normal periferik yayma (solda) ve mikroanjiopatik (sağda) periferik yayma. Mikroanjiopatik periferik yaymada (sağda); eritrosit fragmantasyonları, helmet hücreleri, mikrosferositler, platelet sayısındaki azalma, dev trombosit görülmekte	28

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı plazma değişimi işleminin koagülasyon parametreleri, trombosit sayı ve fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Şubat 2004'den Temmuz 2006'ya kadar EÜTF Aferez Ünitesi'nde yapılan bütün plazma değişimi işlemleri ileriye dönük olarak takip edildi. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) (n= 10, erkek= 4, kadın= 6), HELLP sendromu (n= 10) ve multipl myelom (MM) (n= 10, erkek= 6, kadın= 4) nedeniyle plazma değişimi yapılan hastalar ve bu hastalarda koagülasyon parametreleri, trombosit sayı ve fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler değerlendirildi. Bu amaçla, plazma değişimi işlemine başlamadan hemen önce ve işlem bitişinden bir saat sonra hastalardan kan numuneleri alındı. Koagülasyon parametreleri olarak; PT [(Normal Aralık(NA): 10.5-13.2 sn)], aPTT [(NA: 23-35 sn)], TT [(NA: 10-13 sn)], Fibrinojen [(NA: 146-380 mg/dl)], AT III [(NA: % 63-122)], D – Dimer [(NA: 0-0.6 ugFEU/ml)], vWF [(NA: % 50 – 160)], Lupus antikoagülanı [(Normal: 0,8 – 1,2)], Protein C [(NA: % 78-134)], Protein S [(NA: % 55-160)], APC direnci [(Normal: >2,1)], Faktör V [(NA: % 40 – 150)], Faktör VIII [(NA: % 40 – 150)], Faktör IX [(NA: % 40 – 150)], Faktör X [(NA: % 70 – 120)] çalışıldı. Kollagen – ADP ve Kollagen – Epinefrin ile ölçülen in – vitro kanama zamanı trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanıldı. Burada kullanılan test kitinin referans aralığı kollogen – ADP için 71 – 118 saniye (ortalama: 92), kollogen –Epinefrin için 85 – 165 saniye (ortalama:124) idi.

Bulgular: Koagülasyon parametrelerinde; bütün gruplarda D – Dimer değerinde anlamlı azalma saptandı. HELLP grubunda işlem öncesi ortalama: $2,57 \pm 2,51$ /işlem sonrası: $1,64 \pm 1,68$, $p=0,009$, TTP grubunda işlem öncesi ortalama: $5,03 \pm 3,64$ / işlem sonrası: $3,38 \pm 1,68$, $p=0,005$, multiple myeloma grubunda ise işlem öncesi ortalama: $13,01 \pm 7,9$ / işlem sonrası: $6,5 \pm 4,05$, $p=0,043$ saptandı. Ayrıca HELLP grubunda; Protein C'de anlamlı artış ($65,071 \pm 25,73/72,813 \pm 21$, $p=0,047$) gözlemlendi. Faktör V ($121 \pm 28/109 \pm 23$, $p=0,001$), Faktör VIII ($117,2 \pm 25,7/106,6 \pm 20$, $p=0,001$), Faktör IX ($109,9 \pm 23,2/106,5 \pm 28$, $p=0,002$), Faktör X ($104,4 \pm 24,2/96,8 \pm 20$, $p<0,001$), vW Faktör ($97,4 \pm 25/87,6 \pm 22$, $p<0,001$) düzeyinde anlamlı azalma gözlenmesine rağmen, APC

direnci değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($2,1 \pm 0,4 / 2,11 \pm 0,5, p=0,236$). Trombosit sayılarında tek plazma değişimi işleminde özellikle TTP grubunda belirgin artış gözlemlendi ($28500 \pm 11673 / 50300 \pm 16713, p=0,001$). Trombosit fonksiyonları açısından bakıldığında; Kollagen – ADP ile ölçülen in vitro kanama zamanında anlamlı ilave uzama saptandı ($174,7 \pm 72,7 / 218,5 \pm 76, p=0,047$). Kollagen – Epinefrin ile ölçülen de ise uzama anlamlı değildi ($199,5 \pm 74,8 / 207,7 \pm 60, p=0,603$).

Sonuç: Plazma değişiminin trombosit sayısındaki düzelmeye katkısı gösterildi. Ayrıca plazma değişiminin koagülasyon parametrelerinde ve trombosit fonksiyonlarında ilave semptomlara (kanama vb.) yol açacak kadar değişikliklere neden olmadığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Plazma değişimi, koagülasyon parametreleri, trombosit sayı, trombosit fonksiyonları.

THE EFFECTS OF PLASMA EXCHANGE ON COAGULATION PARAMETERS, PLATELET COUNT, AND FUNCTIONS

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the effects of plasma exchange procedure on coagulation parameters, platelet count, and functions.

Materials and Methods: February 2004 to July 2006 in Erciyes University Faculty of Medicine Apheresis Unit, all plasma exchange procedures were prospectively investigated. Number of patient that underwent plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) was 10 (male= 4, female= 6), for HELLP syndrome was 10, and multiple myeloma (MM) was 10 (male= 6, female=4). In all of these cases, changes of coagulation parameters, platelet count, and functions were evaluated. For this reason, blood samples were taken from patients preexchange and postexchange procedure after an hour. As coagulation parameters; PT [(Normally Range(NR): 10.5-13.2 sn)], aPTT [(NR: 23-35 sn)], TT [(NR: 10-13 sn)], Fibrinogen [(NR: 146-380 mg/dl)], AT III [(NR: % 63-122)], D – Dimer [(NR: 0-0.6 ugFEU/ml)], vWF [(NR: % 50 – 160)], Lupus anticoagulant [(Normal: 0,8 – 1,2)], Protein C [(NR: % 78-134)], Protein S [(NR: % 55-160)], APC Resistance [(Normal: >2,1)], Factor V [(NR: % 40 – 150)], Factor VIII [(NR: % 40 – 150)], Factor IX [(NR: % 40 – 150)], Factor X [(NR: % 70 – 120)] were studied. To determine the platelet functions; in – vitro bleeding time with Collogen – ADP and bleeding time with Collogen – Ephinephrin were performed. The reference range of the test kit that used was for Collogen – ADP 71 – 118 seconds (mean: 92), Collogen – Ephinephrin 85 – 165 seconds (mean: 124).

Results: In coagulation parameters; significant decreases of D – Dimer levels in all groups was obtained. In HELLP group preexchange mean: $2,57 \pm 2,51$ /postexchange: $1,64 \pm 1,68$, $p= 0,009$, TTP group $5,03 \pm 3,64/3,38 \pm 1,68$, $p= 0,005$, multiple myeloma group $13,01 \pm 7,9/6,5 \pm 4,05$, $p= 0,043$ were evaluated. Also, in HELLP groups; significant increase in Protein C levels was observed ($65,071 \pm 25,73/72,813 \pm 21$, $p= 0,047$). Factor V ($121 \pm 28/109 \pm 23$, $p= 0,001$), Factor VIII ($117,2 \pm 25,7/106,6 \pm 20$, $p= 0,001$), Factor IX ($109,9 \pm 23,2/106,5 \pm 28$, $p= 0,002$), Factor X ($104,4 \pm 24,2/96,8 \pm 20$, $p < 0,001$), vW Factor ($97,4 \pm 25/87,6 \pm 22$, $p < 0,001$) levels decreased significantly, but there was no changes in APC resistance ($2,1 \pm 0,4/2,11 \pm 0,5$, $p= 0,236$). In one plasma exchange procedure; changes of

platelet count; especially TTP group, significant increases were observed ($28500 \pm 11673/50300 \pm 16713, p= 0,001$). To platelet functions, there was a significant increase in vitro bleeding time with Collagen – ADP ($174,7 \pm 72,7/218,5 \pm 76, p= 0,047$). But, there was not a significant change in bleeding time with Collogen – Ephinephrin ($199,5 \pm 74,8/207,7 \pm 60, p=0,603$).

Conclusion: It was showed that the support of plasma exchange to recovery of platelet count. And also, plasma exchange changed coagulation parameters, and platelet functions not caused additional symptoms (bleeding etc.) was evaluated.

Keywords: Plasma exchange, coagulation parameters, platelet count, platelet functions.

GİRİŞ VE AMAÇ

Aferezis veya hemaferesis istenilen kan komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donore verilmesi işlemidir. Plazma değişimi ise hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir. Terapotik plazma değişimi (TPD) hematolojik ve hematolojik olmayan birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir seçenektir. Terapötik plazma değişiminin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir.

Plazmada bulunan ve hastalık patogeneğinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak; monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto ve allo antikorlar ve toksinler verilebilir (Tablo 1).

Plazma değişiminin güvenilirliği üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ancak işlemin kendisine bağlı koagulopati riski diğer komplikasyonlar kadar sık çalışılmamıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları çoğu zaman birbirleri ile farklılıklar göstermektedir (1-6, 7, 9, 11). Bu farklılıklar tedavi gruplarının farklı olması, farklı replasman sıvıları kullanımı, nispeten az sayıda hasta içermeleri ve uygun kontrol gruplarının olmamasıyla ilişkili olabilir. Aynı zamanda tedavi

etkinliklerini karşılaştırmak için hasta özelliklerini standardize etmekteki zorluklar gibi metodolojik problemlerden de kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada; plazma değişiminin koagulasyon parametreleri, trombosit sayı ve fonksiyonları üzerine olan etkilerini incelemek amaçlanmıştır

GENEL BİLGİLER

Aferezin Tanımı ve Tarihçesi

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

Plazmaferes; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir (1). Terapötik plazma değişimi ise replasman sıvısı olarak allojeneik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır (2). TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir (3). Terapötik plazma değişiminin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto / allo antikorlar ve toksinler verilebilir (Tablo 1) (4). Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell separator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en

önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir.

Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve fasılalarla alınan kan santrifuj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

Aferez sınıflaması

Aferez uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir. Uygulanan kişiye göre:

- Terapötik Aferez (hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)
 - Sitaferaz (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)
 - Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)
 - Plazma immünomodulator tedavi (lipid aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)
- Donör Aferezi (sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)
 - Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi

Aferez Tipleri

1- Sitiferez

a) Lökoferez

Periferik Kök Hücre Aferezi

Granülositiferez

Lenfositoferez

b) Trombositoferez

c) Eritrositiferez

d) Fofoferez

2- PLAZMAFEREZ (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi

Aferez Cihazları Çalışma Prensipleri

Santrifuj Tekniği

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifuj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bir tüp içinde kan santrifuj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır.

Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifuj bölgesine gönderilmektedir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifuj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile betimlenmektedirler. Santrifuj yönteminde iki farklı teknik vardır: aralıklı akım tekniği (intermittan akım), sürekli akım tekniği.

Filtrasyon tekniği

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

Tablo 1. Terapotik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler (14)

PATOLOJİK MADDE	HASTALIK
İmmünglobulinler	Hiperviskozite sendromu, Waldenstrom's Makroglobulinemisi, Multipl Myelom
Otoantikolarlar	Myastenia Gravis, Anti – GBM antikor hastalığı, SLE, Sistemik vaskülitler, Faktör VIII inhibitörleri, Trombotik Trombositopenik Purpura
Lipoproteinler	Hiperkolesterolemiler
Dolaşan immün kompleksler	İmmün kompleks glomerülo nefritleri, SLE, sistemik vaskülitler, akut greft rejeksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi, Amanita Phalloides Toksinleri

Genel bir kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, vasküler boşluk ve intertisyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir. Buna göre, tek bir plazma değişimi işlemi, makromolekül seviyesini plazmada %60 (50 – 80) oranında azaltır. Aferez işlemi öncesi bazı hesaplamaların yapılması gereklidir. Bu hesaplamaları çoğu aferez cihazı otomatik olarak yapmakla birlikte teorik olarak bilinmesinde de fayda vardır. Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

$$\text{TOPLAM KAN HACMİ} = [70 \text{ ml}] \times [\text{Vücut Ağırlığı (kg)}] .$$

$$\text{TOPLAM PLAZMA HACMİ} = [1 - \text{Hematokrit}] \times [\text{Toplam Kan Hacmi}] .$$

70 sabit rakamı yerine Toplam Kan Hacmi (TKH) hesabında Glicher'in 5'ler kuralı (ml/kg) kullanılır.

	Erkek	Kadın
Şişman	60	55
Zayıf	65	60
Normal	70	65
Kaslı	75	70

Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1,0 - 1,5 katı kullanılır. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin % 60 (50-80)'i uzaklaştırılmış olur. Çeşitli durumlarda, hesaplanan volümün 2 - 3 katına çıkarılır. Ekstrakorporeal dolaşımında bulunan hacim işlem sırasında hiçbir zaman % 15'i geçmemelidir.

Aferez işlemlerinde kullanılan diğer hacim hesapları:

Total Eritrosit Hacmi (TEH): Hematokrit X toplam kan hacmi

İşlem sırasındaki hematokrit*:

$$[(\text{TEH-ekstrakorporeal eritrosit hacmi}) / \text{TKH}] \times 100$$

* En az % 25 olmalıdır.

Aferez işlemleri, her biri kullanılacak olan cihaz için özel olarak üretilmiş, tümü steril, tek kullanımlık setler ile yapılmaktadır. Bu işlemler sırasında hasta veya donörün geniş çaplı bir toplar damarına girilerek kan, hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığı ile alınmakta ve bu sırada antikoagulan bir solüsyon (genellikle; asit-sitrat-dekstroz: ACD-A) ile sabit bir oranda karıştırılarak sistemde kanın pıhtılaşması önlenmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve ayrıca sitrata aşırı duyarlı olanlarda antikoagulasyon işleminde heparin kullanılabilir.

Aferez cihazları otomatik olmakla birlikte sürekli takip edilmesi zorunludur. Başarılı ve güvenli bir işlem için şu bilgilerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir: antikoagulan akış hızı, antikoagulan / tam kan oranı, tam kan akış hızı, plazma akış hızı, komponent toplama hızı, santrifüj hızı, işlenen toplam kan hacmi, işlem süresi.

Her işlem tipine ve her hasta / donöre göre bu özellikler değişir. Yine de bu ayrıntılara dikkat edilmesi, kayıtların düzenli olarak tutulması, güvenli ve etkili bir sonuç sağlayabilir.

Aferezde vasküler giriş sorunu

Her türlü aferez işleminde cihaza, hastaya ve prosedüre uygun kan akımı sağlanması gereklidir. Erişkinlerde yapılan işleme ve kullanılan replasman sıvısına göre değişmek üzere genellikle kan akım hızı 60 – 150 ml / dk'dır. Küçük çocuklarda bu değer 10 ml / dk'ya kadar

düşmektedir. Vasküler giriş yolunun uygunluğu, akım hızında yaratacağı değişiklikler ile işlem süresini etkilemektedir

Damar yolu değerlendirilmesi ve seçimi

Terapötik aferez işlemlerinde; enfeksiyon, kanama ve santral venöz kateter ilişkili tromboz risklerinden kaçınmak amacı ile mümkün olduğunca periferik venlerin kullanılması tercih edilmektedir. Terapotik aferez işlemlerinde hastanın yeterli periferik venöz yolu yok ise santral venöz kateter (SVK) gibi diğer seçenekler değerlendirilmelidir. Antekübital yerleşimli olan medial kubital, sefalik ve basilik venler hem alış hem de dönüş yolu olarak tercih edilir. Bu damarlara 16 – 18 G (gauge) çelik ince duvarlı iğneler takılarak 120 ml / dk'ya varan akım hızları elde edilebilir. Basilik ven antekübital bölgedeki en geniş çaplı (6 – 8 mm) vendir, seyri elin medial (ulnar) kenarı boyuncadır. Sefalik ven daha az genişlikte olmasına rağmen (4 – 6 mm), yüzeysel seyrettiği için rahat palpe edilebilir. Periferik nöropatisi olan hastalarda kol kasları yeterli "avuç sıkma" hareketini yapamayacağı için yeterli kan akımı sağlanamayabilir. Hastanın hematokrit ve vizkozite değerleri ve istenen işlem hızına göre iğne boyutu seçilmelidir. İğne çapı azaldıkça ve uzunluğu arttıkça, bu her iki parametre ile ters orantılı olarak vasküler direnç (kateter içi) artacaktır. Yüksek hematokrit veya plazma vizkoziteli olgularda 16 – 17 G iğneler ile 70 ml / dk'ya yakın kan akım hızı sağlanabilir. Normal veya düşük hematokritli olgularda ise 18 G bir iğne ile 110 ml / dk kan akım hızı sağlanabilir.

Yapılan bir çalışmada periferik venöz yol (antekübital venler), SVK ve Hickman tipi kateterlerin akım hızları değerlendirilmiş ve sırasıyla 60 ml / dk, 65 ml / dk ve 45 ml / dk olarak bulunmuştur (p=0,002). McDiarmid erkeklerde kadınlara göre akım hızlarını daha yüksek bulmuştur (70 ml / dk – 50,5 ml / dk, p<0,001). Değerlendirilmesi gereken bir diğer konu prosedürün tahmini sayı ve frekans ihtiyacıdır. Bir çok durumda prosedürü periferik venöz yol ile sağlamak çok zordur ve bu durum hastalar için daha rahatsızlık verici olabilir. Bu nedenle bazen her gün uygulanan sık ve çok sayıdaki prosedürler genellikle santral venöz yola ihtiyaç duyarlar. Aferez işlemlerinde vasküler giriş üç şekilde sağlanabilir; periferik venler, santral venler, hem periferik hem de santral venler.

Antekübital venler kullanıldığında ortaya çıkan komplikasyonlar; takılma sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar (hematom, sinir zedelenmesi, arteriyel ponksiyon), venospazm, flebit. Kateter giriş bölgesinde lokal kanama olabilir. Kanama düşük trombosit sayısı, heparin yada başka bir antikoagulan kullanımı ile beraber gözlenebilir. Heparin antikoagulan etki gösterir ve dozu çok dikkatli ayarlanmalıdır. Bu değişik tipteki kateterlerin özelliklerini ve "priming volümleri"ni (iç çap dolum hacmi) de bilmeyi gerektirir. Eğer hastada trombositopeni veya

koagulasyon faktör eksikliği varsa heparin ve rtPA kullanımını minimale indirilmeli ve yakın takip yapılmalıdır.

Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler

Toplam plazma değişimi sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği açık olarak hesaplanmamıştır. Her hasta için bu karar, hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verilerine göre verilir. Genel olarak, dolaşan immün kompleksler, myeloma proteinleri, Ig G ve Ig M tipi antikolar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi gerekebilir. Plazma değişimi süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum gözönüne alınarak, kademeli olarak azaltılarak kesilir. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve Guillain-Barre sendromu (GBS) gibi akut durumlarda günlük plazma değişimi, hastanın kliniği düzeline ve hastalığın akut fazı geçene kadar yapılmalıdır (Tablo 2). Plazma değişimi sıklığı ve değiştirilecek olan plazma volümü, doktorun vereceği karara bağlıdır ve hastadan hastaya değişebilir (5,6).

Tablo 2. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler

Bileşen	Tedavi hacmi (ml / kg)	Tedavi aralığı (saat)	Sonlandırma kriteri
Otoantikolar	40 – 60	24 – 48	4 – 6 siklus
İmmünkompleksler	40 – 60	24 – 48	Cevap alana kadar
Paraproteinler	40 – 60	24	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40 – 60	24 – 48	Cevap alana kadar
Toksinler	40 – 60	24 – 48	Cevap alana kadar
TTP/HUS	40	24	Remisyona kadar
İmmünolojik rebound	40 – 60	24 – 48	2-3 kere sonrası immünsüpresif tedavi

Bir maddenin intravasküler kompartmandaki miktarı; o maddenin plazma konsantrasyonu ve plazma volümü yardımı ile bulunabilir. Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler biliniyorsa ;

“ PLAZMA DEĞİŞİM MİKTARI : PLAZMA VOLÜMÜ X KONSANTRASYONU”
formülü ile hesaplanabilir.

Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik;

<u>Değiştirilen plazma volum sayısı</u>	<u>Orijinal plazmadan kalan miktar yuzdesi</u>
0.5	60
1.0	35
1.5	20
2.0	12

Eğer s3zkonusu olan madde ağırlıklı olarak intravask3ler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır. Plazma değişimi 3ncesi ve sonrası alınan 3rnekler plazma fakt3rlerindeki d3ř3ř3n yuzdesi hakkında bilgi verirler (Tablo 3). Ekstravask3ler alanın b3y3kl3ę3, ekstravask3ler kompartmandaki fakt3rlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravask3ler alanın intravask3ler kompartmandan 3ç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte ayrıca plazma fakt3rlerinin de kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir.

Aferez işlemi sadece intravask3ler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır:

- 1-) İşlenen kan hacmine
- 2-) Her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine
- 3-) Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına
- 4-) H3creler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına.

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravask3ler (3rn.: Ig M, Fibrinojen, α -2-makroglobulin) veya ekstravask3ler (3rn.: albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması 3nemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen 33z3nebilir maddelerin b3y3k oranda intravask3ler boşluğa geçtiği bilinmektedir. 33z3nebilir bir madde v3coda intravask3ler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravask3ler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravask3ler kompartmandan ekstravask3ler kompartmana doğru olan hareket esas olarak diff3zyon yoluyla olurken, 3ok k3ç3k molek3l ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. 33z3nebilir maddeler ekstravask3ler kompartmandan intravask3ler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri d3nerler (7-9).

Plazma değişimi, 33z3nebilir maddeleri direkt olarak intravask3ler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar

arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir.

Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri Tablo - 4'te sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve $\alpha - 2$ makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır.

Tablo 3. Bir plazma değişimi işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler*

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
<i>Pıhtılaşma Faktörleri</i>	25 – 50	60 – 100
<i>Fibrinojen</i>	63	65
Immunglobulinler	63	45
Paraproteinler	30 – 60	Değişken
Karaciğer enzimleri	55 – 60	100
Bilirubin	45	100
C3	63	60 – 100
<i>Trombositler</i>	25 – 30	75 – 100

*Weinstein E. Basic Principles of Therapeutic Blood Exchange. In: McLeod B, Price TH, Drew MJ, et al, (eds). Apheresis: Principles and Practice, 1st ed. Maryland: AABB Press, 1997, p. 271.

Başarılı bir TPD işlemi öncelikle uygun bir damar yolu gerektirir. Bu nedenle TPD uygulanacak olan hastanın yeterince büyük periferik venlere sahip olması yoksa hastaya çift lümenli bir santral venöz yol yerleştirilmesi gerekir.

TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü, TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan 'sitrat'ın atrioventriküler düğümüne yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örneğin; TTP'de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir.

Tablo 4. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri*

Protein	mg / ml	M(kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12.1	150	45	6.7
IgA	2.6	160	42	25
IgM	0.9	950	76	18
IgD	0.02	175	75	37
IgE	0.0001	190	41	94
Albumin	42±3.5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1.5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2.6	820	100	8.2

*Chopek M, Mc Cullough J. Protein and biochemical changes during plasma exchange. In: Berkman EM, Umlas J, (eds). Therapeutic Hemapheresis. Washington, DC: AABB Press, 1980:13-52.

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

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

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş (165).

Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir.

HASTALIK	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	<u>AABB</u>	<u>ASFA</u>
1-) NÖROLOJİK HASTALIKLAR		
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. İnfl.Demyel.Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati İle Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send.	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
2-) HEMATOLOJİK HASTALIKLAR		
ABO-uyumsuz kök hücre transplantasyonu	III	III
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglutinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send.	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
Trombosit Alloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura (PTP)	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Kırmızı Küre Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I

3-) RENAL VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

Goodpasture Send.	I	I
Lupus Nefriti	II	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II/IV	IV
Hiperkolesterolemi	I	I
İlaç aşırı dozu ve intoksikasyonlar	II	II
Akut Akciğer Yetmezliği	III	IV
Organ Transplantasyonunda Doku Reddi	III	III

ASFA'nın 2007 yılında yaptığı TPD uygulanan hastalık kategorileri sınıflamasında ise birtakım değişiklikler olmuştur. Buna göre;

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

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

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

Kategori IV kontrollü çalışmalarla etkisiz bulunmuş.

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan kan bankası birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin % 45’ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir.

Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen Guillain-Bare Sendromudur (GBS).

Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık trombotik trombositopenik purpura (TTP) dir.

Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları;

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

Plazma değişiminde kullanılan replasman sıvıları:

Plazma değişimi işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, volüm eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konulması gereklidir. Replasman amacıyla kullanılan sıvıların herbirinin avantajları ve dezavantajları vardır (Tablo 5).

Başlıca üç çeşit replasman sıvısı kullanılmaktadır; Albumin (% 5 albumin ve % 0.9 serum fizyolojik karışımı), taze donmuş plazma, hidrosietilstarch (HES). Plazma değişimi işlemlerinde kullanılan replasman sıvılarının avantaj ve dezavantajları Tablo 5’de sunulmuştur.

Albumin (% 5 albumin ve % 0,9 serum fizyolojik karışımı): Günümüzde çoğu merkezde kullanılmakta olan standart replasman sıvısıdır. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Bununla beraber hiperonkotik olması nedeniyle görece dilüsyonel bir anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşması, koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati oluşturabilmesi, nadiren pirojenik reaksiyonlar meydana gelmesi ve pahalı bir ürün olması ise dezavantajlarıdır (Tablo 5).

Tablo 5. Replasman sıvılarının karşılaştırılması

Replasman Solusyonu	Avantajı	Dezavantajı
Albumin	izo-onkotik İnflamatuvar mediatörlerle kontamine olmaz Hepatit riski yok	Pahalı <i>Koagülasyon faktörleri içermez</i> İmmünglobülinleri içermez
Plazma protein fraksiyonu	Albuminden daha ucuz	Hipotansif reaksiyonları uyarabilir
Kristalloidler	Düşük maliyet Hipoallerjenik Hepatit riski yok	2-3 volüm gerektirir Hipo-onkotik <i>Koagülasyon faktör içermez</i> İmmünglobülinleri içermez
Taze donmuş plazma	<i>İmmünglobülinler, kompleman, antitrombin ve öteki proteinler normal seviyelerini korurlar</i>	Hepatit – HIV riski, sitrat yükü, ABO uygunsuzluk riski, allerjik reaksiyonlar, sensitizasyon

Taze donmuş plazma (TDP): Trombosit agregasyonunu inhibe eden bir protein sağladığı için özellikle TTP ve HÜS’da tercih edilen taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Bununla beraber komplikasyon sıklığı albuminden daha fazladır. Komplikasyonlara örnek olarak rölatif olarak yüksek enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı parestezi oluşması (sitratın serbest kalsiyumu bağlaması nedeniyle), kas krampları, ürtiker, ender olarak anaflaktoid reaksiyon riski sayılabilir (Tablo 5). Ayrıca plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanımı sakıncalıdır. Tablo 6’da taze donmuş plazmanın içerdiği bazı koagülasyon parametreleri ve normal değerleri sunulmuştur.

Tablo 6. Taze donmuş plazmanın koagülasyon parametreleri

Koagülasyon parametreleri	Normal değerler	Taze donmuş plazma Ortalama ± standart sapma
PT (sn)	11.5 – 13.5	13 ± 0.6
aPTT (sn)	25 – 35	33.2 ± 3.5
Fibrinojen (g / dl)	1.5 – 4.0	2.8 ± 0.4
Faktör V (IU / dl)	60 – 150	100 ± 15.6
Faktör VII (IU / dl)	65 – 138	107 ± 25.0
Faktör VIII (IU / dl)	50 – 150	93 ± 21.4
Protein C (IU / dl)	61 – 135	94 ± 14.9
Protein S (IU / dl)	55 – 140	78 ± 14.8

Kriyopresipitat: TDP'nin + 4 °C'de eritilerek süpernatanın ayrılması ile elde edilir ve – 20 °C'de 1 yıl saklanabilir. FVIII, FXIII, fibrinojen ve fibronektin içerir. FVIII eksikliği, von Willebrand hastalığı, hipofibrinojenemi tedavisinde kullanılır. Bir ünite kriyopresipitat en az 80 Ü FVIII, 150 mg fibrinojen ve yaklaşık 15 ml plazma içermelidir. Kriyosüpernatant plazma ise TDP'nin + 4 °C'de eritilerek kriyopresipitattan ayrılması ile elde edilir. Özellikle refrakter TTP vakalarında oldukça faydalıdır.

Hidroksietilstarch (HES): 450,000 kD ağırlığında bir molekül olan hetastarch, albumine ek olarak kullanılabildiği gibi son yıllarda tek başına da kullanılabileceği gösterilmiştir. Albumine göre en önemli avantajı fiyatı olup ürtikeryal ve pruritik ataklar daha fazla gözlenir. Eğer 24 saat içinde 200 ml / kg'dan daha fazla kullanılırsa Faktör VIII ile etkileşerek koagülopatiyeye sebep olabilir. Ender olarak baş ve sırt ağrılarında rastlanır ve eliminasyon yarı ömrü çok uzundur.

PLAZMA DEĞİŞİMİ KOMPLİKASYONLARI

On beş bin (15,000) plazma değişimi işlemi içeren bir seride, komplikasyon görülme sıklığının, taze donmuş plazma kullanıldığında albumin kullanımına göre daha fazla olduğu saptanmıştır (%20 – %1,4). En sık karşılaşılan problemler; sitrat tarafından indüklenen parasteziler (sitratın serbest kalsiyumu bağlaması nedeniyle), kas krampları ve ürtikerdir. Ciddi anaflaktik reaksiyonlar gibi daha ciddi komplikasyonlar ise hem taze donmuş plazma hem de diğer replasman sıvılarının kullanımında ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03 - 0.05 olarak saptanmıştır. Tablo 7'de komplikasyonlar sunulmuştur.

Tablo 7. Plazma değişimi komplikasyonları

Vasküler girişe bağlı komplikasyonlar; kateter ile ilgili sorunlar
Farmakodinamik değişiklikler; ilaçların uzaklaştırılması
Sitrat etkileri; metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi vb.
Dolaşımsal problemler; hipotansiyon
İnfeksiyonlar
Mekanik hemoliz ve teknik yetersizlikler
Allerjik reaksiyonlar ve respiratuvar distres
Aferez süresince fatalite (3 / 10.000 – 1 / 500)
Koagulasyon anormallikleri
Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim(ACE) inhibitörleri kullanımı ile ilgili sorunlar

TPD YENİ KULLANIM ALANLARI:

1) Plazma bileşenlerinin seçici olarak ayrıştırılması (Plazmamodülasyon, Plazma Filtrasyon): seçici ayrıştırma işleminde kullanılan sistemler; ultrafiltrasyon, kaskad filtrasyon, kriyofiltrasyon, immünadsorbsiyon (Stafilokokkal protein - A agaroz (immünosorba) kolon, Stafilokokkal protein - A silika (prosorba) kolon)

2) LDL'nin seçici ayrıştırılması

3) Safra asitlerinin seçici olarak uzaklaştırılması

4) SIRS, SEPSİS VE MODS

HEMOSTAZ; TROMBOSİTLER VE KOAGULASYON PARAMETRELERİ

Hemostaz mekanizması

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz ile koagulasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılmakta ise de koagulasyonun hemostazın sadece bir fazı olduğu unutulmamalıdır (91-96). Hemostaz mekanizmasının dört önemli komponenti; vasküler yapılar, koagulasyon sistemi ve trombositler, fibrinolitik sistemdir. Herhangi bir anda damarın zedelenmesiyle oluşan kanamada hemostazın sağlanabilmesi amacıyla bu sistemler sırasıyla; vasküler sistem, trombositler, koagulasyon sistemi, fibrinolitik sistemin (tamir proçesi) devreye girmesi ile sağlanacaktır. Travmadan sonraki 1 – 2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan

girerken trombin de güçlü bir trombosit uyarımı olarak dikkati çeker. Trombositlerin subendotelial kollajen veya trombin ile stimülasyonu prokoagulan fosfolipid olan fosfatidil serin'in (PS) mikroveziküler yapı içinde belirginleşmesini sağlar. Endotelde sentez edilen NO ve PGI₂ trombositlerin endotele yapışmasını (adezyon) önleyen başlıca yapı olmalarına karşın endotel hasarı ile açığa çıkan kollajen, vWF'ün ve trombositlerin bu bölgeye kümelenmesine engel olamaz.

Adezyonda trombositlerin GpIb adını verdiğimiz reseptörleri görev alır (Şekil 3). Adezyonu, trombositlerin agregasyonu takip eder. Agregasyon veya trombositlerin birbirine yapışarak küme oluşturması esnasında trombositlerin GPIIb – IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı molekül görevi üstlenir (Şekil 3). Trombositler de fosfolipaz aktivasyonu araşidonik asit üzerinden Tromboksan A₂ sentezine varacak reaksiyonlarla trombosit agregasyonuna neden olacaktır.

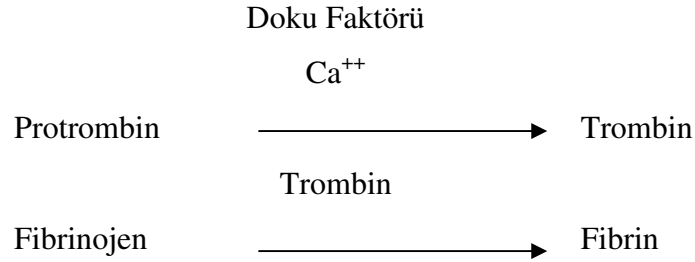
PS açığa çıkarmış trombositler iki önemli koagülasyon mekanizmasını hızlandırırlar:

- 1) Tenaz 2) Protrombinaz reaksiyonları.

Trombositler bu etkiyi lokal olarak koagülasyon faktörlerinde artış, koagülasyon faktörlerinin optimal fonksiyonu için gerekli yapısal değişikliğin sağlanması, koagülasyon kompleksinde substrat transferini kolaylaştırma ve nihayet koagülasyonun aktivasyonunu sadece zedelenen bölgede lokalize etme şeklinde gerçekleştirir (97-101).

Koagülasyon mekanizması; negatif ve pozitif feedback reaksiyonları, multienzim sistemleri, humoral ve hücrel prokoagulan ve antikoagulanları içinde barındıran kompleks bir reaksiyonlar dizisidir. Koagülasyon mekanizmasının temelleri 1834 yılında atılmaya başlanmıştır. O yıllarda beyin doku süspansiyonu hayvanlara intravenöz olarak verildiğinde hemen öldürücü olduğu görülmüştür. Bu bulgudan doku ekstraktlarının kanda pıhtı oluşturduğu anlaşılmıştır. 1886 yılında Wooldridge; kanda bulunmayan fakat dokuda bulunan bir maddenin pıhtılaştırmayı hızlandırıldığını bildirmiş ve bu maddeye doku fibrinojeni anlamına gelen fibrinojen A adını vermiştir. O tarihlerde kandaki fibrinojen de; fibrinojen B olarak isimlendirilmiştir.

Bu görüşlerden sonra pıhtılaşmanın ekstrensek sistemi üzerinde çalışmalar hızlanmıştır. 1892' de Schmidt' in doku faktörü çalışmaları, 1905 yılında Morawitz' in çalışmaları ile o yıllarda pıhtılaşma mekanizması aşağıda gösterilen iki protein ile izah edilmiştir. Tablo 8, Tablo 9' da görüldüğü gibi bu proteinlerin sayısı günümüzde biokimyasal ve genetik özellikleri tanımlanarak 24' e çıkmıştır (102, 103, 106, 108, 109, 110, 111).



Bu çalışmaları takip eden yıllarda; pıhtılaşma mekanizması ekstrinsek sistem merkezli olmuştur. Protrombinin trombine dönüşümü ile ilgili Prof. Dr. Walter H. Seegers'in yoğun çalışmaları ve diğer araştırmacıların katkısı ile 1905 – 1950 yılları arasında pıhtılaşma mekanizmasında önemli gelişmeler olmuştur (112-116) .

İntrensek pıhtılaşma sisteminin bugünkü akış şeması; pıhtılaşma bozukluğu nedeni ile kanama bulguları olan hastaların incelenmesi nedeni ile ortaya çıkmıştır. Quick 1935 yılında doku faktörünü kullanarak günümüzün halen en geçerli yöntemi olan bir safhalı protrombin zamanı yöntemini geliştirmiştir. 1947'de Owren pıhtının oluşması için Faktör V'in gerekli olduğunu bildirmiş bunu diğer faktörlerin bulunuşu takip etmiştir (114). Davie ve Ratnoff 1964 yılında, doku faktörü ile başlatılan ekstrinsek sistemin yanında intrinsek sistemi de gösteren koagulasyon akış şemasını ortaya atmışlardır (117).

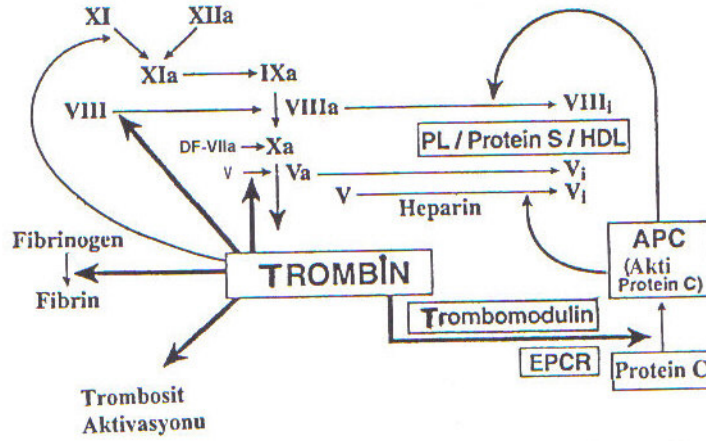
Bu yıllarda ortaya atılan intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma modeli; yeni ilavelerle 40 yıldan beri geçerliliğini korumakla birlikte bazı sorulara yetersiz kalmıştır. Çünkü Faktör XII, Prekallikrein (PK), yüksek molekül ağırlıklı kininojenler (HMWK) gibi kontakt (temas) aktivasyon faktörlerinin eksikliğinde kanama diyatezi görülmemektedir (118).

Bugünkü bilgilerimize göre trombin Faktör XI'ide aktifleştirir. Bu durumda kontakt aktivasyon faktörleri bir yedek diye düşünülebilir veya bilinmeyen başka etkileri vardır. Fakat trombinin Faktör XI'i aktifleştirmesi intrinsek sistemi başlatan bir faktördür.

Bu durumda kontakt faktörlerinin eksikliğinde kanama görülmemesi izah edilebilir. Doku faktörü ile ilgili çalışmalar ülkemizde 1963 yılında Berkarda ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır ve devam edilmektedir. Trombositlerin koagulasyon mekanizmasındaki görülen aktifleştirici etkileri; trombosit membran yapısı ve membran yapısındaki fosfolipitlerin önemi anlaşıldıkça farklı boyutlar kazanarak izah edilmektedir (Şekil 3).

KOAGÜLASYON YOLU

PROTEİN C YOLU



Şekil 2. Koagülasyon yolu ve Protein C ilişkisi.

Kanda protein C varlığının tespitinden sonra kanamalı hastalarda protein C aktivatörleri ve inhibitörleri incelenmeye başlandı. Pıhtılaşma şemasında protein C ve eskiden olduğu gibi trombin ağırlık kazanmaya başladı. Protein C karaciğerde sentezlenen 62.000 molekül ağırlıklı, 419 amino asit ve 9 gama karboksiglutamik asit (Gla) içeren vitamin K'ya bağımlı bir proteindir (Tablo 8). Molekülün Gla kısmı, fosfolipid içeren membranlara, trombomoduline bağlanmak için gereklidir.

Protein C karaciğerde sentezlenen diğer pıhtılaşma faktörlerinin aksine antikoagulant etki gösterir. Bu etkisini de intrensek sistemde görev alan Faktör VIII ve ortak yolda görev yapan Faktör V üzerinden yapar. Protein S, trombomodulin ve endotelial protein C reseptörleri (EPCR), protein C aktivasyonu için gerekli substratlardır (Şekil 2).

Bu moleküllerin yapısı birbirine benzemektedir. Protein C ve protein S'in C terminal bölgesi serbesttir. Bu iki protein N terminal uçları ile endotel hücre reseptörüne bağlanır (EPCR). Bu proteinlerin hücre membranına bağlanma bölgesi Gla bölgeleri aracılığı ile olmaktadır (K vitaminiye bağlı proteinler) (Tablo 9). Bu reaksiyonda aktif olan hücreler endotel hücreleri ve trombositlerdir. Trombomodülünün hücre ile ilişkisi protein C ve protein S'nin aksine, Gla proteinleri aracılığı ile değildir.

Faktör V molekülünde 506.pozisyondaki amino asit değişimi protein C'nin aktifleşmesini zorlaştırır.

Tablo 8. Koagulasyon proteinlerinin özellikleri

	Proteinler	Kandaki miktarı (µg/ml)	Kromozom
Zimojenler GIa içeren	Protrombin(FII)	100 – 150	11p11 – q12
	Faktör VII	0.5	13q34
	Faktör IX	4 – 5	Xq27.1 – q27.2
	Faktör X	8 – 10	13q34
	Protein C	4 – 5	2q13 – q14
GIa içermeyen	Faktör XI	5	4q32 – q35
	Faktör XII	30	5q33
	Prekallikrein	50	4q35
	Faktör XIII A zinciri	10	6p24 – p25
	Faktör XIII B zinciri	22	1q31 – q32.1
Çözünür kofaktörler	Faktör V	5 – 10	1q21 – q25
	Faktör VIII	0.1 – 0.2	Xq28
	vWF	10	12p13.2
	Protein S	25*	3p11.1 – q11.2
	Protein Z	2 – 3	
	HMW – kininojen		
	Doku faktörü	-	1p21 – p22
	Trombomodülin	-	20p12 – cen
Yapısal proteinler	Fibrinojen	2000 – 4000	
	Aa zinciri		4q23 – q32
	BB zinciri		4q23 – q32
	Gama zinciri		4q23 – q32
Inhibitör proteinler	Antitrombin III	150 – 400	1q23 – q25
	Doku faktör yolu inhibitörü	0.1	2q31 – q32.1
	Protein Z'ye bağımlı proteaz inhibitörü	1 – 1.6	

* Protein S'nin yaklaşık % 60'ı C4b bağlayıcı protein ile kompleks halinde bulunur.

Pıhtılaşma faktör düzeylerinin ölçülmesi

Pıhtılaşma faktörleri iki yolla ölçülebilir: pıhtı bazlı yöntemler (aktivite ölçen yöntemler) ve immünojenik yöntemler (enzyme-linked immünosorbent assay [ELISA] veya benzeri “immünoassay”ler). İmmünojenik yöntemler faktör proteininin mutlak konsantrasyonu (mg / dl) verir ama proteinin işlevselliği hakkında bilgi vermez. Pıhtı bazlı yöntemler spesifik bir faktörün ne düzeyde işlevsel aktivitesinin bulunduğunu gösterir, ancak aktivite düzeyi her zaman protein konsantrasyonu ile korelasyon göstermez. Bazı hemofili hastalarında mutasyon sonucu işlevselliği olmayan faktörler üretilir. Bu durum ancak aktivite ölçen yöntemlerle

gösterilebilir. Pıhtı bazlı yöntemlerin normal değer aralığı oldukça geniştir: sınırlar genellikle % 50 - % 150 veya % 75 - % 150 arasındadır.

Tablo 9. Koagülasyon faktörlerinin bazı özellikleri (78)

Faktör	Yarı ömür	Hemostaz için gerekli olan plazma konsantrasyonu	Plazma ve tam kanda (+4c'de)	Spesifik konsantre	Diğer
I (Fibrinojen)	4 – 6 gün	1 mg / ml	Stabil	Var	
II (protrombin)	2 – 3 gün	0.4 U / ml	Stabil	Var (kompleks)	Vitamin K bağımlı, Aktif hali; Trombin
V	12 saat	0.1 – 0.15 U/ml	Unstabil	Yok	
VII	2 – 6 saat	0.05 – 0.1 U / ml	Stabil	Var	Vit K bağımlı
VIII (antihemofilik faktör)	8 – 12 saat	0.1 – 0.4 U / ml	Unstabil	Var	vWF'ye bağlı dolaşır
IX (Christmas faktörü)	18 – 24 saat	0.1 – 0.4 U / ml	Stabil	Var	Vit K bağımlı
X	36 saat	0.1 – 0.15 U / ml	Stabil	Var (kompleks)	Vit K bağımlı
XI	3 gün	0.3 U / ml	Stabil	Yok	
XII (Hageman faktörü)	48 saat		Stabil	Yok	
XIII	6 – 10 gün	0.01 – 0.05 U / ml	Stabil	Yok	Polimerize fibrini çapraz bağlayarak stabilize eder

Trombositler (plateletler) kemik iliğinde “*Megakaryosit*” denilen dev hücrelerin sitoplazmasından birer nükleussuz parçacıklar olarak üretilir. Diskoid biçimde 3 µm uzunluğunda 1 µm enindedirler (Şekil 4). Megakaryositler; myeloid ve eritroid prekürsörlerden ayrılırlar ve onların geniş boyutları, karakteristik morfolojileri kolayca tanınmalarını sağlar. Kemik iliğinden salınan her bir platelet yaklaşık olarak 10 gün veya daha fazla dolaşımda kalma kapasitesine sahiptir fakat hergün aşağı yukarı bu hücrelerin % 15 kadarı hemostazis'in devamında kullanılır, bu yüzden ortalama olarak 8-10 gün yaşarlar.

Ömürleri Cr⁵¹ ya da Se⁷⁵ gibi kısmen kullanılan radyoaktif yöntem ve kısmen de fizyolojik faktörlere bağlı olarak değişir. Dalak veya pulmoner vasküler yatakta yıkılırlar. Trombosit yapımı başlıca karaciğerde yapılan bir hormon olan “Trombopoetin”le uyarılır. Giemsa ile boyanmış preparatlarda pembe – kırmızı renkte görülürler. Normal platelet miktarı 150,000-440,000/μl’dir (laboratuvarlara göre farklılıklar olabilir). Bazı ırksal farklılıklar gösterirler. Akdeniz ırkında 80,000 / μl değerleri normal kişilerde bulunabilir. Ancak böyle olguların ortalama trombosit volumu artmış olduğundan tüm trombosit kitlesinde değişme olmaz. Buna Akdeniz makrotrombositopenisi denilir. Menstrüasyon hemen öncesi de sayı düşebilir. Cinsine göre farklılık bulunmaz.

Dolanımdaki trombositlerin 1/3 kadarının dalakta sekestre edildiğine inanılır. Adrenerjik uyarılar ve ağır egzersizlerde muhtemelen splenik depo mobilizasyonundan hızlı sayısal artışlar görülebilir. Boyalı yayma preparatlarında çap farkı göstermelerine anizotrombi denilir. Büyük dev trombositler Bernard – Soulier sendromunda, myeloproliferatif hastalıklarda bulunabilir. Trombositlerin birbiri ile kümeleşmeler oluşturmaması Glanzmann hastalığının özellikleri arasında da bulunur.

Çaplarının küçük (1 – 3 μm), agregat oluşturma eğilimli olması ve hücre kalıntıları ile karışmaları ile sayımları güçtür. Sayısal değişimler, manuel morfolojik – mikroskopik tekniklerle doğrulanmalıdır. Yanlış düşük sayımlarda önemli faktörlerden biri kan örneğinin uygun antikoagülasyonunun sağlanamamasıdır, otoreaktif antikor varlıklarında etkili olabilir. Hücre artıkları, dejenere olmuş lökositlerin sitoplazmik parçaları, mikrositik hücreler ve kriyoglobulinler de yanlış yüksek değerlerin sebepleri arasındadır.

Trombosit fonksiyon testleri:

Kanama zamanı:

Basit bir yöntemdir. Ön kolda standart doğrusal derin bir insizyon sonrası sızıntısının durması için gereken zaman kayıt edilir. Bir çok durumdan etkilenir; trombosit sayısı, vWF düzeyi, cilt elastisitesi ve yapan kişiye göre değişir. Normali 3 – 9 dakikadır. Güvenilir bir yöntem değil. Antiplatelet etki takibinde önerilmez.

Diğer trombosit fonksiyon testleri ise şunlardır; platelet agregometri (türbidimetrik, impedans), tromboelastogram (TEG), PFA-100, PlaCor PRT vb. sayılabilir. Platelet fonksiyon ölçer (platelet function analyzer, PFA-100) ile in vitro kanama zamanı ölçümü yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Bu sistemde sitratla antikoagüle edilmiş hasta kanı, kollajen (tip I kollojen eşdeğeri) ile kaplı ortası delik bir membrandan basınç altında geçirilirken agonist olarak ADP veya epinefrin kullanılarak trombosit agregasyonu ölçülmektedir. Von willebrand faktör (vWF) adezyona sebep olur. Deliğin kapanması için geçen zaman kayıt edilir. Bu sistemde aspirin epinefrinle ölçülen kanama zamanını uzatmaktadır. Ayrıca von Willebrand hastalığı, Glanzmann tromboastenisi ve GPIIb/IIIa inhibitörü kullanımında ise ADP ve epinefrinle ölçülen kanama zamanında uzama saptanacaktır.

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİK HASTALIKLAR

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

TTP 1924 yılında ilk defa Moskowitz tarafından tariflenmiştir (119). Daha sonraki yıllarda benzer klinik tabloyla kendini gösteren, mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA) ve trombositopeni ile seyreden çok çeşitli sendromlar tanımlanmıştır. Bu hastalıklar günümüzde, trombotik mikroanjyopatik anemiler (TMA) adı altında toplanmıştır.

TTP nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı 3-7/1.000.000 olarak rapor edilmiştir (120). Klinik olarak beş bulgu ile tarif edilir; mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, değişken nörolojik bulgular, böbrek yetmezliği ve ateş. Nörolojik bulgular baş ağrısından davranış değişikliğine ve komaya kadar çok değişken olabilir. Tanı konduğu anda koma belirtilerinin olması kötü prognoz göstergesidir (121). Klasik ateşli bulguya, gastrointestinal iskemiye bağlı yaygın veya lokalize karın ağrısı ve retina dekolmanı gibi başka bulgularda eşlik edebilir. TTP'li hastalarda klasik beşli bulgu da her zaman gözlenmeyebilir. Rock ve arkadaşları TTP'li hastaların %35'inin başlangıçta nörolojik bulgular taşımadığını gözlemlemiştir (122). Bu gibi durumlarda hemolitik üremik sendrom (HÜS) ile ayırıcı tanıya gitmek gerekir. Ateş ve böbrek yetmezliği de hastaların az bir kısmında gözlenir (123). Pratikte TTP tanısı MAHA ve

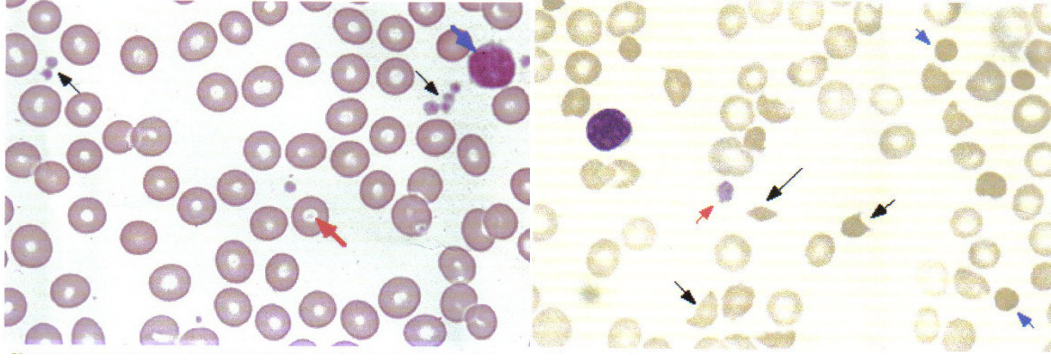
trombositopeni mevcudiyeti ve diğ er tan uların ekarte edilmesi ile konur. Klinik olarak TTP'nin değ iç ik varyantları mevcuttur.

Patogene z

TTP'nin en sık göz lenen histopatolojik bulgusu mikrovaskü ler trombozlardır. Ö zellikle trombositlerin artmış aktivasyonu bu trombozlarda birincil mekanizmadır. Bö brek ve beyin kan akımı sıklıkla etkilenmiştir ve bu etkilenme klasik klinik bulgulara yol aç ar. Ultra-large von Willebrand Faktör (UL-vWF) multimerleri olayların tetikleyicisidir (124-126). Normal plazma da ULvWF bulunmaz. Bunların proteolitik enzimlerle parç alara ayrı lmış formları 140, 176, 189 ve 225 kDa 'luk subunitler plazma da tespit edilebilir (127, 128). UL-vWF 'ı parç alara ayı ran proteazın ADAMTS ailesinin yeni bir ferdi oldu ğ u gösterilmiş ve ADAMTS 13 olarak adlandırılmış tır (129-131). Edinsel ve kalıtsal TTP'de vWF-cleaving proteaz aktivitesinin eksik oldu ğ u gösterilmiştir. Konjenital TTP'li hastaların tamamında ciddi düzeyde proteaz defekti tespit edilmekle birlikte, edinsel TTP'de bazen normal proteaz aktivitesi de olabilir (132). Yüz on bir hastalık bir trombotik mikroanjiopati serisinde 66 hastada TTP tespit edilmiş (25 idiopatik, 41 sekonder). Bu hastalarda TTP için proteaz eksikliğ inin sensitivitesi % 89, spesifitesi ise % 91 bulunmuştur. Ö nceki yayınlarda idiopatik TTP'nin proteaz inhibitörü olan IgG tipi otoantikö rlara bağ lı oldu ğ u belirtilmekteyken (133, 134) bu yayında idiopatik TTP'li hastaların sadece % 56 'sında proteaz inhibitörü tespit edilebilmiştir. Diğ er taraftan siroz, ü remi, akut inflamasyon (135), yaygın damar iç i pıhtılaş ma (136) ve malignitelerde (137) de VWF - cleaving protease (vWF-CP) aktivitesi düşük bulunabilmektedir. Yani, VWF-CP aktivitesi TTP için sensitif olmakla birlikte spesifitesi fazla yüksek değ ildir.

Laboratuvar bulguları

TTP sıklıkla ciddi düzeyde trombositopeni ile karakterizedir. Bu bulgu HUS ile ayrılmasını kolaylaş tırır, fakat kesin ayırım yapmayı sağ lamaz. TTP için tanı anında trombosit sayısının $20 \times 10^9 /L$ 'den düşük olması mortalite aç ısından kötü prognostik kriterdir (138). Trombositopeni ile birlikte belirgin bir mikroanjiopatik hemoliz tabloya eş lik eder. Periferik kan yaymasında klasik bulgu olarak eritrositlerde fragmantasyonlar (ř istosit) ve polikromazi görü lür (ř ekil 4).



Şekil 4. Normal periferik yayma (solda) ve mikroanjiopatik (sağda) periferik yayma. Mikroanjiopatik periferik yaymada (sağda); eritrosit fragmentasyonları, helmet hücreleri, mikrosferositler, platelet sayısındaki azalma, dev trombosit görülmekte.

Ancak, nadiren de olsa, bulguların çıktığı ilk 24-48 saatlik dönemde periferik yaymada şistositler görülemeyebilir. Rutin koagulasyon testleri genellikle normal sınırlardadır (139-140). Bununla birlikte D-Dimer, fibrin yıkım ürünleri ve trombin-antitrombin kompleksinde hafif artış olabilir (141-143). Plazminojen aktivatör inhibitör (144) ve trombomodulin düzeylerinde artış endotel hasarını göstermede önemli indikatörlerdir. Trombomodulin aynı zamanda kötü prognostik faktörlerden birisidir (145). Akut dönemde plazma vWF düzeyleride sıklıkla artar (146). VWF multimerlerinde anormallik başlangıçta veya akut dönemde vakaların % 86'sında tespit edilmiştir (147). Plazma vWF multimerlerinin dağılımı klinik ile korelasyon göstermez diğer taraftan remisyonadaki hastalarda UL-vWF multimerlerinin tespit edilmesinde intermittant TTP'nin bir göstergesi olabileceği bildirilmektedir (148). Her ne kadar böbrek fonksiyon testlerinde bozulma klasik beşli bulgudan biri olsa da, Kanada Aferez Grubu'nun çalışmasında vakaların ancak % 18'inde böbrek yetmezliği bulguları tespit edilmiştir (149). Karaciğer fonksiyon testlerinde de bozulma gözlenebilir. Bu bozulma transaminaz yükselmesi ve / veya hiperbilirübinemi şeklinde olabilir. Ayırıcı tanı da hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden Evans Sendromu ekarte edilmelidir. Bunun için direkt Coombs testi yapılmalıdır. Sonuç olarak TTP'de istenecek laboratuvar tetkiklerini şu şekilde sıralayabiliriz: tam kan sayımı ve periferik yayma, retikülosit sayımı, hemoglobin düzeyi, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin ve elektrolitler), karaciğer fonksiyon testleri (aspartat transaminaz, alanin transaminaz, bilirübinler), laktik dehidrogenaz, tam idrar tetkiki, direkt / indirekt Coombs testi, hepatit B ve C serolojisi, HIV serolojik testi. TTP tanısı konan hastalarda bunu presipite edebilecek herhangi bir hastalık veya ilaç hikayesi olup olmadığı araştırılmalıdır. Bazı serilerde HIV enfeksiyonu ile birlikte % 14'lere varan oranlarda TTP görülebildiği rapor edilmiştir (150).

Tedavi

Plazma değişimi:

Plazma değişimi işlemi, TTP'nin ana tedavisidir. Bu tedavi öncesinde mortalite % 90'lar düzeyinde iken, plazma değişimi uygulaması sonrası mortalite oranı % 10-30'lar düzeyine düşmüştür. Burada bazı araştırmacılar etkinin değişim yapmadan direkt olarak verilecek taze donmuş plazmayla da sağlanabileceğini düşünerek çalışma planlamışlardır. Bu şekilde toplam 102 hastanın katıldığı bir çalışmada bir gruba sadece plazma infüzyonu yapılırken diğer gruba günlük plazma değişimi uygulanmıştır. Sonuçta plazma değişimi hem akut dönemde tedavi sonuçları açısından, hem de 6 aylık takip süresinde plazma infüzyonuna üstün bulunmuştur. Bu çalışmada toplam mortalite oranı plazma exchange grubunda anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla % 22 ve % 37) (151). Tedavi yanıtının iyi olması için plazma değişimi tedavisi, mümkün olduğu kadar erken başlatılmalıdır. Yapılan bir çalışmada ilk 24 saat geçtikten sonra plasmaexchange yapılan hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (152). Tam yanıt elde etmek için gerekli olan plazma değişimi sayısı çok değişkendir. Bulgular tam düzelmeden tedavinin kesilmesi hastalığın yeniden nüks etmesine yol açabilir.

Plazma değişimi işlemi yapılırken kullanılacak plazmanın miktarı konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Kanada Aferez Grubu ilk üç günde 1.5 total plazma volumu ile başlayıp daha sonra 1 plazma volumu ile devam edilmesi şeklinde bir yol izlemektedirler. Çoğu merkezde kabul gören yaklaşım "1 x toplam plazma volumu" kadar plazma ile değişim yapılması şeklindedir. Kanıta dayalı veriler olmamakla birlikte Amerikan Kan Bankaları Birliği'nin (AABB) önerisi, plazma değişimi tedavisinin hastanın nörolojik bulgularının düzelmesi, hemoglobinin düzeyinin yükselmesi, serum LDH ve trombosit düzeylerinin normal sınırlara gerilemesinden sonraki iki güne kadar günlük devam ettilmesi şeklindedir (153). Yine kanıta dayalı veriler olmamakla birlikte plazma değişimi tedavisinin aniden kesilmesi yerine sıklığının azaltılarak kesilmesi önerilmekte ve erken relapsı azaltacağı düşünülmektedir.

Plazma değişimi işleminde kullanılan replasman sıvısı konusunda da kesinleşmiş veriler yoktur. Kriyosüpernatant plazma, kriyopresipitat kısmından yoksun olması nedeniyle büyük vWF multimerlerini içermez. Bu nedenle tedavi de daha etkili olabileceği düşünülerek denenmiştir. Yapılan çalışmalarda en az taze donmuş plazma kadar etkili olduğu görülmüştür. Bir çalışmada da daha önce tedavi almamış hastalarda cevap oranı % 75, sağkalım oranı da % 95 bulunmuştur. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldığında taze donmuş plazmaya göre daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür (154). Kuzey Amerika TTP Grubu'nun prospektif randomize çalışmasında ise klinik sonuçlar açısından taze donmuş

plazma ile kriyosupernatan plazma arasında fark bulunamamıştır (155). Bununla birlikte bu çalışmadaki hasta sayısının oldukça düşük olması (toplam 27 hasta) sonuçlar konusunda şüphe uyandırmaktadır. Bu nedenle Kanada Grubu tarafından daha geniş hasta gruplu randomize kontrollü bir çalışma başlatılmıştır.

Plazma değişimi işlemi sırasında bazı yan etkiler gözlenebilir. Bir çalışmada plazma değişimi ile ilişkili yan etki oranı % 9.7 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada % 0.25 oranında anafilaktik reaksiyon gözlemlenmiştir (156). Komplikasyon oranlarını azaltmak amacıyla solvent-deterjan (S/D) ile muamele edilmiş plazma tedavide denenmiştir. S/D plazma kullanımı hem viral enfeksiyon bulaş riskinin hem de alerjik reaksiyonların azaltılmasında faydalı bir yöntemdir. S/D plazma kriyosupernatan plazma ile karşılaştırılabilir multimer profiline sahiptir (157). S/D plazma başlangıç tedavisinde başarıyla uygulanmış olmakla birlikte henüz taze donmuş plazma ve kriyosupernatan plazmaya üstünlüğü olup olmadığı karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilememiştir.

Kortikosteroidler

Son yıllarda TTP patogenezinde rolü olan vWF-CP aktivitesindeki fonksiyonel defektin, dolaşımda tespit edilen IgG tabiatındaki inhibitör antikorlarla ilişkili olabileceğini destekleyen yayınlar olması (157-158), en azından bir grup hastada kortikosteroid tedavisinin faydalı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle kortikosteroid kullanımı mantıklı bir düşüncedir. Fakat, günümüze kadar plazma değişimine kortikosteroid eklenmesinin tek başına plazma değişimine üstünlüğü olduğunu gösteren bir klinik çalışma rapor edilmemiştir. Yine de pek çok merkezde TTP tedavisine kortikosteroid ilavesi yapılmaktadır. Uygulanacak doz konusunda ise kesin bir görüş birliği yoktur.

Anti – trombosit ilaçlar

Anti – trombosit ajanların TTP’de kullanımı konusu da tartışmalıdır. Tiklopidin ve klopidogrel’in ADP – trombosit etkileşimini inhibe etmek suretiyle TTP tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de remisyon elde edilmiş TTP’li hastalarda on iki ay süreyle tiklopidin kullanımının relaps oranını % 21.4’ten % 6.25’e düşürdüğü gösterilmiştir (159). Diğer taraftan tiklopidin (160) ve klopidogrel’in (161) TTP oluşturma ihtimalleri vardır. Bu nedenle TTP tedavisinde rutin kullanımları önerilmemektedir.

Diğer ajanlardan aspirin ve dipridamol de TTP tedavisinde denenmiştir. Bir çalışmada ise aspirinle dipridamol eklenmesinin standart plazma değişimi ve steroid tedavisine göre bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür (163). Kanıtlanmış etkinliği olmasa da bazı yazarlar trombosit sayısı 50×10^9 /L üzerine çıktığında tromboembolik hadiseleri önleme amacıyla profilaktik aspirin kullanımını önermektedirler (75 mg / gün dozunda) (163).

Destek tedavisi

TTP'li hastalarda gerektiğinde eritrosit transfüzyonu yapılabilir. Transfüzyon için belirlenmiş bir limit yoktur. Birlikte bulunan hastalıklara ve hastanın klinik durumuna göre karar vermek gerekir. Trombosit transfüzyonu ise yalnızca hayatı tehdit edici kanaması olan hastalarda yapılmalıdır. Diğer hastalarda hastalığı alevlendirebileceği için kullanımı önerilmemektedir (164). Tüm hastalarda tedaviye folik asit desteği eklenmelidir. Konvülsiyon hastaların sadece üçte birinde gözlenmesi nedeniyle rutin profilaktik fenitoin uygulaması önerilmemelidir. Fenitoinin semptomatik hastalarda kullanımı tavsiye edilmektedir. Tüm bu tedavilere ilave olarak plazma değişiminin muhtemel komplikasyonuna karşı anti-HBs negatif olan tüm hastalarda profilaktik hepatit B aşılması yapılmalıdır.

Refrakter hastalıkta tedavi:

TTP'de plazma değişimi ve diğer destekleyici tedavilerle sağkalım belirgin olarak düzeltilmiş olsa da bazı hastalarda yeterli yanıt alınamamaktadır. Tedaviye dirençli hastalık dendiğinde 7 günlük plazma değişimine rağmen halen trombositopeni (trombosit sayısı < 150x 10⁹ / L) ve/veya LDH yüksekliğinin devam etmesi anlaşılır. Bu grup hastalarda gerek hasta gruplarının heterojen olması, gerekse de hasta sayısının az olması nedeniyle kontrollü randomize çalışma yapılamamıştır. Refrakter TTP'de çeşitli tedavi alternatifleri denenebilir; metilen mavisi ile işlenmiş plazma, plazma değişiminin yoğunluğunun artırılması, vinkristin, siklofosamid, siklosporin, rituksimab (monoklonal kimerik anti - CD20 antikoru).

Kanser ve kemik iliği nakliyle ilişkili TTP:

Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen TTP'nin standart tedavilere yanıtı düşüktür. Bu hastaların bazılarında vWF-CP aktivitesinin de normal olması patogenetik mekanizmanın idiopatik TTP'den farklı olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda etkili bir tedavi modalitesinden söz etmek güçtür. Otolog nakil sonrası TTP gözlenen hastalarda siklosporin uygulamasının faydası olabilir. Allogeneik nakil sonrası TTP gelişen vakalarda ise siklosporin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Maligniteyle ilişkili TTP'nin tedavisi de güçtür. Bu hastalarda genelde plazma exchange ile yeterli yanıt alınmaz. Bu nedenle protein-A immunadsorbsiyonu denenmiştir. Bir retrospektif vaka serisinde plazma exchange tedavisine dirençli 10 hastadan 7'sinde immunadsorbsiyon yöntemiyle yanıt alındığı rapor edilmiştir.

Nükslerin tedavisi :

Güncel tedavilerle TTP'de yanıt oranı % 80 civarındadır. Diğer taraftan hastalar uzun süre takip edildiğinde remisyon sağlananlardan bir kısmının nüks ettiği görülür. Kanada Aferez Grubunun on yıllık takip sonuçlarına göre hastaların % 36'sı nüks etmiştir. Relaps aralığı çok

kısa olabileceği gibi 8 yıl gibi uzun bir sürede olabilmektedir. Remisyona giren hastalardan hangilerinin nüks edebileceğini belirlemek için standart bir yöntem yoktur. Sadece bir çalışmada remisyonda iken kanında çok büyük (ultra - large) vWF tespit edilenlerde tekrarlayan atakların görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Nüksü azaltmaya yönelik olarak çeşitli idame tedavileri denenmiştir. Anti-trombosit ajanlardan tiklopidinin remisyon sonrası 12 ay süreyle kullanılması nüksü azaltmaktadır. Fakat bu ilacın kendisinin de TTP yapma potansiyeli nedeniyle fazla kabul görmemiştir. Bazı merkezlerde takip süresinde düşük doz (75 mg/gün) aspirin kullanılmakla beraber bunun etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

Konjenital TTP :

Çok nadir görülen bir hastalıktır. Literatür de toplam 50 civarında hasta rapor edilmiştir. Genellikle erken çocukluk döneminde belirtiler başlar ve 21-28 gün aralıklarla tekrarlayan hemoliz ve trombositopeni ataklarıyla gider. Daha hafif klinik tabloyla giden ve daha geç yaşlarda başlayan vakalarda olabilir. Bu hastalarda vWF-CP aktivitesi normal aktivitenin % 5'inden düşüktür. Bu proteaz (ADAMTS 13) üzerinde yapılan DNA analizlerinde spesifik genin 9q34 üzerinde lokalize olduğu ve bu gende mutasyon olduğu konjenital TTP'li hastalarda gösterilmiştir. Proflaktik infüzyon; TDP, kriyosüpernatant, veya S / D plazma ile yapılabilir. Viral infeksiyon bulaş riski nedeniyle S / D plazmanın kullanımı daha mantıklıdır. Yine aynı nedenden dolayı hastalar hepatit B için erken dönemde aşılmalıdır.

HELLP SENDROMU

İlk olarak 1982 yılında Weinstein tarafından tanımlanmıştır (84). Hemoliz (Hemolysis), Karaciğer enzimlerinde artış (Elevated Liver Enzymes) ve Trombositopeni (Low Platelets) ile karakterizedir. Tüm gebelikler hesaba katıldığında % 0.2 ile % 0.6 oranında görülür (85 – 86). Preeklampatik hastaların ise yaklaşık % 10 ' unda görülür. Vakaların büyük çoğunluğu 28 – 36. ıncı gebelik haftasında gözlenir. Fakat klinik tablo her zaman preeklampsiyle birlikte değildir. Bulantı, kusma, karın sağ üst kadranda ağrı ve ödem sık rastlanan bulgulardır. Vakaların bir kısmında yaygın damar içi pıhtılaşma veya böbrek yetmezliği bulguları eşlik edebilir (87). HELLP sendromu genelde üçüncü trimesterde ortaya çıkar. Bazen doğum sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın prognozunu belirlemede en önemli faktör **trombosit sayısı**dır. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olanlarda prognoz daha kötüdür (88). Doğum öncesi gözlenen vakalar genelde doğum eylemiyle düzelmeye başlarlar. Hastalara gebelikten itibaren klinik ve laboratuvar düzeline kadar deksametazon ilavesinin klinik sonuçları düzelttiği gösterilmiştir. İlk 72 saat içinde düzelmeye gözlenmeyen veya organ yetmezliği ile birlikte olan vakalarda plazma değişimi tedavisi denenmiştir. Dirençli

vakalarda olumlu sonuç alınmakla birlikte organ yetmezliği ile giden vakalarda belirgin bir fayda gözlenememiştir (89-90).

HELLP Sendromu tanısında yapılması gereken laboratuvar tetkikleri; tam kann sayımı (trombosit sayımı), periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri (AST, bilirübin, LDH gibi) ni içermelidir. Periferik yaymada şistositler (helmet hücreleri) ve diğer mikroanjiopatik yayma bulguları gözlenir (164). Serum LDH > 600 IU / L, total bilirübin > 1.2 mg / dl, serum AST > 70 IU / L diğer kriterlerdir.

Hastalık şiddeti trombosit sayısına göre: sınıf – I: Trombosit sayısı $\leq 50.000 / \mu\text{L}$, sınıf – II: Trombosit sayısı $> 50.000 \leq 100.000 / \mu\text{L}$, sınıf – III: Trombosit sayısı $> 100.000 \leq 150.000 / \mu\text{L}$.

HELLP Sendromu ayırıcı tanısında: gebeliğin yağlı karaciğeri, gastroenteritler, hepatitler, apandisit, safra kesesi hastalıkları, ITP, HUS, TTP düşünölmelidir. HELLP sendromu seyirinde plazma değişimi tedavisinin etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur.

MULTİPL MYELOM

Tüm malignitelerin % 1'ini ve hematolojik malignitelerin % 10'unu oluşturur. Serum ve / veya idrarda M – protein (monoklonal immünglobulin) ve tipik olarak litik kemik değişimlerinin eşlik ettiği, kemik iliğinde plazma hücrelerinin klonal artışı ile karakterize kronik, progresif ve fatal bir hastalıktır. B – hücre gelişimi kemik iliğinde başlar ve lenfoid dokularda devam eder. Ve terminal farklılaşma yine kemik iliğinde olur. Myelom muhtemelen post germinal merkez B – lenfositlerinden kaynaklanmaktadır.

İnsidansı toplumda 50 olgu / milyon gibidir. Amerikan zencilerinde beyazlardan iki misli fazladır. Cinsler arası eşit bulanlar gibi erkeklerde hafif üstünlük gösterdiği de belirtilmekte ve hastalık yaşla artmaktadır. Kırk yaş altında % 3, elli yaş altında % 5 iken 60-70 yaş arası zirve oluşturur. Olguların % 98'i > 40 yaş olsada erkeklerin % 35'i ve kadınların % 41'inin 60 yaş altında bulunduğu kaydedilmektedir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Irk, kronik antijenik uyarı, kimyasal maddeler, radyasyon, laksatif mineral yağları, saç boyası kullanımı sonrası, renal transplantlı immünsüprese hastalar da risk artmaktadır. Myelomda sabit bir onkojenle bağlantı saptanmasa da büyüme uyarını yokluğunda hücreleri ölüme götüren c-myc ekspresyon bozukluğunun ölümsüz plazma hücreleri oluşmasında ve immünglobülin ağır zincir translokasyonunda; bcl – 2' nin lenfoid ve IL-6'nın da plazma hücre apoptozunu önlemede ve proliferasyonun da önemli etkileri bildirilmektedir. Ayrıca kromozom 13 inversiyonu, 14q translokasyonu, ras, tümör gelişimini baskılayıcı bir gen olan p53 mutasyonu gibi ek farklı sitogenetik değişimlerde gelişmekte ve bir kısmı hastalık seyirinde ve tedaviye yanıtta da belirleyici olmaktadır. Evre, karyotiplerin sıklığı ve yaygınlığında etkili

bulunmaktadır. Bunlara ek olarak vasküler endotelyal büyüme (growth) faktörü (VEGF) ve bağlantılı olarak artmış anjiogenezisinde myelom “plazma” hücre artışında önemli faktörler olduğu kabul edilmektedir.

Plazma hücre işaretleme indeksi (PCLI) < %3, renal yetersizlik olmadan β_2 – mikroglobulin > 6mg/dl olması, solubl IL-6 reseptör / α -2 antitripsin artışları, hipoalbuminemi (<3g/dl) kötü prognoz belirleyicileridir. Tümör kitlesi yüksek, ekstramedüller tümörü olan, hipodiploidili, LDH yüksek, kromozom 13 inversiyonlu olgular, monozomi 13, dolanımda düşük CD19(+) hücre olması kötü prognoz kriterleridir. Trombositlerin 150.000/mm³ altında yada üstünde olması Durie sınıflamasında ara grup belirlemede önemli bulunmaktadır. Tedavide melfalan-prednizolon, vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD), interferon alfa (IgA tipinde), talidomid (dirençli olgularda), topotekan (dirençli ve refrakter olgularda), bortezomib (proteinaz inhibitörü) kullanılacak alternatifler arasındadır. Ayrıca 65 yaşına kadar otolog periferik kök hücre, 55 yaş altında uygun vericilerin bulunduğu durumlarda allogeneik nakil uygulanabilir.

Myelomda paraproteinlere bağlı bulgular:

- hiperviskosite, kriyoglobulinemi, hipervolemiyle bağlantılı kan akım bozuklukları: Raynaud fenomeni
- eritrositlere karşı soğuk aglütinin aktivite gelişimi: anemi
- fibrinojen ve diğer bazı plazma faktörleri, trombositler ile kompleks oluşturma: kanama bozuklukları.
- hafif zincir fibrilleri ile amiloid oluşumu ve bağlantılı olarak: farklı sistemlerde gelişen nörolojik, renal bulgular olarak özetlenebilir.

Bu bulguların tedavisinde plazma değişimi işlemi hastaların semptomatik rahatlatılmasında önemli yere sahiptir.

Dolaşımdaki anormal proteinlere örnek olarak kriyoglobülinler ve makroglobulinler verilebilir. Öte yandan multipl myelom hastalarında dolaşımda artmış oranda bulunan monoklonal immünglobulinler myeloma böbreği diye adlandırılan böbrek patolojisine sebep olurlar. Üstelik immünglobulinlerin hafif zincirleri amiloid birikimine yol açarak renal amiloidozise sebep olabilirler.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde ve Aferez Ünitesi tarafından Şubat 2004-Temmuz 2006 arası plazma değişimi işlemleri yapılan olgular koagulasyon parametreleri, trombosit sayı ve fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler yönünden ileriye dönük olarak incelendi.

Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve hasta onayları alındı. Ayrıca Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Daire Başkanlığı'ndan çalışmada kullanılmak amacıyla gerekli sarf malzeme ve hizmet alımları için maddi destek alındı (Proje No: EÜBAP – TT – 04 – 46).

Hasta özellikleri:

Çalışma süresi içinde TPD uygulanan 30 hasta çalışmaya alındı. Olguların 10'u trombotik trombositopenik purpura (TTP) (erkek= 4, kadın= 6), 10'u HELLP sendromu (n=10) ve 10'u multipl myelom (erkek= 6, kadın= 4) idi.

Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri sırasıyla Tablo 10 ve Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri
1. 18 – 65 yaş arası gerek semptomatik, gerekse terapötik plazma değişimi yapılan hastalar olması
2. Ailesinde kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu olmaması

Tablo 11. Çalışmaya alınmama kriterleri

Çalışmaya alınmama kriterleri
1. Hastanın başka bir çalışmada olması
2. Karaciğer sirozu
3. Pıhtılaşma testlerinde bozulmaya neden olabilecek ilaç kullanımı (unfraksiyone heparin kullanımı gibi)
4. Nefrotik sendrom

Koagülasyon parametreleri:

İşlem öncesi - işlem sonrası (1 saat sonra);

A -) Pıhtı Bazlı Yöntemle Ölçülenler:

1. Protrombin zamanı [PT (sn), Simplastin HTF[®] – biomerieux, Normal Aralık(NA): 10.5-13.2 sn]
2. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı [(aPTT (sn), Platelin LS[®], NA: 23-35 sn)]
3. Trombin zamanı [(TT (sn), Tromboquik[®], NA: 10-13 sn)]
4. Antitrombin III [(AT III (%), NA: % 63-122)]
5. Von Willebrand Faktör [(vWF (%), NA: % 50 – 160)]
6. Protein C [(%, NA: % 78-134)]
7. Protein S [(%, NA: % 55-160)]
8. Faktör V [(%, NA: % 40 – 150)]
9. Faktör VIII [(%, NA: % 40 – 150)]
10. Faktör IX [(%, NA: % 40 – 150)]
11. Faktör X [(%, NA: % 70 – 120)]

B -) İmmünolojik Yöntemle Ölçülenler:

1. Fibrinojen (Fibriquik[®], NA: 146-380 mg/dl)
2. D – Dimer (ugFEU/ml, NA: 0-0.6 ugFEU/ml)

C -) Kendine ait referans aralıkları ve yorumu olan testler:

1. Lupus Antikoagulanı:

Lupus Antikoagulanı için laboratuvarında kullanılan referans aralıkları ve yorumu;

<u>Referans Aralıkları</u>	<u>Yorum</u>
0,8 – 1,2	Normal
1,2 – 1,5	1 (Pozitif)
1,5 – 2	2 (Pozitif)
> 2 –	3 (Pozitif)

2. APC direnci (Faktör II eksik plazma kullanılarak):

APC direnci için laboratuvarında kullanılan referans aralıkları ve yorumu;

<u>Referans Aralıkları</u>	<u>Yorum</u>
< 1,5	Faktör V Leiden
1,5 – 2,1	Düşük Protein C
> 2,1	Normal

Koagülasyon parametreleri EÜTF hematoloji koagülasyon laboratuvarında çalışıldı.

Trombosit fonksiyonları:

PFA – 100™ (platelet function analyzer) cihazı ile kollojen kaplı ortasında delik olan bir membranda, sitratla antikoagüle edilmiş tam kanda ADP ve epinefrin ilavesiyle trombositlerin bu deliği kapatma süresi (closure time (CT)) ölçüldü. İn vitro kanama zamanı ölçümü için kullanılan kollogen – ADP (4270 – 21/DADE BEHRING™), kollogen – Epinefrin (B4270 – 21/DADE BEHRING™) test kitinin referans aralığı kollogen – ADP için 71 – 118 saniye (ortalama: 92 sn), kollogen –Epinefrin için 85 – 165 saniye (ortalama:124 sn) idi. PFA-100 testleri de EÜTF hematoloji koagülasyon laboratuvarında çalışıldı.

Plazma değişimi işlemi:

Plazma değişimi işlemlerinde Fresenius As.Tec 204™ hücre ayırıcı cihazı kullanıldı. İşlem öncesi veno – venöz giriş kullanıldı. Hastaların 28'ine femoral, juguler veya subklaviyan 12 Fr. – 15 cm – dual lümen geçici hemodiyaliz kateteri yerleştirildi. Hastaların 2'sine ise 16 – 18 G çelik ince duvarlı iğneler kullanıldı. Hastaların yaş, boy (cm), vücut ağırlıkları (kg), değiştirilen plazma hacmi, plazma değişim süresi, ACD oranı, profilaktik kalsiyum uygulaması, replasman solusyonları ve plazma değişimi süresince gözlenen kanama ile ilgili komplikasyonlar kaydedildi. Replasman solusyonu olarak; albumin, taze donmuş plazma (-40°c de) kullanıldı.

Tüm hastaların kliniğe yatışındaki rutin verileri (tam kan sayımı, biyokimya, koagülasyon parametreleri vb.) kaydedildi. Plazma değişimi işlemine başlamadan hemen önce ve işlem bitişinden bir saat sonra hastalardan kan numuneleri alındı. Hemogloblin düzeyi (g/dl), beyaz küre sayısı (hc/ μ L), trombosit sayısı (hc/ μ L) değerleri ölçüldü, koagülasyon parametreleri ve trombosit fonksiyonları çalışıldı. HELLP sendromu tanısıyla izlenen hastalarda işlem öncesi ve işlem sonrası AST [(U/l, NA: 0-40)], ALT [(U/l, NA: 0-40)], LDH [(U/l, NA: 0-450)] değerleri ölçüldü.

İSTATİSTİK

Bütün veriler başlangıçta Excel 7.0 Microsoft Office programına kayıt edildi. Daha sonra SPSS 11,5 for Windows XP paket programı yardımıyla istatistiksel analizler yapıldı. Yaş değerleri ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde sonuçlar ortalama \pm standart sapma değeri (ortanca, aralık değerleri) olarak verildi. İstatistiksel analizler yapılmadan önce değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlere parametrik testler, normal dağılmayanlara non – parametrik testler yapıldı. Parametrik koşul sağlayanlarda Paired – T testi, sağlamayanlarda Wilcoxon Signed Ranks Testi yapıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Şubat 2004 - Temmuz 2006 tarihleri arasında plazma değişimi yapılan HELLP sendromu (n=10 , tamamı kadın hasta), TTP (n= 10, erkek= 4 , kadın= 6) ve multipl myelom (n=10, erkek= 6 , kadın= 4) tanısıyla takip edilen hastalar koagülasyon parametreleri, trombosit sayı ve fonksiyonların da meydana gelen değişiklikler açısından incelendi.

Hastaların 28 (% 93.7)'ine işlem öncesi (özellikle HELLP grubunda) femoral, juguler veya subklaviyan 12 Fr. – 15 cm – dual lümen geçici hemodiyaliz kateteri yerleştirildi. Sadece 2 (% 6.3) hastada 16 – 18 G çelik ince duvarlı iğneler takılarak 120 ml / dk'ya varan akım hızları elde edildi.

30 hastaya toplam 172 seans plazma değişimi işlemi gerçekleştirildi. Bunlardan 12 tanesinde (% 6.9) albumin solusyonu, geri kalan 160 (% 93.1) seans işlemde ise sadece taze donmuş plazma replasman sıvısı olarak kullanıldı. Hastaların genel özellikleri Tablo 12'de sunulmuştur:

HELLP grubun da ortalama hasta yaşı $30 \pm 5,185$ yaş , TTP grubunda $28,5 \pm 8,475$ yaş, MM grubunda $59,7 \pm 7,689$ yaş, toplamda bütün hasta gruplarında yaş ortalaması ise $39,4 \pm 16,203$ olarak hesaplandı.

Tablo 12. Plazma değişimi yapılan HELLP sendromu, TTP ve MM ‘lu hastaların genel özellikleri

	HELLP	TTP	MM
Kadın	10	6	4
Erkek	-	4	6
Yaş	30 ± 5,185	28,5 ± 8,475	59,7 ± 7,689
Boy (cm)	160 ± 2,357	166,8 ± 10,108	163 ± 8,563
Kilo (kg)	68,5 ± 9,443	72 ± 17,346	70,3 ± 13,76
PD seans	40 (%23.2)	100 (% 58.1)	32 (% 18.6)

HELLP sendromlu hastaların 6 (% 60) ’ sı Sınıf – I (platelet değeri < 50.000 hc/ μ L), 4 (% 40) ’ ü Sınıf – II (platelet 50.000 – 100.000 hc/ μ L) hastadan oluşmaktaydı. Bu hastaların tamamı doğal olarak kadın hastalardan oluşmaktaydı ve hepsine femoral 12 Fr. – 15 cm – dual lümen geçici hemodiyaliz kateteri yerleştirildi. Sınıf – I hastalara toplam 25 seans (% 62) ve sınıf – II hastalara toplam 15 seans (% 38) PD yapıldı. HELLP sendromlu hastaların ortalama yoğun bakımda yatış günü $3,10 \pm 0,876$ olarak hesaplandı.

TTP grubunda 6 kadın (% 60) , 4 erkek (%40) ve multipl myelom grubunda 6 erkek (%60), 4 kadın (%40) hasta takip edildi (Tablo 12). Multipl myelom grubunda 2 hasta hariğ (% 6.6) bütün hastalara profilaktik 2 ampül Ca^{++} – glukonat verildi. Ayrıca bütün hastalara anafilaktik reaksiyonlar, ürtiker, kaşıntı ve benzeri semptomları önlemek amacıyla profilaktik antihistaminik (Phenyramin hydrogen maleat [Avil[®] ampul]) ve steroid (deksametazon [Dekort[®] ampul]) uygulandı.

Bütün hastalara ortalama seans başına $118,4 \pm 10,855$ dk plazma değişimi işlemi yapıldı. Seans başına ACD oranı $14,8 \pm 0,66 / 1$ olarak hesaplandı. Ortalama değişim hacmi $3468 \pm 562,417$ ml (2800 – 4700) idi.

HELLP sendromu ve TTP’li hastaların tamamında plazma değişimi işlemlerinde taze donmuş plazma kullanıldı. Yalnızca multipl myelom tanısıyla çalışmaya alınan, plazma değişimi yapılan 4 hastada 12 seans işlemdede albumin replasman sıvısı olarak kullanıldı.

Tablo 13. HELLP sendromlu hastalarda plazma değişimi öncesi ve sonrası koagulasyon parametrelerinin değişimi

Parametreler (Normal Aralık)	PD öncesi (n=10)	PD sonrası (n=10)	P
	Ort ± st sp	Ort ± st sp	
PT (sn) (10.5-13.2)	13,49±1,81	13,74±1,56	> 0,05
aPTT(sn) (23-35)	32,878±5,64	33,642±6,23	> 0,05
TT(sn) (10-13)	16,205±4,82	16,495±3,72	> 0,05
Fibrinojen(mg/dl) (146-380)	336,753±48,87	345,940±101,83	> 0,05
D – Dimer (ugFEU/ml) (0-0.6)	2,577±2,51	1,649±1,68	0,009*
Protein C(%) (78-134)	65,071±25,73	72,813±21,01	0,047*
Protein S(%) (55-160)	70,211±29,94	82,325±26,82	> 0,05
Antitrombin III (%) (63-122)	80,593±21,75	72,481±8,80	> 0,05

Ort: ortalama, st sp: standart sapma, *: istatikselsel olarak anlamlı, PD: plazma değişimi,

PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TT: trombin zamanı.

Tablo 14. HELLP sendromlu hastalarda AST, ALT ve LDH değerlerinin değişimi

Parametreler	PD öncesi (n=10)	PD sonrası (n=10)	P	Test değeri Wilcoxon	Standart t değeri
	Ort ± st sp (aralık)	Ort ± st sp (aralık)			
AST (U/I)	410,9±148,621 (104-630)	88,2±28,882 (27-137)	0,005*	Z=-2,803	
ALT (U/I)	178,7±67,145 (67-264)	61,3±24,3 (24-91)	0,005*		7,64
LDH (U/I)	3212,4±1518,59 (1032-5384)	1043,8±512,378 (501-2147)	0,005*		6,15

Ort: ortalama, st sp: standart sapma, *: istatikselsel olarak anlamlı, PD: plazma değişimi.

HELLP sendromlu hastalarda koagülasyon parametrelerinden; D – Dimer değerinde anlamlı azalma (p= 0,009) ve Protein C değerinde anlamlı artma (p= 0,047) saptandı (Tablo 13). Yine HELLP sendromlu hastalarda AST, ALT, LDH değerlerinde anlamlı azalma tespit edildi (p değerleri sırasıyla 0,005 / 0,005 / 0,005) (Tablo 14).

HELLP sendromlu hastalarda trombosit sayılarında plazma değişimi ile anlamlı düzelme saptandı (p= 0, 001).

Tablo 15. Multipl myelomlu hastalarda replasman sıvılarına göre koagülasyon parametrelerinin değişimi

TDP ile plazma değişimi yapılan grupta (6 hastaya, 20 seans);

Parametreler (Normal Aralık)	PT (sn) (10.5- 13.2)	aPTT(sn) (23-35)	TT(sn) (10-13)	Fibrinojen (mg/dl) (146-384)	D–Dimer* (µgFEU/ml) (0-0.6)	Protein C (%) (78-134)	Protein S (%) (55-160)	Antitrombin III (%) (63-122)
PD öncesi Ort±SS	13,19±1,5	37,69±15	13,84±1,4	547,1± 243,3	13,01±7,9	97,9±21,8	89,6±41,5	73,2±27,9
PD sonrası Ort±SS	14,30± 2,5	69,84±82	17,72±4,7	533,85± 293,33	6,5±4,05*	82,6±10,6	109,7± 46,54	63,2±22,5
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,043 *	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Ort: ortalama, SS: standart sapma, *: istatıksel olarak anlamlı, PD: plazma değişimi, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TT: trombin zamanı.

Albumin ile plazma değişimi yapılan grupta (4 hastaya, 12 seans);

Parametreler (Normal Aralık)	PT (sn) (10.5- 13.2)	aPTT(sn) (23-35)	TT(sn) (10-13)	Fibrinojen (mg/dl) (146-384)	D–Dimer (µgFEU/ml) (0-0.6)	Protein C (%) (78-134)	Protein S (%) (55-160)	Antitrombin III (%) (63-122)
PD öncesi Ort±SS	13,4±,38	41,9±12,0	16,3±3,21	503,9± 253,2	11,9±9,75	92,0±22,9	126,1± 65,87	67,0±7,97
PD sonrası Ort±SS	16,1±2,00	66,1±13,5	23,5±9,59	394,5± 233,2	6,4±2,90	84,1±12,7	131±71,8	60,5±13,1
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Ort: ortalama, SS: standart sapma, *: istatıksel olarak anlamlı, PD: plazma değişimi, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TT: trombin zamanı.

Multipl Myelom'lu 5 hastaya (% 50), toplam 15 seans (% 46,87) TDP ile plazma değişimi yapıldı. 1 (%10) hasta da taze donmuş plazma ve albumin birlikte kullanılarak 5 seans (% 15,6) işlem gerçekleştirildi. 4 (% 40) hasta da ise albumin ile 12 seans (% 37,5) plazma değişimi işlemi uygulandı. Bu hastalardan TDP ile plazma değişimi yapılanlarda D – Dimer değerinde anlamlı azalma tespit edildi (p= 0,043) (Tablo 15).

Albumin ile yapılan plazma değişimi işleminde fibrinojen miktarında daha fazla azalma meydana gelmiştir (503,9±253,2/394,5±233,2). Takip edilen multipl myelomlu hastalarda

plazma değişimi sonrası trombosit sayılarında meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,105).

Tablo 16. TTP’li hastalarda plazma değişimi öncesi ve sonrası koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler (Normal Aralık)	PD öncesi (n=10)	PD sonrası (n=10)	P
	Ort ± st sp	Ort ± st sp	
PT (sn) (10.5-13.2)	14,96±2,78	14,99±3,05	> 0,05
aPTT(sn) (23-35)	32,520±6,34	34,808±11,56	> 0,05
TT(sn) (10-13)	12,990±1,84	13,380±2,11	> 0,05
Fibrinojen(mg/dl) (146-380)	505,145±340,97	478,682±307,97	> 0,05
D – Dimer (ugFEU/ml) (0-0.6)	5,037±3,64	3,384±1,68	0,005*
Protein C(%) (78-134)	85,578±41,59	90,577±24,71	> 0,05
Protein S(%) (55-160)	90,456±52,22	93,848±43,93	> 0,05
Antitrombin III (%) (63-122)	90,012±20,80	86,082±33,46	> 0,05

Ort: ortalama, st sp: standart sapma, *: istatistiksel olarak anlamlı, PD: plazma değişimi,

PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TT: trombin zamanı.

Tablo 17. TTP’li hastalarda plazma değişimi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	PD öncesi (n=10)	PD sonrası (n=10)	P
	Ort ± st sp	Ort ± st sp	
Hemoglobin (g/dl)	9,73 ± 1,574	9,70 ± 1,303	0,103
Beyaz küre (hc/µL)	6195,0±2677,74	5705±2568,7	0,904
Platelet (hc/µL)	28500,0± 11673,80	50300,0± 16713,60	0,001*

Ort: ortalama, st sp: standart sapma, *: istatistiksel olarak anlamlı, PD: plazma değişimi.

TTP'li hastalarda koagülasyon parametrelerinde D – Dimer değerinde anlamlı azalma ($p=0,005$) saptanırken trombosit sayılarında ki anlamlı yükselme ($p=0,001$) dikkati çekmekteydi (Tablo 16, Tablo 17). Hemoglobün ve beyaz küre sayımların da anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p=0,103$ ve $p=0,904$) (Tablo 17).

Tablo 18. Plazma değişimi öncesi ve sonrası diğer bazı koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler (Normal Aralık)	PD öncesi (n=30)	PD sonrası (n=30)	P
	Ort \pm st sp	Ort \pm st sp	
Faktör V (%) (40 – 150)	121,16 \pm 28,6	109,15 \pm 23,64	0,001*
Faktör VIII (%) (40 – 150)	117,26 \pm 25,74	106,61 \pm 20,91	0,001*
Faktör IX (%) (40 – 150)	109,9 \pm 23,22	106,58 \pm 28,38	0,002*
Faktör X (%) (70 – 120)	104,42 \pm 24,26	96,85 \pm 20,05	<0,001*
Lupus Antikoagulanı (Ratio)	1,04 \pm 0,12	0,99 \pm 0,13	0,008*
APC Rezistansı	2,11 \pm 0,49	2,11 \pm 0,52	0,236
vW Faktör (%) (50 – 160)	97,4 \pm 25,06	87,61 \pm 22,33	<0,001*

Ort: ortalama, st sp: standart sapma, *: istatistiksel olarak anlamlı, PD: plazma değişimi, vW: von

Willebrand, APC: aktive protein C.

Plazma değişimi işlemi öncesi ve sonrası bütün gruplarda; Faktör V, Faktör VIII, Faktör IX, Faktör X, Lupus antikoagulanı, vW Faktör değerlerinde anlamlı azalma (p değerleri sırasıyla: 0,001 – 0,001 – 0,002 - <0,001 – 0,008 – <0,001) saptanırken APC direnci değerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p=0,236$). İşlem öncesi hastaların Lupus antikoagulanı değerleri ortalamaları (1,04 \pm 0,12) normal aralıkta yer alıyordu. İşlem sonrası anlamlı değişiklik saptanmasına rağmen ($p=0,008$) yine normal sınırlar içinde değerler saptandı (0,99 \pm 0,13). Yine bütün hastalar da işlem öncesi APC direnci saptanmadı (2,11 \pm 0,49). Plazma değişimi sonrası da APC direnci değerleri de normal aralıkta yer alıyordu (2,11 \pm 0,52, $p=0,236$) (Tablo 18).

Tablo 19. Plazma değişimi yapılan hastalarda trombosit fonksiyonlarının değişimi

Parametreler (Normal Aralık)	PD öncesi (n=30)	PD sonrası (n=30)	P
	Ort \pm st sp	Ort \pm st sp	
Kollogen ADP (71-118)	174,7 \pm 72,7	218,5 \pm 76,3	0,047*
Kollogen epinefrin (85-165)	199,5 \pm 74,8	207,7 \pm 60,7	0,603

Ort: ortalama, st sp: standart sapma, *: istatistiksel olarak anlamlı,

PD: plazma değişimi.

Bütün hasta gruplarında plazma değişimi işlemi öncesi kollogen-ADP ile ölçülen in vitro kanama zamanı normalden uzundu (ortalama 174,7 \pm 72,7 sn). Yine olguların tümünde kollogen-epinefrin ile in vitro kanama zamanı plazma değişimi işlemi öncesi normalden uzun olarak ölçüldü (ortalama 199,5 \pm 74,8 sn).

Plazma değişimi sonrası bütün hasta gruplarında kollogen – ADP ile ölçülen in – vitro kanama zamanının da anlamlı uzama (218,5 \pm 76,3 - p=0,047) saptandı. Kollojen – Epinefrin ile ölçülen kanama zamanının da ise bu uzama anlamlı değildi (207,7 \pm 60,7 - p=0,603) (Tablo 19).

Toplam 172 seans PD işleminde komplikasyonlar açısından bakıldığında; ürtikeryal semptomlar (n= 62, % 36) ki bunlar; kaşıntı, kızarıklık, ısı artışı, ateş basması hissi vb., diğer anafilaktik reaksiyonlar (n= 3, % 1,74) gözlemlendi. Hipotansiyon; klinik olarak ciddi semptom vermeyen; (n= 30, % 17,4), çeşitli aritmiler (n= 5, % 2,9) ve diğer komplikasyonlar (üşüme, titreme, parestezi, uyuşukluk vb.) (n= 72, %41,8) saptandı.

Geçici santral kateter yerleştirilmesi ve çıkarılması sonrası kanama 6 vakada ortaya çıktı. Bu ve benzeri minör kanama semptomları TDP replasmanları sonrası düzeldi. Bu hastalara plazma değişimi işlemi sonrası 2 U TDP desteği verildi. Takip edilen hastalarda plazma değişimi işlemi sonrası major kanama, koagülopati ve buna bağlı mortalite gözlenmedi.

TARTIŞMA

Plazma değişimi çok çeşitli hastalıklarda kullanılan tedavi edici bir yöntemdir. Plazma değişiminin temel hedefleri; antikorlar, immün kompleksler, endojen ve ekzojen toksinler gibi plazmada bulunan maddelerin ortadan kaldırılması, bazı plazma proteinlerinin ve koagulasyon faktörlerinin seviyelerindeki azalmaya karşın yerine konulmasıdır. HELLP sendromunda plazma değişiminin etki mekanizması halen tartışmalıdır. HELLP sendromu mikroanjiyopatik bir hastalıktır. Klinik ve laboratuvar özellikleri yine mikroanjiyopatik hastalıklar olan TTP ve HUS'e benzemektedir. HELLP sendromu yaklaşık 100 yıl önce tanımlanmasına rağmen henüz tamamen anlaşılamamıştır. Prognozu değişken tedavisi konusunda ise spekülasyonlar sürmektedir. Bazı tedavi seçenekleri olarak; heparin, düşük doz aspirin, tromboksan sentetaz inhibitörleri, prostasiklin infüzyonları ve son yıllarda bazı otorlerde önerilen plazma değişimi üzerinde durulmaktadır (19, 20). Kortikosteroidlerin, aktive olmuş endotel stabilizasyonu yaptıkları ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülmektedir (Hiemel, 2004). Literatürde plazma değişimi ile destek tedavisi yöntemlerini karşılaştıran randomize, kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Schwartz yaptığı seri çalışmalar sonucu; hemoliz ve trombositopeni ile ilişkili bilirübin ve kreatininde ilerleyici yükselmenin plazma değişimi için birer endikasyon olduğunu göstermiştir (19). Martin ve arkadaşları, doğumdan 72 saat sonrasına kadar devam eden

hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve düşük platelet sayısı olan 7 kadında postpartum dönemde taze donmuş plazma ile plazma değişimi uygulamıştır. Bütün hastalarda trombositopeninin ve laktik dehidrogenaz da yükselmenin devam etmesi multi-organ disfonksiyonunun birer göstergesi olarak kabul edilmiştir. Diğer otörlercede eğer doğumdan 72 saat geçmesine rağmen sendrom devam ederse ve hayatı tehdit eden mikroanjiyopati gelişmişse plazma değişimi uygulanmalıdır sonucuna varılmıştır (20). Güven ve arkadaşları; %61.6 (16 hasta)'sı sınıf I olan ve destek tedavisi alan hasta grubunda; yoğun bakımda kalma süresini: 10.55 gün, trombosit düzelme süresini ortalama 7 gün, LDH düzelme süresi ortalama 11 gün, AST düzelme süresi 6.55 gün, ALT düzelme süresini 5.8 gün olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada ise plazma değişimi yapılan HELLP sendromlu hastalarda ortalama yoğun bakımda yatış günü $3,10 \pm 0,876$ olarak hesaplandı. Bu hastaların 6 (% 60)'sı Sınıf – I (platelet değeri < 50.000 hc/ μ L), 4 (% 40)'ü Sınıf – II (platelet 50.000 – 100.000 hc/ μ L) hastadan oluşmaktaydı. Bu hastaların tamamı doğal olarak kadın hastalardan oluşmaktaydı ve hepsine femoral 12 Fr. – 15 cm – dual lümen geçici hemodiyaliz kateteri yerleştirildi. Sınıf – I hastalara toplam 25 seans (% 62) ve sınıf – II hastalara toplam 15 seans (% 38) PD yapıldı.

D – Dimer, fibrinin plazmin aracılıklı yıkımı ile ortaya çıkar. Plazma da D-Dimer düzeyinin yüksek olarak tespit edilmesi aktif koagulan durumu yani artmış pıhtı oluşumunu yansıtır. Bu çalışmada HELLP sendromlu hastalarda koagülasyon parametrelerinden; D – Dimer değerinde anlamlı azalma ($p=0,009$) kaydedildi. Bu azalma, işlem sırasında plazma değişimi ile D – Dimerin kandan uzaklaştırılmasına bağlı olabilir. Protein C değerinde anlamlı artma ($p= 0,047$) saptandı. Yine, bu çalışmada HELLP sendromlu hastalarda trombosit sayılarında plazma değişimi ile anlamlı düzelme saptandı ($p= 0,001$).

Plazma değişimi sonrası PT, aPTT, trombin zamanı gibi pıhtılaşma testlerinde işlem sonrası işlem öncesine göre uzama olmasına rağmen bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pıhtılaşma faktörleri içermeyen albumin gibi sıvılarla yapılan plazma değişimi sonrası PT, aPTT, trombin zamanı değerlerinde uzama olduğu ve tedavi sonrası 24 saat içinde bazal değerlere döndüğü bilinmektedir. Replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma gibi pıhtılaşma faktörlerini içeren sıvılar kullanıldığında plazma değişimi işlemi sonrası pıhtılaşma testlerinde önemli bir değişikliğin olmadığı bildirilmektedir (10).

Trombotik mikroanjiyopati, birbiriyle ilişkili iki sendromu; trombotik trombositopenik sendrom ve hemolitik – üremik sendromu içerir. Nadir görülen ve başlıca plateletlerden

oluşan yaygın intravasküler mikrotrombüs birikiminin neden olduğu trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, renal anomaliler ve nörolojik semptomlarla ilişkili multisistemik bozukluklar kompleksidir (20, 21). Trombotik mikroanjiyopatinin major nedeni koagülasyon aktivasyonudur. Çoğu dokunun kapillerlerini ve prekapiller arteriyollerini oklüde eden platelet – fibrin karışımından oluşan hyalin trombüslerin trombotik mikroanjiyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Endotelyal hasar olmadan platelet agregasyonunun olduğu ve daha sonra fibrin depozisyonlarının platelet plağının periferine yerleştiği gösterilmiştir. Mural platelet trombüsleri damar duvarına yerleşir ve yeni oluşan endotelyal hücrelerce üzeri kaplanır. Bu olay subendotelyal hyalin depozisyonuna yol açar. Yaygın mikrovasküler oklüzyon çoğu organ ve dokuda iskemik hasar ve organ yetmezliği ile sonuçlanır ve bir multi-organ yetmezlik sendromu gelişir. Hiperkoagülasyonun platelet aktivasyonunca tetiklendiği gözlemlenmiştir; öncelikle plateletler aktive olur, elektrostatik olarak negatif fosfolipidleri içeren yüzey membranları etkilenir ve bu olay koagülasyon kaskad reaksiyonlarını hızlandırır. Aktif plateletler ve endotelyal hücrelerce plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-I) salındığı bilinmektedir. Uygunsuz fibrinolitik aktivite platelet plağına fibrin depozisyonuna neden olur. Trombotik mikroanjiyopati ile disemine intravasküler koagülasyonu (DIC) birbirinden ayırt etmek çok önemli bir konudur. Çünkü bu iki trombo – hemorajik mikrovasküler bozukluğun tedavisi tamamen farklıdır. Büyük olasılıkla plazma değişimi trombositlerden ve endotelyal hücrelerden salınan agregan ve prokoagulan faktörleri ortadan kaldırarak etki göstermektedir.

TTP ve HÜS ortak özellikleri taşıyan; trombositopeni, hemolitik anemi, arteriyol ve kapillerlerde trombotik oklüzyonları içeren ve sonucunda iskemik organ hasarının ortaya çıktığı hastalıklardır. TTP’de trombüs başlıca plateletler, küçük fibrinler ve adhezif glikoprotein olan von Willebrand faktör (vWF)’den oluşmaktadır. TTP’de daha çok fokal nörolojik semptomlar, HUS’de ise diyare ve ateşle ilişkili renal bozukluk ön plandadır. Trombotik mikroanjiyopatiler; akut, kronik tekrarlayan, familial ve sekonder olabilmektedir. Sekonder formları; disemine malignansiler, kemik iliği transplantasyonu, HIV, ilaçlar, Escherichia coli 0157 – H7 ilişkili diyareal hastalıklarla birlikte görülmektedir (27). TTP – HÜS etyolojisi bilinmeyen multisistem bozukluklar kompleksidir. Her ikisinde de tedavide plazma değişiminin rolü büyüktür (31, 32).

Allojenik HPCT sonrası TTP nadiren gelişmekte, semptom - bulgular ve ölüm daha çok fırsatçı enfeksiyonlara (aspergillus, candida, staf.epidermidis. vb.) bağlı oluşmaktadır. TTP – HÜS gelişiminde gebelik muhtemel bir risk faktörüdür (33). Çoğunlukla üçüncü trimesterde görülmesine rağmen nadiren birinci trimesterde de görülebilir. İzleyen gebelikte de TTP – HÜS gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Gebelik ve erken postpartum dönemde kompleks klinik bulgular dikkatli gözden geçirilmeli, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu ve TTP – HÜS ‘un benzer klinik özellikler taşıyabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (32).

TTP – HÜS aynı zamanda otoimmün hastalıklarla birlikte de olabilmektedir. HIV enfeksiyonu da spesifik bir risk faktörüdür. Sistemik malignensiler TTP – HÜS’e benzeyebilir veya bazen malignitelerde vWF-cleaving proteaz aktivitesinde düşüş olmasına bağlı olarak TTP görülmektedir. Akut pankreatit, kardiyak cerrahi, malign hipertansiyon ve lenfomayla birlikte de olabilmektedir. Eğer bunlara uymuyorsa “İdiyopatik TTP – HÜS” olarak adlandırılmaktadır. İlaç ilişkili TTP – HÜS; ilacın kesilmesi ve ileride de rekürrensi önlemede dikkatli olunması gerekir. Doz bağımlı olan TTP, daha çok kemoterapötik veya immünsüpresif ilaçlarla olmakta ve bunlarda plazma değişiminin rolü kesinlik kazanmamıştır. Yalnız deoksikoformisine bağlı gelişen TTP’li bir hastada PD’nin etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca kinin bağımlı platelet antikoları da gösterilmiştir.

Ayrıca ADAMTS 13 (von Willebrand-cleaving proteaz) eksikliğide TTP (Konjenital) – HÜS’e neden olabilmektedir. Bunlar heterojen klinik bulgular sergilemekte ve çoğu zaman ciddi eksikliği olmadığı sürece idiyopatik gruba katılmaktadır. Obezite, ırk, Faktör V Leiden TTP – HÜS için risk faktörleridir. Kısacası TTP – HÜS birden çok etyoloji ve risk faktörlerine sahip, birçok trombotik ve vasküler bozukluğa benzer klinik sergilemektedir. TTP’nin tedavisinde özellikle akut dönemde plazma değişimi etkinliği kanıtlanmış bir seçenektir (32).

Yine yapılan bir çalışmada; TTP’nin nedeni ve patogenezi bilinmeyen, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, belirgin nörolojik bulgular, bozulmuş renal fonksiyon ve ateşle karakterize bir bozukluk olduğu vurgulanmıştır (32 – 36). Fakat plazma değişimi ile tedavi mortalite oranını % 90’dan aşağı – yukarı % 10 – 30’lara çekmiştir. Çoğu kişi akut epizoddan sonra tamamen iyileşir fakat geç relapslar olabilir. Relaps zamanı ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli retrospektif çalışmalara göre geç relaps oranı % 7,5 - % 37

arasında değişmektedir. 102 hastalık bir çalışmada; Canadian Apheresis Group: TTP tedavisinde plazma değişiminin plazma infüzyonundan daha etkili olduğunu buldular. TTP tanı kriterleri olarak; trombositopeni (platelet sayısı $< 100 \times 10^9 /L$), mikroanjiyopatik hemolitik anemi (periferik yaymada eritrosit fragmantasyonu) ve trombositopeni veya mikroanjiyopatik hemolitik anemiye açıklayacak nedenin olmaması olarak alınmıştır. Bu çalışmaya göre; akut TTP epizodunda, hastaların büyük von Willebrand faktör multimerleri içeren kriyopresipitat azaltılmış plazma (kriyosupernatan) kullanılarak mümkün olan en kısa zamanda PD ile tedavi edilmesi gerektiği sonucu çıkmıştır (38). Kriyosupernatan kullanımı ile TDP'ye kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (37, 38). Steroid, aspirin, dipiridamol, splenektomi, vinkristin vb. ilave tedavi seçenekleri kullanılabilir. Fakat asıl önemli ve vazgeçilmez tedavi yöntemi olarak plazma değişimi yapılması gerektiği gösterilmiştir. Kaplan – Meier analiz metoduna göre 10 yıllık relaps oranını % 36 (CI, % 23 - % 59) olarak bulmuşlardır. TTP rekürrensinde plazma değişimi tedavisine yanıt alınmayabilir (39).

Plazma değişimi kan hücrelerinin sayısında ve plazma protein seviyelerinde (bunlar ölçülebilir koagulopatiye neden olacaktır) geçici değişikliklere yol açabilir. Yapılan bir çalışmada: serum örnekleri PD öncesi ve izleyen en son PD sonrası alınmış; trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), serum albumin, globulin, kolesterol, fibrinojen seviyeleri ölçülmüş. PT ve PTT 'de aşırı uzama olarak; $PT > 60$ sn ve $PTT > 120$ sn olarak alınmış. Serum protein seviyelerinin temizlenme oranı PD öncesi ve sonrası ölçülerek hesaplanmıştır. Replasman sıvısı olarak Albumin kullanıldığı zaman, fibrinojen ve antitrombin III (AT – III)'ü de içeren diğer tüm koagulasyon faktörlerinde azalma olmaktadır.

Literatürde % 5 albumin ile bir plazma hacmi miktarınca yapılan plazma değişimi sonrası hemoglobin konsantrasyonlarında % 12 kadar düşüş gözlenildiği ancak taze donmuş plazma ile yapılan plazma değişimi sonrasında hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada TDP ile plazma değişimi yapılan TTP'li hastalarda PD öncesi ve sonrası hemoglobin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı gösterildi ($p = 0,103$).

Tek seans plazma değişimi işlemi hemostaz için gerekli olan düzeyin altına kadar koagulasyon faktörlerinde düşüşe neden olmaz. Chirnside ve arkadaşları; tek plazma volüm değişimi sonrası intravasküler proteinlerin % 63 azaldığını gösterdiler. PD; yüksek moleküler

ağırlıklı maddeleri (immünglobülinler ve immun kompleksleri) temizler. Albümin kaybı minimaldir ki, bu ardışık replasman sıvıları kullanımını gerektirir.

Yine bu çalışmada pıhtılaşma faktör düzeylerinde; Faktör V (p= 0,001), Faktör VIII (p= 0,001), Faktör IX (p= 0,002), Faktör X (p< 0,001), Lupus antikoagulanı (p= 0,008), vW Faktör (p< 0,001) değerlerinde anlamlı azalma saptandı, fakat APC direnci değerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı (p= 0,236). İşlem öncesi hastaların Lupus antikoagulanı değerleri ortalamaları (1,04±0,12) normal aralıkta yer alıyordu. İşlem sonrası anlamlı değişiklik saptanmasına rağmen (p=0,008) yine normal sınırlar içinde değerler saptandı (0,99±0,13). Faktör düzeylerinde ki bu azalmaya rağmen hastalarda belirgin koagulopati gözlenmedi. Bu sonuçlar bize plazma değişimi tedavisinin güvenilirliği konusunda fikir kaynağı olması açısından önemlidir.

Keller ve arkadaşlarına göre ise plazma fibrinojen konsantrasyonu tek PD boyunca ortalama % 25 düşer ve 5 ardışık gün değişim sonrası % 10.7 azalır. Koagülasyon faktörleri arasında fibrinojen 3.5 gün yarılanma ömrü ile en uzun biyolojik yarılanma ömrüne sahiptir ki, bu onun yavaş sentez oranını gösterir. PT ve PTT'de uzama plazma fibrinojeninde azalmayla ilişkili bulunmuştur. Koagülasyon faktörlerinin plazma değişimindeki düzeyleri ve değişimi çeşitli gruplarca çalışılmıştır (42 – 45). Chirnside ve arkadaşları; tek plazma değişimi sonrası; koagülasyon faktörlerindeki değişiklikleri bildirmişlerdir. Buna göre; başlangıç plazma konsantrasyonuna kıyasla (yüzde olarak) fibrinojen % 20, protrombin % 40, Faktör V % 42, Faktör VII % 47, Faktör VIII % 50, Faktör IX % 57, Faktör X %32 ve AT III % 42 oranında azalmaktadır (41).

Multipl Myelom'lu 6 hastaya (% 60), toplam 20 seans TDP ile plazma değişimi yapıldı. 4 (% 40) hasta da ise albumin ile 12 seans plazma değişimi işlemi uygulandı (169). Albumin ile yapılan 12 seans plazma değişiminde pıhtılaşma testlerinden özellikle fibrinojen miktarında TDP ile yapılan plazma değişimlerine kıyasla daha fazla azalma meydana gelmiştir (503,9±253,2/394,5±233,2).

Bu hastalardan TDP ile plazma değişimi yapılanlarda D – Dimer değerinde anlamlı azalma tespit edildi (p= 0,043) (169). Bu azalma multipl myelomlu hastalarda hiperviskozite semptomlarının düzelmesi yanında aktif koagulan durumun düzeltilmesi açısından da plazma değişimi ile ilave faydalar sağlanabileceğini göstermiş oldu.

TTP'li hastalarda koagülasyon parametrelerinden D – Dimer değerinde anlamlı azalma ($p=0,005$) saptanırken, trombosit sayılarındaki anlamlı yükselme ($p= 0,001$) dikkati çekmekteydi. Multipl myelomlu hastalarda plazma değişimi sonrası trombosit sayılarında meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,105$). Bu muhtemelen hasta sayısının az olmasına, kontrol grubunun olamamasına bağlı olsada elde edilen sonuçlar yapılacak çalışmalara fikir kaynağı olması açısından önemli olabilir.

Bu çalışmada çoğu hastada replasman sıvısı olarak TDP kullanıldığı için pıhtılaşma testlerinde önemli bir değişiklik saptanmadı. HELLP sendromu ve TTP'li hastalarda trombosit sayılarında anlamlı düzelme saptanırken, multipl myelomlu hastalarda trombosit sayısında herhangi bir anlamlı azalma olmamıştır. Bu da bize plazma değişiminin işleme bağlı kanama riski taşımadığını ispatlamış oldu. Yine bu çalışmada geçici santral kateter yerleştirilmesi ve çıkarılması sonrası kanama 6 vakada ortaya çıktı. Bu ve benzeri minör kanama semptomları TDP replasmanları sonrası düzeldi.

Plazma değişimi ile ilişkili klinik olarak aşikar kanama nadiren bildirilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada 3 günlük ardışık tedavinin ardından büyük çaplı femoral venöz kateterin çıkarılmasının ardından bir kanama epizodu gözlemlenmiştir. Bu epizodu takiben çalışmanın devamında 2 ünite TDP (400 – 500 ml) her büyük çaplı kateter çıkarımı sonrasında uygulanmıştır. Daha öte hemorajik komplikasyon gözlemlenmemiştir. Rossi ve arkadaşları; bir hematemez ve bir epistaksis epizodu bildirmişlerdir (40). Sutton ve arkadaşları; bir PD seansı süresince önceki kateter bölgesinde kanama bildirmişlerdir (41).

Chirnside ve arkadaşları yine bir çalışmada; trombositopeni veya uygunsuz heparin nötralizasyonu nedeniyle PD – ilişkili hemorajiyi göstermişlerdir. Rodnitzky ve arkadaşları; PD – ilişkili kanama meydana gelmesinde daha öncesinde var olan trombositopeni ve koagülopatiyi suçlamışlardır.

Fibrinojen, C3, immün kompleksler tahmin edilenden daha fazla azalır. Tek plazma volüm değişimi sonrası % 75-85 kaybolur ve normal seviyelerine 3-4 gün içinde dönerler. Elektrolit konsantrasyonları, ürik asit, Faktör VII ve öteki proteinler tek plazma değişiminde daha az etkilenir. Fibrinojen dışındaki diğer koagülasyon faktörleri 24 saat içinde aferez öncesi seviyelerine gelirler. İmmünglobulinler; farklı sınıflarına, intravasküler dağılıma ve sentez hızına bağlı olarak plazma volüm başına % 65 temizlenirler. Plazma IgG seviyesi aşağı yukarı

tedavi öncesi değerinin % 60'ına 48 saat içinde döner. Bu ekstrasvasküler alanda protein yeniden eşitlenmesine bağlıdır. Bu TPD sıklığını planlamada önemlidir. Haftalık plazma değişimi plazma bileşenlerinin yeniden toparlanmasına (recovery) izin verir.

Kısa zaman aralığında birden çok seans PD yapılacağı zaman (örneğin haftada 3 veya daha fazla), pıhtılaşma faktörlerindeki azalma daha belirgin olacak ve spontan düzelmeleri için birçok güne ihtiyaç olacaktır. Bu koşullar altında her işlemin sonunda hemoraji riskini azaltmak için 2 U (400 – 500 ml) TDP replasmanı yapılması uygun olacaktır.

Tedavi metoduna bağlı olarak da platelet sayısı azalacaktır. Santrifuj tekniklerinde % 50, membran plazma ayırımında ise % 15 azalma olacaktır (44, 47, 48, 49). Trombositopeni değiştirilen plazmada platelet kaybı veya filtre trombozu nedeniyle olmaktadır. Her seans (45, 46) sonrası hematokrit % 10 azalır (ekstrakorporeal kayıp ve hemoliz olmaması halinde bile). Bu hiperonkotik replasman sıvılarının kullanımına bağlı intravasküler dilüsyondan kaynaklanmaktadır.

AT – III ve diğer koagülasyon inhibitörlerinde azalma “ Hiperkoagübl duruma “ neden olmaktadır. Sultan ve arkadaşları; plazma değişimi sonrası AT – III azalmasına bağlı tromboz ve dolaşan antikoagulanların uzaklaştırılmasına bağlı artmış tromboz riskini iki vakayla bildirmişlerdir (50).

Replasman sıvısı olarak albumin kullanıldığında; immünglobulinler ve kompleman uzaklaştırılmasına bağlı teorik olarak PD yapılan hastaların enfeksiyon riskinde artış bildirilmiştir. Plazma hacminin 1 katı kadar olan PD işleminden sonra; serum immünglobulin düzeylerinde % 60, total vücut immünglobulin depolarında da % 20 azalma olmaktadır. Kısa zaman aralığında birçok seans plazma değişiminde ve özellikle immünsüpresif tedavi görenlerde immünglobulin düzeylerinde birkaç hafta sürecek kalıcı ciddi azalmalar olacaktır. C3 ve C4 düzeylerinde azalma olsa dahi bunlar birkaç günde eski düzeylerine gelecektir. CH50 düzeyi, tekrarlayan değişimlerden etkilenmez. TDP ile yapılan TPD işleminde immünglobulin veya kompleman düzeylerinde azalma olmaz.

TDP kullanımıyla yapılan TPD işleminde viral geçiş (transmisyon) riski mevcuttur. Albumin ve immünglobulin preparatlarında hepatit ve HIV virüsleri ısıyla inaktive edilmiştir. Fabre ve arkadaşlarının bir vakada latent non-A/non-B hepatit enfeksiyonu bildirmesine rağmen öteki serilerde viral enfeksiyon geçişi bildirilmemiştir. Tranfüzyon ilişkili hepatit B insidansı aşağı

yukarı % 0.0005/ünite ve hepatit C % 0.03/ünite ve HIV % 0.0004/ünite olarak bildirilmiştir (50 – 56). TDP ile yapılan tek plazma volüm (aşağı yukarı 3 L) değişiminde, 10 – 15 U, birden çok donörden plazma alındığı unutulmamalıdır. Hipotansiyon; plazma değişimi işleminin en sık rastlanan ortak yan etkilerinden biridir. Vazovagal epizodlar, hipo – onkotik sıvı replasmanı, gecikmiş veya uygunsuz volüm replasmanı, anafilaksi, kardiyak aritmi ve kardiyovasküler kollapsa bağlı olarak gelişebilir (12, 22). PD süresince ciddi hipotansiyon insidansı % 1 - 2.3 arasında değişmektedir (12, 13, 23). Ekstraksiyon periyodunun sonunda ve muhtemelen volüm ve protein azalmasına bağlı hipotansiyon gelişmektedir. Bu durumdan volüm açığından kaçınarak ve çekiş hızını azaltarak kurtulunabilir (13,24). Hipotansiyon daha çok diüretik ve antihipertansif tedavi görenlerde (ACE inhibitörü kullananlarda) oluşmaktadır. Hipotansiyon PE, çift – filtrasyonlu plazmaferez (double – filtration plasmapheresis; DFP) ve immunadsorpsiyon plazmaferez gibi ekstrakorporeal dolaşımı ilgilendiren işlemlerin potansiyel bir komplikasyonudur. Ciddi hipotansiyon insidansı değişik çalışmalarda; 1137 DFP işleminde % 1.5, 13107 PE’de % 1.7 (1.3-10) ve 3240 LDL aferez işleminde ise % 1.1 olarak bildirilmiştir. Vazovagal refleks veya hipovolemi plazma değişiminin başlangıcından kısa süre sonra gözlemlenmekte ve bu hipotansif olaylar tamamıyla açıklanamamaktadır. Geçici hipotansiyon DFP süresince kompleman aktivasyonuna bağlanmıştır. Aslında; anafilaktik veya atipik reaksiyonlar (örneğin; flaşing, hipotansiyon, dispne ve bradikardi) Anjiyotensin Dönüştürücü (Converting) Enzim İnhibitör tedavi aldığı sürece hemodiyaliz, LDL aferez, IgG afinite kolon aferez, TPD, desensitizan immunoterapi işlemi uygulanan hastalarda görülmektedir (25). Kompleman ilişkili membran uyumsuzluğu hipotansiyon gelişimine yol açmaktadır. Diğer bir çalışma TTP, HÜS ve Guillain – Barre Sendrom (GBS)’lu hastaların plazma değişiminin yan etkilerine yatkın olduğunu göstermiştir. İnflamatuvar nöropatilerin çoğu tipi otonom disfonksiyon ile ilişkilidir (26).

Yine yapılan bir çalışmada replasman solusyonu olarak albumin kullanılan grupta % 1.4 buna karşın TDP kullanılan grupta % 20 yan etki görülme insidansı saptanmıştır. Daha önce yapılan diğer çalışmalarda da bu oran % 0.02 – 21 arası değişmektedir. Bu yan etkiler anafilaktoid karakterde olup daha çok ateş, solukluk, katılık, ürtiker, wheezing, hipotansiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır (57, 58). Huestis, aşağı yukarı 3/10.000 TPD işlemi olarak ölüm oranını hesaplamıştır (59).

Çok miktarda sitrat infüzyonu sonucu metabolik alkaloz gelişebilmektedir. İki çeşit solusyon olup Formül B sitrat solusyonu; izoozmotik olup: 73 mmol/L sitrat içermekte ve bu metabolize olunca 219 mmol/L bikarbonat ortaya çıkmaktadır. Formül A sitrat solusyonu; hiperozmotik olup: 252 mmol/L sodyum, 112 mmol/L sitrat ve bu metabolize olunca 336 mmol/L bikarbonat açığa çıkmaktadır. TDP aşağı yukarı volüm başına % 14 sitrat solusyonu içermektedir. Çoğu hastada işlem sonrası dönemde bikarbonat düzeyleri değişmemektedir (60). Böbrek yetmezlikli hastalarda tekrarlayan işlemler (PD) sonucu ciddi alkalemi ortaya çıkmaktadır ki bu özellikle replasman sıvısı olarak TDP kullanılan grupta gözlenmektedir (61).

Plazma değişimi işlemi sonrası erken dönemde vitamin B12, B6, A, C ve E'nin kan konsantrasyonunda ve beta – karoten (% 24 – 48 azalma) de azalma saptanmıştır, fakat bunlar 24 saat içinde tedavi öncesi düzeylerine geri dönmektedir (62). Folat, tiamin, nikotinat, biotin, riboflavin ve pantotenat düzeyleri ise plazma değişimi işleminde anlamlı düzeyde değişmemektedir.

Hipokalsemi; perioral ve distal extremitte paretezileriyle sonuçlanan bu durumun nedeni daha çok işlemde antikoagulan olarak sitrat uygulaması veya replasman sıvısı olarak TDP kullanımındır. Hipokalsemik semptomların insidansı % 1.5 – 9 arasında değişmektedir. Daha önceki literatür bilgilerimize göre ve Buskard ve arkadaşlarının çalışmalarında: parestezi insidansı profilaktik kalsiyum uygulaması ile azalmıştır (65). Fakat Sutton ve arkadaşları; kalsiyum destekli veya desteksiz semptomatolojide bir fark bulamamışlardır (66). Sutton ve arkadaşları kalsiyumun ne zaman uygulanacağını belirtmemişlerdir; örneğin: profilaktik veya tedavi boyunca hipokalsemik semptomların sıklığı TDP kullanılan grupta albumine kıyasla daha fazla olarak bulunmuştur (% 4.8 karşın % 1.8) (66) . Bu sonuç TDP'deki sitrat içeriğinin (aşağı yukarı % 14 /volüm) fazla olmasına bağlanabilir.

Silberstein ve arkadaşları; plazma değişimi boyunca Ca^{++} homeostazisini çalışmışlar ve serum iyonize Ca^{++} düzeyinde değişim sonrası azalma tespit etmişlerdir (68). Ayrıca n – terminal paratiroid hormon düzeyinin Ca^{++} desteği yapılmaksızın işlemde (işlem ortası taban) % 280 artış saptamışlar (Ca^{++} replasmanı yapılanlarda bu oran ise % 160 olarak saptanmıştır). Silberstein ve arkadaşları; PTH ve nefrojenöz siklik adenozin monofosfat düzeylerindeki artışla endojenöz kompensatuvar cevabın TPD boyunca Ca^{++} uzaklaşmasına yanıt olarak oluştuğunu ve semptomatoloji minor olduğunda Ca^{++} uygulamasına gerek olmadığını

vurgulamışlardır. Fakat çalışmalarında hipokalsemi semptomlarını tedavide; değişim hızını azaltma ve Huestis'in daha öncede önerdiği gibi; sitrat kan oranını azaltma ve heparin desteği uygulamışlardır. Uzun dönem birden çok plazma değişimi yapılacak hastalarda belirgin Ca^{++} kaybı meydana gelecektir (kinetik çalışmalarda tedavi başına 150 mg Ca^{++} gibi ölçülmüştür). Replasman sıvısı olarak albumin kullanılan grupta da Ca^{++} desteği faydalı olacaktır.

Plazma değişimi işlemi boyunca ilaçların proteine bağlanma oranı ve volüm dağılım oranlarına bağlı olarak plazma ilaç düzeylerinde değişiklikler meydana gelecektir. Prednizon ve prednizolon plazma değişimi ile minimal düzeyde plazmadan uzaklaşacaktır ve tedaviyi takiben ilave doz gerektirmeyecektir (69). Bunlara rağmen ilaç kinetikleri açısından ilaç tedavileri ve plazma değişimi ile etkileşmesi bakımından bireysel ve hastalık tabanlı düşünülmeli. Ve bütün ilaçlar, medikasyonlar plazma değişimi işlemi sonrası uygulanmalıdır.

Literatürde ayrıca plazma değişimi işlemi takiben iki apneik olay yayınlanmış olup bunlar; plazma kolinesteraz düzeylerinin işlem sonrası düşmesine bağlanmıştır (70, 71). Süksinilkolin sık kullanılan bir anestezi ajanı olup kolinesteraz tarafından metabolize edilir. Kolinesteraz düzeyleri ise tek tedavi sonrası erken dönemde % 50 azalmaktadır (72). Normalin % 30'u düzeyine indiğinde (aşağı – yukarı < 1000 U/L) süksinilkolin metabolizmasında azalma meydana gelecektir (73, 74). TDP'de kolinesteraz gereken düzeyde olup, albumin veya PPF'de bu enzim az veya hiç yoktur. Bu yüzden kolinesteraz eksikliği sadece replasman sıvısı olarak albumin veya PPF kullanıldığında ortaya çıkacaktır. Ayrıca diğer yan etkiler olarak: hipotansiyon, dispne, göğüs ağrısı gibi daha çok hemodiyaliz sırasında da görülen kompleman ilişkili membran biyouyumsuzluğuna ikincil olarak gelişmektedir (75). Anafilaktoid reaksiyonlar aynı zamanda sterizan ajan olarak kullanılan etilen oksid sensitivitesine bağlı olarak gelişebilir (76).

Kullanılan filtre ilişkili lökositopeni, trombositopeni, hipokomplementemi daha biyodeşerlikli membranlar kullanılarak ve etilen oksid kullanılmaması ile azaltılabilir (77). Membran tabanlı tekniklerde hemoliz olabilmektedir (özellikle hipotonik başlangıç sıvısı kullanımında). Titreme ve öteki hipotermi semptomları replasman sıvılarının uygunsuz ısıtılmasına bağlı oluşmaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların işlem öncesi ADP ve epinefrin ile ölçülen kanama zamanları normalden uzundu ($174,7 \pm 72,7$ saniye ve $199,5 \pm 74,8$ saniye). Bu özellikle kanama zamanı

ölçüm tekniğine bağlı TTP, HELLP sendromu gibi trombositopenik hastalarda beklenen bir bulgu olabilir. Yine bu çalışmada; bütün hasta gruplarında trombosit fonksiyonları açısından plazma değişimi işlemi sonrası kollogen – ADP ile ölçülen in – vitro kanama zamanının da anlamlı ilave uzama ($p= 0,047$) saptandı. Kollojen – Epinefrin ile ölçülen in – vitro kanama zamanının da ise bu uzama anlamlı değildi ($p= 0,603$).

Özellikle TTP, HELLP sendromlu hastalarda plazma değişimi işlemi sonrası teorik olarak trombosit sayısındaki düzelmeye bağlı kanama zamanının da kısalma beklenilmektedir. Fakat bu çalışmada hastaların işlem sonrası ADP ve epinefrin ile ölçülen kanama zamanları işlem öncesine göre uzundu ($218,5 \pm 76,3$ saniye ve $207,7 \pm 60,7$ saniye). Buna rağmen hiçbir hastada ciddi kanama olayı görülmedi. Buda bize plazma değişiminin hangi hasta grubunda olursa olsun güvenle kullanılabilceğini göstermiş oldu. Trombosit fonksiyonlarında bozulma ve bunun bir göstergesi olan kanama zamanında uzamanın işlem sırasında kullanılan maddelere (sitratla veya heparinle antikoagulasyon da oldu gibi), kullanılan setlere, vücut dışında trombositlerin aktive olup granüllerinin (ADP içeren) salınımına, volüm değişikliklerine bağlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Fakat bu konu henüz tamamiyle aydınlanmamıştır, literatür verileride sınırlıdır.

Sonuç olarak plazma değişimi işlemi pıhtılaşma testlerinde değişikliklere neden olmasına rağmen uygun replasman solusyonu kullanımı ile (bu çalışmada çoğunlukla TDP kullanıldı) bu sorun aşılabilmekte ve bu plazma değişimi sırasında kanama gibi ilave ciddi problemlere yol açmayıp, işlemin devamına engel olmamıştır. Plazma değişiminin özellikle TTP, HELLP sendromlu hastalarda trombosit sayılarındaki düzelmeye katkısı gösterildi. Trombosit fonksiyonları açısından kanama zamanında ki değişiklikler plazma değişiminin güvenle yapılmasına mani değildir. Bu yüzden plazma değişimi uygun replasman solusyonu kullanımı, uygun profilaktik girişimlerle başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir.

SONUÇLAR

Plazma değişiminin trombosit sayısındaki düzelmeye katkısı gösterildi. Ayrıca plazma değişiminin koagülasyon parametrelerinde ve trombosit fonksiyonlarında ilave semptomlara (kanama vb.) yol açacak kadar değişikliklere neden olmadığı tespit edildi.

HELLP sendromu, TTP ve multipl myelom tanısıyla izlenen 30 hastaya toplam 172 seans plazma değişimi işlemi gerçekleştirildi. Bunlardan 12 tanesinde albumin, 160 seans işlemde ise sadece taze donmuş plazma replasman sıvısı olarak kullanıldı.

Koagülasyon parametrelerinde; bütün gruplarda D – Dimer değerinde anlamlı azalma (HELLP $p=0,009$ – TTP $p=0,005$ – multipl myelom $p=0,043$) saptandı. Ayrıca HELLP grubunda Protein C’de anlamlı artma ($p=0,047$) gözlemlendi.

Faktör V ($p=0,001$), Faktör VIII ($p=0,001$), Faktör IX ($p=0,002$), Faktör X ($p <0,001$), vW Faktör ($p <0,001$) ve ayrıca Lupus antikoagulanı düzeyinde anlamlı azalma ($p=0,008$) gözlenirken APC direnci değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0,236$). Lupus antikoagulanı değerinde ki azalma anlamlı olmasına rağmen normal değer aralığında yer almaktaydı.

Trombosit sayılarında, tek plazma değişimi işlemi sonrasında dahi, TTP grubunda belirgin artış gözlemlendi ($p=0,001$). Özellikle TTP’li hastalarda bu değişimi ve plazma değişimi tedavisinin etkinliğini görmek açısından; TDP infüzyonu, kriyopresipitat, kriyosüpernatant plazma, S/D (solvent/deterjan ile muamele edilmiş) plazma kullanılarak plazma değişimi ve

diğer destek tedavileri alan gruplar arasında karşılaştırmalı bir çalışma dizayn edilebilir. Zira bu konuda literatür verileri henüz sınırlı sayıdadır.

Trombosit fonksiyonları açısından bakıldığında; Kollagen – ADP ile in – vitro ölçülen kanama zamanında anlamlı uzama saptandı ($p=0,047$). Kollagen – Epinefrin ile ölçülen de ise uzama anlamlı değildi ($p=0,603$). Bu da bize plazma değişimi tedavisinin trombosit aktivasyonu üzerindeki etkisini göstermiş oldu. Bu konuda ayrıca flowsitometrik yöntemler kullanılarak P – selektin vb. trombosit işaretleyicileri (CD) çalışılıp, değişimler gösterilebilir.

Faktör düzeylerindeki değişim ve yeniden toparlanma açısından, daha geniş serilerde, daha çok sayıda personel ve laboratuvar çalışmaları desteğiyle uzun süreli plazma değişimi yapılacak hastalarda çalışma yapılabilir. Ayrıca TTP'li hastaların plazma değişimi ile tedavisi sonrası takipte nüks veya relaps oranları ve bunlarda ki yapılacak plazma değişimi işlemine yanıt oranları, yeni destek tedavi modaliteleri (rituksimab vb.) araştırılabilir.

Komplikasyonlar açısından bakıldığında; işleme bağlı mortalite gözlenmedi ve plazma değişimine bağlı major komplikasyon saptanmadı. Bu da bize plazma değişiminin güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermiş oldu. Ancak çeşitli durumlarda plazma değişimi işlemi sayısının, sıklığının, başlama ve sonlandırma zamanının belirlenmesi ve tekrarlayan işlemin etkinliğini ve koagulasyon parametrelerine etkisini değerlendirmek için hasta sayısı fazla, randomize ve kontrollü çalışmalara, kayıt sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Agishi T. Spectrum of blood purification. *Prog Med* 1985;134:861-4.
2. Huestis DW, Bove JR, Busch S. *Practical Blood Transfusion*. 3rd ed. Boston: Little, Brown, and Co. 1981:315-72.
3. Barnes A. Hemapheresis perspectives. In: Kolins J, Jones JM (eds). *Therapeutic Apheresis*. Arlington. Virginia: American Association of Blood Banks 1983:1-13.
4. Volkin RL, Starz TW, Winkelstein A, Shaddock RK, Lewis JH, Hasiba U, Spero JA. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentration with plasma exchange. *Transfusion* 1982;22:54-58.
5. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillian-Barre Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillian-Barre Syndrome: Role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22:753.1987
6. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement. Removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood* 1980;56:1055-1059.
7. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical guideline to transfusion medicine. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001, pp.293 – 311 .
8. Jiann-Horng Yeh and Hou-Chang Chiu; Coagulation Abnormalities In Serial Double-Filtration Plasmapheresis; *Journal of Clinical Apheresis* 16:130-142(2001)
9. 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;48:627-634.
10. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood exchange. In: Mcleod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: principles and practice*. AABB Press, Bethesda, MD 2003, pp.295 – 320.
11. Keller AJ, Chirnside A, Urbaniak SJ. Coagulation abnormalities produced by plasma exchange on the cell separator with special reference to fibrinogen and platelet level. *Br J Haematol* 1979;42:593-603.
12. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817-827.
13. Rodnitzky RL, Gocken JA. Complications of plasma exchange in neurological patients. *Ach Neurol* 1982 ;39:350-354.
14. Arslan Ö. 26th National Congress of Hematology. Scientific meeting of congress. Therapeutic plasma exchange. October Ankara; 1998:197-203.

15. Leitman SF, Ciaverella D Mc, Leod B, et al. Guidelines for therapeutic hemapheresis. American Association of Blood Banks, Bethesda, 1994.
16. Clinical applications of therapeutic hemapheresis. *J Clin Apheresis* 1993;8:4
17. Arslan Ö, Tombuloğlu, Karadoğan I et al. National survey of Total Plasma Exchange in Turkey (1988). ASFA's 21st Annual Meeting Abstract No:74, April 6-8,2000, Las Vegas, USA.
18. İlhan O, Üskent N, Arslan Ö, et al. National survey of Hemapheresis practice in Turkey (1998), *Transfus Sci*, 2000 (baskıda)
19. Schwartz ML. Possible role for exchange plasmapheresis with fresh frozen plasma for maternal indications in selected cases of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1986;68:136-9.
20. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, et al. Plasma Exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:126-37.
21. A Sagripanti, A Carpi, U Baicchi, M Morganti, B Rosaia, A Nicolini, C Mittermayer. Plasmatic parameters of coagulation activation in thrombotic microangiopathy. *Biomed & Pharmacother* 1996;50:357-362.
22. Shiga Y, Fujihara K, Onodera H, Nagata T, Itoyama Y. Complement activation as a cause of transient hypotension during plasmapheresis. *Artif Organs* 1998;22:1067-9.
23. Wu Mj, Shu KH, Cheng CH, Lian JD. Complications of membrane-filtration plasma exchange. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1997;60:147-54.
24. Vucic S, Davies L. Safety of plasmapheresis in the treatment of neurological disease. *Aust NZ J Med* 1998;28:301-5.
25. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994;34:891-4.
26. Rabinowe SL. Immune mechanisms in diabetic autonomic and related neuropathies. In: Low PA eds. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;509-24.
27. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz Ej, Shattil SJ. et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed. New York , NY: Curchill Livingstone; 2000;2126-2137.

28. Baha M. Sibai, MD, and Mohammed K. Ramadan, MD. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1682-1690.
29. Jiann-Horng Yeh and Hou-Chang Chiu. Plasmapheresis-Related Hypotension. *Artificial Organs* 2000; 24(9):705-709, Blackwell Science, Inc. 2000 international society for artificial organs.
30. Pier Mannuccio, Maria Teresa Canciani, Ileana Forza, Federico Lussana, Antonella Lattuada, and Eduardo Rossi. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Hemostasis, thrombosis, and vascular biology. Blood* 2001; volume 98, number 9, 2730 – 2735 .
31. Vesely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS 13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients . *Blood* 2003; 101: 60 – 8 .
32. James N. George. The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura – Hemolytic uremic syndrome registry: a program for patient care, education and research. *Transfusion* volume 44, September 2004. (AABB 2003 Annual Meeting Award Lectures).
33. Moschowitz E. An acute febrile pleichromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Arch Intern Med.* 1925;36:89-93.
34. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura; report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* . 1966; 45:139-59.
35. Cuttner J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. *Blood* , 1980; 56: 302-6.
36. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:413-28.
37. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasmaexchange with plasma infusion in the treatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991;325:393-7.
38. Rock GA, Sutton D, Benny B, Shumak K, Nair R, and the members of the canadian apheresis group. Cryosupernatant should be used in the treatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura [Abstract]. *Blood.* 1994;84(Suppl 1) :246A

39. Kenneth H. Shumak, MD; Gail A. Rock, PhD, MD; Rama C.Nair, PhD; and the Canadian Apheresis Group. Late relaps in patients successfully treated for Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1995;122:569-572.
40. Rossi PL, Cecchini L, Minichella G, De Rosa G, Alfano G, Pieralla L, Testa A, Candido A, Vittorio M, Mango G: Comparison of the side effects of therapeutic cytapheresis and those of other types of hemapheresis. *Hematologica* 76:75 – 80 , 1991 (suppl 1).
41. Sutton DMC, Nair RC, Rock G, and the Canadian Apheresis Study Group: Complications of plasma exchange. *Transfusion* 29:124 – 127, 1989.
42. Gelabert A, Puig L, Maragall S, Monteagudo J, Castillo R: Coagulation alterations during massive plasmapheresis , in sieverth HG (eds):Plasma exchange. Stuttgart, Germany ,FK Schattauer verlag, 1980 ,pp 71 – 75 .
43. Keller AJ, Chirnside A, Urbaniak SJ: coagulation abnormalities produced by plasma exchange on the cell separator with special reference to fibrinogen and platelet levels. *Br J Haematol* 42:593 – 603 , 1979.
44. Wood L, Jacobs P: The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin, and complement levels. *J Clin Apheresis* 3: 124 – 128,1986.
45. Silberstein LE, Naryshkin S, Haddad JJ, Strauss JF: Calcium homeostasis during therapeutic plasma exchange. *Transfusion* 26:151 – 155 ,1986.
46. Kaplan AA, Halley SE: Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney int* 38 : 160 – 166 , 1990.
47. Flaum MA, Cuneo RA, Apelbaum FR, Disseroth AB, Engel WK,Gralnick HR: the hemostatic imbalance of plasma exchange transfusion . *Blood* 54: 694 – 702 ,1979.
48. Gurland HJ, Lysaght MJ, Samtleben W, Schmidt B: A comparison of centrifugal and membrane based apheresis formats. *Int J Artif Organs* 7 : 35 – 38 , 1984.
49. Sultan Y, Bussel A, Maisonneuve P, Sitty X, Gajdos P: Potential danger of thrombosis after plasma exchange in the treatment of patients with immun disease. *Transfusion* 19: 588 – 593 , 1979.
50. Centers for Disease Control: public health service interagency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *Morb Mortal Wkly Rep* 40: 1 – 17, 1991.
51. The risk of transfusion – transmitted infection. *N Engl J Med* 327: 419 – 421 , 1992 (editorial).

52. Alter HJ, Prince AM: Transfusion – associated non – A, non – B hepatitis: An assesment of the causative agent and its clinical impact. *Transfusion Med Rev* 2:288 – 293 , 1988.
53. Cohen N, Munoz A, Nelson K, Ness P: Transmission of retroviruses by blood transfusion. *N Engl J Med* 321:1328, 1989(letter).
54. Ward JW, Bush TJ, Perkins JA, Lieb LE, Allen JR, Goldfinger D, Samson S, Pepkowitz SH, Fernando LP, Holland PV, Kleinman SH, Grindon AJ, Garner JL, Rutherford GW, Holmberg SD: The natural history of transfusion – associated infection with human immunodeficiency virus. Factors influencing the rate of progression to disease. *N Engl J Med* 321:947 – 952 , 1989.
55. Busch M, Eble B, Heilbron D, Vyas G: Transmission of retroviruses by blood transfusion . *N Engl J Med* 322:850 – 851 , 1989(letter).
56. Cumming PD, Wallace EL, Schorr JB, Dodd RY: Exposure of patients to human immunodeficiency virus through the transfusion of blood components that test antibody – negative . *N Engl J Med* 321:941 – 946 , 1989.
57. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1:466 – 469 , 1977.
58. Bambauer R, Jutzler GA, Albrecht D, Keller HE, Kohler M: Indications of plasmapheresis and selection of different substitution solutions. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 17:9 – 27 , 1989.
59. Huestis DW: Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet* 1:1043, 1983 (letter).
60. Orlin JB, Berkman EM: partial plasma exchange using albumin replacement. Removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood* 56:1055 – 1059 , 1980.
61. Pearl RG, Rosenthal MH: metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med* 79:391 – 393 , 1985.
62. Reddi A, Frank O, DeAngelis B, Jain R, Bashruddin I, Lasker N, Baker H: vitamin status in patients undergoing single or multiple plasmapheresis. *J Am Coll Nutr* 6:485 – 489, 1987.
63. Mousson DS, Charhon SA, Ammar M, Accominotti M, Rifle G: aluminum bone deposits in normal renal function patients after long – term treatment by plasma exchange. *Int J Artif Organs* 12:664 – 667 , 1989.
64. Milliner DS, Shinaberger JH, Shurman P, Coburn JW: Inadvertent aluminum administration during plasma exchange due to aluminum contamination of albumin replacement solutions. *N Engl J Med* 312:165 – 167 , 1985.

65. Buskard NA, Varghese Z, Wills MR: Correction of hypocalcemic symptoms during plasma exchange . *Lancet* 2:344 – 345 ,1976.
66. Sutton DMC, Nair RC, Rock G, and the Canadian Apheresis Study Group: Complications of plasma exchange. *Transfusion* 29:124 – 127 ,1989.
67. Olson PR, Cox C, McCullough J: Laboratory and clinical effects of the infusion of ACD solution during platelet – pheresis. *Vox Sang* 33:79 – 87 ,1977.
68. Silberstein LE, Naryshkin S, Haddad JJ, Srauss JF: Calcium homeostasis during therapeutic plasma exchange . *Transfusion* 26:151 – 155 ,1986.
69. Stigelman WH, Henry DH, Talbert RL, Townsed RJ: Removal of prednisone and prednisolone by plasma exchange . *Clin Pharmacol* 3:402 – 407 , 1984.
70. Keller AJ, Urbaniak SJ: Intensive plasma exchange on the cell separator: Effects on serum immunoglobulins and complements. *Br J Haematol* 38:531 – 540 ,1978.
71. MacDonald R, Robinson A: Suxamethonium apnea associated with plasmapheresis. *Anaesthesia* 35:198 – 201 , 1980.
72. Wood GJ, Hall GM: plasmapheresis and plasma cholinesterase. *Br J Anaesthesia* 50: 945 – 948 ,1978.
73. Bowen RA: Anaesthesia in operations for the relief of hypertension. *Anaesthesia* 15: 3 -10, 1960.
74. McCaul K, Robinson GD: Suxamethonium “extension” by tetrahydroaminoacrine. *Br J Anaesth* 34: 536 – 542 , 1962.
75. Jorstad S: Bioincompatibility of different hemodialysis and plasmapheresis membranes. *Blood Purif* 5:123 – 137 , 1987.
76. Nicholls AJ, Platts MM: Anaphylactoid reactions due to haemodialysis, haemofiltration or membrane plasma separation. *BMJ* 285:1607 – 1609 , 1982.
77. Aeschbacher B, Haeverli A, Nydegger UE: Donor safety and plasma quality in automated plasmapheresis. *Vox Sang* 57:104 – 111 ,1989.
78. Guidelines for The Use of Fresh Frozen Plasma. British Committee for standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force: M. Contreras (Convenor), F. A. Ala, M. Greaves, J. Jones, M. Levin, S. J. Machin, C. Morgan, W. Murphy, JA. F. Napier and A.R.Thomson. *Transfusion Medicine* 1992;2:57 – 63 .
79. Hoffbrand Victor A et al.: postgraduate haematology fourth edition. Butterworth / Heinemann, Oxford, 1999.
80. Handin Robert L. Et al. Principles and Practice of Haematology second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

- 81.** Hoffman R et al. Haematology Basic Principles and Practice third edition. Churchill Livingstone, New York,2000.
- 82.** Lee R. G. Et al.Wintrobe's Clinical Haematology eleventh edition. Williams & Wilkins. Mass Publ.Egypt ,2004.
- 83.** Mehta A. & Hoffbrand V.:Haematology at a Glance. first edition, Blackwell Science LTD, London 2000.
- 84.** Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159 – 167 .
- 85.** Martin JN Jr, Perry KG, Miles JF, et al. (1993) The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. Br J Obstet Gynecol, 100,1095 – 1100.
- 86.** Wolf JL.(1996) Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am, 80, 1167 – 1187.
- 87.** Sibai, B. M. & Ramadan, M. K. (1993) Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 168,1682 – 1690.
- 88.** Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al.(1999) The spectrum of severe preeclampsia:comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol, 180, 1373 – 1384.
- 89.** Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, et al. (1995) Postpartum plasma Exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol, 172, 1107 – 1125.
- 90.** Eser B.,Unal A., Coskun R., Altuntas F., et al. Decreased mortality rate With early postpartum use of plasma Exchange in patients with Class 1 HELLP syndrome. ESFH 14th Congress of The interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy, September 10 – 13, 2003,Prague.
- 91.** Björn Dahlback. Blood coagulation.Lancet 2000,355:1627 – 1632 .
- 92.** Madhu S.Bajaj.Jens, J. Birkotf, Sarah A. Steer, S.Paul Bajaj. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. Thromb Haemost 2001,86:959-972.
- 93.** Paolo Golino. The inhibitors of the tissue factor:factor VII pathway. Thrombosis Research 2002;106:257-265.
- 94.** Peter N. Walsh:Roles of platelets and factor XI in the initiation of blood coagulation by thrombin. Thromb Haemost.2001;86:75-82.

95. J.W.M.Heemskerk, E.M.Bevers, T.Lindhout: platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost* 2002;88:186-93.
96. D.Gailani, D.Ho, M.-F.Sun, Q.Cheng, and P.Walsh.Model for a factor IX activation complex on blood platelets:dimeric conformation of factor XIa is essential.*Blood* 2001;97:3117-3122.
97. S.Butenas, K.M.Cawthern, C.V.Veer, M.E.Di Lorenzo, J.F.Lock, and K.G.Mann. Antiplatelet agents in tissue factor induced blood coagulation. *Blood* 2001;97:2314-2322.
98. Davie EW, Ratnoff. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.*Science* 1964;145:1310-1312.
99. KG. Mann, K.Brummel and S.Butenas.What is all that thrombin for ? *journal of thrombosis and haemostasis*. 2003;1:1504-1514.
100. JP Jackson, W.S. Nesbitt, and S.Kulkarni. Signaling events underlying thrombus formation.*Journal of thrombosis and haemostasis* 2003;1:1602-1612.
101. CT. Esmon. Inflammation and thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2003;1:1343-1348.
102. Ulutin, O.N.: Atherosclerosis and Hemostasis. *Seminers in Thrombosis and Hemostasis*.12:2-10,1986.
103. Beutler, E.,Lichtman, M.A., Coller, B.S., Kipps, T.J.,Seligsohn,V.:*Williams Hematology*, 6.baskı,2001.
104. Berkarda B., Derman U., Demiroğlu C.: Muhtelif tromboplastinlerin protrombin zamanına tesirleri. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, 661-67,1963.
105. Berkarda, B.: Kanserde tromboz ve antikoagulanlar.3.*Tromboz, Hemostaz ve anjioloji kongre kitabı*.S.53-58,2002.
106. Eren N.: Faktör VIII molekülünün özellikleri, genetik ekspresyonu ve poimorfizmi. 4.*Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongre Kitabı*, s.139-146,2003.
107. Yardımcı T., Özsvacı D., Tetik Ş.: Trombositler ve plazma lipoproteinleri. 3.*Tromboz, Hemostaz ve anjioloji kongre kitabı*.S.119-124,2002.
108. Bokareva M.I., Morrissey J.H., Tarkowski A.: Tissue factor as aproinflammatory agent. available online [http://arthritis-research.com/content4/3/190\(2002\)](http://arthritis-research.com/content4/3/190(2002)).
109. Libby P., Simon D.I.: Inflammation and thrombosis. *Circulation*, 103:1718-1720,2001.

110. Cirino G, Cicala C, Bucci MR, Sorrention L, Maraganore JM, Stone SR. Thrombin functions as an inflammatory mediator through activation of its receptor. *J Exp Med* 183:821-7,1996.
111. Lockwood CM, Worledge S, Nicholas A, et al. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med* 1979;300:524-30.
112. Cicala C, Cirino G: Linkage between inflammation and coagulation :an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 62:1817-24,1998.
113. Emekli N.: Koagülasyon ve inflamasyon. 5.Tromboz, Hemostaz ve anjioloji kongre kitabı. S.69-77, 2004.
114. Tria E.ve Scanu A.M.: Structural and functional aspects of lipoproteins in living systems. Academic Pres, London and New York, p.465,1969.
115. Seegers W.H.: Blood Coagulation collected papers by W.H.Seegers and associates.1938-1953.
116. Uras F., Uras A.R.: Protrombin dünü bugünü. 4.Tromboz, Hemostaz ve anjioloji kongre kitabı.S.2002.
117. Davie E.W., Ratnoff O.D.: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.*Science* ,145:1310-1312.1964.
118. Emekli N.: Basic and Applied Biochemistry. Nobel yayınevi 2.baskı sayfa 371,2004.
119. Moschowitz E.(1924). Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proceeding of the New York Pathological Society*,24,21-24.
120. Torok, T.J., Holman, R.C. & Chorba, T.L. (1995) Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *American Journal of Hematology*, 50,84-90.
121. Dawson RB, Brown JA, Therapeutic apheresis in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. *J Clin Apheresis* 1992;7:47-8.
122. Malchesky PS, Smith JW, Koo A, et al. Uncontrolled trial of cryofiltration in rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 1988;4:158-65.
123. Rock, G., Kelton, J.G., Shumak, K.H., Buskard, N.A., Sutton, D.M.C., Benny, W.B. & members of the Canadian Apheresis Group (1998) Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*,103, 1031-1036.

- 124.** Moake J., Chintagumpala M., Turner N., McPherson P., Nolasco L., Steuber C., Santiago-Borrero P., Horowitz M. & Pehta JJ. (1994) Solvent / detergent-treated plasma suppresses shear induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 84,490-497.
- 125.** Karpman D., Holmberg L., Jirgard L. & Lethagen S. (1996) Increased platelet retention in familial recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney International*, 49, 190-199.
- 126.** Karpman D., Lethagen S., Kristoffersson A.C., Isaksson C. & Holmberg L., (1997) von Willebrand factor mediates increased platelet retention in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis and Haemostasis*, 78,1456-1462.
- 127.** Zimmerman T.S., Dent J.A., Ruggeri Z.M. & Nannini L.H. (1986) Subunit composition of plasma von Willebrand factor:cleavage is present in normal individuals, increased in IIA and IIB von Willebrand disease, but minimal in variants with aberrant structure of individual oligomers (types IIC, IID and IIE). *Journal of Clinical Investigation*, 77,947-951.
- 128.** Tsai H.-M., Nagel R.L. & Susman I.I.(1991) Subunit composition of plasma von Willebrand factor multimers:evidence for a nonproteolytic mechanism resulting in apparent increase in proteolytic fragments. *Thrombosis Research*, 63,179-188.
- 129.** Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B. & Chung D. (2001) Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*, 98,1662-1666.
- 130.** Gerritsen H.E., Robles R., Lammle B. & Furlan M (2001). Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*,98,1654-1661.
- 131.** Levy G.G., Nichols W.C. Lian E.C., Foroud T., McClintock J.N., McGee B.M., Yang, A.Y., Siemieniak D.R., Stark K.R., Gruppo R.Sarode, R. Shurin, S.B., Chandrasekaran, V. Stabler, S.P. Sabio, H. Bouhassira, E.E., Upshaw,J.D. Ginsburg, D. & Tsai, H.-M. (2001) Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura.*Nature* , 413,488-494.
- 132.** Veyradier, A., Obert, B., Houllier, A., Meyer, D. & Girma, J.-P. (2001) Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies:a study of 111 cases. *Blood*,98,1765-1772.
- 133.** Furlan, M., Robles, R., Solenthaler, M., Wassmer, M., Sandoz, P. & Lammle, B.(1997) Deficient activity of von Willebrand factor cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 89, 3097-3103.

- 134.** Tsai H.-M., & Lian, E.C.-Y.(1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura .New England Journal of Medicine, 339,1585-1594.
- 135.** Mannucci P.M., Canciani M.T., Forza, I., Lussana, F., Lattuada, A. & Rossi, E. (2001) changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood, 98,2730-2735.
- 136.** Loof A.H., van Vliet H.H.D.M. & Kappers-Klune, M.C. (2001) Low activity of von Willebrand factor cleaving protease is not restricted to patients suffering from thrombotic thrombocytopenic purpura. British Journal Of Haematology, 112,1087-1088.
- 137.** Oleksowicz L., Bhagwati, N. & DeLeon-Fernandez, M. (1999) Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. Cancer Research,59,2244-2250.
- 138.** Sarode R., Gottschall, J.L., Aster, R.H. & McFarland, J.G. (1997) thrombotic thrombocytopenic purpura:early and late responders. American Journal of Hematology,54,102-107.
- 139.** Yamazaki Z, Inoue N, Fujimori Y, et al. Biocompatibility of plasma separator of an improved cellulose acetate hollow fiber. In: Sieberth HG (ed). Plasma Exchange. New York: fk Schattauer, 1980:45-51.
- 140.** Sagripanti, A., Carpi, A., Baicchi, U., Morganti, M., Rosaia, B., Nicolini, A. & Mittermayer, C. (1996) Plasmatic parameters of coagulation activation in thrombotic microangiopathy. Biomedicine and Pharmacotherapy,50,357-362.
- 141.** Monteagudo, J., Pereira, A., Reverter, J.C., Pijoan, J., Tusell, J., Puig, L., Ordinas, A. & Castillo, R. (1991) thrombin generation and fibrinolysis in the thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. Thrombosis and Haemostasis, 66,515-519.
- 142.** Wada, H., Mori, Y., Shimura, M., Hiyoyama, K., Ioka, M., Nakasaki, T., Nishikawa, M., Nakano, M., Kumeda, K., Kaneko, T., Nakamura, S. & Shiku, H. (1998) Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. American Journal of Hematology, 58,189-194.
- 143.** Anthony, M.T., Zeigler, Z.R., Lister, J., Raymond, J.M., Shaddock, R.K., Kramer, R.E., Gryn, J.F., Rintels, P.B., Besa, E.C., George, J.N., Silver, B., Joyce, R. & Bodensteiner, D. (1998) Plasminogen activator inhibitor (PAI-I) antigen levels in

primary TTP and secondary TTP post-bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology*, 59,9-14.

144. Moake, J.L., & McPherson, P.D. (1989) Abnormalities of von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *American Journal of Medicine*,87,3N-9N
145. Shumak, K.H., Rock, G.A., Nair, R.C., & The Canadian Apheresis Group (1995) Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, 122, 569-572.
146. Ucar, A., Fernandez, H.F., Byrnes, J.J., Lian, E.C. & Harrington, Jr. W.J. (1994) Thrombotic microangiopathy and retroviral infections: a 13-year experience. *American Journal of Hematology*, 45, 304-309.
147. Rock, G.A., Shumak, K.H., Buskard, N.A., Blanchette, V.S., Kelton, J.G., Nair, R.C., Spasoff, R.A. & the Canadian Apheresis Group (1991) Comparison of plasma Exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 325, 393-397.
148. Pereira, A., Mazzara, R., Monteagudo, J., Sanz, C., Puig, L., Martinez, A., Ordinas, A. & Castillo, R. (1995) thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome : a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma Exchange.
149. AABB Extracorporeal Therapy Committee (1992) Guidelines for Therapeutic Hemapheresis:1992-1993. *American Association Of Blood Banks*, Bethesda.
150. Rock, G.A., Shumak, K.H., Sutton, D.M.C., Buskard, N.A.,Nair, R.C., Michelson, A.D. & members of the Canadian Apheresis Group (1996) Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*,94, 383-386.
151. Zeigler, Z.R., Shaddock, R.K., Gryn, J.F., Rintels, P.B., George, J.N., Besa, E.C., Bodensteiner, D., Silver, B., Kramer, R.E. & the North America TTP Group (2001) Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).*Journal of Clinical Apheresis*, 16,19-22.
152. Mokrzycki, M.H. & Kaplan, A.A., (1994) Therapeutic plasma exchange: complications and management. *American Journal of Kidney Disease*,23,817-827.
153. Evans, G., Llewelyn, C., Luddington, R., Baglin, T.P., & Williamson, L.M. (1999) .Solvent/detergent fresh frozen plasma as primary treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clinical and Laboratory Haematology*,21,119-123.

- 154.** Furlan, M., Robles, R., Galbusera, M., Remuzzi, G., Kyrle, P.A., Brenner, B., Krause, M., Scharrer, I., Aumann, V., Mitler, U., Solenthaler, M. & Lammle, B. (1998) von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *New England Journal of Medicine*, 339,1578-1584.
- 155.** Tsai H.-M., & Lian, E.C.-Y. (1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 339,1585-1594.
- 156.** Bobbio-Pallavicini, E., Gugliotta, L., Centurioni, R., Porta, C., Vianelli, N., Billio, A., Tacconi, F. & Ascari, E. For the Italian Co-operative Group for TTP (1997) Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group forTTP. *Haematologica*,82,429-435.
- 157.** Bennet, C.L., Weinberg, P.D., Rozenberg-Ben-Dror, K., Yarnold, P.R., Kwaan, H.C., & Gren, D. (1998) thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ticlopidine . *Annals of Internal Medicine*, 128,541-544.
- 158.** Bent, C.L., Connors, J.M., Carwile, J.M., Moake, J.L., Bell, W.R., Tarantolo, S.R., McCarthy, L.J., Sarode, R., Hatfield, A.J., Michalets, E.L., Feldman, M.D., Davidson, C.J. & Tsai, H.-M. (2000) thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *New England Journal of Medicine*, 342,1773-1777.
- 159.** Schroder JO, Euler HH, Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in sever SLE. *Ann Intern Med* 1987;107:344-6.
- 160.** Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, et al. An overview of current management. *J Clin Apheresis* 1993;8:189-94.
- 161.** Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *British Journal of Haematology*,2003,120,556-573.
- 162.** Domaniç N. Hiperlipidemilerin ilaçla tedavisi. Domaniç N.(ed.) Hiperlipidemi özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji*,2003;28-48.
- 163.** Domaniç N. Hiperlipidemiler. Tokgözoğlu L.(ed.). Hiperlipidemi ve Ateroskleroz. İstanbul:Argos iletişim hizmetleri reklamcılık ve ticaret A.Ş. 2001:64 – 77 .
- 164.** Sibai, B. M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981.

- 165.** Drew, MJ. Therapeutic plasma Exchange in hematologic disease and dysproteinemias. In:McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). Apheresis: Principles and Practice. 2nd edition, AABB pres Bethesda, MD 2003, pp. 345 – 373.
- 166.** Gotto AN, Pownall HJ. Lipid regulating drugs and LDL apheresis. In: Gotto AN, Pownall HJ, eds. Manual Lipid Disorders. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins 1999; 292 – 328.
- 167.** Kayıkçıoğlu M. Lipid tedavisi. Folia, Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi 2006; 25 – 31.
- 168.** Ünal A., Eser B. Trombotik Mikroanjiyopatik Hastalıklar ve Plazmaferez, Trombotik Mikroanjiyopatik Hastalıklarda Erciyes Üniversitesi Deneyimi. 5. Ulusal Tromboz, hemostaz ve anjiyoloji kongre kitapçığı, 93 – 111; 2004.
- 169.** Şahin A., Ünal A., Kurnaz F., Kaynar L.,Öztekin M., Solmaz M., Altuntaş F., Eser B., Çetin M. The Effects of Plasma Exchange on Coagulation Parameters, and Platelet Functions in Patients With Multiple Myeloma. Turkish Society of Hematology, 1st International Lymphoma – Leukemia – Myeloma (LLM) Congress, Proceedings and Abstract Book, abstract no:70, Ref. No:68, page 129; May 24 – 27, 2007.
- 170.** Terman DS, Tavel T, Petty D, et al. Specific removal of antibody by extracorporeal circulation over antigen immobilized in collodion – charcoal. Clin Exp Immunol 1977;28:180-8.
- 171.** Tani T, Honasawa K, et al. Usefulness of endotoxin removal from the septic blood with direct hemoperfusion using PMX-F. Nippon Geka Gakkai Zasshi. Jpn Surgical Soci 1989;90:1370-3.
- 172.** Arslan Ö. Oral presentation. On behalf of Turkish Apheresis Group. ASFA 21st Annual Meeting, April 2000:5-8.
- 173.** Leitmann SF. American Association of Blood Banks / American Society for Apheresis survey. 1992 (Unpublished Data), 1997.
- 174.** Leitmann SF, Ciaverella D, McLeod B, et al. Guidelines for therapeutic hemapheresis. American Association of Blood Banks, Bethesda 1994.
- 175.** J-M Korach, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P, and the French Registry Study Group. Apheresis Registry in France: Indications, Techniques, and Complications. Therapeutic Apheresis 4(3):207-210, Blackwell Science, Inc, 2000 International Society for Apheresis.

EKLER

<u>Hasta adı</u>	<u>Protokol No</u>
1. N K	1314884
2. H A	1450197
3. M B	1320637
4. Ş V	1354343
5. A U	1333413
6. H A	1418479
7. H S	1429134
8. G G	1420086
9. H K	1372260
10. N A	1132356
11. Ş Ö	1312864
12. H Ç	1303761
13. Ş A	1434551
14. H T	1303926
15. H A	978454
16. S A	1170540
17. Z K	1402086
18. Y U	1458979
19. Y Y	1165710
20. S G	1301413
21. S U	1300329
22. N A	1434412
23. Z K	1450499
24. K Y	1321604
25. Y İ	948575
26. K T	1230326
27. M Ş	1350281
28. A Ç	1311144
29. D P	899145
30. H I	1441324

Ek I: Hasta isimleri ve dosya numaraları

T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali ŞAHİN ' e ait “ Plazma Değişiminin Koagulasyon Parametreleri, Trombosit Sayı ve Fonksiyonları Üzerine Etkileri “adlı çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' ında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 24/10/2007

İmza

Başkan Prof. Dr. Mehmet YÜCESOY

İmza

Üye Prof. Dr. Ali ÜNAL

İmza

Üye Prof. Dr. Muhammet GÜVEN

İmza

Üye Yard. Doç. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

İmza

Üye Yard. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKOĞLAN

İmza