



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE 2007-2019 YILLARI

**ARASINDA TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ YAPILAN HASTALARIN KLİNİK
VE LABORATUAR BULGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yusuf Hanazay

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE 2007-2019 YILLARI
ARASINDA TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ YAPILAN HASTALARIN KLİNİK
VE LABORATUAR BULGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf Hanazay

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Dr.Öğretim Üyesi Sibel GÖKÇAY BEK

KOÜ GOKAEK-2019/328

2021

TEŞEKKÜR

Bilgisi ve deneyimi ile tez çalışmamın her aşamasına katkı sağlayan, desteğini ve bilgisini esirgemeyen, tez danışmanım Dr.Öğretim Üyesi Sibel Gökçay Bek'e teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel analizindeki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalının değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu yaşıma kadar beni yetiştiren annem Hidayet Hanazay ve babam Ahmet Hanazay, her zaman yanımda olan kardeşlerim Gülsu,Elif ve Yunus Emre ve hayatımı varlıklarıyla güzel ve güçlü kılan değerli eşkıdemlerim Dr. Fatih Kaya ve Dr. İlkay ÇITAKKUL 'a her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma renk,neşe ve umut katan,her zor anımda yanımda olan canım eşim Ecem Hanazay ve karnında taşıdığı güzel çocuğumuza bana bu tezi yazarken verdikleri güç ve destek için çok teşekkür ederim.

Yusuf Hanazay

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| TABLolar DİZİNİ | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | iv |
| KISALTMALAR | v |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1.Aferez Tanımı ve Tarihçesi | 2 |
| 2.2.Aferez Teknikleri | 2 |
| 2.3.Aferez Sınıflaması | 7 |
| 2.4.Aferez Amaçları ve Etki Mekanizmaları | 12 |
| 2.5.Aferez İşlemlerinde Hesaplamalar, Hedef ve Süreler | 13 |
| 2.6.Damar Yolu ve Antikoagülasyon | 16 |
| 2.7.Aferez İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler | 17 |
| 2.8.Aferez İşlemlerinde Kullanılabilen Replasman Sıvıları | 20 |
| 2.9.Terapötik Aferez Endikasyonları | 22 |
| 2.10.Terapötik Aferez Komplikasyonları | 36 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 39 |
| 4.BULGULAR | 40 |
| 5.TARTIŞMA | 54 |
| 6.SONUÇ | 61 |
| 7.ÖZET | 64 |
| 8.ABSTRACT | 66 |
| 9.KAYNAKÇA | 68 |

TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 2.1.Santrifüj ve Filtrasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması**
Tablo 2.2.Gilcherin Beşler Kuralı
Tablo 2.3.Nadler'in Formülü
Tablo 2.4.Yaşa Göre Hesaplanan Kan Hacmi
Tablo 2.5. Plazma Değişimi İşlemlerinde Uygulama Sıklığı, Hedef ve Süreler
Tablo 2.6. Plazma Değişimi İşlemlerinde Teorik Etkinlik
Tablo 2.7. Bir Plazma Değişim İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler
Tablo 2.8. Bazı Plazma Proteinlerinin Dağılım ve Metabolik Özellikleri
Tablo 2.9.Replasman Sıvılarının Karşılaştırılması
Tablo 2.10.Taze Donmuş Plazmanın Koagülasyon Parametreleri
Tablo 2.11. Amerikan Aferez Derneği Terapötik Aferez Kategori Tanımları
Tablo 2.12. Amerikan Aferez Derneği Öneri Dereceleri
Tablo 2.13.ASFA 2019 Terapötik Aferez Endikasyonları
Tablo 2.14.Terapötik Aferez Komplikasyonları
Tablo 4.1.Çalışma Gruplarının Genel Özelliklerinin Dağılımı
Tablo 4.2.Hasta Sayısı İle Viral Seroloji İlişkisi
Tablo 4.3.Hasta Sayısı ve Komplikasyon İlişkisi
Tablo 4.4.Hasta Sayısı ve Tanıları
Tablo 4.5.Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastalarda Seans Sayısı Değerlendirmesi
Tablo 4.6.Terapötik Plazma Değişimi Yapılan Hastalarda Tanılara Göre Replasman Sıvılarının Dağılımı
Tablo 4.7.Plazmaferez Epizodu-Mortalite İlişkisi
Tablo 4.8.Tanımlara Göre Hasta Sayıları ve Klinik Yanıt Oranları
Tablo 4.9.Terapötik Plazma Değişimi Yapılan Hastalarda Değişen Plazma Hacimleri
Tablo 4.10.TPD İşlemi Öncesi ve Sonrası Laboratuar Değerlerinin Değerlendirilmesi
Tablo 4.11.DFPP İşlemi Öncesi ve Sonrası Laboratuar Değerlerinin Değerlendirilmesi
Tablo 4.12.Eş Zamanlı İlaç Kullanımı
Tablo 4.13.TTP nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
Tablo 4.14.HÜS nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
Tablo 4.15.ANCA pozitif Vaskülit nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
Tablo 4.16.MG nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
Tablo 4.17.GBS nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
Tablo 4.18.Terapötik Plazmaferez İşlemlerinin Mevsimsel Dağılımı

ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil 2.1.Santrifüj sonrası kan bileŒenlerinin ayrımı

Œekil 2.2.Santrifüj Tekniği İle Aferezin Œematik Görünümü

Œekil 2.3.Filtrasyon Tekniği ile Aferez

Œekil 2.4.Adsorbsiyon Tekniği ile Aferez



KISALTMALAR

AA:Aplastik Anemi

ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi

AML:Akut Myeloblastik Lösemi

Anti-GBM:Anti-Glomerular Bazal Membran

ANCA:Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor

ASFA:Amerikan Aferez Derneği

FSGS:Fokal Segmental Glomeruloskleroz

GBS:Gullian Barre Sendromu

CF:Kaskad Filtrasyon

CIDP:Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati

DFPP:Duble Filtrasyon Plazmaferez

EKH:Ekstrakorporeal Hacim

HES:Hidroksietilstarch

HÜS:Hemolitik Üremik Sendrom

HELP: Heparin bağımlı ekstrakorporeal LDL presipitasyonu (HELP)

İA:İmmun Adsorbsiyon

IVIG:İntravenöz Immunoglobulin

KML:Kronik Myelositik Lösemi

MG:Myastenia Gravis

MS:Multipl Skleroz

NMO:Nöromyelitis Optica

OİHA:Otoimmün Hemolitik Anemi

RPGN:Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit

SLE:Sistemik Lupus Eritematozus

SPD:Selektif Plazma Değişimi

SVK:Santral Venöz Kateter

TDP:Taze Donmuş Plazma

TPD:Terapötik Plazma Değişimi

TTP:Trombotik Trombositopenik Purpura



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aferez veya hemaferez; istenilen kan bileşeninin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilme işlemidir. Kapsayıcı bir terim olarak aferez temelde donör ve terapötik aferez olmak üzere iki alt başlıkta değerlendirilebilir. Terapötik aferezin alt tipleri arasında sitaferez, terapötik plazmaferez, ekstrakorporeal fotoferaz (ECP), adsorbif sitaferez sayılabilir. Terapötik plazmaferez ise terapötik plazma değişimi (TPD), selektif plazma değişim (SPD), kaskad filtrasyon (CF), duble filtrasyon plazmaferez (DFPP), reoferez, immunadsorbsiyon/IgG aferezi (IA), viral eradikasyon/uzaklaştırma, adsorbsiyon (AA), lipid aferezinin tamamının genel adlandırılmasıdır. Terapötik plazma değişiminin amacı çeşitli hastalıkların etiopatogenezinde etkin olduğu bilinen plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan hastalık patogenezinden sorumlu olabilen ve hastalar için zararlı olduğu düşünülen çeşitli proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, otoantikorlar, alloantikorlar ve toksinler örnek verilebilir. Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan bileşenlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek bileşenlerine ayrılmaktadır. Terapötik plazma değişimi geniş bir spektrumda birçok hastalığın tedavisinde yıllardan beri başarıyla kullanılmaktadır. Terapötik plazma değişimi Trombotik trombositopenik purpura, Multiple Myelom, Sistemik Lupus Eritematozus, Myastenia Gravis, Ailevi Hiperkolesterolemiler vb. hematolojik, nörolojik, romatolojik, nefrolojik birçok sistemik hastalıkta yıllardan beri başarıyla kullanılmış olup mortalite ve morbiditede ciddi azalma sağlamıştır.

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2007-2019 yılları arasında Terapötik Plazmaferez işlemi uygulanan hastaların tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenerek; bu hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Aferez Tanımı ve Tarihçesi

Yunanca kökenli olan Aferez kelimesi ayırmak ve uzaklaştırmak anlamına gelmektedir.Tıbbi tanım olarak ise aferez;kanın bir bileşeninin ayrılıp,geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemidir.Hemaferezis aferez kelimesine eş olarak kullanılabilir.Sağlıklı vericiden kan bileşenleri toplanması amacıyla yapılan işleme “donör aferezi”,bir hastalığı tedavi amacıyla yapılan aferez işlemine ise “terapötik aferez” denir.⁽¹⁾Plazmaferez; plazmanın otomatik seçici olarak çıkarılmasını ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir.Terapötik plazma değişimi(TPD),aferez cihazı kullanımı ile büyük hacimlerde hasta plazması alınması ve bunun yerine uygun replasman sıvılarının konulması işlemidir.

Hemaferez ve köpeklerde deneysel ilk başarılı transfüzyon işlemi Dr.Richard Lower 1666 da gerçekleştirmiştir.⁽²⁾Dünyada ilk başarılı deneysel plazmaferez işlemi Prof.Vadim Yurevich tarafından 1913 de gerçekleştirilmiştir;ancak Dr.Yurevich plazmaferez terimini kullanmamıştır.⁽³⁾1914 te ise John Abel ve ark. köpeklerde aferez işlemi gerçekleştirip “plazmaferez” terimini ilk kullananlardır.⁽³⁾ İkinci dünya savaşı döneminde şoktaki askerlerde kullanılmak amacı ile Dr. E. J. Cohn “Cohn santrifüjü” olarak anılan, büyük miktarda plazma toplayan kan santrifüj cihazını tasarladı.⁽⁴⁾ 1962 de Solomon ve Fahey Waldenströms makroglobulinemisinde manuel plazmaferezin etkinliğini gösterdiler.⁽⁵⁾1962 yılında Dr. Cohn’un yapmakta olduğu çalışmalara,oğlunun kronik myelositik lösemi hastası olması nedeniyle katkıda bulunan mühendis George Junson’un desteğiyle, aferez sistemleri 1970’lerin başında kısıtlı da olsa kullanıma girmişlerdir.Cihaz yardımı ile ilk trombosit aferezi 1971'de Dr.Cohn ve ekibi tarafından yapılmış iken 1972 yılında Mr. Judson tarafından ilk lökoferez uygulaması da gerçekleştirilmiştir.⁽⁶⁾1970 den sonra birçok hastalıkta terapötik aferez etkinliği gösterilmeye başlanmıştır.Bu durum cihazların geliştirilmesine öncülük etmiştir.1986 yılında Amerikan Aferez derneği tarafından(American Society for Apheresis-ASFA) ilk kez terapötik aferez endikasyonları kılavuzu yayınlanmış olup,kılavuz son olarak 2019 yılında güncellenmiştir.⁽⁷⁾

2.2.Aferez Teknikleri

Aferez;santrifüj yöntemi ile yoğunluklarına göre veya filtrasyon yöntemi ile moleküllerin büyüklüklerine göre kan komponentlerinin ayrılması işlemidir.Modern aferez cihazları, başlıca santrifüj ve filtrasyon yöntemlerini kullanarak büyük volümde kan işleyerek işlemi gerçekleştirebilmektedirler.⁽⁸⁾

2.2.1. Santrifüj Tekniği ile Aferez

Bu yöntemde kanın bileşenlerine ayrılması,santrifüj sırasında oluşan merkezkaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanır.En altta yoğunluğu en fazla olan olgun eritrositler,en üstte yoğunluğu en düşük olan plazma kalır.Bu ikisi arasında gittikçe artan yoğunluğa bağlı olarak trombositler,mononükleer hücreler,granülositler ve genç eritrositler yer alır.⁽⁹⁾



Şekil 2.1.Santrifüj sonrası kan bileşenlerinin ayrımı⁽¹⁰⁾

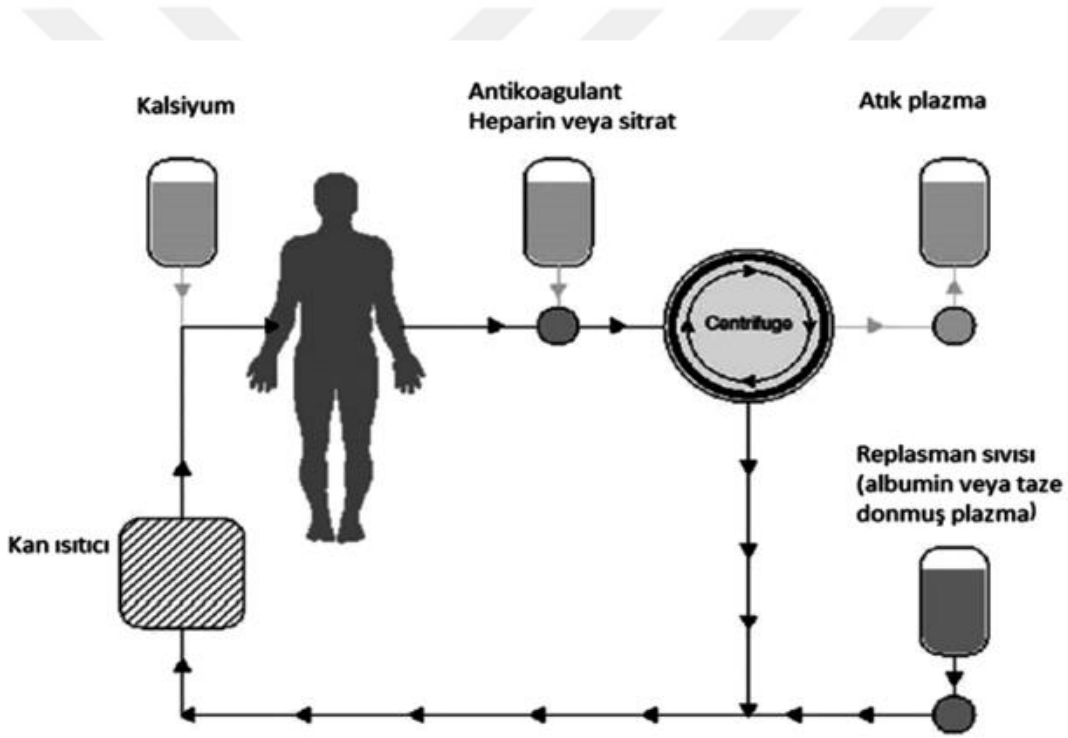
Santrifüj tekniği ile çalışan aferez cihazları aralıklı akım veya sürekli akım yöntemiyle çalışan cihazlar olarak sınıflandırılabilir.

2.2.1.1.Aralıklı Akım Sistemi

Cohn'un geliştirdiği bir hazne içine kanın pompalanan kanın santrifüj edilerek ayrıştırılması bugünkü modern aferez cihazlarının temelini oluşturmaktadır.Mühendis Latham ise geliştirdiği hazne ile ilk geniş çaplı aferez işlemine olanak sağlamıştır.⁽¹¹⁾Hazne içine 70-100ml/dk hızla kan pompalanmakta, hazne içinde santrifüj edilen kanın belirli bir hematokrit değerine ulaşması sistemi durdurmaktadır. Ayrıştırılan kanın istenilen kısmı ayrı bir torbada toplanmakta ve geri kalan kısmı aynı yolla hastaya verilir ve sonra ikinci döngü başlar. Bu nedenle, tek bir damar yolu yeterlidir. Hasta/donör daha az travmatize olur. Aferez aleti küçüktür, kolaylıkla taşınabilir ve hastanın yatağının başında işlem yapılmasına izin verir.^(1,11)

2.2.1.2.Sürekli Akım Sistemi

Sürekli akım sisteminde kanın farklı yoğunluktaki bileşenleri devamlı bir şekilde ayrıştırılabilir. Santrifüj tekniği ile çalışan cihazlarda daha çok sürekli akım tekniği kullanılmaktadır. Biri alıcı, diğeri verici iki damar yolu kullanılarak hastadan alınan kan bir taraftan ayrıştırılırken, diğeri taraftan toplanılmayan kan komponentleri hastaya eş zamanlı geri verilmektedir. Hazne içine pompalanan kanın ayrışan komponentlerinin her biri, kendine ait olan bir çıkış ile santrifüjü terkeder. Modern aferez cihazlarında optik algılayıcılar her bir yoldaki kan komponentini tanır ve kapak mekanizmalarıyla kan komponentlerinin karışması engellenir.Sürekli akımlı sistemler daha az volümle çalıştılarından kan basıncı düşme riski daha azdır ve işlem süresi daha kısadır.^(1,12,13)



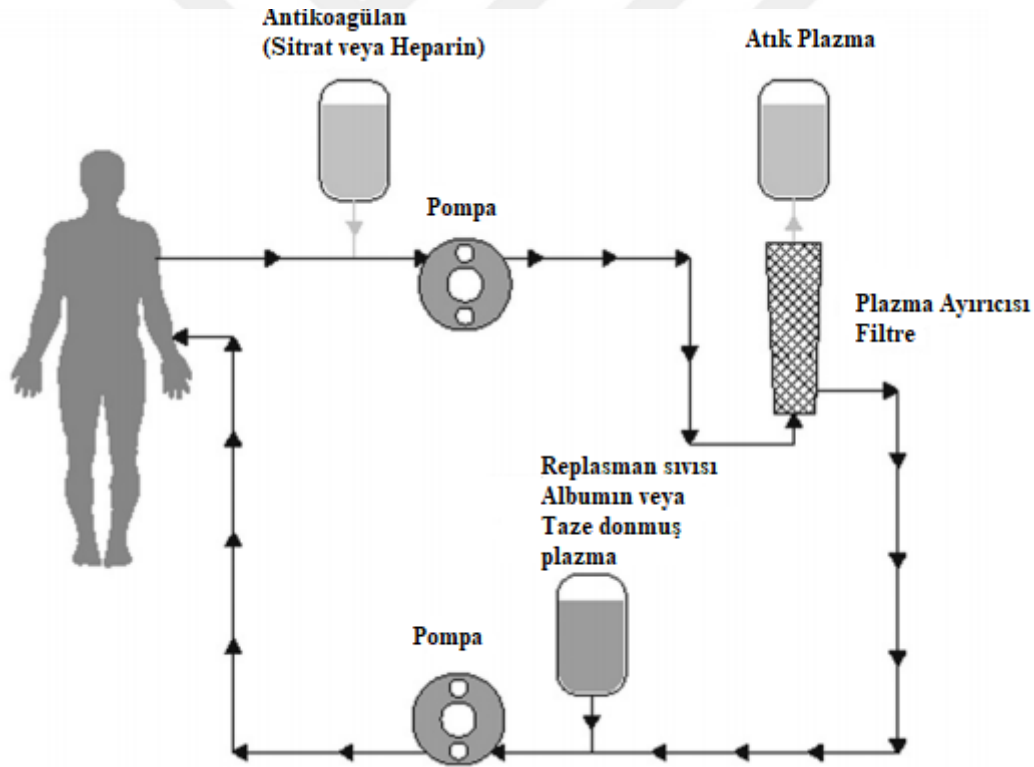
Şekil 2.2.Santrifüj Tekniği İle Aferezin Şematik Görünümü⁽¹³⁾

2.2.2.Filtrasyon Tekniği ile Aferez

Bu işlemde kan bileşenleri partikül boyutlarındaki farklılığa bağlı olarak ayrıştırılır.Bu teknikte tam kan, “membran plazma ayrıştırıcısı” adı verilen, yarı geçirgen bir filtreye (hemofiltre) doğru pompalanır. Belirli bir basınç altında, kan hidrostatik basınç yardımıyla filtreden geçmeye zorlanır ve bu sırada plazma şekilli elemanlardan ayrılarak küçük porlardan dışarı çıkarken porlardan geçemeyen hücresel elemanlar ayrı bir yoldan

hasta/donöre geri döner. Plazmanın tam kandan ayrıştırılmasında kullanılan bu filtrelerin porları, 0.45-0.6 mikrometreden daha küçük boyuttaki kan bileşenlerine geçirgendir. Genellikle albümin, IgG, total kolesterol, β -lipoprotein gibi moleküllere % 100 geçirgen iken, IgA ve IgM için geçirgenlik oranı yaklaşık % 95 civarındadır.⁽¹⁰⁾

Filtrasyon tekniğiyle çalışan duble filtrasyon plazmaferez tekniğinde ayrıştırılan plazma ikinci bir membran sisteminden(plazma fraksiyone edici filtre) daha geçirilerek ikinci bir ayrıştırma yapılır. Burada seçiciliği belirleyen faktörler filtrenin por çapı, plazma fraksiyonuna giriş ve çıkışının akış hızıdır. Bu sistemle uygun gözenek boyuna sahip plazma ayrıştırıcısı seçilerek LDL, fibrinojen, immunglobulinler gibi yüksek molekül ağırlıklı maddelerin; sistem içinde tutularak ve replasman sıvısına ihtiyaç olmadan veya daha az miktarda ihtiyaç duyularak plazmadan temizlenmesi mümkün olabilmektedir.^(10,14,15)



Şekil 2.3.Filtrasyon Tekniği ile Aferez⁽¹³⁾

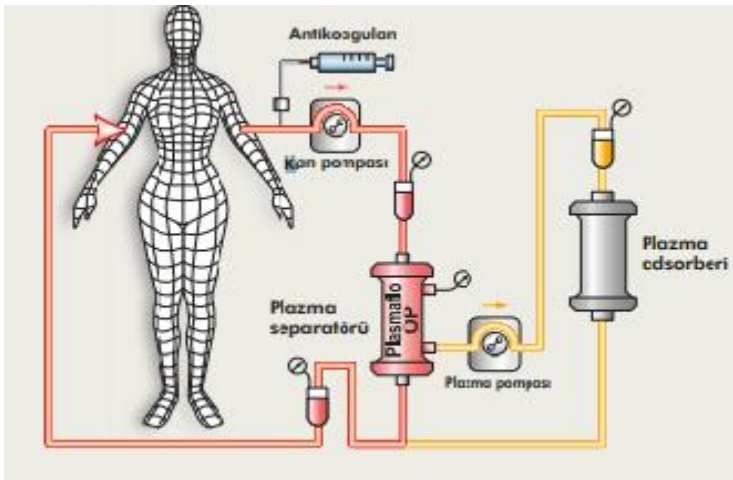
Santrifüj ve filtrasyon tekniği ile aferez yöntemleri arasındaki farklar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

| | Santrifüj | Filtrasyon |
|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Akım Hızı | Düşük akım hızı | Yüksek Akım Hızı |
| Plazma Ekstraksiyonu | % 80 plazma ekstraksiyonu | %30 plazma ekstraksiyonu |
| Antikoagülasyon Tipi | Sitratla antikoagülasyon | Heparinle antikoagülasyon |
| Giriş Yolu | Periferik Ven veya Santral Kateter | Santral Kateter |
| Replasman Mayi | Albumin veya Taze Donmuş Plazma | Albumin veya Taze Donmuş Plazma |

Tablo 2.1.Santrifüj ve Filtrasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması

2.2.3.Adsorbsiyon Tekniği ile Aferez

Tam kan ya da plazmadaki hastalığa yol açan patolojik yapıların uzaklaştırılmasıdır. Santrifüj ve filtrasyon yöntemlerine affinite kromotografi prensibi eklenerek spesifik zararlı yapılar vücut dışına alınır. Bu sistemde bir matris içinde bulunan antijen, antikor, dextran sülfat ya da heparin gibi maddeler kandaki spesifik yapıları bağlayarak uzaklaştırır.⁽¹⁶⁾



Şekil 2.4.Adsorbsiyon Tekniği ile Aferez⁽¹⁷⁾

2.3.Aferez Sınıflaması

2.3.1.Uygulanan Kişiyeye Göre^(13,18,19)

A-Terapötik Aferez

Tedavi amacı ile uygulanan aferez işlemlerinin genel adlandırılmasıdır.

- **Sitaferaz**
 - Lökoferez
 - Eritrosit değişimi
 - Trombosit Aferez
- **Terapötik Plazmaferez**
 - Terapötik Plazma Değişimi(TPD)
 - Kaskad Filtrasyon(CF)
 - Duble Filtrasyon Plazmaferez(DFFP)
 - Selektif Plazma Değişimi(SPD)
 - Reoferez
 - Immun Adsorbsiyon
 - Aferez Adsorbsiyon
 - Lipid Aferezi
- **Ekstrakorporeal Fotoferaz**
- **Adsorbif Sitaferaz**

B-Donör Aferezi

Sağlıklı vericiden belirlenen bir kan komponentinin toplanması işlemidir.

- **Plazmaferez**

- **Sitaferrez**
- **Periferik Kök Hücre Aferezi**(Otolog,Allojenik)

2.3.2. Aferez Sırasında Uzaklaştırılan Komponente ve Yapılan İşleme Göre

A-Sitaferrezis

Sitaferrez dolaşımında bulunan hücresel elemanların uzaklaştırılması veya toplanması amacıyla uygulanan işlemin genel adıdır.

1-Lökoferez: Lökoferez verici veya hastalarda lökosit(lösemik blastlar veya granülositler) toplanması ve uzaklaştırılması için yapılan aferez işlemlerine verilen genel addır.

a-Terapötik Lökoferez: Lökosit sayısının $>50.000-100.000/ \text{mm}^3$ 'ün üstündeki değerler *hiperlökositoz* olarak tanımlanır. Aşırı yüksek lökosit sayısı ile birlikte klinik bulguların (Merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları ve taşikardi, hipoksi, dispne gibi) varlığına ise *lökostaz sendromu* denir. Lökostaz, en sık, çoğalma indeksi yüksek hematolojik malign hastalıklarda örneğin; akut miyeloid lösemi (AML); en sık M4- M5 tipinde; kronik miyelomonositik lösemi (KMML) ve kronik miyeloid lösemisinin (KML) blastik krizi veya akselere fazında izlenmektedir. Lökostaz varlığında, lökostaza neden olan lösemik hücreleri hızlı ve etkin bir şekilde azaltmak; dolaşımdan uzaklaştırmak için acil terapötik lökoferez endikasyonu vardır.⁽²⁰⁾

AML'li hastalarda erken dönemde lökostazı takiben gelişen intraserebral kanama ve/veya pulmoner lökostazla ilişkili solunum yetmezliğine bağlı olarak, yüksek ölüm oranı söz konusudur. Bu hastalarda tek bir lökoferez işlemi ile lökosit sayısında %20-60 azalma sağlanabilir. Lökostaz bulguları olmasa dahi hiperlökositozlu AML'li hastalarda lökoferez uygulanmasının erken ölümleri belirgin oranda azalttığı gözlemlenmiştir.^(7,20)

Blastların büyüklük farkı nedeniyle hiperlökositozlu akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda lökostaz ve erken ölüm sıklığı AML'ye göre daha azdır.^(7,20)

KML'de 1960 ve sonrası yıllarda aralıklı, uzun süreli lökoferez ile konstitüsyonel semptomlarda düzelme ve splenomegalide gerileme kaydedilmesine rağmen, yaşam

süresinde uzama ve blastik transformasyon başlangıcında gecikme gözlemlenmemiştir. Günümüzdeki etkin tedavi yöntemleri nedeniyle KML’de lökoferez kullanımı akselere veya kronik fazda hiperlökositozlu hastalarla sınırlıdır. Gebelikte KML tanısı alan hastalarda, gebelik boyunca uygulanan lökoferez ile hastalık bulguları, aşikâr yan etki gözlenmeksizin gebelik sonlanıncaya kadar kontrol altında tutulabilir.^(7,20)

b-Granülosit Aferezi: Özellikle kemoterapi kaynaklı olmak üzere uzayan nötroopenilerde ölümcül enfeksiyonların tedavisi amacı ile hastaya verilmek üzere sağlıklı dönerlerden granülosit toplanması işlemine denir.⁽²¹⁾

c-Periferik Kök Hücre Aferezi: Solid organ tümörleri, hematolojik malignitelerde otolog ve allojenik amaçlı hematopoietik kök hücre nakilleri için kök hücre toplanması işlemidir.⁽²²⁾

d-Lenfosit Aferezi: Allojenik hematopoietik hücre nakli sonrası donör lenfosit infüzyonu amaçlı toplanması veya bazı hastalıkların patogeneğinde rol oynayan aktifleşmiş lenfositlerin uzaklaştırılması işlemidir.⁽²³⁾

2-Eritrosit Aferez: Hastanın ya da donörün kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile kırmızı kan hücrelerini kanın diğer bileşenlerinden ayırma uzaklaştırma bir işlemidir . Bu yöntem daha çok polisitemili hastalarda hematokrit (Htc) düzeyini hızlı bir şekilde düşürmek gerektiğinde kullanılmaktadır.⁽²⁴⁾

3-Trombosit Aferez

a-Terapötik Trombosit Aferez:Hastanın kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile trombositlerinin ayrılarak toplandığı ve geriye kalan kısmına kolloid ve/veya kristaloid solüsyon gibi replasman sıvısı eklenerek ya da eklenmeden tekrar hastaya geri verildiği tedavi amaçlı bir işlemidir.

b-Donör Trombosit Aferez: Özellikle trombositopeni nedeni ile kanama riski yüksek hastalarda transfüzyon amacıyla sağlıklı donörlerden konsantre trombosit hazırlanması işlemidir.⁽²⁴⁾

B-Komponent Değişimi

1-Terapötik Plazma Değişimi(TPD): Hastanın plazmasının uzaklaştırıldığı ve yerine kolloid solüsyonu (örn, albumin ve/veya plazma) gibi değişim sıvısı ya da kristalloid/kolloid solüsyonu birleşiminin verildiği terapötik bir işlemdir. TPD; immunkompleksler, otoantikolar,paraproteinler, lipidler ve toksinler gibi hastalıkla ilişkili olan komponentleri içeren plazmayı uzaklaştırmada kullanılır.Plazma değişimi ile immünkomplekslerin uzaklaştırılmasının, diğer tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı durumlarda ek tedavi olarak yararlı olduğu kabul edilmektedir. Paraproteinler plazma viskozitesini arttırarak kardiyovasküler sisteme, solunum sistemine ve merkezi sinir sistemine ait bulgulara, böbrek yetmezliğine, ağır vakalarda akut tubuler nekroza ve kanama problemlerine neden olabilirler. Hiperviskoziteye bağlı olarak gelişen bütün bu yaşamı tehlikeye sokan organ yetmezliklerinin kısa sürede düzeltilmesi TPD ile mümkündür.^(20,25)

2-Terapötik Eritrosit Değişimi: Terapötik eritrosit değişiminde hasta olan eritrositler sağlıklı verici eritrositleri ile değiştirilir. Terapötik eritrosit değişimi orak hücreli aneminin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Orak hücreli anemi takibinde akut inmede, vazo-oklüziv krizlerde, akut göğüs sendromunda, dirençli priapizmde patolojik Hemoglobin S konsantrasyonunu düşürüp Hemoglobin A düzeyini arttırmak; oraklaşmayı ve viskoziteyi azaltmak ve yaşamı tehdit eden olayı sona erdirmek için terapötik eritrosit değişimi yaygın olarak kullanılmaktadır.Uzun süreli transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda ve herediter hemokromatoziste demirin vücuttan uzaklaştırılmasında yarar sağlar.Primer ve sekonder eritrositlerde da eritrositaferez ile kan viskozitesi azaltılarak mikrosirkülasyon bozukluğu ve tromboemboli riski azaltılabilir. Eritrositaferez, parazit yükü yüksek ve serebral, renal, pulmoner komplikasyonları olan eritrosit içi parazitlerin neden olduğu hastalıklarda (malarya, babesiosis) hem parazit yükünü azaltmada hem de hasarlı eritrositlerin neden olduğu mikrosirkülasyon bozukluğunun düzeltilmesinde başarıyla uygulanmıştır.^(7,25)

C-İmmunoterapi/Plazmamodülatör Tedavi

1-İmmunadsorbsiyon: Hastanın kanından ayrılmış plazmasını, immunoglobulinlerini uzaklaştırmak için tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile aktif bileşenine (örn. stafilokok protein A, poliklonal antikorlar, triptofan fenilalenin

immobilize polivinilalkol jel) spesifik olarak bağlayarak uzaklaştırma kapasitesi olan bir işlemdir.⁽²⁶⁾

Dilate kardiyomyopatiye kalp kası hücre proteinlerine karşı gelişmiş antikorların uzaklaştırılmasında, antikonvülzan ilaçlara dirençli fokal epilepsi ve unilateral serebral atrofi ile karakterize Rasmussen ensefalitinde, ağır konjenital FVIII ve FIX eksikliklerinde eksojen uygulanan faktör konsantrilerine karşı gelişen inhibitör antikorların temizlenmesinde, Hepatit C ye bağlı kriyoglobulinemi tedavisinde, ABO uygunsuz renal transplant alıcılarında antikor aracılıklı rejeksiyonu azaltmada etkili olduğu gözlemlenmiştir.⁽²⁶⁾

2-LDL Aferezi: Kandaki düşük yoğunluklu lipoproteinlerin seçilerek uzaklaştırılması ve kalan bileşenlerin tekrar geri verilmesidir. Düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) kolesterolünün uzaklaştırılmasında lipoproteinlerin tam kandan direk adsorpsiyonu (DALI), boyut bağımlı (duble membran filtrasyonu (DFPP)), uzaklaştırabilen yüke bağımlı (dekstran sülfat-selüloz adsorpsiyonu), düşük pH-da çökelti oluşumu (heparin bağımlı ekstrakorporeal LDL presipitasyonu (HELP)), anti-Apo B-100 antikorlarıyla immuno-adsorpsiyon gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.⁽²⁷⁾

3-Kaskad Filtrasyon/ Duple filtrasyon plazmaferez: Temelinde “Filtrasyon Selektif Ayırma” işlemlerinden olan CF ve DFPP, birer terapötik plazmaferez işlemi olup, birbirinden işleme tabi tutulacak plazmanın filtre veya santrifüj ile ayrılmasına göre farklılık gösterir. Plazma filtre ile ayrılırsa işlem DFPP, santrifüj ile ayrılırsa CF olarak adlandırılır. Etki olarak birbirlerine yakın olmakla beraber hasta ihtiyacına, endikasyona ve teknik ve aferez merkezi cihaz altyapısına göre uygun olan metot kullanılabilir.⁽¹³⁾

4-Reoferez: Hastanın kanından ayrılmış plazmasını, kan reolojisini olumsuz etkilediği düşünülen bileşenleri (fibrinojen, fibronektin, vWF, dolaşımdaki immün-kompleksler, LDL gibi) uzaklaştırmak/arındırmak için tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile tekrar dolaşıma döndürüldüğü terapötik bir işlemdir.

5-Ekstrakorporeal fotoferez: Hastanın kanından buffy-coat'un ayrıldığı; fotoreaktif bir bileşenle ultraviyole A(UV-A) ışığına maruz bırakılarak (örn. psoralen) ekstrakorporeal olarak tedavi edildiği ve ardından aynı işlem esnasında geri verildiği

terapötik bir işlemdir. Psoralen ve UV-A birlikte monositlerden TNF alfa salınımı, T hücrelerinde antijenik değişim, dentritik hücre modifikasyonu ve hücre mitoz inhibisyonu yaparak terapötik etkinlik sağlar. Kutanoz T hücreli lenfoma (en sık MF ve lösemik formu Sezary Sendromu) tedavisinde 1987 yılından bu yana kullanılmaktadır. T hücre aracılıklı akut selüler kardiyak rejeksiyon, akciğer allograft rejeksiyonu, gadoliniuma bağlı nefrojenik sistemik fibrozis ve akut graft versus host hastalığı tedavilerinde etkili bir yöntem olduğu gözlemlenmiştir.⁽²⁸⁾

2.4. Aferez Amaçları ve Etki Mekanizmaları

Aferezde amaç, plazmada bulunan toksik ve zararlı maddelerin (inflamasyon belirteçleri, otoantikorlar, immun kompleksler, monoklonal immünglobülinler...) ve artmış olan kan şekilli elemanlarının azaltılması, volüm yüküne neden olmadan yüksek miktarda plazma replasmanı yapılması (trombotik trombositopenik purpura(TTP), sepsis vb.), kan şekilli elemanlarının özel amaçlarla toplanması, değiştirilmesidir.⁽²⁹⁾

Terapötik plazmaferez, sitaferez; immünsüpresif veya sitotoksik tedavinin ve/veya konvansiyonel tedavilerin hızlı etkili ol(a)madığı hastalıkların hayati tehlike oluşturan akut durumlarında, alevlenmeyi bastırmak açısından etkinliği kanıtlanmış ve hastaya ve hekime zaman kazandıran tedavi yöntemleridir. Terapötik plazmaferezin etki mekanizması bazı hastalıklar için aşikâr bilinebiliyorken, bazı hastalıklar için hala çözümlenememiştir. Reye sendromu ve parakuat ve benzeri toksik madde zehirlenmelerinde etki mekanizması anlaşılammışken, dissemine intravasküler koagülasyon(DİK) ve sepsiste volüm yükü oluşturmada yüksek miktarda plazma replasmanı yolu ile, Guillain-Barre ve Goodpasture sendromları, otoimmün hemolitik anemi vb. hastalıklarda otoantikorların uzaklaştırılması yolu ile etki gösterdiği bilinmektedir.⁽³⁰⁾ Terapötik plazmaferezin, sitokinleri plazmadan uzaklaştırarak immün regülasyonu değiştirerek, retikuloendotelial sistem aktivasyonu ile immün komplekslerin plazmadan daha hızlı temizlenmesini sağlayarak çeşitli hastalıklar üzerinde tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir.^(31,32) Steroid etkinliğini, steroid bağlayıcı proteinleri azaltarak yaptığı da bilinen mekanizmalarından biridir.⁽³³⁾ Terapötik aferez ile Familyal Hiperkolesterolemi(FH) hastalarında LDL'nin plazmadan uzaklaştırılabilmesi yanında, oksidasyonunun da azaldığı gösterilmiştir⁽³⁴⁾

2.5.Aferez İşlemlerinde Hesaplamalar, Hedef ve Süreler

2.5.1 Hesaplamalar

Aferez işlemi öncesi bazı hesaplamaların yapılması gereklidir. Bu hesaplamaları çoğu aferez cihazı otomatik olarak yapmakla birlikte teorik olarak bilinmesinde de fayda vardır.

a-Toplam Kan Hacmi: Vücutta yaklaşık 5 litre (lt) kan olduğu kabul edilir ancak kişilerin fiziksel özellikleri (yaş, boy, kilo kas kitlesi, yağ kitlesi vb.) toplam kan hacminin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Bu nedenle kan ve komponentlerinin doğru hesaplanması için çeşitli formüller kullanılmaktadır.

1-Gilcher'in Beşler Kuralı: Kişinin cinsiyeti, kişinin fiziki özelliklerine göre şişman, zayıf, normal veya kaslı olup olmadığı seçilir. Belirlenen sayı hastanın kilogram cinsinden vücut ağırlığı ile çarpılır.

Tablo 2.2.Gilcherin Beşler Kuralı⁽³⁵⁾

| Kan Hacmi (Vücut ağırlığının ml/kg'ı) | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| | <i>Şişman</i> | <i>Zayıf</i> | <i>Normal</i> | <i>Kaslı</i> |
| <i>Erkek</i> | 60 | 65 | 70 | 75 |
| <i>Kadın</i> | 55 | 60 | 65 | 70 |
| <i>İnfant/Çocuk</i> | - | - | 80/70 | - |

2-Nadler'in Formülü: Hesaplama cins, boy ve vücut ağırlığına göre yapılır. Obez hastalar için yağsız vücut ağırlığına hastanın toplam ağırlığının %20'si eklenerek toplam kan hacmi(TKH) hesaplanır. Modern çoğu aferez cihazı TKH hesaplaması için Nadler'in formülünü kullanmaktadır. Çocuklarda Nadler'in formülünün kullanımı uygun değildir. Bu nedenle pediatrik aferez işlemlerinde otomatik hesaplama yapan cihazlar kullanıldığında dikkat edilmelidir.

Tablo 2.3.Nadler'in Formülü⁽³⁵⁾

| Toplam Kan Hacmi (ml) | |
|-----------------------|--|
| Erkek | $(0,3669 \times \text{Boy}^3) + (0,03219 \times \text{VA}) + 0,6041$ |
| Kadın | $(0,3561 \times \text{Boy}^3) + (0,03308 \times \text{VA}) + 0,1833$ |

Boy: metre; VA: vücut ağırlığı, kg

3-Yaşa Göre Tahmini Kan Hacmi: Tahmini kilogram başına kan hacmi ile vücut ağırlığının çarpılması ile bulunur.

Tablo 2.4.Yaşa Göre Hesaplanan Kan Hacmi⁽³⁵⁾

| Yaş Grubu | Yaklaşık olarak kan hacmi (ml/kg) |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Prematür infant, doğumda</i> | 90-105 |
| <i>Term yenidoğan, infant</i> | 80-90 |
| <i>Çocuk >3 ay</i> | 70-75 |
| <i>Adölesan ve yetişkin</i> | |
| <i>Erkek</i> | 70 |
| <i>Kadın</i> | 65 |

b-Toplam Plazma Hacmi(TPH): Aferez işlemleri genellikle toplam TPH'e göre tasarlanıp; işlemler 1-1,5 TPH olacak şekilde planlanır. TPH hesaplanabilmesi için kişinin hematokrit(htc) değeri bilinmelidir.

$$\text{Toplam Plazma Hacmi} = \text{TKH} \times (1-\text{Htc})(35)$$

Toplam plazma hacminin bilinmesi TPD işlemi için gerekli olan toplam replasman sıvısının işlem öncesi hazırlanmasında yardımcı olmaktadır.Örneğin vücut ağırlığı 80 kg,Htc:%45 olan normal kitlede erkek hastanın TPH:70X80X(1-0,45):3080 ml dir. Replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma (TDP) kullanılacak ise 1 Ü TDP 250 cc olduğundan 3080/250:12,3 olduğundan 12 Ü TDP gerekmektedir.

c-Kırmızı Küre Hacmi: Özellikle eritrositaferez işlemi yapılması planlandığında KKH'e göre hesaplamalar yapılmalıdır.

$$\text{Kırmızı Küre Hacmi} = \text{Htc} \times \text{TKH}(35)$$

d-Ekstrakorporeal Hacim (EKH): Vücut dışında kalan kan miktarıdır. Sadece sette bulunan antikoagülanlı disposable kan hacmi değil aynı zamanda toplanan/ayrılan/uzaklaştırılan ürün içeriğinde bulunan ve örneklemeler için alınan kanın hacmi de buna dahil edilmelidir. Sağlıklı verici veya hastanın güvenliğinin sağlanması için aferez işlemi sırasında EKH veya ekstrakorporeal kırmızı küre hacmi sırasıyla TKH'nın veya KKH'nın %15'ini aşmamalıdır.^(1,35)

Toplam kan hacminin yüzdesi olarak ekstrakorperial hacim = $(EKH/TKH) \times 100 = \%EKH$ (EKH: kullanılan her set için üretici firma tarafından verilmektedir.)

e-Diğer Formüller

Toplam KKH'nin yüzdesi olarak ekstrakorperial kırmızı küre hacmi (EKKH) = $(EKKH/KKH) \times 100 = \%EKKH$ (EKKH: kullanılan her set için üretici firma tarafından verilmektedir.)

İşlem sürecinde hematokrit % = $(\text{İlk KKH} - EKKH / TKH) \times 100$

İşlem sürecinde hematokrit değerinin %24 olmasını birçok hasta rahatlıkla tolere eder. Genellikle bu seviyelerde kardiyak çıkış ve oksijen tüketiminde değişiklik izlenmez. Altına inmesi durumunda hemodinamik bozulmalar gözlenebilir.⁽³⁶⁾

2.5.2 Hedef ve Süreler

Plazma değişimi sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği açık olarak hesaplanamamıştır. Her hasta için bu karar, hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verilerine göre verilir. Bu yüzden aferez öncesi ve sonrası hastanın hemogram, biyokimya, hastalığa özgü laboratuvar vb. değerler bakılmalı ve buna göre tedavi takibi ve süresi belirlenmelidir.

Genellikle aferez işlemi ile antikorlar (IgG, IgM, IgA tipi), paraproteinler, immün kompleksler, uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi gerekebilir. TTP ve GBS, toksik madde zehirlenmeleri gibi akut durumlarda günlük plazma değişimi, hastanın kliniği düzeline ve hastalığın akut fazı geçene kadar yapılmalıdır. Plazma değişimindeki uygulama sıklığı hedef ve süreler Tablo 2.5.te gösterilmiştir.^(37,38)

Tablo 2.5. Plazma Değişimi İşlemlerinde Uygulama Sıklığı, Hedef ve Süreler

| Bileşen | Tedavi hacmi (mL/kg) | Tedavi aralığı (saat) | Sonlandırma kriteri |
|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Otoantikörler (GBS) | 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 |

2.6.Damar Yolu ve Antikoagülasyon

Aferez işlemleri, her biri kullanılacak olan cihaz için özel olarak üretilmiş, tümü steril, tek kullanımlık setler ile yapılmaktadır. 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. Bu işlemler sırasında hasta veya donörün geniş çaplı bir toplardamarına 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.

Aferez işlemi sırasında ekstrakorporeal dolaşımda kanın pıhtılaşmasını engellemek için antikoagülasyon mutlaka gereklidir. Aferez işlemleri için en sık kullanılan iki antikoagülan; heparin ve sitrattır. Sitrata bölgesel antikoagülandır, ekstrakorporeyal alanda etkilidir ve vücuda girer girmez nötralize edilir ve sistemik kanama riski oluşturmaz. Heparin vücutta da etkili olduğu için kanama riski daha fazladır ve heparin ilişkili trombositopeni gelişme riski mevcuttur.

Heparin antikoagülan olarak membran filtrasyon tipi plazmaferez, LDL aferezi veya fotoferez dışında nadir kullanılır. Majör kanamalara yol açmasa da donör aferez işlemlerinde bu nedenle heparin kullanılmamaktadır. Heparin ile toplanan kan ürünlerinin 24 saat içinde transfüzyon zorunluluğu da diğer bir dezavantajdır.

Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında ise sitrat toksisitesi, hipokalsemi ve buna bağlı semptomlar, aritmi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Donör trombositaferezlerinde kullanılan sitrat nedeniyle iyonize kalsiyumda %25–30 düşüş görülebilmektedir. Buna karşın transfüzyondan dört saat sonra sitrat düzeyi kanda ve idrarda normal seviyeye döner. Sitrata bağlı gelişebilecek olaylar sitratın konsantrasyonu, toplam miktarı ve veriliş hızına bağlıdır. Sitrat dozu 1 mg/kg/dk civarında olduğu takdirde iyonize kalsiyumun güvenilir sınır olan 3-4,5 mg/dl'nin üzerinde devamlılığı sağlanmış olur. İyonize kalsiyum seviyelerine ve/veya hipokalsemi semptomların varlığına göre oral veya intravenöz kalsiyum desteği yapılması önerilir. Hatta profilaktik olarak kalsiyum kullanılması sitratla ilişkili hipokalsemi görülme oranını %1'in altına indirecektir. Karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı olanlarda sitrat metabolizması bozulacağından daha dikkatli olunması gerekmektedir.^(35,39,40)

2.7. Aferez İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler

Bir maddenin intravasküler kompartmandaki miktarı; o maddenin plazma konsantrasyonu ve TPH yardımı ile bulunabilir. Plazmadan temizlenmek istenen maddeler ölçülebiliyorsa; “**plazma değişim miktarı** = işlem öncesi (TPH x madde konsantrasyonu) – işlem sonrası (TPH x madde konsantrasyonu)” formülü ile hesaplanabilir. Eğer ölçülebilen madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alıyorsa; aferez ile temizlenme hızı birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır.^(41,42) Değiştirilen plazma hacmine göre uzaklaştırılan maddelerin yüzdesi aşağıdaki Tablo 2.6.da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Plazma Değişimi İşlemlerinde Teorik Etkinlik⁽¹⁾

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

Aferez işlemi intravasküler kompartmana uygulandığından plazmadan temizlenmesi istenen maddenin intravasküler veya ekstrasvasküler kompartmanda ağırlıklı bulunması temizlenme oranı açısından önemlidir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstrasvasküler kompartmana doğru geçiş esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı, iyonlar kanalları, gazlar ise direkt geçişi kullanır. Çözünebilen maddeler ekstrasvasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler. Kompartmanlar arası bu geçiş yavaş olmaktadır. Maddelerin sentez ve yıkılma hızı da belirli bir denge halindedir. Bu yüzden intravasküler kompartman çözünebilir içeriği aferez işlemi sayesinde replasman sıvılarıyla ile değiştirilebilen teoride izole bir sistem olarak kabul edilir. Plazma değişimi, çözünebilen maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Ancak ekstrasvasküler alanın büyüklüğü ve bu kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ayrıca plazma bileşenlerinin de kapiller membrandan geçiş hızları da bilinmemektedir. Bilinmeyen bu faktörler nedeni ile plazma değişim yöntemlerinin anlaşılması güçleşir, teoride beklenen değişim pratiğe yansımaz ve tedavi olarak plazma değişiminin etkinliğinde tartışmalara yol açar. Bu tablo ışığında tek seans aferez işlemi ile hangi plazma bileşenlerinin daha yüksek olasılıkla temizlenebileceği

anlaşılabilmektedir. Esas olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, Ig D, fibrinojen ve α -2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstrasvasküler kompartmanda yer alan Ig G, Ig A ve albümine göre daha büyük oranda temizlenmesi mümkün olmaktadır.^(30,41,43,44)

Bir plazma değişimi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler ve bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri Tablo 2.7 ve Tablo 2.8 de gösterilmiştir.^(42,43)

Tablo 2.7. Bir Plazma Değişim İşlemi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler

| Bileşen | Bazal değerden % azalma | 48 saat sonra % Toparlanma |
|-----------------------|-------------------------|----------------------------|
| Pıhtılaşma Faktörleri | 25–50 | 60–100 |
| Fibrinojen | 63 | 65 |
| Immunglobulinler | 63 | 45 |
| Paraproteinler | 30–60 | Değişken |
| Karaciğer enzimleri | 55–60 | 100 |
| Bilirubin | 45 | 100 |
| C3 | 63 | 60–100 |
| Trombositler | 25–30 | 75–100 |

Tablo 2.8. 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 |

2.8.Aferez İşlemlerinde Kullanılabilen Replasman Sıvıları

Aferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan plazmanın yerini tutmak ve esas fonksiyonu intravasküler volumü sağlamak için çeşitli replasman sıvıları kullanılmaktadır. Ek olarak plazma proteinlerinin restorasyonu, kolloid osmotik basıncın korunması, elektrolit dengesinin korunması sağlanmış olur. Başlıca üç çeşit replasman sıvısı kullanılmaktadır; Albumin (%5 albumin ve %0.9 serum fizyolojik karışımı), taze donmuş plazma, hidroksietilstarch (HES).Daha nadir olarak da kriyopresipitat kullanılmaktadır.Bu sıvıların avantajları ve dezavantajları Tablo 2.9' da gösterilmiştir. (4,37,43)

Tablo 2.9.Replasman Sıvılarının Karşılaştırılması

| Replasman Solüsyonu | Avantaj | Dezavantaj |
|----------------------------------|---|--|
| Albumin | İzoonkotik İnflamatuar mediatörlerle kontamine olmaz Hepatit riski yok. | Pahalı Koagülasyon Faktörleri içermez. İmmunoglobulinleri içermez. |
| Plazma Protein Fraksiyonu | Ucuz | Hipotansif reaksiyon riski |
| Kristalloidler | Ucuz Hipoalerjenik Hepatit riski yok. | Hipoonkotik Koagülasyon faktörleri içermez İmmunoglobulinleri içermez |
| Taze Donmuş Plazma | Plazma proteinlerinin bir kısmı normal seviyelerini korur. | Hepatit-HIV riski Sitrat yan etkisi ABO uygunsuzluk riski Alerjik reaksiyonlar Sensitizasyon |

Albumin(%5 Albumin ve %0.9 serum fizyolojik karışımı) :Çoğu merkezde kullanılmakta olan standart replasman sıvısıdır. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Buna karşın hiperonkotik özelliği sebebiyle dilüsyonel anemiye neden olması, minimal de olsa prekallikrein aktive edici faktör/ aktif Hageman faktör varlığına bağlı bradikinin kaynaklı hipotansif ataklar oluşması, koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati oluşturabilmesi, nadiren pirojenik reaksiyonlar meydana gelmesi ve pahalı bir ürün olması ise dezavantajlarıdır.⁽⁷⁾

Taze Donmuş Plazma: Özellikle Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Trombotik mikroanjyopati (TMA)' de ADAMTS13 enzimini yerine koyması sebebiyle tercih edilmektedir. Ucuz ve idamesinin kolay olması ve koagülasyon faktörlerini içermesi en önemli avantajlarıdır. Fibrinojen, Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII, Protein C ve Protein S taze donmuş plazmanın içerdiği bazı koagülasyon parametreleridir.(Tablo 2.10) Buna karşın komplikasyon sıklığı albüminden daha fazladır. Yüksek enfeksiyon bulaş riski, sitratın iyonize kalsiyumu bağlamasına bağlı hipokalsemi semptom ve bulguları, ürtiker, ender olarak anaflaktoid reaksiyon riski komplikasyonları arasında sayılabilir. Plazma komponentlerine karşı antikor gelişimi uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır.^(7,36)

Tablo 2.10.Taze Donmuş Plazmanın Koagülasyon Parametreleri

| Koagülasyon parametreleri | Normal değerler | Taze donmuş plazma Ortalama \pm standart sapma |
|---------------------------|-----------------|--|
| PT (sn) | 11,5 – 13,5 | 13 \pm 0,6 |
| aPTT (sn) | 25 – 35 | 33,2 \pm 3,5 |
| Fibrinojen (g / dl) | 1.5 – 4,0 | 2,8 \pm 0,4 |
| Faktör V (IU / dl) | 60 – 150 | 100 \pm 15,6 |
| Faktör VII (IU / dl) | 65 – 138 | 107 \pm 25,0 |
| Faktör VIII (IU / dl) | 50 – 150 | 93 \pm 21,4 |
| Protein C (IU / dl) | 61 – 135 | 94 \pm 14,9 |
| Protein S (IU / dl) | 55 – 140 | 78 \pm 14,8 |

Hidroksietilstarch (HES): 450,000 kD ağırlığında bir molekül olan HES, tek başına ya da albüminle birlikte kullanılabilir. En önemli avantajı ucuz ve eliminasyon yarı ömrünün uzun olması iken buna karşın ürtikeryal,prüritik ataklar gözlenmesi ve nefrotoksisite yapıp akut böbrek yetmezliğine sebep olabilmesi dezavantajıdır. 24 saat içinde 20 mL/kg/sa'ten daha fazla kullanılırsa Faktör VIII ile etkileşerek koagülopatiye sebep olabilir. Nadir olarak baş ve sırt ağrılarına gözlenebilir.^(8,37,44)

2.9.Terapötik Aferez Endikasyonları

Terapötik aferez başta hematolojik,immünolojik,nefrolojik,nörolojik olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde dünyada ve ülkemizde yaygın olarak ve başarıyla uygulanan bir tedavi modalitesidir.Amerikan Aferez Derneği(ASFA) belli periyotlarla ‘Klinik Pratikte Terapötik Aferez Kullanımı Rehberi’ni yayınlamakta ve güncellemektedir.Daha önce 2016 yılında güncellenen kılavuz son olarak 2019 yılında güncellenmiştir.⁽⁷⁾ Ülkemizde ise 2010 yılında terapötik aferez merkezleri hakkında yönetmelik yayınlanmış olup 2013 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde başta 2010 yılında güncellenmiş olan ASFA kılavuzu olmak üzere birçok ülkenin kılavuz ve mevzuatları, bilimsel çalışmalar ışığında “Ulusal Terapötik Aferez Rehberi” oluşturulmuştur .⁽⁴⁵⁾

ASFA terapötik aferezin endike olduğu hastalıkları dört kategori altında toplamış olup, altı öneri derecesi ile derecelendirmiştir.(Tablo 2.11,2.12)(7)

Tablo 2.11. Amerikan Aferez Derneği Terapötik Aferez Kategori Tanımları

| Kategori | Tanım |
|----------|--|
| I | Aferez yönteminin, tek başına veya başka bir tedavi modalitesi ile birlikte, ilk basamak tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar |
| II | Aferez yönteminin, tek başına veya başka bir tedavi modalitesi ile birlikte, ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar |
| III | Aferez tedavisinin optimum rolünün belirlenemediği hastalıklardır. Bu kategorideki uygulamalar olguya özgünleştirilmelidir. |
| IV | Yayınlarda aferezin etkisiz veya zararlı olduğunu gösteren hastalıklar. Bu durumlarda aferez tedavisi uygulanacaksa, kurumsal inceleme heyetinin onayı tavsiye edilir. |

Tablo 2.12. Amerikan Aferez Derneği Öneri Dereceleri

| Öneri | Tanım | Kanıtın Kalitesi | Uygulama |
|--------------|--|---|--|
| 1A | Kuvvetli öneri, yüksek kaliteli kanıt | Önemli kısıtlaması olmayan veya gözlemsel çalışmalardan gelen kanıtların bastırmadığı RKÇ'lar | Kuvvetli öneri, çekinmeden bu klinik durumlardaki hastaların büyük kısmına uygulanabilir |
| 1B | Kuvvetli öneri, orta derecede kaliteli kanıt | Önemli kısıtlamaları (uyumsuz sonuç, metodolojik hata, indirekt veya muğlak) olan RKÇ veya gözlemsel çalışmalardan aşırı derecede kuvvetli kanıtlar | Kuvvetli öneri, çekinmeden bu klinik durumlardaki hastaların büyük kısmına uygulanabilir. |
| 1C | Kuvvetli öneri, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt | Gözlemsel çalışmalar veya vaka serileri | Kuvvetli öneri fakat daha yüksek kaliteli kanıt ortaya çıkarsa değişebilir |
| 2A | Zayıf öneri, yüksek kaliteli kanıt | Önemli kısıtlaması olmayan veya gözlemsel çalışmalardan gelen kanıtların bastırmadığı RKÇ'lar | Zayıf öneri, en iyi yaklaşım duruma veya hastalara veya sosyal değerlere göre değişebilir. |
| 2B | Zayıf öneri, orta kalitede kanıt | Önemli kısıtlamaları olan RKÇ veya gözlemsel çalışmalardan aşırı derecede kuvvetli kanıtlar | Zayıf öneri, en iyi yaklaşım duruma veya hastalara veya sosyal değerlere göre değişebilir. |
| 2C | Zayıf öneri, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt | Gözlemsel çalışmalar veya vaka serileri | Çok zayıf öneri, diğer alternatifler eşit düzeyde mantıklı olabilir. |

RKÇ:Randomize kontrollü çalışma

ASFA terapötik aferez endikasyonları Tablo 2.13 de gösterilmiştir.⁽⁷⁾

Tablo 2.13.ASFA 2019 Terapötik Aferez Endikasyonları

| Hastalık | Modalite | Endikasyon | Kategori | Kanıt |
|--|-------------------------------|---------------------------------|----------|-------|
| Akut Dissemine Ensefalomyelit(ADEM) | TPD | Steroid Dirençli | I | 2C |
| Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülopati(Guillain-Barre) | TPD | Primer Tedavi | I | 1A |
| | IA | Primer Tedavi | I | 1B |
| Akut Karaciğer Yetmezliği | TPD-YV | | I | 1A |
| | TPD | | III | 2B |
| Yaşla ilgili Makuler Dejenerasyon,Kuru | Reoferezis | Yüksek Riskli | II | 2B |
| Sistemik Amiloidozis | β 2-mikroglobulin-kolon | Dializ ilişkili | II | 2B |
| | TPD | Diğer | IV | 2C |
| Anti-glomeruler Bazal Membran Hastalığı(Goodpasture) | TPD | Diffüz Alveoler Hemoraji(DAH) | I | 1C |
| | TPD | Diyaliz Bağımsız | I | 1B |
| | TPD | Diyaliz Bağımlı,DAH yok | III | 2B |
| Atopik(nöro)-dermatit,dirençli | ECP | | III | 2A |
| | IA | | III | 2C |
| | TPD/DFPP | | III | 2C |
| Otoimmün Hemolitik Anemi | TPD | Ciddi Soğuk Aglutinin Hastalığı | II | 2C |
| | TPD | Ciddi Sıcak Otoimmün | III | 2C |
| Babesiosis | Eritrosit Değişimi | Ciddi | II | 2C |
| Ciddi Yanık Yaralanması | TPD | | III | 2B |
| Kardiyak Neonatal Lupus | TPD | | III | 2C |
| Katastrofik Antifosfolipid | TPD | | I | 2C |

| | | | | |
|---|--------------------|---|-----|----|
| Sendromu(CAPS) | | | | |
| Kronik Fokal Ensefalit | TPD | | III | 2C |
| Kronik Enflamatuvar Demyelinizan Poliradikulonöropati | TPD/IA | | I | 1B |
| Koagülasyon Faktör İnhibitörlerinin Temizlenmesi | TPD | | III | 2C |
| | IA | | III | 2B |
| Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu | TPD | Kronik | III | 2C |
| Kriyoglobulinemi | TPD | Ciddi-Semptomatik | II | 2A |
| | IA | Ciddi-Semptomatik | II | 2B |
| Kutanöz T hücreli Lenfoma,Mikozis Fungoides,Sezary Sendromu | ECP | Eritrodermik | I | 1B |
| | ECP | Non-Eritrodermik | III | 2C |
| Dilate Kardiyomyopati,idiopatik | IA | NYHA II-IV | II | 1B |
| | TPD | NYHA II-IV | III | 2C |
| Eritropoetik protoporfiria,karaciğer hastalığı | TPD | | III | 2C |
| | Eritrosit Değişimi | | III | 2C |
| Familyal Hiperkolesterolemi | LA(Lipid Aferez) | Homozigot | I | 1A |
| | LA | Heterozigot | II | 1A |
| | TPD | Homozigot/Heterozigot | II | 1B |
| Fokal Segmental Glomerulosklerozis(FSGS) | TPD/IA | Transplant böbrekte rekürrens | I | 1B |
| | LA | Transplant böbrekte rekürrens/Steroid dirençli nativ böbrek | II | 2C |
| | TPD | Steroid dirençli nativ böbrek | III | 2C |
| Graft versus host hastalığı | ECP | Akut | II | 1C |
| | ECP | Kronik | II | 1B |
| | | | | |

| | | | | |
|---|-------------------------|---|-----|-------|
| HELLP Sendromu | TPD | Postpartum | III | 2C |
| | TPD | Antepartum | IV | 2C |
| Hemofagositik Sendrom, Makrofaj Aktivasyon Sendromu | TPD | | III | 2C |
| Heparin İlişkili Trombositopeni/Trombozis | TPD | Prekardiyopulmoner bypass/Trombozis | III | 2C |
| Hereditör Hemokromatozis | Eritrosit aferez | | I | 1B |
| Hiperlökositozis | Lökosit Aferez | Semptomatik | II | 2B |
| | Lökosit Aferez | Profilaktik veya sekonder | III | 2C |
| Hipertrigliseridemik pankreatit | TPD/LA | Ciddi | III | 1C |
| | TPD/LA | Relapsın önlenmesi | III | 2C |
| Hiperviskozite, monoklonal gammopati | TPD | Semptomatik | I | 1B |
| | TPD | Ritüksimab Profilaksisi | I | 1C |
| IgA Nefropatisi | TPD | Kresentrik | III | 2B |
| | TPD | Kronik Progresif | III | 2C |
| İmmün Trombositopeni (İTP) | TPD/IA | Refraktör | III | 2C |
| İnflamatuvar Barsak Hastalığı | Adsorbantif sitaferezis | Ülseratif Kolit/Crohn | III | 1B |
| | ECP | Crohn | III | 2C |
| Lambert-Eaton Sendromu | TPD | | II | 2C |
| Lipoprotein(a) hiperlipoproteinemi | LA | Progresif aterosklerotik kardiyovasküler hastalık | II | 1B |
| Sıtma | Eritrosit Değişimi | Ciddi | III | 2B |
| Multipl Sklerozis | TPD/IA | Akut atak/relaps | II | 1A/1B |
| | TPD/IA | Kronik | III | 2B |
| Myastenia Gravis | TPD/IA | Akut, kısa süreli tedavi | I | 1B |
| | TPD/IA | Uzun süreli tedavi | II | 2B |
| Myelom Cast Nefropati | TPD | | II | 2B |
| Nefrojenik Sistemik Fibrozis | ECP/TPD | | III | 2C |
| Nöromyelitis Optica | TPD | Akut atak, relaps | II | 1B |

| | | | | |
|--|-------------------|---------------------------|-----|----|
| | IA | Akut atak,relaps | II | 1C |
| | TPD | İdame | III | 2C |
| N-metil D-Aspartat Reseptör Antikor Ensefalit | TPD/IA | | I | 1C |
| Doz aşımı ve Zehirlenmeler | TPD | Mantar Zehirlenmesi | II | 2C |
| | TPD | Genel Zehirlenme | III | 2C |
| | TPD | İlaç doz aşımı/zehirlenme | III | 2C |
| Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar | TPD/IA | | III | 2C |
| Paraproteinemik demiyelinizan paraproteinemiler/Kronik Edinsel demiyelinizan polinöropatiler | TPD | IGG/IGA/IGM | I | 1B |
| | TPD | Anti MAG nöropati | III | 1C |
| | TPD | Multipl Myelom | III | 2C |
| | TPD | Multifokal motor nöropati | IV | 1C |
| Streptokokal Enfeksiyonlarla ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar(PANDAS),Sydenham Koresi | TPD | PANDAS alevlenmesi | II | 1B |
| | TPD | Ciddi Sydenham Koresi | III | 2B |
| Pemfigus Vulgaris | TPD | Ciddi | III | 2B |
| | ECP/IA | Ciddi | III | 2C |
| Periferik Vasküler Hastalık | LA | | II | 1B |
| Fitanik Asit Depo Hastalığı(Refsum Hastalığı) | TPD/LA | | II | 2C |
| Polisitemia Vera,eritrositozis | Eritrositaferezis | Polisitemia Vera | I | 1B |
| | Eritrositaferezis | Sekonder Eritrositozis | III | 1C |
| Posttransfüzyon purpura | TPD | | III | 2C |
| Natalizumab ilişkili Progresif Multifokal Lökensefalopati | TPD | | III | 1C |
| Hepatobiliyer Hastalığa Bağlı | TPD | Tedavi dirençli | III | 1C |

| | | | | |
|--|---------------------|------------------------------------|-----|----|
| Kaşıntı | | | | |
| Psöriazis | ECP | Yaygın püstüler | III | 2B |
| | Adsorbif Sitaferzis | Yaygın püstüler | III | 2C |
| | TPD | Yaygın püstüler | IV | 2C |
| Eritrosit alloimmunizasyonu,önleme ve tedavi | Eritrosit değişimi | RhD+maruziyeti | III | 2C |
| | TPD | Gebelerde,20.haftadan önce | III | 2C |
| Skleroderma | TPD | | III | 2A |
| | ECP | | III | 2C |
| Sepsis,multiorgan yetmezliğiyle | TPD | | III | 2B |
| Orak Hücreli Anemi,akut | Eritrosit Değişimi | Akut inme | I | 1C |
| | Eritrosit Değişimi | Akut Göğüs Sendromu,ciddi | II | 1C |
| | Eritrosit Değişimi | Diğer komplikasyonlar | III | 2C |
| Orak Hücreli Anemi,nonakut | Eritrosit Değişimi | İnme Profilaksisi | I | 1A |
| | Eritrosit Değişimi | Hamilelik | II | 2B |
| | Eritrosit Değişimi | Rekürren vazookluzif ağrı krizleri | II | 2B |
| | Eritrosit Değişimi | Preoperatif yönetim | III | 2A |
| Hashimoto Ensefalopati | TPD | | II | 2C |
| Stiff-person sendromu | TPD | | III | 2C |
| Ani sensörinöral işitme kaybı | LA/Reoferezis/TPD | | III | 2A |
| Sistemik Lupus Eritematozus(SLE) | TPD | Ciddi komplikasyonlar | II | 2C |
| Trombositozis | Trombositaferez | Semptomatik | II | 2C |

| | | | | |
|---|-----------------|------------------------------------|-----|----|
| | Trombositaferez | Profilaktik veya sekonder | III | 2C |
| Trombotik mikroanjiopati,koagülasyon aracılı | TPD | THBD,DGKE,ve PLG mutasyon | III | 2C |
| Trombotik mikroanjiopati,kompleman aracılı | TPD | Faktör H otoantikör | I | 2C |
| | TPD | Kompleman faktör gen mutasyonları | III | 2C |
| Trombotik mikroanjiopati,ilaç ilişkili | TPD | Tiklodipin | I | 2B |
| | TPD | Klopidrogel | III | 2B |
| | TPD | Gemsitabin/Kinin | IV | 2C |
| Trombotik mikroanjiopati,infeksiyon ilişkili | TPD/IA | Shiga toksin aracılı HÜS,ciddi | III | 2C |
| | TPD | S.pneumonia ilişkili HÜS | III | 2C |
| Trombotik Trombositopenik Purpura | TPD | | I | 1A |
| Trombotik mikroanjiopati,transplantasyon ilişkili | TPD | | III | 2C |
| Tiroid Fırınası | TPD | | II | 2C |
| Toksik Epidermal Nekrolizis | TPD | Refrakter | III | 2B |
| Kardiyak Transplantasyon | ECP | Hücrel rekürren rejeksiyon | II | 1B |
| | ECP | Rejeksiyon Profilaksisi | II | 2A |
| | TPD | Desensitizasyon | II | 1C |
| | TPD | Antikör aracılı ret | III | 2C |
| Hematopoetik Kök Hücre(KH)Nakli,ABO uyumsuz | TPD | Majör uyumsuz Kemik İliği KH nakli | II | 1B |

| | | | | |
|--|--------------------|---|-----|----|
| | TPD | Majör uyumsuz Periferik KH nakli | II | 2B |
| | Eritrosit Değişimi | Minör uyumsuz Periferik KH nakli | III | 2C |
| Hematopoetik Kök Hücre Nakli,HLA desensitizasyon | TPD | | III | 2C |
| Karaciğer Transplantasyonu | TPD | Desensitizasyon,ABO uyumsuz canlı donör | I | 1C |
| | TPD | Desensitizasyon,ABO uyumsuz kadavra/Antikor aracılı red | III | 2C |
| | ECP | Desensitizasyon,ABO uyumsuz | III | 2C |
| | ECP | Akut red,immunosupresif çekilme | III | 2B |
| Akciğer Transplantasyonu | ECP | Bronşiolitis obliterans | II | 1C |
| | TPD | Antikor aracılı red/desensitizasyon | III | 2C |
| Renal Transplantasyon,ABO uyumlu | TPD/IA | Antikor aracılı red | I | 1B |
| | TPD/IA | Desensitizasyon,canlı donör | I | 1B |
| | TPD/IA | Desensitizasyon,kadavra | III | 2C |
| Renal Transplantasyon,ABO uyumsuz | TPD/IA | Desensitizasyon,canlı donör | I | 1B |
| | TPD/IA | Antikor aracılı red | II | 1B |
| ANCA ilişkili Vaskülitler | TPD | MPA/GPA/RLV: RPGN,Kre \geq 5.7 | I | 1A |
| | TPD | MPA/GPA/RLV: RPGN,Kre \leq 5.7 | III | 2C |
| | TPD | MPA/GPA/RLV: DAH | I | 1C |
| | TPD | EGPA | III | 2C |
| Ig A ilişkili Vaskülit(Henoch-Schönlein purpura) | TPD | Kresentik RPGN | III | 2C |

| | | | | |
|--|----------------------|--|-----|----|
| | TPD | Ciddi ekstrarenal manifestasyon | III | 2C |
| Vaskülitler,Diğer | TPD | Hepatit B ilişkili Poliarteritis Nodoza(PAN) | II | 2C |
| | TPD | İdiopatik PAN | IV | 1B |
| | Adsorbif Sitaferesis | Behçet Hastalığı | II | 1C |
| | TPD | Behçet Hastalığı | III | 2C |
| Voltaj bağımlı Potasyum Kanal Antikorları ile İlişkili Hastalıklar | TPD/IA | | II | 1B |
| Wilson Hastalığı,Fulminan | TPD | | I | 1C |

MPA = microscopic polyangiitis; GPA = granulomatosis with polyangiitis; EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; RLV = renal limited vasculitis; RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis; DAH = diffuse alveolar hemorrhage

2.9.1.Terapötik Plazmaferezin Bazı Hastalıklarda Kullanımı

Miyastenia Gravis

Otomatize plazmaferez cihazı ile başarıyla tedavi edilen ilk hastalık Miyastenia Gravis'tir. Motor son plaktaki asetilkolin reseptörlerinin alfa alt ünitesine karşı gelişen IgG tipi otoantikorların sebep olduğu bir hastalıktır.Generalize veya lokalize iskelet kas güçsüzlüğü ile birlikte neredeyse her zaman göz kaslarının tutulumundan dolayı diplopi ve pitozis ile prezente olmaktadır.Kas güçsüzlüğü, egzersiz ve tekrarlayan kullanımla arttığından dolayı hastalarda akşam saatlerine doğru klinik ağırlaşır.Majör tedavi seçenekleri timektomi, asetilkolinesteraz inhibitörleri, kortikosteroidler, immünsupresif ajanlar,terapötik plazma değişimi(TPD) ve IVIG dir.Miyastenik krizde,akut alevlenmede(özellikle bulbar tutulumda ve ciddi jeneralize tutulumda) ve timektomi öncesi klinik stabilizasyonunda TPD ve IA kullanılır.Refrakter hastalarda uzun dönemli tedavide de kullanılır.Etki mekanizmasının tekrarlayan TPD'ler ile otoantikorların özellikle asetilkolin reseptörlerine karşı üretilen seviyelerinin azalması olduğu gösterilmiştir.İlk aşamada 10-14 gün içinde 3-6 seans şeklinde tedavi planlanıp,kliniğe göre seans sayısı ve süresi planlanabilir.⁽⁷⁾

Guillain-Barre Sendromu (GBS)

Akut,genellikle simetrik,tipik olarak asendan(aşağıdan başlayıp yukarı doğru) seyreden ve periferik sinirlerin inflamasyonu sonucu paraliz ile seyreden bir

hastalıktır.Farklı klinik varyasyonları da mevcuttur.(AMAN,AMSAN,Miller-Fisher Sendrom,Akut otonomik nöropati)Genellikle akut üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonunu takiben gelişir.Tedavide TPD ve/veya IVIG kullanılmaktadır. TPD'nin GBS tedavisinde faydası kanıtlanmıştır. ASFA tarafından kategori I endikasyon sınıfında önerilmiştir. TPD hastalık başlangıcının ilk 7 gün içinde yapıldığında daha etkili olduğu gözlenmiştir. Uygulama 10-14 gün boyunca gün aşırı 5-7 seans şeklinde planlanmalıdır. Bazı hastalarda ek seanslar gerekebilir.⁽⁷⁾

Hiperviskozite Sendromu,Kast Nefropatisi

Hiperviskozite sendromu,tipik olarak Waldenstrom makroglobulinemisi(Ig M) ve Multipl Myelomda(Ig A ve Ig G3) aşırı miktarda üretilen monoklonal immunoglobulinlerin plazma viskozitesinde artışa sebep olmasıyla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem bulguları, böbrek yetmezliği, görmede bulanıklık,retinopati ve şiddetli kanama problemleri ile karakterize klinik durumdur. Plazma viskozitesinde artış kaynaklı ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden durumların hızla ve etkin bir şekilde ortadan kaldırılması TPD ile sağlanabilir.TPD altta yatan hastalığı tedavi etmez,bu nedenle kemoterapi de hemen veya TPD sonrası en kısa sürede başlanmalıdır. Ig M in intravasküler dağılımı daha yüksek olduğu için hiperviskozite sendromu WM de daha çok görülür ve tek seansla Ig M daha hızlı temizlendiği için hızlıca TPD ye yanıt alınır.Uygulama akut semptomlar giderilinceye kadar günlük genellikle 1-3 seans şeklinde planlanmalıdır. Sonrasında klinik semptomları kontrol altında tutmak amacıyla 1-4 haftada bir seans gerekebilir.

Multipl miyelom (MM) plazma hücrelerinden köken alan klonal bir hastalıktır. MM hastalarının %15-20'sinde akut böbrek yetersizliği görülür. Böbrek yetersizliğinin en önemli nedeni hafif zincirlerin renal distal tübüllerde birikmesidir. ASFA, MM'ye bağlı gelişen *cast nefropatisi* tedavisinde TPD'yi kategori II endikasyon olarak önermektedir. Genel olarak önerilen plazmaferez rejimi 7-10 gün içerisinde 5-7 değişimi içeren yaklaşımdır. Plazmaferez süresi serum serbest hafif zincir seviyesi rehberliğinde belirlenmelidir. Ayrıca plazmaferez tedavisine serbest hafif zincir üretimini baskılayan kemoterapi rejimleri eklenmelidir.⁽⁷⁾

Trombotik Trombositopenik Purpura(TTP)

TTP, mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, nörolojik bulgular ve böbrek fonksiyon bozukluğu şeklinde klasik pentad ile tanımlanan nadir ancak ölümcül seyreden bir hastalıktır. Tüm olguların ancak %40'ında bu pentad görülebilir. %80'i triad şeklinde ortaya çıkar. Ölümcül olması sebebiyle klasik pentad saptanmayıp; başka şekilde açıklanamayan trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi varlığında TTP düşünülmeli ve kesin tanı beklenmeden tedaviye başlanılmalıdır.TTP hematolojik patolojiler arasında terapötik plazmaferezin sık olarak ve başarıyla uygulandığı bir hastalıktır. TTP, erişkinde ADAMTS13 enzim defektine bağlı ortaya çıkar. Bu defekt sıklıkla enzim aktivitesini inhibe eden antikor gelişimine bağlı gelişir, nadiren doğumsal (ADAMTS13 geninde mutasyon) TTP'de görülebilir. TPD ile dolaşan ADAMTS13'e karşı antikorlar ve parçalanamayan çok yüksek molekül ağırlıklı von

Willebrand faktör (vWF) multimerleri dolaşımdan uzaklaştırılır ve eksik olan ADAMTS13 proteaz donör plazması ile yerine konmuş olur.(46)TPD öncesi mortalitesi %90 larda olan TTP nin mortalitesi TPD sonrası %10-20 ye kadar gerilemiştir.ASFA TTP de TPD yi kategori I endikasyon 1A kanıt seviyesi ile önermektedir. Uygulama, trombosit sayısı $>150 \times 10^9/\text{lt}$ olduktan, LDH normale yakın seyredip hemoliz bulguları ortadan kalktıktan sonra dahi 2-3 gün daha günlük olarak devam edilecek şekilde planlanmalıdır.(7)

Trombotik Mikroanjiopati

TMA, ASFA 2019 rehberinde koagülasyon aracılı (THBD ,DGKE,PLG mutasyonu), kompleman aracılı (kompleman faktör gen mutasyonu, faktör H otoantikoru), ilaç ilişkili (tiklopidin, klopidogrel, gemitabin, kinin), Shiga toksin aracılı, *streptococcus pneumonia*” ilişkili grup olmak üzere alt kategorilere ayrılıp incelenmiştir. THBD mutasyon aracılı TMA ASFA tarafından kategori III olarak belirtilmiştir. ASFA tarafından Kompleman faktör gen mutasyonu aracılı TMA kategori III olarak belirlenmişken, faktör H otoantikoru aracılı TMA kategori I olarak vurgulanmıştır. ASFA tarafından ilaç ilişkili TMA sınıfı ise gemitabin ve kinin kategori IV, klopidogrel kategori III, tiklopidin ise kategori I olarak belirtilmiştir.Shiga toksini (verositotoksin) üreten Escherichia coli (STEC) aracılı TMA/HÜS çocuklarda ortaya çıkan, diarenin sık eşlik ettiği, akut başlangıçlı mikroanjiopatik hemolitik anemi, böbrek yetersizliği ve trombositopeni ile tanımlanan bir trombotik mikroanjiopati nedenidir. ASFA tarafından şiddetli nörolojik semptomların eşlik ettiği grup (hem TPD hem de IA için) kategori III olarak, şiddetli nörolojik semptomların olmadığı grup kategori IV olarak, “*Streptococcus pneumonia*” ilişkili grup ise kategori III olarak belirtilmiştir.(7)

Otoimmün Hemolitik Anemi(OİHA)

Otoimmün hemolitik anemide (OİHA) eritrositlere karşı gelişen otoantikorlar nedeni ile hemoliz gelişir. Halsizlik ve sarılık temel bulgulardır. Eritrosit I/i antijenlerine karşı oluşan IgM yapısındaki antikorların neden olduğu soğuk aglütininin hastalığı düşük derecelerde (4- 18°C) aglutinasyona yol açar. Çoğunlukla enfeksiyonlar ve lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde izlenir. Eritrositlerin Rh antijenlerine karşı oluşan IgG yapısındaki sıcak antikorların oluşturduğu hemolizde ise, reaksiyon 37 °C de ortaya çıkar. %30 u idiyomatik olup lenfoproliferatif, otoimmün hastalıklar seyrinde ya da ilaçlara bağlı görülür. OİHA tedavisinde hemolizin durdurulması amacıyla kortikosteroidler ve diğer immünsüpresifler, vinka alkaloidleri, danazol, IVIG, rituksimab ve splenektomi kullanılır.TPD patojen immun kompleksleri,aktive komplemanları ve dolaşan otoantikorları uzaklaştırarak,steroid veya diğer tedavilere yanıtız ciddi hemolizi olan hastalarda fayda sağlar. ASFA tarafından kategori III endikasyon sınıfında olan şiddetli sıcak antikorlu OİHA ve kategori II endikasyon sınıfında olan şiddetli soğuk aglütininin hastalığı için önerilen prosedür TPD’ dir.(7)

Renal Transplantasyon

Terapötik plazmaferez böbrek naklinde genellikle nakil öncesi Anti- HLA (*Human leukocyte antigen*) antikor yüksekliği durumunda ve yüksek riskli FSGS hastalarında, transplantasyon sonrası ise akut hücresel/hümmoral rejeksiyon, tekrarlayan FSGS veya trombotik mikroangiopati durumlarında kullanılmaktadır. Burada amaç antikor aracılı reddin önlenmesi ve HLA desensitizasyonunun sağlanmasıdır. Transplantasyon öncesi HLA antikorlarının, transplantasyon sonrası donör spesifik antijen (DSA) temizlenmesinde plazmaferezin etkili olduğu gözlenmiştir. ASFA tarafından kategori I endikasyon sınıfında olan ABO uyumlu canlı donör desensitizasyonu, antikor aracılı rejeksiyon ve ABO uyumsuz canlı donör desensitizasyonu; kategori II endikasyon sınıfında olan ABO uyumsuz antikor aracılı rejeksiyon; kategori III endikasyon sınıfında olan ABO uyumlu kadavra desensitizasyonu için önerilen prosedür TPD iken DFPP'in ve IA'nun da faydalı olduğu belirtilmiştir. ABO uyumsuz kadavra desensitizasyonu ise kategori IV endikasyon sınıfında yer almaktadır. Uygulama hususunda antikor aracılı rejeksiyon için fikir birliği olmamakla birlikte günlük ya da gün aşırı bazı protokollerde 5 – 6 seans, diğer protokoller renal fonksiyon düzeliş DSA titreleri azalana kadar; desensitizasyon için günlük ya da gün aşırı “*cross-match*” negatifleşene kadar devam edilebileceği söylenmektedir.⁽⁷⁾

Anti-Glomeruler Bazal Membran Hastalığı(Goodpasture Sendromu)

Anti-GBM hastalığı glomeruler kapillerde, pulmoner kapillerde veya her ikisinde anti-GBM antikorlarının birikmesiyle karakterize bir küçük-damar vaskülitidir. Hastalık en sık hızlı ilerleyen glomerulonefrit(RPGN) ile prezente olur ve en sık bulgu hematüridir. Pulmoner hemoraji de genellikle görülür, öksürükten masif hemoptiziye kadar geniş bir klinik tablo ile prezente olabilir. Temel tedavi TPD ve immunsupresiflerin(siklofosamid ve steroidler) kombinasyonundan oluşur. Tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlaması renal fonksiyonların korunması ve tedavi başarısı için çok önemlidir. ASFA tarafından kategori I endikasyon sınıfında olan diffüz alveolar hemorajinin eşlik ettiği hastalık ile diyaliz gerektirmeyen hastalık, kategori III endikasyon sınıfında olan diyaliz bağımlı – diffüz alveolar hemorajinin (DAH) eşlik etmediği hastalık için önerilen prosedür TPD iken DFPP ve IA'nın da etkili olduğu belirtilmiştir. Tanı anında Kre:5.7 mg/dl den büyük olması diyaliz bağımlı olarak kabul edilir. Kre:5.7 den küçük olmasının renal fonksiyonların TPD ile geri dönmesi şansını artırdığı gösterilmiştir. TPD ve immunsupresif tedavi ile anti-GBM antikorları 2 hafta içinde tespit edilemeyecek seviyelere gerilediği gözlemlenmiştir. Bu sebeple uygulama günlük veya gün aşırı en az 10 – 20 gün devam etmelidir. Aktif hastalık varlığında antikorun tespit edilemediği hastalar olmakla birlikte, semptomatik hastalık gerilemiş olmasına rağmen antikor tespit edilen kişiler var olması sebebiyle bu kişilerde tedavi antikordan bağımsız planlanmalıdır. Aktif hastalık sonlanana kadar TPD'ye devam edilmelidir.⁽⁷⁾

ANCA İlişkili Vaskülitler

ANCA ilişkili vaskülitler çoğunlukla küçük damarları etkileyen immün birikimin hiç olmadığı veya çok az olduğu nekrotizan vaskülitlerle karakterize hastalıklardır. ANCA myeloperoksidaz(MPO-ANCA) veya proteinaz 3(PR3-ANCA) a spesifik

olabilir.Klinik olarak MPA,GPA,RLV,EGPA gibi subtiplere ayrılabilir.Subtipler arasında overlap olabilir.Hastalık en sık böbrekleri(RPGN ile prezente olup son dönem böbrek hastalığı riski yüksektir.),ardından akciğerleri ve daha az sıklıkla kulak-burun-boğaz,eklem,deri ve sinirleri tutar.İmmüsupresif tedavilerle son 5 dekatta mortalitede ciddi azalma olmuştur.Tedavi 2 aşamadan oluşur,remisyon induksiyonu ve remisyon idamesidir.İndüksiyonda steroidler,siklofosfamid ve rituksimab,idamede ise düşük doz steroidlere ek olarak immunomodulatör(azatiopurin,mikofenolat mofetil,rituksimab) ilaçlar kullanılmaktadır. ASFA tarafından TPD,diffüz alveoler hemorajinin eşlik ettiği durumda kategori I,RPGN Kre>5.7 mg/dl ise kategori I,Kre<5.7 mg/dl ise kategori III,EGPA da ise kategori III olarak önerilmektedir.Uygulama fulminan seyirli hastalık veya DAH eşlik ettiği hastalıklarda günlük sonrasında 2-3 günde bir 6 – 9 seansa tamamlanacak şekilde planlanmalıdır.⁽⁷⁾

Sistemik Lupus Eritematozus(SLE)

SLE birçok sistem ve organı tutabilen,relaps ve remisyonlarla seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. Hastalık klinikte ateş, eklemelerde şişlik, ciltte eritemli döküntülerden, böbrek, santral sinir sistemi, akciğer gibi organ ve sistemlerin etkilenmesine kadar çeşitlilik gösterir. Hastaların büyük kısmında halsizlik,yorgunluk ateş, kas ağrıları ve kilo kaybı gibi hastalığa özgü olmayan sistemik semptomlar yanında, hastalığa özgü organ ve sistem semptomları bulunabilir. Hastalık, bazen ateş ile başlayarak enfeksiyonu taklit edebilir veya sinsi bir şekilde aylar ve yıllarca ateş, yorgunluk, halsizlik semptomları ile seyredebilir. Klinik seyir hafiften ciddi gidişe kadar değişebilir, tipik olarak değişen sürelerde remisyon ve alevlenmeler görülür.Lupus Nefriti(LN) SLE hastalarında majör bir morbidite ve mortalite nedenidir ve LN li hastaların %10 unda son dönem böbrek hastalığı gelişir.Tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde ANA ve antidsDNA önemli role sahiptir.Tedavide konvansiyonel immüsupresif ajanlar(siklofosfamid,azatiopurin,prednizon,metotreksat,mikofenolat mofetil) ve biyolojik ajanlar(rituksimab,belimumab) kullanılmaktadır.ASFA TPD yi ciddi,refrakter hastalığı(diffüz alveoler hemoraji,trombotik mikroanjyopati,hiperviskozite,kriyoglobulinemi,MSS tutulumu) olan hastalarda kategori II olarak önermektedir.Genellikle 3-6 seans tedavi yanıtı için yeterlidir,buna rağmen refrakter hastalarda seansların uzatılmasının faydası tartışmalıdır.^(7,47)

Ailesel Hiperkolesterolemi

Ailesel hiperkolesterolemi,LDLR(LDL reseptör geni),apolipoprotein B,PCSK9(*proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*) genlerinde meydana gelen mutasyonlarla ortaya çıkan erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa yol açan genetik bir hastalıktır. Homozigot mutasyonu olanlarda 20 yaşından önce kardiyak nedenli ölüm, heterozigotlarda erken ateroskleroz gözlenmektedir. Bir seans LDL aferezinin kolesterol düzeyini % 50-60 düşürdüğü ve aralıklı LDL aferez işlemlerinin koroner riski azalttığı gözlemlenmiştir.ASFA tarafından kategori I endikasyon sınıfında olan homozigot mutasyon için önerilen prosedür LDL aferez, kategori II endikasyon sınıfında olan heterozigot mutasyon için önerilen prosedür LDL aferez iken, homozigot mutasyonlu çocuk hastalar (düşük kan volümüne sahip olup;

ekstrakorporeal volümün düşük olması gerekmesi sebebiyle) için önerilen prosedür TPD'dir. Kişinin LDL hedefine göre haftalık veya 2 haftada bir seans uygulanabilir.⁽⁷⁾

Sepsis

Enfeksiyonunun sebep olduğu toksik mediatörlerin sebep olduğu doku hasarına karşı gelişen sistemik enflamatuvar cevabın, hayatı tehdit eden multipl organ disfonksiyonu(MODY),dissemine intravasküler koagülasyon(DIC) ve bozuk immun sistem yanıtına yol açmasıyla karakterize klinik tablodur. Sitokinlerin, tümör nekroz faktörünün (TNF), interlökinler, lökotrienlerin, prostaglandinlerin, endotoksinlerin, koagülasyon faktörlerinin ve diğer mediatörlerin rol aldığı karmaşık bir durumdur. Klasik yönetimi antibiyoterapi, yeterli dolaşım hacmi oluşturularak doku perfüzyonunun sağlanması (sıvı desteği, vasopressör), yeterli oksijenizasyonun sağlanması ile yapılmalıdır. Plazmaferezin, karmaşık sistemdeki patofizyolojik düzensizliği tersine çevirmek ve hemostazı sağlamak amacıyla inflamatuvar ve antifibrinolitik mediatörleri plazmadan temizlemek, antikoagülan faktörlerini ve ADAMTS13 gibi yararlı mediatörleri yerine koyarak organ fonksiyonlarını iyileştirmesi beklenmektedir. ASFA tarafından kategori III endikasyon sınıfında olan sepsis için önerilen prosedür TPDdir. TPD ye ek olarak, endotoksin için seçici çıkarma kolonları ile hemoperfüzyon (örneğin, polimiksin B ve immobil insan serum albümini) ve sitokinlerin biyouyumlu gözenekli polimer boncuklar ile hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyonu uygulanabilmektedir. Uygulama hususunda fikir birliği olmamakla birlikte günlük şekilde planlanıp, 1 seanstan 14 seansa kadar bildirilen yayınlar mevcuttur.⁽⁷⁾

2.10. Terapötik Aferez Komplikasyonları

Komplikasyon oranları yayınlarda farklı oranlarla bildirilmekle birlikte (%5-36) genel olarak %5'in altındadır.^(48,49) Komplikasyon oranı TDP kullanılan hastalarda human albümin kullanılan hastalara göre daha yüksek (%20 e karşı %1,4) bulunmuştur.⁽⁵⁰⁾ Bu komplikasyonlar arasında; hipotansiyon, dispne, allerjik reaksiyonlar, sitrat ilişkili hipokalsemi, özellikle böbrek yetersizliğinde sitrat ilişkili metabolik alkaloz, özellikle albümin kullanılan plazmaferezlerde koagülasyon anormallikleri, Ig'lerin azalmasına bağlı enfeksiyon gelişimi, viral enfeksiyonların bulaş riski, ilaçların uzaklaştırılması ve kateterle ilgili komplikasyonlar sayılabilir.^(48,51)

Anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE) kullanan hastalarda özellikle albümin ile yapılan plazmaferezlerde flushing, hipotansiyon, abdominal kramp benzeri semptomlar saptanmıştır. Bu semptomların tam olarak sebebi bilinmemesine rağmen olasılıkla ACE inhibitörleri ile kinin artışı sorumlu gibi gözükmektedir. Bu durumdan kaçınmak için plazmaferezden 24-48 saat önce ACE inhibitörleri kesilmelidir.⁽⁵²⁾ 3-5/10.000 civarında mortalite gözlenmektedir.

Ölümler çoğunlukla solunum sistemi ve kardiyak sebeplere bağlıdır.^(53,54)

Terapötik aferez komplikasyonları ayrıntılı bir şekilde Tablo 2.14'te gösterilmiştir.⁽⁵⁵⁾

Tablo 2.14.Terapötik Aferez Komplikeasyonları⁽⁵⁵⁾

| Terapotik aferez komplikeasyonları | |
|---|---|
| <i>Sitrata bağlı komplikeasyonlar:</i> | |
| | √ En sık aferez komplikeasyonudur. |
| | √ TDP kullanıldığında görölme oranı daha fazla (%15) |
| <i>Hipokalsemi</i> | √ Perioral veya parmaklarda karıncalanma ve uyuşma √ EKG’de QT uzaması √ Profilaktik oral veya intravenöz kalsiyum verilmesi görölme oranını azaltır. √ Semptomlar var ise intravenöz kalsiyum tedavisi verilir. |
| <i>Hipomagnezemi</i> | √ Göğüs ağrısı, kardiyak aritmi şeklinde semptom olabilir. √ Sıklıkla karaciğer yetmezliği olanlarda görölür. |
| <i>Metabolik alkaloz</i> | √ Görölme riski sitrat ve taze donmuş plazmanın birlikte kullanıldığı olgularda, hepatik veya renal yetmezlik olan vakalarda daha fazla |
| Heparinle ilişkili komplikeasyonlar | |
| <i>Kanama</i> | √ Görölme oranı %0,2-0,7 |
| <i>Heparinle ilişkili trombositopeni</i> | √ Trombositopeni, venöz trombozlar. Çok nadir görölür. |
| TDP kullanımına bağlı komplikeasyonlar | |
| <i>Anafilaktoid reaksiyonlar</i> | √ Ateş, titreme, ürtiker, whezing, kaşıntı, hipotansiyon, larinks ödemi |
| <i>Viral bulaş</i> | √ Hepatit B, hepatit C, HIV bulaş riski düşük de olsa vardır. √ Kan ürünleri ile geçebilen enfeksiyonların bulaşı olabilir |
| Albümün kullanımına bağlı komplikeasyonlar | |
| <i>Koagülasyonun baskılanması</i> | √ Replasman sıvısı olarak TDP kullanıldığında görölmez. √ Albümün kullanıldığında fibrinojen ve antitrombin 3 dahil bütün koagülasyon faktörlerinde yaklaşık %60 azalma olur. √ Kanama riski var ise işlem sonrası TDP desteği yapılabilir. |
| <i>İmmünglobulin azalması</i> | √ İnfeksiyon riskinde artış olabilir. TPE günlük ardışık olarak yapıldığında oluşabilir. Aktif enfeksiyonu olan hastalarda dikkat edilmelidir. |
| <i>Ateşli reaksiyonlar</i> | √ Ateş, titreme √ Ciddi reaksiyon oranı 1/30,000 infüzyonda görölür. |
| <i>Dięerleri</i> | √ Hipokalemi, hemolitik anemi |

Tablo 2.14.Devamı

| Damar yolu Komplikeasyonları | |
|--|---|
| | √ Bütün komplikeasyonların %1'i. Santral venöz kateter takılanlarda daha sik. |
| | √ Tromboz, hemoraji, infeksiyon, pnömotoraks, mekanik problemler, venöz darlık |
| Diğer komplikeasyonlar | |
| Platelet sayısında azalma | √ %30 kadar azalma olabilir. |
| Kullanılan ilaçların vücuttan uzaklaştırılması | √ Vankomisin ve diğer bazı antibiyotikler (ampisilin, seftriakson, gentamisin), varfarin, kalsiyum kanal blokörleri, antiepileptik ilaçlar (fenitoin, valproat, karbamazepin), antidiabetik ilaçlar (gliburid) |
| ACE inhibitörleri ile etkileşim | √ TPE yapılacak hastalarda 24-48 saat önce kesilmelidir. |
| Anemi | √ Hemoraji, hemoliz veya intravasküler hacim genişlemesine bağlı oluşabilir. |
| Hipotansiyon | √ Yetersiz veya gecikmiş volüm replasmanı, vazovagal ataklar, hiponotik sıvı replasmanı (%3,5 albümin solüsyonunun kullanılması), anafilaksi, bradikinin reaksiyonları, hemoraji, kardiovasküler kollaps, pulmoner emboli veya altta yatan hastalık ile ilişkili nedenlerden kaynaklanabilir. |

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz-Aferez Ünitesinde 01 Ocak 2007-31 Aralık 2019 tarihleri arasında terapötik plazma değişimi ve double filtrasyon plazmaferez işlemi uygulanan 18 yaş üstü ve verilerine ulaşılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz-Aferez Ünitesinde Ocak 2007- Aralık 2019 tarihleri arasında uygulanan plazmaferez endikasyonu konan hastalıkların belirlenmesi ve plazmaferez işleminin öncesinde ve sonrasında klinik ve laboratuvar bulguların karşılaştırılarak plazmaferez işleminin klinik yanıtta olan etkisi araştırıldı.

Hastalara ait verilere hastane bilgi kayıt sistemi ve aferez ünitesi dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek ulaşılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, işlem tarihi, plazmaferez endikasyonu, seans sayısı, immunsupresif veya İvig kullanımı, işlem tipi, replasman mayi, plazma volümü, vasküler giriş yeri, tedavi yanıtı, işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri incelendi.

Araştırmanın veri analizi IBM SPSS Statistics 25 programı ile yapıldı. Değerlendirmede ortalama, yüzde, standart sapma, frekans, t testi analizleri kullanıldı. Gruplar arası anlamlı farklılık değerlendirmesi $p=0,05$ değerine göre yorumlandı. $p<0,05$ olması durumunda biyokimyasal parametrelerdeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. $p>0,05$ olması halinde ise anlamlı bir farkın bulunmadığı belirtildi.

4.BULGULAR

Çalışmamız için KOÜ Nefroloji Hemodiyaliz/Aferez Ünitesinde 2007-2019 yılları arasında işleme alınan 380 hastanın verileri hastane bilgi kayıt sistemi ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak tarandı.380 hastadan 112 hasta 18 yaş altı olmaları veya verilerinin eksik olması nedeniyle çalışmaya alınmadı.Geriye kalan 268 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Tablo 4.1.Çalışma Gruplarının Genel Özelliklerinin Dağılımı

| İşlem Tipi | TPD(n=178) | DFPP(n=78) | Lipid Aferez(n=12) |
|------------------------------|------------|------------|--------------------|
| Yaş,ort±SD/ortanca(min-maks) | 47±16,6 | 49,5±17 | 44±15 |
| Cinsiyet,n(%) | | | |
| Kadın | 92(%51,7) | 38(%48,7) | 5(%41,7) |
| Erkek | 86(%48,3) | 40(%51,3) | 7(%58,3) |
| Seans Sayısı(Toplam) | 1549 | 600 | 55 |

Çalışmamıza alınan 268 hastanın genel özellikleri Tablo 4.1 te belirtilmiştir.178 hastaya TPD işlemi,78 hastaya DFPP işlemi,12 hastaya Lipid Aferez işlemi uygulanmıştır.TPD işlemi yapılan 178 hastanın 92 si kadın(%51,7),86 sı erkek(%48,3),DFPP işlemi uygulanan 78 hastanın 38 i kadın(%48,7),40 ı erkek(%51,3),lipid aferez işlemi uygulanan 12 hastanın 5 i kadın(%41,7),7 si erkek(%58,3) olarak saptanmıştır.TPD işlemi uygulananların yaş ortalaması 47±16,6,DFPP işlemi uygulananların yaş ortalaması 49,5±17,Lipid aferez işlemi uygulananların yaş ortalaması 44±15 saptanmıştır.Toplamda 1549 seans TPD işlemi,600 seans DFPP ,55 seans Lipid Aferezi işlemi uygulanmıştır.

Tablo 4.2.Hasta Sayısı İle Viral Seroloji İlişkisi

| Seroloji | Hasta Sayısı | Yüzde |
|--------------------------|--------------|-------|
| Negatif | 230 | 85,8 |
| Hepatit B pozitif | 3 | 1,1 |
| Hepatit C pozitif | 2 | 0,7 |
| HIV pozitif | 0 | 0 |
| Belirtilmemiş | 33 | 12,3 |
| Toplam | 268 | 100,0 |

268 hastanın viral seroloji durumu Tablo 4.2 te belirtilmiştir.3 hastada Hepatit B pozitif(%1,1),2 hastada Hepatit C pozitif(%0,7) tespit edildi.230 hastada(%85,8) HIV,Hepatit B ve Hepatit C negatif tespit edildi.33 hastanın seroloji bilgilerine ulaşamadı.

Tablo 4.3.Hasta Sayısı ve Komplikasyon İlişkisi

| Komplikasyon | Hasta Sayısı | Yüzde |
|---------------------------------|---------------------|--------------|
| Yok | 91 | 74,6 |
| Hipotansiyon | 23 | 18,9 |
| Allerji | 5 | 4,1 |
| Ateş | 1 | 0,8 |
| Hipokalsemi | 1 | 0,8 |
| Kateter İlişkili Problem | 1 | 0,8 |
| Toplam | 122 | 100 |

Komplikasyon bilgisine ulaşılan 122 hastanın 91inde(%74,6) herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.23 hastada hipotansiyon(%18,9),5 hastada alerji(%4,1),1 hastada ateş(%0,8),1 hastada hipokalsemi(%0,8),1 hastada kateter ilişkili problem(%0,8) saptandı.146 hastanın komplikasyon bilgilerine ulaşamadı.

Tablo 4.4.Hasta Sayısı ve Tanıları

| Tanı | Hasta Sayısı | Yüzde |
|---|---------------------|--------------|
| Guillain-Barré Sendromu | 30 | 11,2 |
| TTP | 26 | 9,7 |
| HÜS | 20 | 7,5 |
| Myastenia Gravis | 19 | 7,1 |
| Granümatöz polianjitis(Wegener) | 19 | 7,1 |
| Diyabetik Ayak | 18 | 6,7 |
| Kresentik Glomerulonefrit | 14 | 5,2 |
| Hiperlipidemi | 12 | 4,5 |
| Transvers Myelit | 10 | 3,7 |
| Kast Nefropati | 9 | 3,4 |
| SLE | 8 | 3,0 |
| NMO(Nöromyelitis Optica) | 8 | 3,0 |
| P Anca Pozitif Glomerulonefrit,Mikroskopik Pan | 7 | 2,6 |
| FSGN | 7 | 2,6 |
| Rekürren FSGS | 7 | 2,6 |
| Polinöropati,CIDP | 6 | 2,2 |

| | | |
|---|-----|-------|
| MS | 5 | 1,9 |
| MPGN | 4 | 1,5 |
| Pemfigus Vulgaris | 4 | 1,5 |
| Akut renal allograft rejeksiyonu | 4 | 1,5 |
| Kronik Transplant Nefropatisi | 4 | 1,5 |
| Anti GBM hastalığı | 3 | 1,1 |
| İlaç Erüpsiyonu | 3 | 1,1 |
| RPGN | 3 | 1,1 |
| ABO uyumsuzluğu | 2 | 0,7 |
| HELLP | 2 | 0,7 |
| HSP | 2 | 0,7 |
| Otoimmün Ensefalit,ADEM | 2 | 0,7 |
| Nekrobiozis Lipoidica | 1 | 0,4 |
| Ani İşitme Kaybı | 1 | 0,4 |
| Pulmonorenal Sendrom | 1 | 0,4 |
| Crohn Hastalığı | 1 | 0,4 |
| Minimal Değişiklik Hastalığı | 1 | 0,4 |
| OİHA | 1 | 0,4 |
| Waldenström Makroglobulinemisi | 1 | 0,4 |
| Membranöz GN | 1 | 0,4 |
| Tirotoksikoz | 1 | 0,4 |
| Poststreptokoksik GN | 1 | 0,4 |
| Toplam | 268 | 100,0 |

Tablo 4.4 te terapötik plazmaferez uygulanan hastaların tanıları ve sayılarının dağılımı gösterilmiştir. Toplam 38 farklı tanıda 268 hastada terapötik plazmaferez işlemi uygulanmıştır. GBS tanısıyla 30 hasta(%11,2), TTP tanısıyla 26 hasta(%9,7), ANCA pozitif vaskülit tanısıyla 26 hasta(%9,7), HÜS tanısıyla 20 hasta(%7,5), MG tanısıyla 19 hasta(%7,1), Diyabetik Ayak tanısıyla 18 hasta(%6,7) en sık terapötik plazmaferez yapılan hastalık gruplarını oluşturmuştur.

Tablo 4.5. Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastalarda Seans Sayısı Değerlendirmesi

| Tanı | Hasta Sayısı | Ortalama±Sd | Min | Max |
|--|--------------|-------------|-----|-----|
| Guillain-Barré Sendromu | 30 | 5,3±1,3 | 3 | 7 |
| TTP | 26 | 13,7±8,4 | 1 | 36 |
| HÜS | 20 | 13,5±5,4 | 4 | 24 |
| Myastenia Gravis | 19 | 5,5±1,34 | 2 | 7 |
| Granüloamatöz polianjitis(Wegener) | 19 | 9,7±3,7 | 3 | 17 |
| Diyabetik Ayak | 18 | 8,6±3,4 | 2 | 14 |
| Kresentik Glomerulonefrit | 14 | 9,07±3,6 | 3 | 16 |
| Hiperlipidemi | 11 | 5±5,2 | 2 | 20 |
| Transvers Myelit | 10 | 6,5±2,5 | 3 | 10 |
| Kast Nefropati | 8 | 6,1±2,6 | 3 | 11 |
| SLE | 8 | 10,3±13,9 | 3 | 44 |
| NMO(Nöromyelitis Optica) | 8 | 6,62±1,99 | 5 | 10 |
| P Anca + Glomerulonefrit,Mikroskopik Pan | 7 | 9±1,15 | 7 | 10 |
| FSGN | 7 | 7,2±1,6 | 5 | 9 |
| Rekürren FSGS | 7 | 8±2 | 5 | 10 |
| Polinöropati,CIDP | 6 | 4,5±1,9 | 1 | 7 |
| MS | 5 | 7,2±4,10 | 3 | 14 |
| MPGN | 4 | 7±2,16 | 5 | 10 |
| Pemfigus Vulgaris | 4 | 7,5±4,35 | 5 | 14 |
| Akut renal allograft rejeksiyonu | 4 | 7,25±2,5 | 4 | 10 |
| Kronik Transplant Nefropatisi | 4 | 4,2±1,7 | 2 | 6 |
| İlaç Erüpsiyonu | 3 | 5±2 | 3 | 7 |
| Anti GBM hastalığı | 3 | 10,3±6,3 | 3 | 14 |
| RPGN | 3 | 7,6±4,6 | 5 | 13 |
| HELLP | 2 | 6,5±3,5 | 4 | 9 |
| ABO uyumsuzluğu | 2 | 21,5±0,7 | 21 | 22 |
| HSP | 2 | 6,5±2,1 | 5 | 8 |
| Otoimmün Ensefalit,ADEM | 2 | 6±0 | 6 | 6 |
| Nekrobiozis Lipoidica | 1 | 14 | 14 | 14 |
| Ani İşitme Kaybı | 1 | 12 | 12 | 12 |
| Pulmonorenal Sendrom | 1 | 5 | 5 | 5 |
| Crohn Hastalığı | 1 | 3 | 3 | 3 |
| Minimal Değişiklik Hastalığı | 1 | 7 | 7 | 7 |
| OİHA | 1 | 2 | 2 | 2 |
| Waldenström Makroglobulinemisi | 1 | 5 | 5 | 5 |
| Membranöz GN | 1 | 9 | 9 | 9 |
| Tirotoksikoz | 1 | 2 | 2 | 2 |

| | | | | |
|----------------------|-----|----------|---|----|
| Poststreptokoksik GN | 1 | 9 | 9 | 9 |
| Toplam | 266 | 8,3±5,50 | 1 | 44 |

Tablo 4.5 te belirtilen hastalıklar için hastalara uygulanan terapötik plazmaferez seans sayılarının aritmetik ortalaması, standart sapması, min. ve max. değerleri belirtildi.

Tablo 4.6. Terapötik Plazma Değişimi Yapılan Hastalarda Tanılara Göre Replasman Sıvılarının Dağılımı

| Tanı | Replasman Mayi | | Hasta Sayısı |
|--|----------------|-----------|--------------|
| | Albumin | TDP | |
| Kast Nefropati | 2(%40) | 3(%60) | 5(%100) |
| P Anca + Glomerulonefrit, Mikroskopik Pan | 3(%60) | 2(%40) | 5(%100) |
| Granümatöz polianjitis(Wegener) | 15(%88,2) | 2(%11,8) | 17(%100) |
| Kronik Transplant Nefropatisi | 1(%50) | 1(%50) | 2(%100) |
| HUS | 5(%27,8) | 13(%72,2) | 18(%100) |
| TTP | 0 | 25(%100) | 25(%100) |
| Anti GBM Hastalığı | 1(%33,3) | 2(%66,7) | 3(%100) |
| Diyabetik Ayak | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| İlaç Erüpsiyonu | 1(%50) | 1(%50) | 2(%100) |
| Rekürren FSGS | 2(%66,7) | 1(%33,3) | 3(%100) |
| Kresentik Glomerulonefrit | 10(%90,9) | 1(%9,1) | 11(%100) |
| MS | 3(%100) | 0 | 3(%100) |
| Guillain-Barré Sendromu | 12(%80) | 3(%20) | 15(%100) |
| Myastenia Gravis | 11(%91,7) | 1(%8,3) | 12(%100) |
| MPGN | 3(%100) | 0 | 3(%100) |
| HSP | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| HELLP | 0 | 1(%100) | 1(%100) |
| Pemfigus Vulgaris | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| FSGN | 3(%60) | 2(%40) | 5(%100) |
| Transvers Myelit | 7(%100) | 0 | 7(%100) |
| SLE | 2(%50) | 2(%50) | 4(%100) |
| Polinöropati, CIDP | 5(%100) | 0 | 5(%100) |
| Otoimmün Ensefalit, ADEM | 1(%50) | 1(%50) | 2(%100) |
| Nekrobiozis Lipoidica | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| NMO(Nöromyelitis Optica) | 4(%66,7) | 2(%33,3) | 6(%100) |
| Akut renal allograft rejeksiyonu | 4(%100) | 0 | 4(%100) |
| Crohn Hastalığı | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Minimal Değişiklik Hastalığı | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| OİHA | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Waldenström Makroglobulinemisi | 1(%100) | 0 | 1(%100) |

| | | | |
|---------------------|------------|-----------|-----------|
| Tirotoksikoz | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Toplam | 104(%62,3) | 63(%37,7) | 167(%100) |

Tablo 4.6 da terapötik plazma değişimi yapılan hastalarda tanılara göre replasman sıvılarının dağılımı gösterilmektedir.167 hastanın 104 ünde replasman sıvısı olarak Albumin(%62,3),63 ünde replasman sıvısı olarak TDP(%37,7) kullanılmıştır.TPD işlemi yapılan 11 hastanın replasman sıvısı bilgisine ulaşılamadı.

Tablo 4.7.Plazmaferez Epizodu-Mortalite İlişkisi

| Epizotta Exitus | Hasta Sayısı | Yüzde |
|------------------------|---------------------|--------------|
| Gelişti | 22 | 8,2 |
| Gelişmedi | 245 | 91,8 |
| Toplam | 267 | 100 |

| Tanı | Ex | Yaşiyor | Toplam |
|---|-----------|----------------|---------------|
| Kast Nefropati | 4(%44,4) | 5(%55,6) | 9(%100) |
| P Anca + Glomerulonefrit,Mikroskopik Pan | 3(%33,3) | 6(%66,7) | 9(%100) |
| Granümatöz polianjitis(Wegener) | 0 | 17(%100) | 17(%100) |
| Kronik Transplant Nefropatisi | 1(%25) | 3(%75) | 4(%100) |
| HUS | 1(%5) | 19(%95) | 20(%100) |
| Pulmonorenal Sendrom | 0 | 1(%100) | 1(%100) |
| TTP | 4(%15,4) | 22(%84,6) | 26(%100) |
| Anti GBM hastalığı | 0 | 3(%100) | 3(%100) |
| Diyabetik Ayak | 1(%5,6) | 17(%94,4) | 18(%100) |
| İlaç Erüpsiyonu | 1(%33,3) | 2(%66,7) | 3(%100) |
| Rekürren FSGS | 0 | 7(%100) | 7(%100) |
| ABO uyumsuzluğu | 0 | 2(%100) | 2(%100) |
| Kresentik Glomerulonefrit | 0 | 14(%100) | 14(%100) |
| MS | 0 | 5(%100) | 5(%100) |
| Guillain-Barré Sendromu | 3(%10,3) | 26(%89,7) | 29(%100) |
| Ani İşitme Kaybı | 0 | 1(%100) | 1(%100) |
| Myastenia Gravis | 0 | 19(%100) | 19(%100) |
| MPGN | 0 | 4(%100) | 4(%100) |
| HSP | 0 | 2(%100) | 2(%100) |
| HELLP | 0 | 2(%100) | 2(%100) |

| | | | |
|---|-----------|-------------|------------|
| Pemfigus Vulgaris | 0 | 4(% 100) | 4(% 100) |
| FSGN | 0 | 7(% 100) | 7(% 100) |
| Transvers Myelit | 0 | 10(% 100) | 10(% 100) |
| RPGN | 0 | 3(% 100) | 3(% 100) |
| SLE | 2(% 25) | 6(% 75) | 8(% 100) |
| Polinöropati,CIDP | 1(% 16,7) | 5(% 83,3) | 6(% 100) |
| Hiperlipidemi | 0 | 12(% 100) | 12(% 100) |
| Otoimmün Ensefalit,ADEM | 1(% 50) | 1(% 50) | 2(% 100) |
| Nekrobiozis Lipoidica | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| NMO(Nöromyelitis Optica) | 0 | 8(% 100) | 8(% 100) |
| Akut renal allograft rejeksiyonu | 0 | 4(% 100) | 4(% 100) |
| Crohn Hastalığı | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| Minimal Değişiklik Hastalığı | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| OİHA | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| Waldenström Makroglobulinemisi | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| Membranöz GN | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| Tirotoksikoz | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| Poststreptokoksik GN | 0 | 1(% 100) | 1(% 100) |
| Toplam | 22(% 8,2) | 245(% 91,8) | 267(% 100) |

Tablo 4.7 de hastanede plazmaferez tedavisi için yattıkları sürede ex olan ve olmayan hasta sayısı gösterilmektedir.22 hastada(%8,2) yattıkları süre içerisinde çeşitli morbiditelere,komplikasyonlara veya tedaviye yanıtızsızlık sonucu exitus gelişti,245 hastada(%91,8) exitus gelişmedi.Plazmaferez işlemi sırasında ex olan hasta saptanmadı.

Tablo 4.8.Tanılara Göre Hasta Sayıları ve Klinik Yanıt Oranları

| Tanı | Yanıtsız | Parsiyel Yanıt | Yanlı | Toplam |
|---|-----------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Kast Nefropati | 5(% 55,6) | 3(% 33,3) | 1(% 11,1) | 9(% 100) |
| P Anca + Glomerulonefrit,Mikroskopik Pan | 2(% 28,6) | 4(% 57,1) | 1(% 14,3) | 7(% 100) |
| Granüloamatöz polianjitis(Wegener) | 3(% 15,8) | 15(% 78,9) | 1(% 5,3) | 19(% 100) |
| Kronik Transplant Nefropatisi | 1(% 25) | 3(% 75) | 0 | 4(% 100) |
| HUS | 2(% 10) | 10(% 50) | 8(% 40) | 20(% 100) |
| Pulmonorenal Sendrom | 1(% 100) | 0 | 0 | 1(% 100) |
| TTP | 4(% 15,4) | 5(% 19,2) | 17(% 65,4) | 26(% 100) |
| Anti GBM hastalığı | 1(% 33,3) | 2(% 66,7) | 0 | 3(% 100) |

| | | | | |
|---|-----------|------------|-----------|-----------|
| Diyabetik Ayak | 17(%94,4) | 1(%5,6) | 0 | 18(%100) |
| İlaç Erüpsiyonu | 1(%50) | 1(%50) | 0 | 2(%100) |
| Rekürren FSGS | 3(%42,9) | 4(%57,1) | 0 | 7(%100) |
| ABO uyumsuzluğu | 0 | 0 | 2(%100) | 2(%100) |
| Kresentik Glomerulonefrit | 7(%50) | 5(%35,7) | 2(%14,3) | 14(%100) |
| MS | 1(%20) | 4(%80) | 0 | 5(%100) |
| Guillain-Barré Sendromu | 9(%31) | 12(%41,4) | 8(%27,6) | 29(%100) |
| Ani İtme Kaybı | 0 | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Myastenia Gravis | 1(%5,3) | 15(%78,9) | 3(%15,8) | 19(%100) |
| MPGN | 0 | 3(%75) | 1(%25) | 4(%100) |
| HSP | 0 | 2(%100) | 0 | 2(%100) |
| HELLP | 0 | 0 | 2(%100) | 2(%100) |
| Pemfigus Vulgaris | 3(%100) | 0 | 0 | 3(%100) |
| FSGN | 1(%14,3) | 3(%42,9) | 3(%42,9) | 7(%100) |
| Transvers Myelit | 3(%30) | 7(%70) | 0 | 10(%100) |
| RPGN | 1(%33,3) | 1(%33,3) | 1(%33,3) | 3(%100) |
| SLE | 2(%25) | 6(%75) | 0 | 8(%100) |
| Polinöropati,CIDP | 4(%66,7) | 2(%33,3) | 0 | 6(%100) |
| Hiperlipidemi | 0 | 0 | 12(%100) | 12(%100) |
| Otoimmün Ensefalit,ADEM | 1(%50) | 1(%50) | 0 | 2(%100) |
| Nekrobiozis Lipoidica | 0 | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| NMO(Nöromyelitis Optica) | 0 | 8(%100) | 0 | 8(%100) |
| Akut renal allograft rejeksiyonu | 1(%33,3) | 1(%33,3) | 1(%33,3) | 3(%100) |
| Crohn Hastalığı | 0 | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Minimal Değişiklik Hastalığı | 0 | 0 | 1(%100) | 1(%100) |
| OİHA | 0 | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Waldenström Makroglobulinemisi | 0 | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Membranöz GN | 0 | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Tirotoksikoz | 0 | 1(%100) | 0 | 1(%100) |
| Poststreptokoksik GN | 0 | 0 | 1(%100) | 1(%100) |
| Toplam | 74(%28) | 125(%47,3) | 65(%24,6) | 264(%100) |

Çalışmamıza alınan hastaların terapötik plazmafereze klinik yanıtları,hastaların laboratuvar değerleri ve epikriz bilgileri değerlendirilerek; laboratuvar bulgularında tam düzelme ve klinik durumda tam düzelme yanıtı olarak,laboratuvar bulgularında düzelmeme ve klinik durumda düzelme olmaması yanıtsız,bu iki durum arasında kalan vakalar parsiyel yanıtı olarak değerlendirilmiştir.74 hasta(%28) yanıtsız,125 hasta(%47,3) parsiyel yanıtı,65 hasta(%24,6) ise tam yanıtı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.9.Terapötik Plazma Değişimi Yapılan Hastalarda Değişen Plazma Hacimleri

| Tanı | Hasta Sayısı | Ortalama±SD | Min | Max |
|--|--------------|-----------------|-------------|-------------|
| Kast Nefropati | 5 | 3000±353 | 2500 | 3500 |
| P Anca + Glomerulonefrit,Mikroskobik Pan | 5 | 3740±1040 | 2700 | 5300 |
| Granümatöz polianjitis(Wegener) | 17 | 3435±584 | 2000 | 4000 |
| Kronik Transplant Nefropatisi | 2 | 2750±1060 | 2000 | 3500 |
| HUS | 17 | 3405±789 | 2100 | 5000 |
| TTP | 25 | 3344±860 | 1500 | 5000 |
| Anti GBM hastalığı | 2 | 3500±707 | 3000 | 4000 |
| Diyabetik Ayak | 1 | 4000 | 4000 | 4000 |
| İlaç Erüpsiyonu | 3 | 2833±763 | 2000 | 3500 |
| Rekürren FSGS | 3 | 3000±500 | 2500 | 3500 |
| Kresentik Glomerulonefrit | 10 | 3169±450 | 2500 | 4000 |
| MS | 1 | 2500 | 2500 | 2500 |
| Guillain-Barré Sendromu | 14 | 3464±525 | 2700 | 4200 |
| Myastenia Gravis | 10 | 2990±773 | 1500 | 4200 |
| MPGN | 3 | 2733±251 | 2500 | 3000 |
| HELLP | 1 | 3000 | 3000 | 3000 |
| Pemfigus Vulgaris | 1 | 3000 | 3000 | 3000 |
| FSGN | 5 | 2960±384 | 2500 | 3500 |
| Transvers Myelit | 3 | 2860±230 | 2600 | 3000 |
| SLE | 4 | 2875±250 | 2500 | 3000 |
| Polinöropati,CIDP | 4 | 2850±310 | 2500 | 3200 |
| Otoimmün Ensefalit,ADEM | 2 | 3750±1060 | 3000 | 4500 |
| Nekrobiosis Lipoidica | 1 | 3000 | 3000 | 3000 |
| NMO(Nöromyelitis Optica) | 6 | 2666±307 | 2200 | 3000 |
| Akut renal allograft rejeksiyonu | 4 | 4325±953 | 3500 | 5200 |
| Crohn Hastalığı | 1 | 2800 | 2800 | 2800 |
| Minimal Değişiklik Hastalığı | 1 | 2900 | 2900 | 2900 |
| OİHA | 1 | 3800 | 3800 | 3800 |
| Tirotoksikoz | 1 | 3500 | 3500 | 3500 |
| Toplam | 153 | 3000±353 | 1500 | 5300 |

Tablo 4.9 da terapötik plazma değişimi yapılan hastalarda her bir tanı için değişen plazma hacimlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maximum değerleri belirtildi. Verisine ulaşılan 153 hastada ortalama değişen volüm 3000±353 ml, min 1500 ml, max 5300 ml saptandı.

Tablo 4.10.TPD İşlemi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Değerlendirilmesi

| | n | Öncesi(Ortalama±SD) | Sonrası(Ortalama±SD) | p |
|-------------------------------|----------|----------------------------|-----------------------------|------------------|
| WBC(10³/μL) | 165 | 11,1±5,6 | 10,5±6,07 | 0,228 |
| Neu(10³/μL) | 167 | 8,76±5,27 | 8,1±5,34 | 0,143 |
| Hgb(g/dl) | 168 | 10,3±2,66 | 10,3±2 | 0,836 |
| Hct | 168 | 30,5±8,11 | 30,7±6,1 | 0,720 |
| Plt(10³/μL) | 168 | 199,2±129,6 | 200,2±89,3 | 0,920 |
| Kre(mg/dl) | 174 | 2,56±2,45 | 1,72±1,63 | <0,001 |
| LDH(U/L) | 125 | 560±586 | 307±375 | <0,001 |
| ALT(U/L) | 163 | 30,2±29,4 | 27,5±46,3 | 0,510 |
| AST(U/L) | 160 | 30±35,7 | 24±22,6 | 0,016 |
| ALP(U/L) | 108 | 82,2±67,3 | 66,6±58,9 | 0,024 |
| T.Bil(mg/dl) | 111 | 1,68±3,92 | 0,78±0,83 | 0,012 |
| İ.Bil(mg/dl) | 110 | 0,93±1,3 | 0,49±0,42 | 0,001 |
| Na(mEq/L) | 166 | 137,5±5,5 | 138,6±4,2 | 0,009 |
| K(mEq/L) | 173 | 4,04±0,68 | 4,03±0,56 | 0,827 |
| Ca(mg/dl) | 173 | 8,82±0,66 | 8,84±0,61 | 0,664 |
| Cl(mEq/L) | 157 | 102,78±5,96 | 103,35±5,41 | 0,249 |
| CRP(mg/L) | 162 | 47,54±60,56 | 18,33±35,67 | <0,001 |

WBC:Beyaz kan hücresi,Neu:Nötrofil,Hgb:Hemoglobin,Hct:Hematokrit,Plt:Trombosit,Kre:Kreatinin,LDH:Laktat Dehidrogenaz,ALT:Alanin Transaminaz,AST:Aspartat Transaminaz,ALP:Alkalen Fosfataz,T.Bil:Total Billirubin İ.Bil:İndirekt Billirubin Na:Sodyum,Cl:Klor Ca:Kalsiyum K:Potasyum CRP:C reaktif Protein

Tablo 4.10 da TPD işlemi öncesi ve sonrasında laboratuvar değerlerinin değişimi gösterildi.Tablo incelendiğinde Kreatinin,LDH,AST,ALP,T.Bil,İ.Bil,CRP değerleri için $p<0,05$ saptanmış olup TPD işlemi sonrası bu değerlerde anlamlı düşme saptanmıştır.Na için de $p<0,05$ saptanmış olup TPD sonrası bu değerde anlamlı yükselme saptanmıştır.Diğer laboratuvar değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Tablo 4.11.DFPP İşlemi Öncesi ve Sonrası Laboratuar Değerlerinin Değerlendirilmesi

| | n | Öncesi(Ortalama±SD) | Sonrası(Ortalama±SD) | p |
|--------------|----------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| WBC | 75 | 9,9±6,3 | 10,9±6,1 | 0,298 |
| Neu | 75 | 7,6±5,8 | 8,3±5,3 | 0,424 |
| Hgb | 76 | 10,7±2,2 | 10,9±2 | 0,341 |
| Hct | 76 | 31,9±7,1 | 32,2±6,3 | 0,675 |
| Plt | 75 | 267,2±125,1 | 260,8±120,5 | 0,642 |
| Kre | 77 | 2,26±2,3 | 1,91±1,91 | 0,094 |
| LDH | 44 | 373,7±363,4 | 323,5±359,2 | 0,459 |
| ALT | 66 | 30,1±32,3 | 31,2±33,5 | 0,828 |
| AST | 66 | 23,7±21 | 27,2±32,7 | 0,422 |
| ALP | 41 | 91,5±64 | 77,1±102,3 | 0,389 |
| T.Bil | 35 | 0,72±0,51 | 0,54±0,35 | 0,016 |
| İ.Bil | 35 | 0,42±0,32 | 0,26±0,15 | 0,002 |
| Na | 75 | 136,6±4,9 | 137±4,3 | 0,580 |
| K | 77 | 4,1±0,71 | 4,3±0,61 | 0,182 |
| Ca | 76 | 8,9±0,64 | 8,7±0,53 | 0,004 |
| Cl | 65 | 105,5±5,6 | 106,1±4,5 | 0,413 |
| CRP | 69 | 42,4±47,5 | 22,7±32,2 | 0,003 |

WBC:Beyaz kan hücresi,Neu:Nötrofil,Hgb:Hemoglobin,Hct:Hematokrit,Plt:Trombosit,Kre:Kreatinin,LDH:Laktat Dehidrogenaz,ALT:Alanin Transaminaz,AST:Aspartat Transaminaz,ALP:Alkalen Fosfataz,T.Bil:Total Billirubin İ.Bil:İndirekt Billirubin Na:Sodyum,Cl:Klor Ca:Kalsiyum K:Potasyum CRP:C reaktif Protein

Tablo 4.11 de DFPP işlemi öncesi ve sonrasında laboratuar değerlerinin değişimi gösterildi.Tablo incelendiğinde T.bil,İ.Bil,Ca,C reaktif proteini değerleri için $p<0,05$ saptanmış olup DFPP işlemi sonrası bu değerlerde anlamlı düşme saptanmıştır.Diğer laboratuar değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Tablo 4.12.Eş Zamanlı İlaç Kullanımı

| Eş zamanlı ilaç kullanımı | TPD(n) | DFPP(n) |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| Immunsupresif | 107(% 61.1) | 30(% 38.5) |
| IVIG | 35(% 20) | 16(% 20,5) |
| Yok | 33(% 18.9) | 32(% 41) |
| Toplam | 175(% 100) | 78(% 100) |

| Tanı | Yok | İmmunsupresif | IVIG | Toplam |
|-------------------------|-----------|---------------|-----------|----------|
| ANCA pozitif Vaskülit | 1(%4) | 19(%76) | 5(%20) | 25(%100) |
| Guillain-Barré Sendromu | 10(%33,3) | 0 | 20(%66,7) | 30(%100) |
| Myastenia Gravis | 3(%15,8) | 5(%26,3) | 11(%57,9) | 19(%100) |
| TTP | 2(%7,7) | 24(%92,3) | 0 | 26(%100) |

Tablo 4.12 de terapötik plazmaferez işlemiyle birlikte eş zamanlı ilaç kullanılan hasta sayıları gösterilmiştir.TPD işlemi uygulanan 107 hastada(%61.1) eş zamanlı immunsupresif,35 hastada(%20) IVIG kullanılmıştır.33 hastada(%18.9) eş zamanlı ilaç kullanımı olmamıştır.DFPP işlemi uygulanan 30 hastada(%38.5) eş zamanlı immunsupresif,16 hastada(%20,5) IVIG kullanılmıştır.32 hastada(%41) eş zamanlı ilaç kullanımı olmamıştır.

Tablo 4.13.TTP nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişkenler | Öncesi(Ortalama±SD) | Sonrası(Ortalama±SD) | p |
|-------------|---------------------|----------------------|------------------|
| Hgb | 8,7±2,1 | 10,6±2,1 | 0,002 |
| Hct | 25,4±6 | 31,4±6,6 | 0,001 |
| Plt | 42±32 | 189±95 | <0,001 |
| LDH | 1043±696 | 483±626 | <0,001 |
| T.bil | 2,4±1,38 | 0,81±0,88 | <0,001 |
| İ.Bil | 1,68±1,08 | 0,59±0,68 | 0,001 |
| Kre | 1,33±0,81 | 0,92±0,90 | 0,019 |

Tablo 4.13 te TTP nedeniyle terapötik plazmaferez işlemi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin değişimi gösterildi.Tablo incelendiğinde Hgb,Hct,trombosit değerleri için $p<0,05$ saptanmış olup,plazmaferez sonrası bu değerlerde anlamlı yükselme saptanmıştır.LDH,T.bil,İ.bil,Kreatinin değerleri için $p<0,05$ saptanmış olup,plazmaferez sonrası bu değerlerde anlamlı düşüş saptanmıştır.

Tablo 4.14.HÜS nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişkenler | Öncesi(Ortalama±SD) | Sonrası(Ortalama±SD) | p |
|--------------|---------------------|----------------------|------------------|
| Hgb | 9,1±1,7 | 9,05±1,39 | 0,857 |
| Hct | 26,6±4,85 | 26,6±4,56 | 0,958 |
| Plt | 75±58 | 209±151 | 0,001 |
| LDH | 1162±717 | 306±228 | <0,001 |
| T.bil | 1,48±0,85 | 0,58±0,23 | <0,001 |
| İ.Bil | 0,98±0,75 | 0,35±0,17 | 0,001 |
| Kre | 5,75±2,52 | 2,58±1,86 | <0,001 |

Tablo 4.14 te HÜS nedeniyle terapötik plazmaferez işlemi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin değişimi gösterildi.Tablo incelendiğinde Plt değeri için $p<0,05$ saptanmış olup,işlem sonrası Plt değerinde anlamlı yükselme olmuştur.LDH,T.bil,İ.bil,Kreatinin değerleri için $p<0,05$ saptanmış olup,bu değerlerde işlem sonrası anlamlı düşüş olmuştur.Hgb,Hct değerleri için anlamlı değişim izlenmemiştir.

Tablo 4.15.ANCA pozitif Vaskülit nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişkenler | Öncesi(Ortalama±SD) | Sonrası(Ortalama±SD) | p |
|--------------|---------------------|----------------------|------------------|
| Hgb | 8,6±1,1 | 9±0,92 | 0,166 |
| Hct | 25,7±3,7 | 27±2,9 | 0,142 |
| Plt | 301±137 | 193±90 | 0,001 |
| LDH | 305±172 | 192±130 | <0,001 |
| T.bil | 0,61±0,42 | 0,64±0,4 | 0,847 |
| İ.Bil | 0,35±0,26 | 0,41±0,28 | 0,454 |
| Kre | 5±2,7 | 3,1±2 | 0,001 |

Tablo 4.15 te ANCA pozitif vaskülit nedeniyle terapötik plazmaferez işlemi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin değişimi gösterildi.Tablo incelendiğinde LDH,Plt,Kreatinin değerlerinde $p<0,05$ saptanmış olup,işlem sonrası bu değerlerde anlamlı düşüş gözlenmiştir.Hgb,Hct,T.bil,İ.bil değerleri için anlamlı değişim izlenmemiştir.

Tablo 4.16.MG nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişkenler | Öncesi(Ortalama±SD) | Sonrası(Ortalama±SD) | p |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| Hgb | 13,1±2,1 | 12,5±2,1 | 0,221 |
| Hct | 40±6,4 | 37,5±6,1 | 0,137 |
| Plt | 246±49 | 243±79 | 0,890 |
| LDH | 308±146 | 246±172 | 0,255 |
| T.bil | 0,55±0,27 | 0,79±0,94 | 0,602 |
| İ.Bil | 0,37±0,18 | 0,57±0,70 | 0,573 |
| Kre | 0,82±0,34 | 0,78±0,30 | 0,445 |

Tablo 4.16 te MG nedeniyle terapötik plazmaferez işlemi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin değişimi gösterildi.Tablodaki Hgb,Hct,Plt,Ldh,T.bil,İ.bil,Kreatinin değerleri için $p<0,05$ saptanmadı,işlem öncesi ve sonrası için anlamlı değişim gözlenmedi.

Tablo 4.17.GBS nedeniyle Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişkenler | Öncesi(Ortalama±SD) | Sonrası(Ortalama±SD) | p |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| Hgb | 11,7±2,5 | 11,1±1,8 | 0,221 |
| Hct | 35,7±7,5 | 33,6±5,6 | 0,149 |
| Plt | 293±100 | 274±63 | 0,277 |
| LDH | 289±121 | 330±90 | 0,305 |
| T.bil | 1±0,9 | 0,7±0,37 | 0,330 |
| İ.Bil | 0,6±0,42 | 0,45±0,24 | 0,334 |
| Kre | 0,93±1 | 0,81±0,72 | 0,202 |

Tablo 4.17 te GBS nedeniyle terapötik plazmaferez işlemi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin değişimi gösterildi.Tablodaki Hgb,Hct,Plt,Ldh,T.bil,İ.bil,Kreatinin değerleri için $p<0,05$ saptanmadı,işlem öncesi ve sonrası için anlamlı değişim gözlenmedi.

Tablo 4.18. Terapötik Plazmaferez İşlemlerinin Mevsimsel Dağılımı

| Mevsim | Hasta Sayısı(n) | Yüzde |
|-----------------|------------------------|--------------|
| Kış | 84 | 31,3 |
| İlkbahar | 57 | 21,3 |
| Yaz | 61 | 22,8 |
| Sonbahar | 66 | 24,6 |
| Toplam | 268 | 100 |

Tablo 4.18 te mevsimlere göre işlem yapılan hasta sayısının dağılımı belirtilmiştir.



5.TARTIŞMA

Çalışma koşullarını karşılayan toplam 268 hasta tespit edildi.Bu hastaların 135 i kadın,133 ü erkek hastaydı.268 hastaya toplam 2204 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştı.Bu işlemlerin 1549 u TPD,600 ü DFPP,55 i Help yöntemiyle lipid aferezi olmuştur.Stegmayr ve ark.⁽⁵⁶⁾ 15651 hastanın aferez verilerini inceledikleri çalışmada tüm hastaların %42 sinin kadın olduğunu bildirmişlerdir.Bizim çalışmamızda kadın hasta oranı %50,3 olarak saptanmıştır,cinsiyetler arası anlamlı fark gözlenmemiştir.Yine aynı çalışmada yapılan 104000 işlem arasında en fazla uygulanan işlemin %28 oranla TPD olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da terapötik plazma değişimi oranı %70,2 olarak saptanmıştır.TPD işlemi literatürle uyumlu olarak en sık uygulanan işlem tipi olmuştur.(56)

Jensen ve ark.⁽⁵⁷⁾ yaptıkları dünya çapında yaptıkları epidemiyolojik çalışmada hepatit B prevalansını ülkemiz için %2-7 arasında,hepatit C prevalansını %1-2,5 arasında bildirmişlerdir.Sağlık Bakanlığımız tarafından yapılan çalışmada ise hepatit B prevalansı %4-5,hepatit C prevalansı %0,5-1 arasında bildirilmiştir.⁽⁵⁸⁾ Hastalarımızın viral serolojisi incelendiğinde 3 hastada hepatit B(%1,1),2 hastada hepatit C(%0,7) pozitif saptanmıştır.Hiv pozitif hasta saptanmamıştır.Hepatit B prevalansımızın literatürden düşük saptanması örneklem sayımızın düşük olmasıyla ilişkili olabilir,hepatit C prevalansımız ise ulusal prevalansla uyumlu saptanmıştır.

Mokrzycki ve ark. ⁽⁵⁰⁾ terapötik aferez işlemlerinde genel olarak komplikasyon oranını %5-12 arasında bildirmişlerdir.Komplikasyonlar arasında hipokalsemi %1,5-9 oranında en sık ,hipotansiyon %0,4-4,2 ile ikinci sırada,ürtiker ve anafloktoid reaksiyonlar ise daha az sıklıkta olduğu bildirilmiştir.122 hastamızın 91(% 74,6)inde herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir.En sık izlenen komplikasyon 23 hastada(% 18,9) gözlenen hipotansiyon olmuştur.4 hastada alerji(%4,1) izlenmiştir.Hipokalsemi 1 hastada(%0,8) gözlenmiştir.Ünitemizde premedikasyon olarak antihistaminik ve iv kalsiyum replasmanı rutin olarak uygulanmamıştır,semptom gelişmesi halinde uygulanmıştır.Ünitemizde antikoagülasyon gereken tüm işlemlerde heparin tercih edilmiştir. Hipokalsemi oranının düşük olması ünitemizde antikoagülan olarak sitrat kullanılmamasıyla ilişkili gözükmektedir.Aferez işlemi sırasında exitus gelişen hastamız olmamıştır.

Amerikan Aferez Derneği(ASFA) terapötik aferez endikasyonlarını standardize etmek ve klinisyenlere endikasyonların kanıt düzeyi konusunda yol göstermek amacıyla belli periyotlarla ‘Klinik Pratikte Terapötik Aferez Kullanımı Rehberi’ni yayınlamakta ve güncellemektedir.Daha önce 2016 yılında güncellenen kılavuz son olarak 2019 yılında güncellenmiştir.(7) Ülkemizde ise 2010 yılında terapötik aferez merkezleri hakkında yönetmelik yayınlanmış olup 2013 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde başta 2010 yılında güncellenmiş olan ASFA kılavuzu olmak üzere birçok ülkenin kılavuz ve mevzuatları, bilimsel çalışmalar ışığında “Ulusal Terapötik Aferez Rehberi” oluşturulmuştur .(45)

Clark ve ark.⁽³⁰⁾ Kanada Aferez Grubu için yaptıkları çalışmada terapötik aferez işlemlerinin uygulandığı en sık endikasyonları sırasıyla TTP(%38,8),MG(%14,4) ve GBS(%6,2) olarak bildirmiştir. Korach ve ark.⁽⁵⁹⁾ ise Fransada yaptıkları çalışmada terapötik plazma işlemlerinin uygulandığı en sık endikasyonları MG ve GBS için toplam %37,2,TTP ve HÜS içinse %33,3 oranında bildirmişlerdir.Çalışmamızda 38 farklı endikasyonda 268 hastaya terapötik aferez işlemi uygulandığı tespit edilmiştir.En sık terapötik aferez endikasyonlarımız GBS,TTP,ANCA pozitif vaskülitler,HÜS,MG,diyabetik ayak,kresentik glomerulonefrit olmuştur.Nörolojik endikasyonlarda GBS(%11,2) ve MG(%7,1),dahili endikasyonlarda TTP(%9,7),ANCA pozitif vaskülitler(%9,7) ve HÜS(%7,5) en sık terapötik plazmaferez endikasyonlarını oluşturmuştur.Endikasyon verilerimiz değerlendirildiğinde en sık nörolojik,ardından hematolojik endikasyonlar için terapötik aferez işlemlerinin uygulandığı literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

Szczepiorkowski ve ark.⁽³⁶⁾ 2010 da yayınladıkları ASFA kılavuzunda TTP ve GBS gibi akut gelişen hastalıklarda plazma değişiminin hastanın kliniği düzeline ve laboratuvar değerleri normale dönene kadar yapılmasını önermişlerdir.Hasta sayısı 10 dan fazla olan endikasyonlar göz önüne alındığında seans sayısı ortalaması yüksek olan dahili endikasyonlar sırasıyla TTP,HÜS,ANCA pozitif vaskülit,kresentik glomerulonefrit olurken;nörolojik endikasyonlarda ise GBS ve MG olmuştur.TTP ve GBS gibi akut hastalar kliniğimizde başta her gün plazmafereze alınmış,takip eden süreçte klinik yanıt ve laboratuvar değerlerine göre gün aşırı plazmaferez uygulanmıştır.

Literatürde TTP ve HÜS tedavisinde öncelikle taze donmuş plazma veya kriyosüpernatant ile plazma değişimi önerilmektedir.⁽⁶⁰⁾TPD işlemi yapılan endikasyonlarda kullanılan replasman sıvılarına bakıldığında TTP hastalarının

tamamında(% 100) literatürle uyumlu olarak tercih edilen replasman sıvısı taze donmuş plazma olmuştur. HÜS hastalarında da yine literatürle uyumlu olarak %72 oranla taze donmuş plazma tercih edilmiştir. ANCA pozitif vaskülitlerde %82 oranında albumin tercih edilmiştir.Fransada yapılan 110 GBS tanılı hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmada⁽³⁸⁾ hastalar taze donmuş plazma veya albuminle tedavi edilenler diye 2 gruba ayrılmış,tedavi yanıtı konusunda her 2 grupta anlamlı fark gözlenmese de albuminin daha düşük yan etki profiline sahip olduğu saptanmış;bu yüzden GBS de plazma değişimi tedavisinde öncelikle albumin tercih edilmesi önerilmiştir.Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak GBS hastalarında %80 olarak albumin,MG hastalarında %91,7 oranında albumin tercih edilmiştir.

TTP genellikle trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik tutulum, böbrek fonksiyon bozukluğu ve ateş ile karakterize nadir görülen ve bazen ölümcül olabilen bir hastalıktır . Mortalite oranları 1960'lara kadar neredeyse % 100 iken, kortikosteroidler, splenektomi, antiplatelet ajanlar, plazma infüzyonu ve plazma değişiminin tedavide kullanılmasıyla mortalite oranlarında belirgin düzelmeye görülmüş ve mortalite oranları %10-20 ye kadar düşmüştür. Fakat yine de mortalite oranları yüksektir.^(60,61) Çalışmamızda TTP de mortalite oranı literatürle uyumlu olarak %15.4 oranında saptanmıştır.Literatürde GBS de mortalite oranları %4-7 oranları arasında bildirilmekle beraber akut fazda mortalite oranının %20ye kadar çıktığı bildirilmiştir.^(62,63)Çalışmamızda GBS de mortalite oranı %10.3 olarak saptanmıştır.

Joly ve ark.⁽⁴⁶⁾ TTP tedavisinde öncelikle taze donmuş plazma ile terapötik plazma değişimini,yanıt alınamayan hastalarda ritüksimab kullanılmasını önermişlerdir.TTP li 26 hastamızın 22sinde(% 84,6) tam yanıt veya parsiyel yanıt alınmış,yanıt alınamayan 4 hastada(% 15,4) literatürle uyumlu olarak rituksimaba geçilmiştir.

HÜS hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize olan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda,HÜS tedavisinde plazmaferezin rolü ile ilgili birçok bilgi olmasına rağmen bu konuda kontrollü çalışmalar yetersizdir. Bu konuda yeterli kanıt olmasa da(ASFA Kategori III) HÜS için plazmaferez uygulamasının tedavinin temelini oluşturduğu ve bazı hastaların geçici de olsa tedaviden yarar gördüğü belirtilmiştir.⁽⁷⁾Günümüzde aHÜS bulgularıyla başvuran hastalarda acil olarak plazma tedavisine başlanması hala uzman görüşü olarak tavsiye edilen bir tedavi seçeneğidir. Asıl

tedavi beklentisi ise alternatif kompleman yolağının aktivasyonu ve kontrolü arasındaki fizyolojik dengenin sağlanmasıdır. Bu nedenle özellikle daha fazla organ hasarı gelişmesini önlemek ve oluşan hasarın düzeltilmesini sağlayabilmek için en makul tedavi seçeneği eculizumab ile terminal kompleman kompleksinin oluşmasının engellenmesidir. Kontrolsüz TMA olgularında özellikle üç ya da beş günlük plazmaferez tedavisiyle hemolizin kontrol altına alınamaması ve böbrek foksionlarında düzelle sağlanamaması trombositler düzelse bile eculizumab tedavisine geçilmesi için major kriter kabul edilmektedir. Eculizumab hem FDA hem de EMA tarafından aHÜS olgularının tedavisinde hayat boyu kullanımı için onaylanmış bir tedavidir ve günümüzde aHÜS olgularının seyrini değiştirmiştir.⁽⁶⁴⁾ Çalışmamızda HÜS tanısıyla terapötik plazma değişimi yapılan 20 hastanın 2sinde hiç yanıt alınamamış olup, hastalarda atipik HÜS tanısı düşünülerek literatürün önerdiği şekilde Eculizumaba geçilmiştir.

Literatürde diyabetik ayak için reoferez ve lipid aferezi önerildiyse de DFPP yapan klinikler de bildirilmiştir.^(65,66) Klingel ve ark.⁽⁶⁶⁾ yapılan çalışmada 8 tip 2 diyabetli hastaya diyabetik ayak nedeniyle klasik yara bakımının yanında reoferez işlemi uygulanmış, 4 hastada yarada belirgin iyileşme, 2 hastada parsiyel yara iyileşmesi ve amputasyona gidiş süresinde uzama saptanmış, 2 hastada ise herhangi bir yanıt alınamamıştır. Voinov ve ark.⁽⁶⁷⁾ tarafından diyabetik ayak hastalarında yapılan bir çalışmada 19 hastada 4-5 seans plazmaferez sonrası yara iyileşmesinde belirgin iyileşme gözlenmiş, bu durumun plazmaferez sonucu kandan LDL kolesterol, fibrinojen, fibronektin, vWF gibi moleküllerin uzaklaştırılması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada klasik revaskülarizasyona cevap vermeyen hastalarda amputasyona gidişi engellemek veya amputasyon sınırını daraltmak amacıyla plazmaferez uygulanabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda diyabetik ayak sendromu nedeniyle DFPP işlemi yapılan 18 hastanın 17sinde (%94,4) tedaviye yanıt alınamamış ve hastalar işlemi takiben 6-12 ay içerisinde amputasyona gitmişlerdir. Hastalarımızın amputasyona gitme sebebi geç başvuru yapmaları ve kontrolsüz diyabete sahip olmalarıyla ilişkili olabilir. Diyabetik ayakta tedavide plazmaferezin yeri ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulsa da çalışmamız retrospektif olmasına rağmen tedavi başarısı konusunda yol gösterici olabilir.

Literatürde bahsedilen bir çalışmada hiperlipidemiye bağlı gelişen pankreatit tablosu olan ve plazmafereze alınan 17 hastanın 13'ünde (%76,5) yanıt alınmış olup, plazmaferez

tedavisinin tek seansta lipidleri plazmadan uzaklaştırmada etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir.⁽⁶⁸⁾Çalışmamızda lipid aferez yapılan 12 hastanın tamamında tek seans sonrası lipidlerde gerileme olmuş,ortalama seans sayısı 5,minimum seans sayısı 2,maksimum seans sayısı 20 olmuştur.

Literatürde edinsel TTP de ADAMST13 e karşı inhibitör düzeyini azaltmak için plazmaferezle birlikte eş zamanlı kortikosteroid kullanımı önerilmektedir.⁽⁶⁰⁾Hastalara 1 mg/kg/gün den prednizon başlanması önerilmektedir.Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak TTP li hastaların 24ünde(%92,3) plazmaferezle eş zamanlı olarak 1mg/kg/gün prednizon dozuna denk dozda metilprednizolon tedavisi verildiği saptanmıştır.Bilinci yerinde olan hastalara oral kortikosteroid,bilinci yerinde olmayanlara iv kortikosteroid verilmiştir.

ASFA MG de plazmaferezi akut myastenik krizde kategori I,uzun dönemli tedavide ise kategori II kanıt seviyesinde önermektedir.(7)MG nedeniyle 19 hastaya toplam 105 seans terapötik plazmaferez uygulandığı belirlendi.19 hastanın 11inin(%57,9) tedavisinde IVIg kullanıldığı saptandı.Literatürde ciddi MG de plazmaferezin IVIg tedavisi kadar etkili olabileceği belirtilmiştir.(69)Bir başka çalışmada ise IVIg ve TP'in etkinliği karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak iki tedavi yöntemi arasında fark olmadığı bulunmuştur.Fakat TP ve IVIg uygulamasının birlikte yapıldığı hastalarda bir hafta sonra iyileşme görülürken sadece IVIg yapılan hastalarda dört hafta sonra iyileşme görüldüğü belirtilmiştir.(70)Bir diğer çalışmada ise 84 MG hastasına TP ve IVIg birlikte uygulandığında ve sadece IVIg uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında IVIg uygulamasının TP ile birlikte yapıldığında 14 günde iyileşme sağlandığı sadece IVIg uygulanan hastalarda ise 60 günde iyileşme sağlandığı belirlenmiştir.(71)

GBS de terapötik plazmaferez ASFA tarafından kategori I seviyesinde önerilmektedir.GBS nedeniyle 30 hastaya toplamda 159 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştır.30 hastanın 20sinde(%66,7) IV1g kullanılmıştır.GBS de TPE,IV1g,IV1g i takiben TPE tedavilerinin karşılaştırıldığı 383 erişkin hastanın katıldığı bir randomize kontrollü çalışmada 3 grupta da tedavi yanıtında farklılık olmadığı saptanmıştır.(72) Hindistanda yapılan bir çalışmada TPD nin IV1g den daha etkili ve maliyet etkin olduğu saptanmıştır.(73) GBS de hangi tedavi modalitesinin uygulanacağı vaka bazında değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda 26 ANCA pozitif vaskülit tanılı hastaya toplamda 247 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştır.22 hastaya terapötik plazma değişimi uygulanmıştır.18 hastada replasman mayisi olarak Albumin kullanılmıştır,4 hastada ise TDP kullanılmıştır.Literatürde replasman sıvısı olarak öncelikle albumin,eğer DAH varsa TDP kullanımı önerilmektedir.Bulgularımız literatürle uyumlu saptanmıştır.(7) ANCA pozitif vaskülitte indüksiyon tedavisi öncesi mortalite oranları ilk 1 yılda %80 civarındaydı. Bugünlerde ise ikili immüsupresif kullanımı ile birlikte beş yıllık mortalite oranları %25'lerde iken remisyon oranları %80-90'larda kadar çıkmış durumdadır.(74-76) Bu yıla kadar ikili immüsupresif tedavi (kortikosteroide ilave olarak siklofosamid veya rituksimab) ve bazı özel durumlarda plazmaferez tedavisi indüksiyonda gayet başarılı bir şekilde kullanılmışken bu hasta grubunda en fazla hasta sayısı ile yapılan randomize PEXİVAS çalışmasının sonuçları ilgi çekicidir. Çalışmaya GFR 50 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan veya alveolar hemorajisi olan toplam 704 hasta dahil edilmiş ve tüm sebeplere bağlı mortalite veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmesinde plazma değişimi tedavisinin ek faydası olmadığı ve hastalığın kontrol altına alınmasında düşük doz kortikosteroid tedavisinin standart dozla benzer etkinlikte olduğu ortaya konulmuştur. Her ne kadar PEXİVAS çalışmasının sonuçları plazmaferezi önermese de yine şiddetli hastaların değerlendirildiği MEPEX çalışması terapötik plazmaferezin sağkalımda fayda sağlamasa da tedaviyi takiben 3-12 ay içinde renal fonksiyonda düzelme sağladığını göstermişti.(77,78) ANCA pozitif vaskülit nedeniyle plazmaferez yapılan hastaların işlem öncesi ve sonrası kreatinin değerleri karşılaştırıldığında işlem öncesi kreatinin ortalaması 5±2,7 işlem sonrası 3,1±2 saptanmış, işlem sonrası kreatininde anlamlı gerileme olduğu görülmüştür.Tüm bu bulgular ciddi başlangıçlı sistemik tutulumda hastalığın remisyona girmesinde immüsupresif ilaçların oldukça başarılı olduğunu net bir şekilde göstermekle birlikte plazmaferez tedavisi ile ilgili daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda plazmaferez işlemi yapılan hastalarımızın işlem öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir.

TTP tanısıyla plazmaferez işlemi yapılan hastalarımızın işlem öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde Hgb,Hct,Plt değerleri için p<0,05 saptanmış olup,plazmaferez sonrası bu değerlerde anlamlı yükselme saptanmıştır.LDH,T.bil,İ.bil,Kreatinin değerleri için

$p < 0,05$ saptanmış olup, plazmaferez sonrası bu değerlerde anlamlı düşüş saptanmış ve literatürle uyumlu saptanmıştır.

HÜS nedeniyle terapötik plazmaferez işlemi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde Plt değeri için $p < 0,05$ saptanmış olup, işlem sonrası Plt değerinde anlamlı yükselme olmuştur. LDH, T.bil, İ.bil, Kreatinin değerleri için $p < 0,05$ saptanmış olup, bu değerlerde işlem sonrası anlamlı düşüş saptanmış ve literatürle uyumlu saptanmıştır.

Literatürde MG ve GBS nedeniyle plazmaferez yapılan hastalarda LDH değerinde anlamlı değişiklik gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda MG ve GBS nedeniyle terapötik plazmaferez işlemi yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası Hgb, Hct, Plt, Ldh, T.bil, İ.bil, Kreatinin değerleri için $p < 0,05$ saptanmadı, işlem öncesi ve sonrası için anlamlı değişim gözlenmedi.

Ogura ve ark.(79) çeşitli etkenlere bağlı (viral enfeksiyonlar, düşük D vit) bağlı olarak kış ve sonbahar aylarında SLE, romatoid artrit, granülomatöz polianjitis vb. otoimmün hastalık alevlenmelerinde artış olabildiğini bildirmiştir. Webb ve ark.(80) tarafından GBS hastalarında yapılan retrospektif kohort çalışmada GBS insidansı kışın yaz aylarına göre %14 daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda terapötik plazmaferez işlemlerinin mevsimsel dağılımına bakıldığında 84 hastaya (%31,3) kış, 66 hastaya (%24,6) sonbahar, 61 hastaya (%24,6) yaz, 57 hastaya (%21,3) ilkbahar mevsiminde işlem uygulandığı saptanmıştır. Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumlu saptanmıştır.

6.SONUÇ

Terapötik plazmaferez geniş bir spektrumda birçok hastalığın tedavisinde yıllardan beri başarıyla kullanılmaktadır.Terapötik plazma değişimi Ttp,Hüs,hiperviskozite sendromu,Sle,hiperlipidemi,vaskülitler vb. hematolojik,nörolojik,romatolojik,nefrolojik birçok sistemik hastalıkta yıllardan beri başarıyla kullanılmış olup mortalite ve morbiditede ciddi azalma sağlamıştır.

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz/Aferez Ünitemizde 2007-2019 yılları arasında terapötik plazmaferez işlemi yapılan 268 hastamızın verilerini retrospektif olarak inceledik. Bu hastaların 135i kadın,133ü erkek hastaydı.268 hastaya toplam 2204 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştı.Bu işlemlerin 1549 u TPD,600 ü DFPP,55 i Help yöntemiyle lipid aferezi olmuştur.

Komplikasyon verilerine ulaşılan 122 hastanın 91(%74,6)inde herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir.En sık izlenen komplikasyon 23 hastada(%18,9) gözlenen hipotansiyon olmuştur.Hipokalsemi 1 hastada gözlenmiştir.Ünitemizde premedikasyon olarak antihistaminik ve iv kalsiyum replasmanı rutin olarak uygulanmamıştır,semptom gelişmesi halinde uygulanmıştır.Ünitemizde antikoagülasyon gereken tüm işlemlerde heparin tercih edilmiştir. Hipokalsemi oranının düşük olması ünitemizde antikoagülan olarak sitrat kullanılmamasıyla ilişkili gözükmektedir.Aferez işlemi sırasında exitus gelişen hastamız olmamıştır.

38 farklı endikasyonda 268 hastaya terapötik aferez işlemi uygulandığı tespit edilmiştir.En sık terapötik aferez yapılan hastalıklar GBS,TTP,ANCA pozitif vaskülitler,HÜS,MG,diyabetik ayak,kresentik glomerulonefrit olmuştur.

TPD işlemi yapılan endikasyonlarda kullanılan replasman sıvılarına bakıldığında TTP hastalarının tamamında(%100) tercih edilen replasman sıvısı taze donmuş plazma olurken,ANCA pozitif vaskülitlerde %82 oranında albumin,HÜS hastalarında %72 oranla taze donmuş plazma,GBS hastalarında %80 olarak albumin,MG hastalarında %91,7 oranında albumin tercih edilmiştir.

TTP de mortalite oranı literatürle uyumlu olarak %15.4 oranında saptanmıştır.İşlem öncesi ve sonrası Hgb,Hct,Plt değerlerinde anlamlı yükselme gözlenirken,LDH ve kreatininde anlamlı düşüş saptanmıştır.

HÜS nedeniyle yapılan işlem sonrası Plt değerinde anlamlı yükselme olmuştur.LDH,T.bil,İ.bil,Kreatinin değerlerinde işlem sonrası anlamlı düşüş saptanmış ve literatürle uyumlu saptanmıştır.

Diyabetik ayak sendromu nedeniyle DFPP işlemi yapılan 18 hastanın 17sinde(%94,4) tedaviye yanıt alınamamış ve hastalar işlemi takiben 6 ay içerisinde amputasyona gitmişlerdir. Hastalarımızın amputasyona gitme sebebi geç başvuru yapmaları ve kontrolsüz diyabete sahip olmalarıyla ilişkili olabilir.Diyabetik ayakta tedavide plazmaferezin yeri ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulsa da çalışmamız retrospektif olmasına rağmen tedavi başarısı konusunda yol gösterici olabilir.

Lipid aferez yapılan 12 hastanın tamamında tek seans sonrası lipidlerde gerileme olmuş,ortalama seans sayısı 5,minimum seans sayısı 2,maksimum seans sayısı 20 olmuştur.

MG nedeniyle 19 hastaya toplam 105 seans terapötik plazmaferez uygulandığı belirlendi.Çalışmamızda bu 19 hastanın 11inin(%57,9) tedavisinde IVIg kullanıldığı saptandı..Literatürde ciddi MG de plazmaferezin IVIg tedavisi kadar etkili olabileceği belirtilmiştir.

GBS nedeniyle 30 hastaya toplamda 159 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştır.Çalışmamızda 30 hastanın 20sinde(%66,7) IVIg kullanılmıştır.GBS de TPE,IVIg,IVIg i takiben TPE tedavilerinin karşılaştırıldığı 383 erişkin hastanın katıldığı bir randomize kontrollü çalışmada 3 grupta da tedavi yanıtında farklılık olmadığı saptanmıştır. GBS de hangi tedavi modalitesinin uygulanacağı vaka bazında değerlendirilmelidir.

26 ANCA pozitif vaskülit tanılı hastaya toplamda 247 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştır.22 hastaya terapötik plazma değişimi uygulanmıştır.18 hastada replasman mayisi olarak Albumin kullanılmıştır,4 hastada ise TDP kullanılmıştır.Literatürde replasman sıvısı olarak öncelikle albumin,eğer DAH varsa TDP kullanımı

önerilmektedir. Bulgularımız literatürle uyumlu saptanmıştır. ANCA pozitif vaskülit nedeniyle plazmaferez yapılan hastaların işlem öncesi ve sonrası kreatinin değerleri karşılaştırıldığında işlem öncesi ve işlem sonrası kreatinin için $p < 0,001$ saptanmış olup işlem sonrası kreatinininde anlamlı gerileme olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle, hastaların genel bilgilerine ve verilerde taranan parametrelerin hepsine ulaşamaması; hasta dosyalarındaki verilere bağımlı olunması, klinik ve klinisyenlere göre takipte farklılıkların olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak terapötik plazmaferez literatürle uyumlu olarak kliniğimizde birçok hastalığın tedavisinde başarıyla uygulanmıştır; ancak tedavi etkinliğindeki yeri konusunda gelecekte birçok randomize kontrollü çalışma ve retrospektif çalışmalara hala ihtiyaç bulunmaktadır.

7.ÖZET

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE 2007-2019 YILLARI ARASINDA TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ YAPILAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Terapötik plazmaferez geniş bir spektrumda birçok hastalığın tedavisinde yıllardan beri başarıyla kullanılmaktadır. Terapötik plazma değişimi Ttp, Hüs, hiperviskozite sendromu, Sle, hiperlipidemi, vaskülitler vb. hematolojik, nörolojik, romatolojik, nefrolojik birçok sistemik hastalıkta yıllardan beri başarıyla kullanılmış olup mortalite ve morbiditede ciddi azalma sağlamıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2007-2019 yılları arasında terapötik plazmaferez tedavisi uygulanan hastaların tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenerek; bu hastaların tanı, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, klinik seyirlerinin, tedavi süresi ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2007-2019 yılları arasında terapötik plazmaferez tedavisi uygulanan 268 hastanın tıbbi verileri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. Hastaların tanıları, işlem tarihleri, yaş, plazmaferezde kullanılan replasman sıvıları, işlem sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği, işlem sırasında gelişen komplikasyonlar, işlem öncesi antihistaminik, steroid ve kalsiyum kullanımı, değişen plazma hacmi, hastalara kaç seans plazmaferez uygulandığı, işlem öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler, hepatit ve HIV serolojisi, klinik yanıt verileri kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: Çalışma koşullarını karşılayan toplam 268 hasta tespit edildi. Bu hastaların 135'i kadın, 133'ü erkek hastaydı. 268 hastaya toplam 2204 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştı. 268 hastadan 122 hastanın komplikasyon verilerine ulaşılabilmmiştir. 122 hastanın 91 (%74,6) inde herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir. En sık izlenen komplikasyon 23 hastada (%18,9) gözlenen hipotansiyon olmuştur. 38 farklı endikasyonda 268 hastaya terapötik aferez işlemi uygulandığı tespit edilmiştir. En sık terapötik aferez yapılan hastalıklar GBS, TTP, ANCA pozitif vaskülitler, HÜS, MG, diyabetik ayak, kresentik glomerulonefrit olmuştur. Hasta sayısı 10'dan fazla olan endikasyonlar göz önüne alındığında seans sayısı ortalaması yüksek olan dahili endikasyonlar sırasıyla

TTP,HÜS,ANCA pozitif vaskülit,kresentik glomerulonefrit olurken;nörolojik endikasyonlarda ise GBS ve MG olmuştur.TTP hastalarının tamamında(%100) tercih edilen replasman sıvısı taze donmuş plazma olurken,ANCA pozitif vaskülitlerde %82 oranında albumin,HÜS hastalarında %72 oranla taze donmuş plazma,GBS hastalarında %80 olarak albumin,MG hastalarında %91,7 oranında albumin tercih edilmiştir. TTP de mortalite oranı literatürle uyumlu olarak %15.4 oranında saptanmıştır.İşlem öncesi ve sonrası Hgb,Hct,Plt değerlerinde anlamlı yükselme gözlenirken,LDH ve kreatininde anlamlı düşüş saptanmıştır. HÜS nedeniyle yapılan işlem sonrası Plt değerinde anlamlı yükselme olmuştur.LDH,T.bil,İ.bil,Kreatinin değerlerinde işlem sonrası anlamlı düşüş saptanmış ve literatürle uyumlu saptanmıştır. Diyabetik ayak sendromu nedeniyle DFPP işlemi yapılan 18 hastanın 17sinde(%94,4) tedaviye yanıt alınamamış ve hastalar işlemi takiben 6 ay içerisinde amputasyona gitmişlerdir.MG nedeniyle 19 hastaya toplam 105 seans terapötik plazmaferez uygulandığı belirlendi.19 hastanın 11inin(%57,9) tedavisinde IVIg kullanıldığı saptandı.GBS nedeniyle 30 hastaya toplamda 159 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştır.30 hastanın 20sinde(%66,7) IVIg kullanılmıştır.26 ANCA pozitif vaskülit tanılı hastaya toplamda 247 seans plazmaferez işlemi uygulanmıştır.22 hastaya terapötik plazma değişimi uygulanmıştır.18 hastada replasman mayisi olarak Albumin kullanılmıştır,4 hastada ise TDP kullanılmıştır.Literatürde replasman sıvısı olarak öncelikle albumin,eğer DAH varsa TDP kullanımı önerilmektedir.Bulgularımız literatürle uyumlu saptanmıştır. ANCA pozitif vaskülit nedeniyle plazmaferez yapılan hastaların işlem öncesi ve sonrası kreatinin değerleri karşılaştırıldığında işlem öncesi ve işlem sonrası kreatinin için $p<0,001$ saptanmış olup işlem sonrası kreatininde anlamlı gerileme olduğu görülmüştür.

Sonuç:Terapötik plazmaferez yöntemleri(TPD,DFPP,Lipid aferez) birçok farklı endikasyonda kliniğimizde başarıyla uygulanmış olup,mortalite ve morbiditede ciddi oranda azalma,laboratuar bulgularında belirgin düzelme sağlamıştır.Ancak bu konuda hala randomize kontrollü ve retrospektif birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler:Plazmaferez,Terapötik Plazma Değişimi,Trombotik Trombositopenik Purpura,Taze Donmuş Plazma, Guillain-Barré sendromu

8.ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF PATIENTS WHO TREATED BY THERAPEUTIC PLASMAPHERESIS IN KOCAELI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE BETWEEN 2007-2019

Introduction and Aim: Therapeutic plasmapheresis has been used successfully for many years in the treatment of many diseases in a wide spectrum. Therapeutic plasma exchange has been used at Ttp, Hus, hyperviscosity syndrome, Sle, hyperlipidemia, vasculitis etc. successfully for many years in hematological, neurological, rheumatological, nephrological systemic diseases and has provided a serious decrease in mortality and morbidity. We aimed to evaluate the diagnosis, demographic, clinical and laboratory characteristics, clinical course, duration of treatment and treatment responses of these patients.

Materials and Methods: Medical data of 268 patients who received therapeutic plasmapheresis treatment between 2007 and 2019 in Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital were obtained by retrospectively examining the hospital automation system and patient files. Diagnosis, date of the procedure, age, replacement fluids used in plasmapheresis, whether complications developed during the procedure, complications developed during the procedure, use of antihistamines, steroids and calcium before the procedure, exchange plasma volume, the number of sessions of plasmapheresis applied to patients, biochemical parameters before and after the procedure, hepatitis and HIV serology, clinical response data were recorded and analyzed.

Results: A total of 268 patients who met the working conditions were identified. 135 of them were female and 133 of them were male. A total of 2204 sessions of plasmapheresis were performed in 268 patients. Complication data of 122 patients could be obtained from 268 patients. The most common complication was hypotension, which was observed in 23 patients (18.9%). 268 patients underwent therapeutic apheresis in 38 different indications. The most common therapeutic apheresis indications were GBS, TTP, ANCA positive vasculitis, HUS, MG, diabetic foot. Considering the indications with more than 10 patients, the internal medicine indications with a high average number of sessions were TTP, HUS, ANCA positive vasculitis, crescentic glomerulonephritis, and the neurological indications

were GBS and MG, respectively. The preferred replacement fluid in all TTP patients (100%) was fresh frozen plasma, while it was 82% albumin in ANCA positive vasculitis, 72% fresh frozen plasma in HUS patients, albumin as 80% in GBS patients, and 91.7% albumin in MG patients. The mortality rate in TTP was found to be 15.4%, in accordance with the literature. While a significant increase was observed in Hgb, Hct, Plt values before and after the procedure, a significant decrease was found in LDH and creatinine. After the procedure performed for HUS, there was a significant increase in the Plt value. A significant decrease was found in LDH, T.bil, I.bil and creatinine values after the procedure and was found to be consistent with the literature. It was determined that 17 of 18 patients (94.4%) who underwent DFPP procedure due to diabetic foot syndrome did not respond to the treatment and the patients went to amputation within 6 months following the procedure. A total of 159 sessions of plasmapheresis were applied to 30 patients due to GBS. In 20 (66.7%) of 30 patients, IVIG was used. A total of 247 sessions of plasmapheresis were applied to 26 patients with ANCA positive vasculitis. 22 patients received therapeutic plasma exchange. 18 patients Albumin was used as replacement fluid and FFP was used in 4 patients. In the literature, primarily albumin is recommended as replacement fluid and if there is DAH FFP is recommended. Our findings were found to be compatible with the literature. When the pre- and post-procedure creatinine values of patients who underwent plasmapheresis due to ANCA-positive vasculitis were compared, $p < 0.001$ was found for creatinine before and after the procedure, and a significant reduction in post-procedure creatinine was observed.

Conclusion: Therapeutic plasmapheresis methods (TPE, DFPP, Lipid apheresis) have been successfully applied in our clinic for many different indications, resulting in a significant reduction in mortality and morbidity and significant improvement in laboratory findings. However, many randomized controlled and retrospective studies are still needed in this regard.

Keywords: Plasmapheresis, Therapeutic Plasma Exchange, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Fresh Frozen Plasma, Guillain-Barré syndrome

9.KAYNAKÇA

1. McLeod B. Rationales for therapeutic apheresis. *Hematology*. Eylül 2005;10(sup1):203-7.
2. Tubbs RS, Loukas M, Shoja MM, Ardalan MR, Oakes WJ. Richard Lower (1631–1691) and his early contributions to cardiology. *Int J Cardiol*. 01 Ağustos 2008;128(1):17-21.
3. Sokolov AA, Solovyev AG. Russian pioneers of therapeutic hemapheresis and extracorporeal hemocorrection: 100-year anniversary of the world's first successful plasmapheresis. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. Nisan 2014;18(2):117-21.
4. Corbin F; Cullis HM, Freireich EJ, Ito Y, Kellogg RM, Latham A, McLeod BC. Development of Apheresis Instrumentation. In: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 3rd ed., Bethesda, MD: AABB Press 2010:1-26. İnde.
5. Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis Therapy in Macroglobulinemia. *Ann Intern Med*. 01 Nisan 1962;56(4):690-1.
6. Freireich EJ, Judson G, Levin RH. Separation and collection of leukocytes. *Cancer Res*. Ekim 1965;25(9):1516-20.
7. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, vd. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apheresis*. Haziran 2019;34(3):171-354.
8. Uzm. Dr. Şeniz Öngören. Terapötik Aferez Uygulamaları. İnde 2005. s. 189-201. (Herkes İin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi).
9. Wehrli G. Therapeutic apheresis instrumentation. *J Clin Apheresis*. 2011;26(5):286-90.
10. Stegmayr BG. A survey of blood purification techniques. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. Nisan 2005;32(2):209-20.
11. Tullis JL, Tinch RJ, Gibson J, Baudanza P. A Simplified Centrifuge for the Separation and Processing of Blood Cells. *Ther Apher*. Nisan 2000;4(2):81-90.
12. Buckner D, Eisel R, Perry S. Blood Cell Separation in the Dog by Continuous Flow Centrifugation. *Blood*. 01 Mayıs 1968;31(5):653-72.
13. Williams ME, Balogun RA. Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. *Clin J Am Soc Nephrol*. 07 Ocak 2014;9(1):181-90.
14. Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. *J Clin Apheresis*. 2011;26(5):230-8.
15. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K, vd. Double Filtration Plasmapheresis. *Ther Apher*. 2000;4(1):29-33.
16. Recent advances in therapeutic apheresis. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [a.yer 01 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/14598117>

17. HititMedical. Terapötik Aferez Eğitici Rehber 13/01/2019. Available from: https://www.hititmedical.com/pdf/egitim_rehberleri.pdf. [İnternet]. [a.yer 01 Ağustos 2020]. Erişim adresi: https://www.hititmedical.com/pdf/egitim_rehberleri.pdf
18. Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva Engl Ed*. 01 Nisan 2017;41(3):174-87.
19. Pruijm MT, Cherpillod A, Vogt B, Burnier M. [Plasmapheresis: technique, complications and indications]. *Rev Med Suisse*. 05 Mart 2008;4(147):581-2, 584-6, 588.
20. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis*. 2010;25(5):240-9.
21. Thorausch K, Schulz M, Bialleck H, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H. Granulocyte collections: comparison of two apheresis systems. *Transfusion (Paris)*. 2013;53(12):3262-8.
22. Mijovic A, Pamphilon D. Harvesting, processing and inventory management of peripheral blood stem cells. *Asian J Transfus Sci*. 2007;1(1):16-23.
23. Körbling M, Giralt S, Khouri I, Mirza N, Donato M, Anderlini P, vd. Donor lymphocyte apheresis for adoptive immunotherapy compared with blood stem cell apheresis. *J Clin Apheresis*. 2001;16(2):82-7.
24. Itam K, M O. Use of apheresis in the treatment of Haematological conditions. *WORLD Sci NEWS*. 28 Haziran 2016;50:250-65.
25. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apheresis*. 2000;15(1-2):28-52.
26. Paroder-Belenitsky M, Pham HP. Chapter 81 - Immunoabsorption. İçinde: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editörler. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)* [İnternet]. Elsevier; 2019 [a.yer 08 Ağustos 2020]. s. 497-500. Erişim adresi: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128137260000817>
27. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R. LDL-Apheresis: Technical and Clinical Aspects. *Sci World J* [İnternet]. 30 Nisan 2012 [a.yer 08 Ağustos 2020];2012. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361163/>
28. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis—An Overview. *Front Med* [İnternet]. 27 Ağustos 2018 [a.yer 08 Ağustos 2020];5. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119964/>
29. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentrations with plasma exchange - PubMed [İnternet]. [a.yer 08 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7064208/>
30. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D, vd. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med*. 21 Eylül 1999;131(6):453-62.

31. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med.* 08 Mart 1979;300(10):524-30.
32. Immunoabsorption of Immunoglobulins Alters Intracytoplasmic Type 1 and Type 2 T Cell Cytokine Production in Patients with Refractory Autoimmune Diseases - Hehmke - 2000 - Therapeutic Apheresis - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 08 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1526-0968.2000.004004296.x>
33. Fauvelle F, Petitjean O, Tod M, Guillevin L. Clinical pharmacokinetics during plasma exchange. *Therapie.* Nisan 2000;55(2):269-75.
34. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari P, vd. Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci Lond Engl* 1979. Şubat 2001;100(2):191-8.
35. Neyrinck MM, Vrieling H. Calculations in apheresis. *J Clin Apheresis.* 2015;30(1):38-42.
36. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, vd. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis.* 2010;25(3):83-177.
37. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood.* Aralık 1980;56(6):1055-9.
38. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* Aralık 1987;22(6):753-61.
39. Anticoagulation and electrolytes - Hester - 1984 - Journal of Clinical Apheresis - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 13 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.2920020109>
40. Laboratory and Clinical Effects of the Infusion of ACD Solution During Plateletpheresis - Abstract - Vox Sanguinis 1977, Vol. 33, No. 2 - Karger Publishers [Internet]. [a.yer 13 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://www.karger.com/Article/Abstract/467493>
41. Volkin RL, Starz TW, Winkelstein A, Shaddock RK, Lewis JH, Hasiba U, vd. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentrations with plasma exchange. *Transfusion (Paris).* Şubat 1982;22(1):54-8.
42. Wood L, Jacobs P. The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin, and complement levels. *J Clin Apheresis.* 1986;3(2):124-8.
43. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis - PubMed [Internet]. [a.yer 13 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11746541/>

44. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical guideline to transfusion medicine. İçinde AABB press; 2001. s. 293-311.
45. Ulusal Terapötik Aferez Rehberi [İnternet]. TCSağlık Bakanlığı; 2013. Erişim adresi: <https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/52223,82-ulusal-terapotik-aferez-rehberipdf.pdf>
46. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 25 2017;129(21):2836-46.
47. Sofulu F, Avdal EÜ, Uran BNÖ. Sistemik Lupus Eritematozus -Lupus Nefriti: Bir Olgu Sunumu. :7.
48. Mokrzycki MH, Balogun RA. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. J Clin Apheresis. 2011;26(5):243-8.
49. Shelat SG. Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure. Am J Med. Eylül 2010;123(9):777-84.
50. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: Complications and Management. Am J Kidney Dis. 01 Haziran 1994;23(6):817-27.
51. Sutton DMC, Nair RC, Rock G. Complications of plasma exchange. Transfusion (Paris). 1989;29(2):124-7.
52. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. Transfusion (Paris). 1994;34(10):891-4.
53. Huestis D. MORTALITY IN THERAPEUTIC HAEMAPHERESIS. The Lancet. Mayıs 1983;321(8332):1043.
54. Ersan S, Ersan G. A two-year analysis of therapeutic apheresis practices in a tertiary center: are we chasing the new indications? Hippokratia. 2018;22(4):167-72.
55. KAYNAR L. Terapötik Aferezde Prosedür ve Komplikasyonlar. SOYSAL T, BAYIK M, editör. Kan Bankacılığı Transfüzyon Tıbbı Ve Aferez. 2015;325-34.
56. Stegmayr B, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner G, Eloit S, vd. Using the World Apheresis Association Registry Helps to Improve the Treatment Quality of Therapeutic Apheresis. Transfus Med Hemotherapy. 05 Ocak 2021;1-6.
57. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. Clin Liver Dis. Şubat 2010;14(1):1-21.
58. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf.
59. Korach J-M, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, vd. Plasma exchange in France: Epidemiology 2001. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Ekim 2003;29(2):153-7.

60. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 15 Ağustos 2000;96(4):1223-9.
61. Microangiopathic Hemolytic Anemia. İçinde: *Diagnostic Pathology: Blood and Bone Marrow* [Internet]. Elsevier; 2018 [a.yer 18 Şubat 2021]. s. 60-5. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323392549500180>
62. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barre syndrome - Incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology*. 01 Mayıs 2008;70:1608-13.
63. Berg B van den, Bunschoten C, Doorn PA van, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 30 Nisan 2013;80(18):1650-4.
64. Yenerel MN. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Differential Diagnosis from TTP/HUS and Management. *Turk J Hematol* [Internet]. 05 Eylül 2014 [a.yer 18 Şubat 2021]; Erişim adresi: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-66642
65. Lumlertgul D, Suteeka Y, Tumpong S, Bunnachak D, Boonkaew S. Double Filtration Plasmapheresis in Different Diseases in Thailand. *Ther Apher Dial*. 2013;17(1):99-116.
66. Klingel R, Mumme C, Fassbender T, Himmelsbach F, Altes U, Lotz J, vd. Rheopheresis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. Ağustos 2003;7(4):444-55.
67. V.a V, A.v V, A.y B, V VY. Plasmapheresis in Diabetic Foot Syndrome Treatment. *Recent Res Endocrinol Metab Disord*. 12 Ocak 2021;3(1):1-6.
68. Yeh J-H, Chen J-H, Chiu H-C. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apheresis*. 2003;18(4):181-5.
69. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group*. *Ann Neurol*. Haziran 1997;41(6):789-96.
70. Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*. Aralık 2001;25(12):967-73.
71. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 07 Haziran 2011;76(23):2017-23.
72. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group*. *Lancet Lond Engl*. 25 Ocak 1997;349(9047):225-30.
73. Cost-minimization analysis in the Indian subcontinent for treating Guillain Barre Syndrome patients with therapeutic plasma exchange as compared to intravenous immunoglobulin - Maheshwari - 2018 - *Journal of Clinical Apheresis* - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 19 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.21646>

74. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* Ocak 1983;98(1):76-85.
75. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis | American Society of Nephrology [internet]. [a.yer 19 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://jasn.asnjournals.org/content/18/7/2180>
76. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, vd. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 19 Mayıs 2009;150(10):670-80.
77. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, vd. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 01 Temmuz 2007;18(7):2180-8.
78. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, vd. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 14 Mart 2013;14(1):73.
79. Ogura T, Kameda H. [Autoimmune diseases and seasonal variations]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37(1):25-32.
80. Webb AJS, Brain SAE, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Kasım 2015;86(11):1196-201.