

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR

**TERAPÖTİK AFEREZ İŞLEMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ; RETROSPEKTİF VE
PROSPEKTİF VERİ TOPLAMA ÇALIŞMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yakup BOZKAYA

EDİRNE-2013

TEŞEKKÜR

Tez için yapılan ön hazırlık çalışmaları ve tez yazımı sırasında destek, fikir ve yardımlarından ötürü tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'e, asistanlık eğitimime katkıda bulunan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarıma, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan uzmanlara özellikle Uzm. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT ve Uzm. Dr. Mehmet Şevki UYANIK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TANIM.....	3
TARİHÇE.....	3
AFEREZ TEKNİKLERİ.....	4
SINIFLANDIRMA.....	5
TERAPÖTİK AFEREZ ENDİKASYONLARI	12
TERAPÖTİK AFEREZ YAN ETKİLERİ	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	48
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AABB	: American Association of Blood Banking (Amerika Kan Bankaları Birliği)
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloblastik Lösemi
Anti-GBM	: Anti-Glomeruler Bazal Membran
ASFA	: American Society for Apheresis (Amerika Aferez Derneęi)
EKF	: Ekstrakorporeal Fotoferez
GBS	: Gullian Barre Sendromu
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
İVİG	: İntravenöz İmmunglobülin
KF	: Kaskad Filtrasyonu
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KMML	: Kronik Miyelomonositik Lösemi
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
MG	: Myastenia Graves
MM	: Multipl Miyelom
MS	: Multipl Skleroz
PZ	: Protrombin Zamanı
TA	: Terapötik Aferez
TDP	: Taze Dondurulmuş Plazma
TPD	: Terapötik Plazma Değişimi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
WM	: Waldenström makroglobulinemi

GİRİŞ VE AMAÇ

“Aferez” kelimesi “ayırarak, uzaklaştırmak” anlamına gelen Grekçe bir kelimeden köken almıştır. Günümüzde tam kanın uzaklaştırılması, çeşitli bileşenlere ayrılması, bir veya daha fazla bileşenin toplanması ve/veya değiştirilmesini içeren pek çok sayıdaki işlemde söz etmek için kullanılır (1). Kanın bileşenlerine ayrılması iki amaçla yapılır. Birincisi, sağlıklı kişilerin verici olarak kullanılması ile bileşenlerine ayırmadır. Verici sağlıklıdır ve hasta için istenilen ürün ayrılmaktadır. Kan merkezlerinde yapılan bir işlemdir. İkincisi ise, hastalara uygulanan tedavi amaçlı (terapötik) aferezdır. Konusunda uzman kişilerin özel terapötik aferez merkezlerinde yapabildiği bir işlemdir.

Terapötik aferez (TA) hastalarda kan bileşenlerinin ayrılması anlamına geldiğinden, ayrılan bileşenin cinsine göre, terapötik plazmaferez ve/veya terapötik sitaferez olarak da adlandırılmaktadır. Ancak familial dislipidemilerde olduğu gibi sadece bir biyokimyasal bileşenin ayrımı da aynı adı almaktadır. Terapötik sitaferez hastada genellikle yaşamsal risk yaratacak düzeyde artmış kan hücresel elemanlarının dolaşımdan uzaklaştırılmasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Terapötik sitaferez endikasyonunda genellikle habis özellik kazanmış hücrelerin hızlı bir şekilde azaltılması gereken, yaşamsal önemi olan bir klinik durum söz konusudur. Hastalığa özgü tedavinin etkisinin başlaması için gereken sürede (kemoterapi vb) habis hücreleri dolaşımdan uzaklaştırarak klinik düzelme sağlayabilen bir destek tedavisidir (1).

Terapötik plazmaferez ise, aferez cihazı kullanımı ile büyük hacimlerde hasta plazmasının uzaklaştırılması ve bunun yerine uygun replasman sıvılarının konması işlemidir. İşlem etkili olduğunda, plazmada bulunan ve hastalık patogeneğinde rol oynayan moleküllerin (monoklonal proteinler, kriyoglobulin, immun kompleksler, lipoproteinler, alloantikorlar,

otoantikokorlar ve toksinler) plazma seviyelerinde düşüş sağlanmış olur (1). Plazma değişimi ile immun komplekslerin plazmadan uzaklaştırılmasının diğer tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı durumlarda ek tedavi olarak yararlı olduğu kabul edilmektedir.

Manuel aferez yöntemi ile başlayan işlemler, otomatik devamlı akım aferez aletleri ile günümüzde oldukça emniyetli ve kolay uygulanır hale gelmiştir. Terapötik aferez primer veya ek tedavi olarak kullanılabilir. Endikasyon sınıflandırılması American Society for Apheresis (ASFA) tarafından belirlenmiştir. Terapötik sitaferez uygulanan hastaların bazen genel durumları oldukça bozuk olmasına karşın, işlem genellikle iyi tolere edilir. Plazmaferezden farklı olarak işleme bağlı ölüm olayı bildirilmemiştir (1).

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Sağlık-Araştırma ve Uygulama Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi'nde Ocak 2007 ve Ekim 2012 tarihleri arasında yapılan TA işlemleri geriye dönük ve ileriye yönelik olarak incelenmiştir. Elde edilen mevcut verilerin durum saptanması ile yapılan işlemlerin türü, işlemlerin etkililiği ve ortaya çıkmış komplikasyonların durumu geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Durum değerlendirilmesi ile işlemlerin standardının yükseltilmesi ve ortaya çıkmış sorunların nasıl çözüleceği tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Aferez kelime olarak Yunanca kökenli olup, uzaklaştırma, ayırma, geri alma anlamına gelmektedir. Kişiden alınan kanın sürekli bir şekilde bileşenlerine ayrılması işlemi olarak tanımlanabilir. Bu ayırma arzu edilen bileşen (veya bileşenlerin) alıkoyulup geride kalanın kişiye geri verilmesine olanak sağlar. Hemaferesis, aferezis ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Sitaferesis ise, aferezin bir cinsi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemidir.

TARİHÇE

İlk kez 1666'da, Dr. Richard Lower köpeklerde aferez uygulamasından bahsetmektedir. 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da plazmaferesizden söz edilmiştir. Terapötik aferezin başlangıcı ise, 1959 yılında bir makalede Waldenström makroglobulinemisi (WM) için manuel plazmaferesi açıklayan Skoog ve Adams'a atfedilmektedir (2). Otomatik trombositaferez ilk olarak 1971'de Dr.Cohn ve ekibi tarafından yapılmıştır (3). İlk lökoferez uygulaması ise, 1972 yılında Mr. Judson tarafından gerçekleştirilmiştir. Üç farklı firma (Haemonetics (aralıklı akım), Cobe ve Fenwall (devamlı akım)) 1972 yılında, aferez cihazlarını piyasaya çıkarmıştır. Bu üreticilerin daha gelişmiş modelleri olan ve bilgisayar programları desteğinde çalışan aferez cihazları olan Fenwal CS3000, COBE Spectra ve Haemonetics V50 1979 yılında kullanıma sunulmuştur. Daha ileri teknoloji ile yapılan pozitif seleksiyon cihazları olan Cell Pro, Clinimacs ve Isolex 1980 yılında devreye girmiştir. Ekstrakorporeal fotoimmunoterapi cihazı Therakos UVAR,

Immunadsorpsiyon uygulamaları için; Excorim, Prosorba, Immunosorba cihazları ile lipidaferesi işlemleri için kullanılan aferez cihazları 1985 yılından sonra geliştirilmiştir.

AFEREZ TEKNİKLERİ

Aferez işleminde temel aşamalar kan bileşenlerinin ayrıştırılması ve istenilen bileşenlerin işlem bağlantılı otomatik bir sistem kullanılarak uzaklaştırılmasıdır. Kan komponentlerinin birbirlerinden ayırmak amacıyla çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Aferez cihazlarında en çok kullanılanı santrifugasyon tekniğidir (4). Bazı aferez cihazlarında ise, bu tekniklerin kombinasyonları kullanılmaktadır.

Santrifüj Tekniği

Bu teknikte özgül ağırlıktaki farklılıklar kullanılarak kan bileşenleri ayrıştırılır ve izole edilir. Bu işlem manuel olarak yapılabildiği gibi, aferez cihazlarında olduğu üzere otomatik olarak da yapılabilmektedir. Santrifügal kuvvetin uygulanmasından sonra dengeye ulaşan kan tüpünde, olgun eritrositler dipte yerleşir ve plazmada üstte kalır. Bu ikisi arasında, gittikçe azalan yoğunluğa bağlı olarak genç eritrositler (neositler), granülositler, mononükleer hücreler ve trombositler yer alır (1).

Filtrasyon Tekniği

Filtrasyon veya membran ayrıştırıcılarının kullanılması, partikül boyutlarındaki farklılıklara dayalı olarak kan bileşenlerinin izole edilmesini sağlar. Günümüzde aferez işleminde kullanılan membran ayrıştırıcılarının çoğu plastik bir silindir içine sıkıştırılmış paralel demetler halinde, tekli, gözenekli fiber filtrelerin kümesinden ibarettir. Kanın tamamı basınç altında gözenegin bir tarafından geçtiği esnada, plazma bu basınç nedeniyle duvarın dışına çıkar ve kan gözenegin diğer tarafından çıkarken daha konsantre bir hücre süspansiyonu elde edilmiş olur.

Adsorpsiyon Tekniği

Daha çok immunoadsorpsiyon işlemleri için kullanılan bir uygulamadır. Biyoaktif membranlar kullanılarak istenilen elemanlar plazmadan ayrılabilir. Aferez için kullanılan cihazlarda işlemler cihazın özelliklerine göre devamlı ve aralıklı akım yöntemine göre yapılmaktadır. 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 komponentlerine ayrılmaktadır. Aralıklı (intermitant) akım ile çalışan aferez cihazlarının özellikleri; kolay taşınabilirler, tek damar giriş / çıkış, fazla ekstrakorporal volüm ve uzun işlem süresidir. Devamlı akım santrifüj tekniği ile çalışan aferez cihazlarının özellikleri ise, taşınmalarının zor olması, çoğu zaman çift damar yolu gereksinimi (bir alış, bir dönüş), düşük ekstrakorporal volüm ve kısa işlem süresidir.

SINIFLANDIRMA

Aferezis uygulamaları uygulanan kişiye ve yapılan işleme göre sınıflandırılır. Hem hastalara ve hem de sağlıklı donörlere uygulanabilmektedir.

A-Uygulanan kişiye göre:

- Terapötik aferez (hasta)
- Donör aferezi (sağlıklı-gönüllü verici)

B-Yapılan işleme göre:

1. Sitaferesis
 - a. Lökoferesis
 - i. Periferik kök hücre
 - ii. Granülosit
 - iii. Lenfosit
 - b. Trombositaferezis
2. Komponent Değişimi
 - a. Terapötik plazma değişimi
 - b. Terapötik eritrosit değişimi
3. Immunoterapi/Plazmamodulatuvar tedavi
 - a. Immunadsorbsiyon
 - b. Low Density Lipoprotein (LDL) aferezi
 - c. Kaskad filtrasyon
 - d. Fotoferes

Terapötik Lökoferes

Lökosit sayısının $>50.000-100.000/ \text{mm}^3$ 'ün üstündeki değerler hiperlökositoz olarak tanımlanır. Aşırı yüksek lökosit sayısı ile birlikte klinik bulguların (dispne, hipoksi, taşikardi ve merkezi sinir sistemi bulguları gibi) varlığına ise lökostaz sendromu denir. Çoğalma

indeksi yüksek hematolojik habis hastalıklarda görülebilmektedir. Lökostaz riskleri en çok akut miyeloblastik lösemi (AML), akut monositik lösemi, kronik miyelomonositik lösemi (KMML) ve kronik miyeloid löseminin (KML) blastik krizi veya akselere fazında izlenmektedir. Terapötik lökoferezin yararı, lökosta neden olan malign lökositlerin uzaklaştırılmasıdır (4). Akut ve kronik lösemilerde, lenfomanın lösemik fazında önerilir. Lökostaz tablosunun varlığında lösemik hücreleri hızlı bir şekilde azaltmak için acil lökoferez endikasyonu vardır (4). Lökosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ olan AML'li hastalarda erken dönemde lökosta izleyerek 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 olmayan ancak, lökosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ olan AML'li hastalarda terapötik lökoferez uygulanması erken ölümleri belirgin oranda azaltabilir. Blastların büyüklük farkı nedeniyle hiperlökositozlu akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda lökostaz ve erken ölüm sıklığı AML'ye göre belirgin olarak daha azdır. Gebelik sırasında akut lösemi saptanan hastalarda 2. ve 3. trimesterde kemoterapi uygulanması önemli bir sorun yaratmamasına karşın 1. trimesterde teratojenik olacaktır. İlk trimesterde saptanan ve sürdürülmek istenen gebeliklerde bu dönem boyunca aralıklı lökoferez uygulanabilir. Kronik myelositer lösemide 1960-70'li yıllarda aralıklı, uzun süreli lökoferez tedavi amacıyla uygulanmıştır. Splenomegali gerileyebilir, konstitüsyonel semptomlar düzelebilir. Fakat kronik lökoferez yaşam süresini uzatmayacağı gibi, blastik transformasyonun başlangıcında geciktirmez. Günümüzde çok daha etkin tedavi yöntemleri nedeniyle KML'de bu tedavi yaklaşımı geçerli olmasa da özellikle KML'nin akselere veya kronik fazındaki hiperlökositozlu veya KMML'li lökostaz açısından yüksek riskli olan bu hastalarda lökoferez uygulanabilir. Gebelikte KML tanısı alan hastalarda, gebelik boyunca uygulanan lökoferez ile hastalığa ait bulgular, belirgin bir yan etki olmaksızın kontrol altında tutulabilir. Kronik lenfositer lösemili (KLL) hastalarda lökosit sayısı $>400.000/\text{mm}^3$ olmadıkça lökosta ait klinik tabloların gelişimi nadirdir. Tekrarlanan lökoferez işlemleri ile çevresel kandaki lökosit sayısındaki azalmaya paralel olarak lenfositlerdeki azalmaya genellikle lenf bezi, dalak boyutlarında ve kemik iliği infiltrasyonunda azalmada eşlik edebilir; anemi ve trombositopenide düzelme gözlenebilir (5).

Terapötik Trombositoferezis

Trombositoz, genel olarak trombosit sayısının $450.000/\text{mm}^3$ olduğu durumları tanımlar (6). İnflamatuvar bir tabloya yanıt olarak veya kemik iliğinin klonal hastalıklarında

görülebilmektedir. Reaktif trombositoz (sekonder trombositoz) bazen çok yüksek trombosit düzeyleri ile kendisini gösterse hemostatik değişiklikler içermez ve altta yatan durumun tedavisi ile ortadan kalkar. Primer trombositoz ise, yaşamı tehdit eden hemostatik değişikliklere eşlik edebildiği için trombositoferez gibi tedavi yaklaşımları gerekebilir. Primer trombositoz sıklıkla esansiyel trombositoz ile ilişkilidir; ancak polistemi vera, KML ve miyelofibroz gibi diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da görülebilir. Kronik miyeloproliferatif hastalıklardan özellikle esansiyel trombositemi ve polistemia verada arteriyel ve venöz trombozlar ile kanamalar önemli oranda morbidite veya mortaliteye neden olur. Bu hastalıklarda trombosit sayısı ile trombotik olaylar ve kanamaların gelişimi arasında kesin bir ilişki saptanamamasına karşın, semptomatik hastalarda trombositlerin hızla düşürülmesi ile klinik tabloda belirgin düzelme sağlandığı gözlenmiştir. Bu hastalarda uygulanacak ilaçlar ile trombosit sayısının kontrol altına alınması günler süreceğinden, özellikle önemli trombo-hemorajik olaylarda hızlı ve etkili bir şekilde trombositleri düşürmek için trombositaferez kullanılabilir. Sitoredüktif tedavinin gecikmiş etkilerine bir nevi köprü oluşturur. Trombositaferez işlemi sonrasında trombosit sayısında belirgin azalma sağlanabilir ve gerekirse tekrar uygulanabilir. Mevcut aferez aletlerinin hepsi terapötik trombositaferez yapabilme potansiyeline sahiptir. Normal donörden aferez işleminde bir volüm kan işlenir, donör trombosit sayısında $\leq$ %25 azalmaya neden olur. Bir kan volümünden daha fazlasının işlenmesi ile trombositlerin %30-60'ı uzaklaştırılabilir. İşlemden sonra bir kaç gün içinde trombosit sayısı işlem öncesi değerlere döneceğinden kronik trombositaferez trombositozu kontrol altında tutmak için uygun bir yöntem değildir (7).

Terapötik Plazma Değişimi

Terapötik plazma değişimi (TPD), aferez cihazı kullanımı ile büyük hacimlerde hasta plazması alınması ve bunun yerine uygun replasman sıvılarının konması işlemidir. TPD tipik olarak, monoklonal immünglobulinler (paraproteinler), otoantikorlar, immünkompleksler, lipidler ve toksinler gibi bir hastalıkla ilişkili olan zararlı maddeleri içerebilen plazmayı uzaklaştırmada kullanılır (1,4). Plazma değişimi ile immünkomplekslerin plazmadan uzaklaştırılmasının, diğer tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı durumlarda ek tedavi olarak yararlı olduğu kabul edilmektedir. Monoklonal immünglobulinler plazma viskozitesini arttırarak kardiyovasküler sisteme, solunum sistemine ve merkezi sinir sistemine ait bulgularına, 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 (1). Çeşitli zehirler, ilaçlar ve toksinler plazma değişimi ile hastanın plazmasından uzaklaştırılabilir. Bazı toksik maddelerin molekül büyüklükleri veya plazma proteinlerine bağlı olmaları nedeniyle diyaliz membranını geçmeleri mümkün değildir. TPD işlemi sırasında değiştirilen plazmanın yerini tutabilmek amacıyla çeşitli sıvılar kullanılmaktadır. Replasman sıvılarının verilme amacı intravasküler volümü sağlamaktır. Ek olarak, önemli plazma proteinlerinin restorasyonu, kolloid osmotik basıncın korunması, elektrolit dengesinin sağlanması, eser elementlerin yerine konması temin edilmiş olur. Kullanılacak sıvıya genellikle hastanın albümin seviyesine, pıhtılaşma profiline ve altta yatan hastalığına göre karar verilmektedir. Kullanılan sıvılardan ilk olanı %5 albümin temel replasman sıvısı olarak kullanılır (7). Günümüzde çoğu merkezde standart değişim sıvısıdır. Hiperonkotik olduğu için dilüsyonel anemiye yol açabilir. Pek çok merkezde standart uygulamada, replasman sıvısının en az %60'ını %5'lik albümin solüsyonu oluşturur. %5'lik albümin ile %100 replasman yapılması beklenilmez. İçerdiği faktörlere bağlı olarak hipotansif ataklar ve pirojenik reaksiyon gelişebilir. Taze dondurulmuş plazma (TDP) özellikle Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve ona bağlı gelişen hastalıklarda tercih edilmektedir. TDP'nin albümine göre dilüsyonel anemi oluşturma ihtimali daha düşüktür, ancak alerjik reaksiyon ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyon riski yüksektir. Plazma bileşenlerine karşı antikor gelişimi nedeniyle uzun süreli kullanımı sınırlıdır.

Replasman sıvısı olarak %3 veya %6'lık hidroksetilstarch (HES) tek başına ya da TDP'ye ek olarak kullanılabilir. Ucuz ve eliminasyon yarı ömrü uzundur. Ürtikeryal ve pruritik ataklar sıktır. Yirmidört saat içinde 20 ml/kg'dan fazla kullanıldığında, FVIII ile etkileşime girerek pıhtılaşmaya neden olabilir. Lökoferez işleminde HES kullanımını uzaklaştırılacak hücre tipi, plazma genişletici özelliği nedeniyle hastanın kardiyovasküler durumu, renal atılımı nedeniyle renal fonksiyonları belirleyici olacaktır. Hastadan uzaklaştırılacak plazmanın miktarı hekim tarafından klinik duruma göre belirlenmelidir. Hastanın cinsiyeti, boyu, kilosu ve Hematokrit'ine (Htc) dayanan nomogramlara bakılarak hastanın plazma volümü ölçülebilir ya da Htc ve kilosuna bakılarak aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir:

Toplam Kan Hacmi: Vücut Ağırlığı (kg) x 70 ml/kg

Toplam Plazma Hacmi: Toplam Kan Hacmi x [1.0-Htc]

Standart protokollerde hesaplanan plazma hacminin 1-1,5 katı kullanılır (4). Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen ideal solüt yük özelliğindeki

(tamamı intravasküler kompartmanda bulunan) patolojik proteinlerin %50-70'i uzaklaştırılmış olur. Çeşitli durumlarda hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir Plazmaferез işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği işlenen kan hacmine, her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine, yapılan işlemlerin sayısına ve değişim sıklığına, hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına bağlıdır. TPD işlemi sırasında genel kan akım hızı, antikoagülan/tam kan oranı, plazma akım hızı, replasman akım hızı, alınan plazmanın volümü ve verilen replasman sıvısının volümü, verilen replasman sıvısının çeşidi, elektrolit replasmanı (kalsiyum ve/veya potasyum) aferez ekibi tarafından dikkate alınması gereken parametrelerdir.

Terapötik plazma değişimi işleminden sonra erken dönemde plazmada bulunan çeşitli bileşenlerin miktarında değişiklikler izlenir. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazma bileşenlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler. Ekstravasküler alanın büyüklüğü ve ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca plazma bileşenlerinde kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir. Bilinmeyen bu faktörler nedeni ile plazma değişim yöntemlerinin anlaşılması oldukça güçleşir ve tedavi olarak plazma değişiminin etkinliği tartışmalara yol açar. Plazma değişimi yapılan hastaların plazmalarındaki anormal faktörlerin üretilmesi ile ilgili mekanizmalar açık değildir. Plazma değişim sayısı ve sıklığının kararı hastaların klinik durumuna ve laboratuvar bulgularına göre verilir (1). Genel olarak dolaşan immüno kompleksler, miyelom proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde bir kaç hafta süreli, haftada üç kez plazma değişimi gerekebilir. Plazma değişim süresi laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınıp, kademeli olarak azaltılarak kesilir. TTP ve Guillian-Barre Sendromu (GBS) gibi, akut durumlarda günlük plazma değişimi klinik düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar yapılmalıdır.

Terapötik Eritrosit Değişimi

Terapötik eritrosit değişiminde hasta olan eritrositler sağlıklı verici eritrositleri ile değiştirilir. Terapötik eritrosit değişimi orak hücreli aneminin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Yaşamsal risk yaratan vazo-oklüziv krizler sırasında, patolojik HbS konsantrasyonunu düşürüp HbA düzeyini arttırarak oraklaşma olayını sona erdirmek için “exchange” transfüzyon yapılır. Geniş volüm “exchange” transfüzyon zor ve zaman isteyen bir tekniktir. Aferez sonrası Htc, geçici hiperviskoziteden sakınmak için %30'un üzerinde

olmamalıdır. Bu olgularda hemorajik enfarkt gelişebildiğinden pıhtılaşma faktörlerinde azalmadan sakınmak için işlem, TDP ile desteklenmelidir. Uzun süreli transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda eritrositaferezis demir birikimini önlemesi ile de önemli bir avantaj sağlar.

İzovolemik durumu devam ettirmek için bir plazma volüm genişleticilerin infüzyonu eşliğinde eritrositler aferezle uzaklaştırılabilir. Bu yöntem daha çok polistemili hastalarda Htc düzeyini hızlı bir şekilde düşürmek gerektiğinde kullanılır. Eritrositaferez, parazit yükü yüksek ve serebral, renal, pulmoner komplikasyonları olan malaryalı hastalarda başarıyla uygulanmıştır.

Düşük Dansiteli Lipoprotein-Aferez

Ağır durumdaki tip-II hiperkolesterolemili hastaların tedavisi için geliştirilen çeşitli LDL-aferez yöntemleri, LDL'yi plazmadan uzaklaştırmak için LDL'nin fizikokimyasal ve immunokimyasal özelliklerini kullanan, selektif ve etkin uygulamalardır. Seçimli olarak apo-B içeren lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında, çift filitasyon, anti-apo-B antikoru kullanımı ile immunoadsorpsiyon, asidik şartlarda heparin ile presipitasyon, ve dekstran sülfat kolonuna adsorpsiyon dahil çeşitli yaklaşımlar söz konusudur. Bu son iki yöntem polianyonların apo-B içeren lipoproteinlerle etkileşimine dayanmakta ve lipoprotein (Lp) (a) ile LDL arasındaki yapısal benzerlikler nedeniyle bu yöntemler Lp (a) konsantrasyonunu da düşürebilmektedir. Heparin ile indüklenen ekstrakorporeal LDL presipitasyonu, plazma kolesterolünün düşürülmesinde etkinliği kanıtlanmış bir işlemdir. Yöntem, düşük pH'da apo-B içeren lipoproteinlerin heparin ile presipitasyonu, bunu izleyerek presipitatın uzaklaştırılması ve pH'ın ayarlanarak hastaya geri infüzyonu temeline dayanmaktadır. LDL'ye ilaveten, sınırlı sayıda diğer heparin bağlayan proteinler ve lipoproteinler de, uzaklaştırılmaktadır. Dekstran sülfat, Lp (a) dahil apoB-100 içeren lipoproteinleri spesifik olarak bağlayan polianyonik bir afinite absorbanıdır. LIPOSORBER LA-15 sistemi, hallow fiber cell separatör ve dekstran sülfat selüloz tanecikleri içeren 150 ml'lik iki adet tek kullanımlı kolondan yararlanan LDL aferez tekniğidir. Sistemin, diyet ve ilaç tedavisine cevap vermeyen hastalarda selektif olarak LDL düşürülmesinde emin ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. İlaç tedavisine yanıt alınamayan ailesel hiperkolesterolemili 54 heterozigot ve 10 homozigot hastayı kapsayan çok merkezli çalışmada tekrarlanan LDL aferezi ile, LDL ve Lp (a) düzeylerinin etkin bir şekilde düşürüldüğü ve son aferez uygulamasından 3-4 hafta sonra her iki lipoprotein plazma konsantrasyonlarının tedavi öncesi düzeylerine geri döndüğü bildirilmiştir (8).

Kaskad Filtrasyonu

Ekstrakorporeal dolaşım ile gerçekleştiren terapötik plazma işlemidir (5). Kaskad filtrasyonu (KF), semi-selektif bir anlayışla plazma içerisindeki patojenin mümkün olabildiği ölçüde uzaklaştırılması esasına dayanır. Plazma, birincil membran plazma separatörü aracılığıyla filtre edilerek hücresel bileşenlerinden ayrılır. Ayrılmış plazma fraksiyone edici ikinci bir filtrenin içinden geçer. Fraksiyone olmuş plazmanın içeriği hangi plazma bileşenlerinin atıldığını ve hangilerinin hastaya geri verildiğini belirler. KF'nin seçiciliği üç faktör aracılığıyla belirlenir. İlki filtre por çapıyla temizlenecek molekülün büyüklüğünü belirler. Kullanılan filtrenin geçirgenlik eşik değeri, o hastalığa sebep olan patojenden küçük ise, işlem esnasında filtreden geçen plazma patojenden arınır. Seçiciliği etkileyen diğer faktörler, plazmanın fraksiyona giriş ve çıkış hızıdır. IgM veya düşük dansiteli lipoprotein kolesterol gibi intravasküler alana sınırlı moleküller iki seansla güvenli bir şekilde temizlenirken, bir madde ilk iki seanslarla izlenen tedaviler boyunca stabil klerens oranlarıyla en etkili şekilde temizlenir. IgG veya IgA gibi daha büyük dağılım hacimli maddeler dört veya daha fazla seansla en etkin şekilde temizlenir. KF'nin diğer yöntemlere göre çeşitli avantajları vardır. İşlem tamamen otologtur. Hastalığa neden olan patojen moleküller uzaklaştırılır ve gerekli olan proteinler hastaya geri verilir. Plazma değişiminde olduğu gibi, sıvı yüklemesine bağlı komplikasyonlar ve farklı bir organizmadan elde edilen plazma infüzyonunun getireceği viral ve bakteriyel bulaş risklerini taşımamaktadır. Bu işlemde ayrıca hastaya dışarıdan albumin veya TDP verilmez.

Fotoferez

Fotoferez, bir başka tanımla ekstrakorporeal fotokemoterapi yeni bir tedavi yöntemidir. Basit olarak, psörolen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A ile ışınlamasıdır (5). Fotoferez'de psörolenin DNA bazları arasında çapraz bağlanma yaparak ve ultraviyole-A ile de kovalent bağlanıp hücrede mitozu inhibe eder. Bunun yanında, T hücrelerinde antijenik değişime, monositlerden TNF- α salgınlamına ve dendritik hücre modifikasyonuna yol açarak değişik bir kaç mekanizmayla etki eder. Kutanöz T hücreli lenfoma ve allojeneik kalp nakli rejeksiyonunun önlenmesi için, diğer tedavi modalitelerine dirençli durumlarda kullanılmak üzere, Food and Drug Administration (FDA) tarafından fotofereze onay verilmiştir. Solid organ transplantasyonu ve graft versus host hastalığının hem önlenmesinde, hem de iyileştirilmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir.

TERAPÖTİK AFEREZ ENDİKASYONLARI

American Society for Apheresis (ASFA) göre, terapötik aferezin endike olduğu hastalıklar 4 kategori altında toplanmıştır (5).

Kategori I: Terapötik aferezin ya başlı başına primer tedavi olarak ya da diğer başlangıç tedavi modellerinin ilk sıra tamamlayıcısı olarak standart ve kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olduğu hastalıklar.

Kategori II: Terapötik aferezin ya tek başına veya diğer tedavi modelleriyle birlikte ikinci sıra tedavi olarak kabul edildiği hastalıklardır.

Kategori III: Terapötik aferezin, optimum rolünün belirlenemediği hastalıklardır. Bu kategorideki uygulamalar olguya özgünleştirilmelidir.

Kategori IV: Yayınlanmış kanıtlara göre aferezin etkisiz veya zararlı olduğunun gösterildiği veya öne sürüldüğü hastalıklar. Bu durumdaki aferez tedavi uygulamaları sadece onaylı araştırma protokolleri altında yapılmalıdır.

Hematolojik Hastalıklarda Terapötik Aferez

Hematolojik hastalıklar terapötik aferez tekniklerinin kullanıldığı hastalıkların başında gelmektedir. Bu endikasyonların başında, TTP gelmektedir. TTP, mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ile ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği nadir ve fatal seyreden bir hastalıktır. Tüm olguların ancak % 40'ında bu pentad görülebilir. % 80'ni triad şeklinde ortaya çıkar. ADAMTS13'teki moleküler defektler, ADAMTS13'ün antikor aracılı yetmezliği ve von Willebrand Faktör (vWF) multimerlerinin parçalanamaması bu hastalığın santral patofizyolojik temelini oluşturmaktadır. ASFA, TTP'de, TPD'yi kategori I endikasyon olarak önermektedir (5). Plazmaferez TTP'de en önemli tedavidir ve standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, tedaviye hemen başlamak önemlidir. Amaç; zararlı olan büyük multimerlerin ve inhibitörlerin kaldırılması, eksik olan bileşenlerin yerine konulmasıdır. Günlük 40 ml/kg plazma değişimi (plazma hacminin 1-1,5 katı) hasta yanıt verinceye kadar devam edilir. Yanıt olarak, böbrek yetmezliğinin ve nörolojik bozuklukların düzelmesi, Laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesinin normal veya normale yakın olması ve trombosit sayısının yükselmesi kabul edilmektedir. Klinik yanıt ortalama 1 haftada görülürken, tam iyileşme 3 haftada tamamlanmaktadır. Birinci haftada düzelme olmazsa, plazmaferez günlük 2 defa yapılabilir ya da plazma hacminin 1,5 katı olacak şekilde devam edilir. Yanıt elde edildikten sonra nüksleri önlemek için, plazmafereze trombosit sayısının

150.000/ mm³ geçmesini takiben 2 gün daha devam edilmelidir. Böbrek bozuklukları hematolojik ve nörolojik bozukluklara göre daha yavaş düzelmektedir.

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) çocuklarda ortaya çıkan, akut başlangıçlı mikroanjiopatik hemolitik anemi, böbrek yetersizliği ve trombositopeni ile tanımlanan bir trombotik mikroanjiopati nedenidir. *Shiga* toksini (verositotoksin) üreten *Escherichia coli* enfeksiyonu ile ilişkili HÜS’de diare (D+) daha sık görülürken, atipik (D-) HÜS böbrek veya kemik iliği transplantasyonu, solunum yolu enfeksiyonu, gebelik, otoimmün hastalıklar ve siklosporin, kinin, mitomisin-c, oral kontraseptif gibi bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak görülebilir. ASFA, D+ HÜS kategori IV olarak betimlemekte ve önermemektedir (5). D-HUS gurubunda kategori III endikasyon olarak betimlemiş ve TPD önerilmiştir (5).

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. Diğer nedenler ise amiloidoz, hiperkalsemi, hiperürisemi, yineleyen üriner enfeksiyonlardır. ASFA, MM’ye bağlı gelişen akut böbrek yetersizliği tedavisinde TPD’yi kategori III endikasyon olarak önermektedir (5). Hiperviskozite sendromu, WM’li hastaların %50-70’inde ve MM’li hastaların %5’inde monoklonal immünglobulinlerin endoteli zedeleyerek, kapiller kan akımını engellemesi ile gelişen iskemi ve organ işlev kusurudur. IgM’nin molekül ağırlığı daha fazla olduğu için WM’li hastalarda hiperviskozite sendromuna daha sık rastlanır. Hiperviskozite sendromu klinik baş ağrısı, baş dönmesi, nistagmus, işitme ve görme kaybı, somnolans, koma ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar, mukozal kanamalar ve retinopati, nadiren kalp yetersizliği, halsizlik, iştahsızlık ve periferik nöropatiyi kapsar. ASFA, monoklonal gamopatiye bağlı hiperviskozite sendromu tedavisinde TPD’yi kategori I endikasyon olarak önermektedir (5). Yerine koyma sıvısı olarak albumin ile her gün 1-1,5 plazma hacmi TPD plazma viskozitesini hızla azaltarak hiperviskozite semptomlarında hızlı bir düzelme sağlar. POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, deri bulguları) sendromunda ve önemi bilinmeyen monoklonal gamopatide polinöropati sıklıdır. Myelin-associated glycoprotein ve GM-1 gibi periferik sinir antijenlerine karşı oluşan antikorlar periferik nöropatiden sorumlu tutulmaktadır. ASFA, TPD’yi IgG/A demiyelinizan polinöropatide kategori I, IgM polinöropatisinde ($\pm$ WM) kategori II, MM’ye bağlı polinöropatide kategori III olarak önerirken POEMS’de kategori IV olarak görmektedir (5).

Otoimmün hemolitik anemide (OIHA) 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 aglütinin 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 idiopatik olup lenfoproliferatif, otoimmün hastalıklar seyrine ya da ilaçlara bağlı görülür. OİHA tedavisinde hemolizin durdurulması amacıyla kortikosteroidler ve diğer immünsüpresifler, vinka alkaloidleri, danazol, IVIG, rituksimab ve splenektomi kullanılır. Plazmaferez, otoantikorları uzaklaştırarak semptomatik düzelme sağlar. ASFA, OİHA tedavisinde TPD’yi kategori III endikasyon olarak önermektedir (5).

Aplastik anemi (AA) ve saf eritroid seri aplazisi (SESA) hematopoetik kök hücre hastalıkları olup ve çoğu idiopatik ve edinseldir. AA’da çoğunlukla üç seri de tutulur. Pansitopeni ve kemik iliğinde hipo/asellülerite saptanır. SESA’da yalnız eritroid seri etkilenir ve normositer-normokrom anemi, retikülositopeni, kemik iliğinde eritroid seri öncü hücrelerinde ileri derecede azalma saptanır. Her iki hastalığın temel tedavisinde immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. ASFA, AA ve SESA tedavisinde TPD’yi kategori III endikasyon olarak önermektedir (5).

İdiyopatik/immün trombositopenik purpurada (İTP), sıklıkla GPIIb/IIIa ve daha az olarak GPIb/IX, GPIa/IIa ve GPIV gibi trombosit antijenlerine karşı oluşan otoantikorların bu antijenlere bağlanarak trombosit yıkımına yol açması ile kanamaya yatkınlık ortaya çıkar. Kanama semptomları olan ve trombosit sayısı $<20-30.000/mm^3$ hastalarda başta steroid ilk basamak tedavisidir. Acil durumlarda IVIG kullanılabilir. ASFA, İTP’de TPD’yi kategori IV olarak görmektedir (5). Ancak son yıllarda immünadsorbsiyonla dirençli İTP’de olumlu sonuçlar elde edilmiştir. İmmünadsorbsiyon ASFA tarafından kategori II olarak kabul edilmiştir (5).

Eritrosit içi parazitler (malarya, babesiosis) eritrosit değişiminden yararlanan hasta grubundandır. Ağır babesioziste ASFA eritrosit değişimini kategori I, ağır malaryada ise kategori II endikasyon olarak sınıflandırmaktadır (5). Eritrosit değişimi keza orak hücre hastalığında akut inme tedavisinde de ASFA’ya göre kategori I endikasyondur (5). Hematolojik hastalıklarda aferez yöntemlerinin yeri Tablo 1’de toplu olarak verilmiştir (5).

Tablo 1. Hematolojik hastalıklarda American Association of Blood Banking sınıflandırması (5)

HASTALIKLAR	İŞLEM	AABB* KATEGORİ
ABO Uygun Olmayan Kemik İliği Nakli	Eritrosit ayrıştırma (Kİ) Plazma Değişimi (Alıcı)	I II
Eritrositoz / Polistemia Vera	Flebotomi Eritrositaferez	I II
Lökositoz ve Trombositoz	Sitaferez	I
Trombositopenik Trombotik Purpura	Plazma Değişimi	I
Post Transfüzyon Purpura	Plazma Değişimi	I
Orak Hücre Hastalığı	Kırmızı Hücre Değişimi	I
Miyeloma /Paraproteinemi/ Hiperviskozite	Plazma Değişimi	II
Miyeloma / Akut Böbrek Yetmezliği	Plazma Değişimi	II
Pıhtılaşma Faktör İnhibitörü	Plazma Değişimi	II
Aplastik Anemi / Saf Eritroid Aplazi	Plazma Değişimi	III
Kutanöz T-Hücre Lenfoma	Fotoferez Lökoferez	1 III
Yeni Doğanın Hemolitik Hastalığı	Plazma Değişimi	III
Trombosit Alloimmunizasyon ve Dirençlilik	Plazma Değişimi İmmunoadsorbsiyon	III III
Malarya/ Babesiosis	Kırmızı Hücre Değişimi	III

*AABB: American Association of Blood Banking; Kİ: Kemik iliği.

Renal, Romatizmal, Otoimmün ve Metabolik Hastalıklar İçin Terapötik Aferez

Glomerülonefritlerin çoğu immülojik temellidir ve bu olgulara yapılan biyopsilerde, glomerülün değişik bölgelerinde ya lineer glomerüler bazal membran antikor birikimine ya da granüler immün kompleks birikimine ait kesin kanıtlar bulunmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar dolaşımdaki antikor düzeylerini haftalar içinde düşüremezler. Patojen otoantikorların Anti-Glomerüler Bazal Membran (Anti-GBM) hastalığında olduğu gibi, akut olarak toksik etki gösterdiğine dair inandırıcı kanıtlar bulunduğu, TPD antikorları plazmadan hızla uzaklaştıracak tek tedavidir (9-11). Ayrıca anti-GBM hastalığı, hızla ilerleyen glomerulonefrit (RPGN), katastrofik AFS, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), skleroderma,

kriyoglobulinler, lupus nefriti, polimiyozit ve dermatomiyozit ASFA tarafından TDP için kategorize edilmiştir. Renal, romatizmal, immün ve metabolik hastalıklarda aferez yöntemlerinin yeri Tablo 2’de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 2. Renal, Romatizmal, İmmün ve Metabolik hastalıklarda American Association of Blood Banking sınıflandırması (5)

HASTALIKLAR	İŞLEM	AABB* KATEGORİ
Anti-GBM Antikor Hastalığı	Plazma Değişimi	I
Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit	Plazma Değişimi	II
Hemolitik Üremik Sendrom	Plazma Değişimi	III
Böbrek Transplantasyonu (Rejeksiyon)	Plazma Değişimi	IV
Presensitizasyon (anti HLA antikorları)	Plazma Değişimi	III
Tekrarlayıcı Fokal Glomeruloskleroz	Plazma Değişimi	III
Kalp Nakli Rejeksiyonu	Plazma Değişimi Fotoferez	III III
Akut Karaciğer Yetmezliği	Plazma Değişimi	III
Ailesel Hiperkolestrolemi	Seçici Adsorbsiyon Plazma Değişimi	I II
Fitanik Asit Depo Hastalığı	Plazma Değişimi	I
Kriyoglobulinemia	Plazma Değişimi	II
ITP	İmmunoadsorbsiyon	II
Raynaud Hastalığı	Plazma Değişimi	III
Vaskülit	Plazma Değişimi	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	Plazma Değişimi	III
Romatoid Artrit	İmmunoadsorbsiyon Lenfoplazmaferez Plazma Değişimi	II II IV
Skleroderma / İlerleyen Sistemik Skleroz	Plazma Değişimi	III
Sistemik Lupus Eritematozus	Plazma Değişimi	III

*AABB: American Association of Blood Banking; ITP: İmmün trombositopenik purpura; Anti-GBM: Anti-glomeruler bazal membran; HLA: Human leukocyte antigen.

Nörolojik Hastalıklarda Terapötik Aferez

Miyastenia gravis (MG), TPD ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ilk hastalıklardan biriydi. MG, genellikle klinik olarak kas güçsüzlüğü ve kas yorgunluğu ile karakterizedir. Okuler tutulum olduğu zaman diplopi ve pitozis ile sınırlı olabilir. MG motor son plaktaki asetilkolin reseptörlerinin alfa alt ünitesine karşı gelişen IgG antikorları tarafından oluşturulduğu saptanmıştır. MG’de tekrarlayan TDP’lerden sonra, plazma asetilkolin reseptörlerinin alfa alt ünitesine karşı gelişen antikor seviyelerinin azalmasıyla klinik iyileşme görülmektedir. ASFA tarafından Kategori I endikasyon sınıfına koyulmuştur. GBS, periferik siniri sistemini etkileyen akut, ilerleyici bir hastalıktır. Ayaklarda simetrik güçsüzlük ve distal pareztesi ile başlar giderek kötüleşir, kollar ve yüzde de benzer şekilde tutulumlar takip eder. Genellikle akut üst solunum yolu ya da gastrointestinal sistem hastalığı ile ilişkilidir. GBS tedavisinde TPD’nin yararı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (12-14). TDP daha fazla yan etkiye neden olduğundan replasman sıvısı olarak albümin tercih edilir. Buna rağmen TDP ile değişim yapılanlarda, albumin ile değişim yapılanlara göre daha iyi cevap alındığını gösteren yayınlarda mevcuttur (15). GBS ASFA tarafından Kategori I endikasyon sınıfına sokulmuştur. Teknik ilerledikçe ve nörolojik hastalıkların immün etiyolojileri daha iyi anlaşıldıkça TPD yapılan hastaların sayısı artmıştır. Kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati (CIDP), Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS), multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optica (NMO), refsum hastalığı, rasmussen ensefaliti ve sydenham koresi ASFA tarafından TDP için kategorize edilmiştir. Nörolojik hastalıklarda aferez yöntemlerinin yeri Tablo 3’de toplu olarak verilmiştir (5).

Tablo 3. Nörolojik hastalıklarda American Association of Blood Banking sınıflaması (5)

H A S T A L I K L A R	İ Ş L E M	AABB* KATEGORİ
CIDP	Plazma Değişimi	I
Akut İnflamatuvar Demyelinizan Poliradikülo nöropati	Plazma Değişimi	I
Eaton-Lambert Miyastenik Sendrom	Plazma Değişimi	II
Multiple Skleroz (Relaps)	Plazma Değişimi	III
Multiple Skleroz (İlerleyici)	Plazma Değişimi Lenfositaferez	III III
Myastenia Gravis	Plazma Değişimi	I
Akut SSS İnflamatuvar Demiyelizan Hastalığı	Plazma Değişimi	II
Paraneoplastik Nörolojik Sendrom	Plazma Değişimi	III
IgG / IgA olan Demiyelinizan Polinöropati	Plazma Değişimi İmmunoadsorbsiyon	I III
Sidenham Koresi	Plazma Değişimi	II
IgG / IgA (Waldenstrom)'lı Polinöropati	Plazma Değişimi İmmunoadsorbsiyon	II-III II-III
Polinöropatili Kriyoglobulinemi	Plazma Değişimi	II
Polinöropatili Multiple Myeloma	Plazma Değişimi	III
POEMS Sendromu	Plazma Değişimi	III
Sistemik Amiloidoz (AL)	Plazma Değişimi	IV
Polimiyozit veya Dermatomiyozit	Plazma Değişimi Lökoferez	III IV
İnklüzyon Cisimciği Miyoziti	Plazma Değişimi Lökoferez	III IV
Rasmussen Ensefalopati	Plazma Değişimi	III
Stiff-Man Sendromu	Plazma Değişimi	III
PANDAS	Plazma Değişimi	II

***AABB**: American Association of Blood Banking; **PANDAS**: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; **CIDP**: Kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati; **SSS**: Santral sinir sistemi; **AL**: Amyloid light chain; **POEMS**: Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin lesions

Solid Organ Transplantasyonunda Terapötik Aferez

Transplante edilmiş solid organın reddinden kaçınılması ya da önlenmesine yönelik ilaçlarla sinerjik etkili, TPD ve ekstrakorporal fotoferez gibi aferez modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Akut reddin önlenmesine yönelik olarak transplantasyon öncesi TPD; ABO ya da HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikor titrelerinin ortadan kaldırılması ya da önemli ölçüde azaltılması için yapılmaktadır. Transplantasyon sonrası TPD; akut humoral reddin önlenmesi ya da tedavisinde yardımcı olmaktadır. TPD yoluyla akraba ya da olmayan vericiden yapılacak transplant öncesinde alıcının izohemaglutinin antikorlarını azaltarak, dolayısıyla ABO uyumsuzluğu engelinin aşılmasında yardımcı olması amacıyla kullanılabilir. Renal transplant hastalarında uygulanan diğer aferez çeşidi olan Ekstrakorporeal Fotoferez (EKF), kortikosteroid ve antilenfosit globülin tedavisine rağmen, tekrarlayan biyopsilerle hücresel ve vasküler rejeksiyon gösterilmiş olgularda multipl EKF seanslarından sonra rejeksiyonun önlendiği gösterilmiştir. TPD kardiyak antikor ilişkili rejeksiyonlarda etkin bir tedavi olduğu kabul edilmektedir. ASFA'ya göre kalp nakli sonrası EKF rejeksiyon profilaksisi Kategori I olarak sınıflandırmaktadır (5).

Diğer Hastalıklarda Terapötik Aferez

Mycosis fungoides (MF) ve onun lösemik formu olan Sezary sendromu (SS) en sık görülen kutanöz T hücreli lenfomadır (KTHL). Eritrodermik KTHL'lı ve özellikle periferik T hücre klonu veya Sezary hücreleri, lenfositlerin %10'undan fazla olan ve/veya CD4/CD8 oranı >10 olan tüm hastalar günümüzde EKF adaydır. Erken evre hastalarda tek başına EKF etkinliği %33-88 olarak bildirilmiştir (Kategori I). Non-eritrodermik KTHL olgularında EKF kategori III düzeyinde endikedir (5).

Ailesel hiperkolesterolemi; karaciğer apolipoprotein gen mutasyonu ile tanımlanan otozomal dominant bir hastalıktır. Homozigotlarda 20 yaşından önce kardiyak nedenli ölüm sıklığıdır. Heterozigotlarda erken ateroskleroz görülür. Bir seans LDL aferezi kolesterol düzeyini %50-60 düşürür ve aralıklı LDL aferez işlemleri koroner riski azaltır. ASFA2010 kılavuzunda LDL aferezi homozigot olgularda Kategori I, heterozigot olgularda Kategori II düzeyinde önerilmektedir (5).

TERAPÖTİK AFEREZİN YAN ETKİLERİ

Aferez tamamen risksiz bir tedavi olmadığı gibi, ölümcül yan etkileri ileri derecede azdır. Aferez işlemi sırasında oluşan yan etkiler 4 basamağa ayrılır.

1. Basamak: Hafif; tedavi gerektirmeyen yan etkiler.

2. Basamak: Orta; müdahale gerektirir ancak işlemin sonlandırılmasına gerek yoktur.

Yan etkilerin en sık görüldüğü basamaklar bir ve ikinci basamaklardır. Sıklıkla görülen yan etkiler ürtiker ve titremeye yol açan anaflaktik reaksiyonlar; sersemlik, bulantı, kusma, seğirme, parestezi gibi hipokalsemik semptomlar ve baş ağrısı, hipotansiyon gibi hipovolemi semptomlarıdır. Daha ciddi yan etkiler 3 ve 4. basamakta görülür.

3. Basamak: Şiddetli olup, işlemin durdurulması gereklidir.

4. Basamak: Ölümcül yan etkilerdir. Ciddi yan etkiler arasında; aritmi ve iskemik olayları içeren kardiyolojik patolojiler; pulmoner emboli, solunum arresti içeren pulmoner patolojiler; tetani, konvülsiyon, serebro vasküler iskemiler içeren nörolojik patolojiler sayılabilir. Ölüm TA'nın nadir görülen yan etkisidir ve %0,5 civarında görülür. Ölüm nedeni olarak, kardiyak ve pulmoner arrest, anaflaksi ve kateter ile ilişkili sepsis yer alır (16).

Komplikasyonlar üzerinde etkili olan beş ana faktör vardır. Bu faktörler, antikoagülan tipi, replasman sıvısı içeriği, damar yolu, alta yatan hastalık durumu ve TA işlem tipidir. Sitrat aferez işlemlerinde sıklıkla kullanılan bir antikoagülandır. Sitrat iyonize kalsiyumu azaltarak hipokalsemik toksisiteye neden olur. Volüm olarak %14 sitrat içeren TDP replasman sıvısı olarak kullanıldığı zaman sitratla ilişkili hipokalsemik toksisite riski artmaktadır. En sık görülen hipokalsemik semptomlar arasında, perioral ve distal ekstremitelerdeki paretezileri, bulantı ve seğirmeler vardır. Daha az sıklıkta görülen ciddi hipokalsemiyle ilgili yan etkiler ise, konvülsiyon, göğüste sıkışma ve aritmidir (17). İyonize kalsiyum düzeyi %35'den daha aşağıda olduğu zaman, QT intervali uzaması meydana gelir. Hipokalsemik toksisite kolayca tedavi edilebilir ve önlenabilir bir yan etkidir. Hipokalsemi semptomlarını en aza indirmek için, profilaktik olarak kalsiyum verilebilir. Sitratın daha az sıklıkta görülen yan etkisi metabolik alkalozdur (sıklıkla renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda). Heparin ile ilişkili yan etkiler ise, damar giriş yerlerinde olan kanama ve trombositopeni, venöz tromboz ve pulmoner emboli ile tanımlanan HIT (heparin-induced trombositopeni)'dir (18,19).

Terapötik aferez yan etkileri üzerinde etkili olan 2. Faktör replasman sıvısının içeriğidir. Anaflaktik Reaksiyonlar TDP sırasında görülebilmektedir. TDP ile ilişkili anaflaktik reaksiyonlar ateş, titreme, ürtiker, wheezing, kaşıntı, hipotansiyon ve laringeal ödemdir. Anjiotensin converting Enzyme inhibitör (ACE-I) ile birlikte kullanımı riski artırabilir, bundan dolayı tedavi öncesi kesilmesi önerilir. Difenhidramin'nin tedavi öncesi verilmesi anaflaktik reaksiyonların semptomlarını azaltmada başarılı bulunmuştur. Genel olarak TDP ile ilişkili yan etkiler albümine göre 2 kat daha sıklıkta meydana gelir. Ancak 2

replasman sıvısı arasında tedaviyi sonlandırmada fark yoktur. TDP ile infeksiyon ajanların geişı daima endişı verici ise de, yapılan çalışmalarda test negatif TDP’lerde infeksiyon geişı çok nadirdir. TA’da replasman sıvısı olarak albümin kullanıldığı zaman, özellikle ardışık tedavilerden sonra pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen azalması nedeniyle pıhtılaşma bozukluğu ve artmış kanama riski mevcuttur. Kanama tedavi sonunda TDP verilmesiyle önlenabilir ve işlemin sonrası venöz kateterin çıkarılması kanama önlenmesi açısından yararlıdır. Albumin replasman sıvısının nadir bir komplikasyonu, ateş ve titremenin olduğu pirojenik reaksiyonlardır (20). Albumin sıvısının diğer sık olmayan yan etkisi de, renal yetmezliklerde ve hipokalemik olan intravenöz potasyum alanlarda görülen alüminyum toksisitesidir. Replasman sıvısı ile ilişkili istenilmeyen yan etkileri en aza indirmek için alternatif yol, seçici aferez işlemlerinin kullanılmasıdır.

Yan etkiler üzerinde etkili olan 3. Faktör damar yolu tipidir. Damar yolu ile ilişkili yan etkiler çoğu serilerde %1’den daha azdır. Komplikasyonları infeksiyon, tromboz, kanama, pnömotoraks ve mekanik komplikasyonlardır (19,21). Uluslararası aferez kayıtlarında yan etkilerin en sık tipi damar yolu ile ilişkili komplikasyonlar olarak gösterilmiştir. Bunun nedeni Avrupa’daki hastaların %25’inde damar yolu zorlukları nedeniyle, periferik damar yolu insidansının yüksek olmasıdır. Periferik damar yolu kullanımındaki ana sorun birden fazla kullanımının kısıtlı olmasıdır. Periferik damar yolundaki infeksiyon riski, santral venöz yoldan %80’den daha az risklidir ve tercih edilen damar yoludur. Santral venöz yol infeksiyon, tromboz, kanama ve tıkanma gibi yüksek komplikasyonlarla ilişkilidir. Santral damar yolu için tercih edilen damar internal juguler vendir. Hem ultrasonografi, hem de floroskopi işlemin sırasında yol gösterici olarak kullanılabilir. Eđer uzun süre kullanımı düşünülüyorsa arteriovenöz (A-V) fistül açılabilir.

Terapötik aferezli hastalardaki yan etkilerinden sorumlu diğer faktör ise, altta yatan hastalığın durumudur. TTP’nin yüksek prevalansının olduğu TA serilerinde daha fazla komplikasyon oranı ile ilişkilidir. En sık görülen yan etkiler ürtiker ve solunum sıkıntısıdır (22). TA yan etki sıklığını etkileyen en büyük faktör yapılan TA eşididir. Plazma değişimi ya santrifüj ya da membran bazlı teknik kullanılarak yapılabilir. Total yan etki her iki teknikte benzerdir. Çift filtrasyon plazmaferez veya KF yüksek transmembran basıncı nedeniyle hemoliz görülebilen bir yan etkidir (23). TA işlemlerinde membrana bağlı istenmeyen yan etkiler membran kompleman aktivasyonu nedeniyle. ACE-I spesifik membranlarla etkileşimi nedeniyle işlemin öncesi kesilmesi olası anafilaktik reaksiyonları önleyebilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı ve Aferez Ünitesi'nin Ocak 2007-Ekim 2012 tarihleri arası TA yapılan hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 14.12.2011 tarih, 01/02 karar numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Hasta Seçimi

Üniversitemiz hastanesinin Hematoloji, Gastroenteroloji, Endokrinoloji, Romatoloji, Nöroloji, Nefroloji, Ortopedi ve Travmatoloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Transplantasyon ve Yoğun Bakım (Kalp Damar Cerrahi, Kardiyoloji, Dahiliye, Anesteziyoloji ve Reanimasyon) servislerinde TA işlemleri yapılan hastaların dosya verileri ve Terapötik Aferez Merkezi kayıtları taranarak hasta seçimi yapıldı. Elde edilen veriler elektronik ortamda Excel Microsoft dosyası olarak kaydedildi.

Çalışmaya alınma ölçütleri: Ocak 2007 ve Ekim 2012 tarihleri arasında terapötik amaçlı aferez işleminin yapıldığı tüm 18 yaş ve üstü hastalara çalışmaya alınmıştır.

Çalışmanın dışlama ölçütleri: Hastanın başka bir çalışmada olması ve 18 yaşından küçük olması ve klinik olarak işlemi tolere edememesi dışlama ölçütlerini oluşturdu.

Çalışma süresi içinde TPD uygulanan 87, KF uygulanan 11, sitaferez uygulanan 28 olmak üzere toplam 126 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tüm demografik ve işlem öncesi-sonrası laboratuvar parametreleri kayıt altına alındı. Uygulanan işlemin etkililiği, güvenliği ve yaşam süresine etkileri incelendi. TA işleminden önce ve sonra; lökosit, protrombin zamanı

(PZ), total protein, albumin, sodyum, potasyum ve total kalsiyum parametrelerine bakıldı. Bunlara ek olarak, hastaların tanısı, yattığı servis, boyu, kilosu, işlem tipi ve işlemin yapıldığı cihaz tipi, işlem süresi, işlenen kan ve plazma miktarı, asit-sitrat-dextroz (ACD) ve ürün (atık) miktarı, verilen sıvılar, damar yolu tipi, saptanan komplikasyonlar, işlem sayısı, işlem sırasında işleme bağlı veya işleminden bağımsız ölüm verilerine bakıldı. İşlemlerden önce, hastalara veya şuuru kapalı ise birinci derece yakınlarına, işlemle ilgili bilgi verildi ve yazılı onamları (Terapötik Aferez Bilgi/Onam Formu) alındı (Ek 2).

Çalışmaya alınan hastalara aferez işlemi ve/veya diğer tedavi ve takip işlemleri subklavyen, juguler veya femoral venden çift lumenli diyaliz kateteri, brakial ve A-V (arteriovenöz) fistül yolu ile yapıldı.

Yapılan işlemler hastaların durumlarına göre ya TA merkezinde, ya kendi kliniklerinde ya da yoğun bakımda yapıldı. İşlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından tüm hastalar işlemi gerçekleştiren (TA hemşiresi/teknisyeni) ve klinik doktoru tarafından yakın izleme alındı. Tüm hastaların ateş, tansiyon, nabız ve solunun sayısı ile birlikte, hastalarda oluşan belirti ve bulgular (parastezi, hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, üşüme, titreme, ateş, karın ağrısı, ürtiker, baş ağrısı, çarpıntı, anksiyete, flushing, dispne, anafeksi) kaydedildi. Damar giriş ve teknik sorunları TA işlem formlarına kaydedildi.

Hastalara yapılacak toplam TA işlem sayısı ve seans aralığı, hastaların klinik ve labaratuvar yanıtına göre belirlendi. İşlem öncesi, sırasında ve sonrasında işlemlere bağlı gelişebilecek komplikasyonlar kayıt edildi. Replasman sıvısı içerisindeki sitrata bağlı hipokalsemi gelişimini önlemek amacıyla tüm hastalara, kalsiyum düzeylerine ve kullanılacak plazma miktarına göre % 10'luk kalsiyum glukonat verildi.

Terapotik plazma değişimi işlemleri, Fresenius As. Tec 204™ (Fresenius, Germany), Comtec (Fresenius, Germany) ve Haemonetics MCS+ (Haemonetics, USA) otomatik aferez makinesi ile veno-venöz giriş kullanılarak yapıldı. Sitaferes işlemleri için, Fenwal CS 3000 (Fenwal, USA), Dideco-Excell Pro (Dideco, İtalya), Haemonetics MCS+ (Haemonetics, USA), Fresenius As. Tec 204™ (Fresenius, Germany), KF için ise, Dideco-Excell Pro (Dideco, İtalya) ve DALİ (Fresenius, Germany) cihazları kullanıldı. Cihazların oldukça farklı olmasının temel nedeni her yıl yapılan hizmet alım ihalesidir.

Tüm TPD işlemlerinde replasman sıvısı olarak TDP ve insan albümini kullanıldı. Değiştirilecek plazma hacmi, her hasta için hesaplanan toplam plazma hacminin 1-1,5 katı olarak ayarlandı. TPD işlemlerinde antikoagulan olarak sitrat kullanıldı.

Tüm hastalara ait veriler CD halinde Ek 3'de verilmiştir.

İSTATİSTİKSEL İŞLEMLER

Bütün veriler başlangıçta Excel 7.0 Microsoft Office programına kayıt edildi. Tüm hastaların istatistiksel değerlendirmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Biyoistatistik Anabilim Dalı bilgisayar laboratuvarında bulunan SPSS 20,0 (Lisans no: 10240642) adlı program kullanılarak yapıldı. Yaş değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi.

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

BULGULAR

Ocak 2007-Ekim 2012 tarihleri arasında TPD uygulanan 87, KF uygulanan 11, sitaferez uygulanan 28 olmak üzere toplam 126 hasta değerlendirmeye alındı.

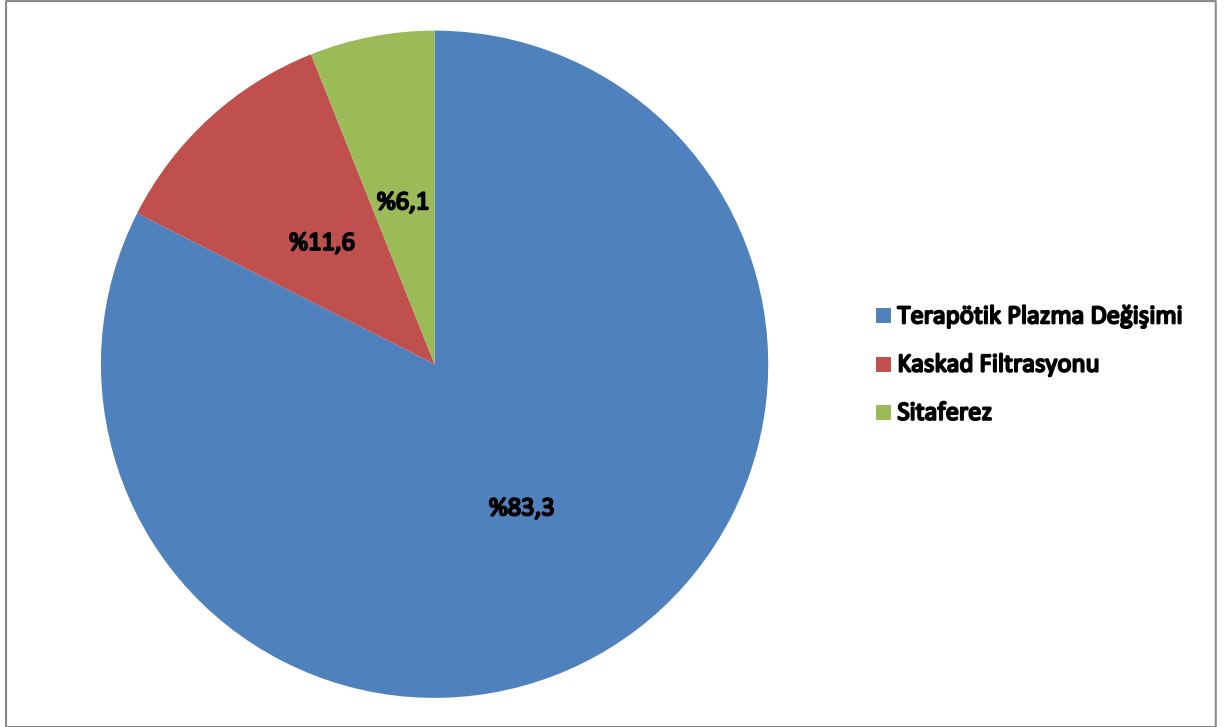
Terapötik plazma değişimi yapılan 87 hastaya 628 işlem, sitaferez yapılan 28 hastaya 46 işlem ve KF yapılan 11 hastaya 79 işlem olmak üzere toplam 126 hastaya 753 işlem yapıldı. TPD yapılan hastaların %54'ü erkek (n:47), %46'sı kadın (n:40), sitaferez yapılan hastaların %50'si erkek (n:14), %50'si kadın (n:14), KF yapılan hastaların %73'ü kadın (n:8), %27'si erkek (n:3) olarak bulundu. Toplam olarak TA yapılan 126 hastanın %51'i erkek (n:64), %49'u kadın (n:62) hasta oluşturdu. Cinsiyetler arası istatistiksel anlamlılık sadece KF yapılan grupta saptandı (p:0,013). Ortalama yaş aralığı TPD, sitaferez ve KF yapılan erkek hastalarda sırasıyla $51,5 \pm 17$, $61,1 \pm 19$, $46 \pm 11,2$ yıl olarak bulunurken, kadın hastalarda $45,1 \pm 17$, $53,2 \pm 19$, $49,5 \pm 19$ yıl olarak bulundu. TPD kadın ve erkek hastalarda birlikte ortalama yaş aralığı $48,5 \pm 17,7$ yıl (19-81 yaş aralığı), sitaferez grubunda $57,1 \pm 19,8$ yıl (19-82 yaş aralığı) ve KF yapılan grupta $48,5 \pm 16,8$ yıl (19-73 yaş aralığı) idi. TPD, sitaferez ve KF yapılan tüm erkek hastalarda yaş ortalaması $53,3 \pm 17,9$ yıl, tüm kadınlardaki yaş ortalaması $47,5 \pm 18,4$ yıl ve toplam olarak kadın ve erkeklerin ortalama yaş aralığı $50,5 \pm 18,3$ yıl olarak bulundu. Yukarıda bildirilen veriler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Yapılan işlem tipine göre hastaların genel özellikleri

Değişkenler	TPD (n=87)	SİTAFEREZ (n=28)	KASKAD FİLTRASYONU (n=11)
Kadın	40*	14*	8**
Erkek	47*	14*	3**
Yaş (yıl) (Mean±Std)	48,5 ± 17,7	57,1 ± 19,8	48,5 ± 16,8
Boy (cm) (Mean±Std)	164,8 ± 1,95	164,2 ± 1,5	168,3 ± 2,4
Vücut ağırlığı (kg) (Mean±Std)	69,4 ± 14,9	72,0 ± 13,2	71,6 ± 20,3
Toplam İşlem sayısı	628	46	79
Ortalama işlem sayısı (Mean±Std) (min-max)	7,1 ± 8,8 (1-40)	1,6 ± 0,9 (1-4)	7,1 ± 1,1 (1-42)

TPD: Terapötik plazma değişimi; n: hasta sayısı; * p>0,05; ** p<0,05.

Terapötik plazma değişimi işlemlerin %83,3'ünü, sitaferez (lökoferez ve trombositaferez) %6,1'ni ve KF ise %11,6'nı oluşturmakta idi. Yapılan işlem tiplerinin yüzdelik olarak dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



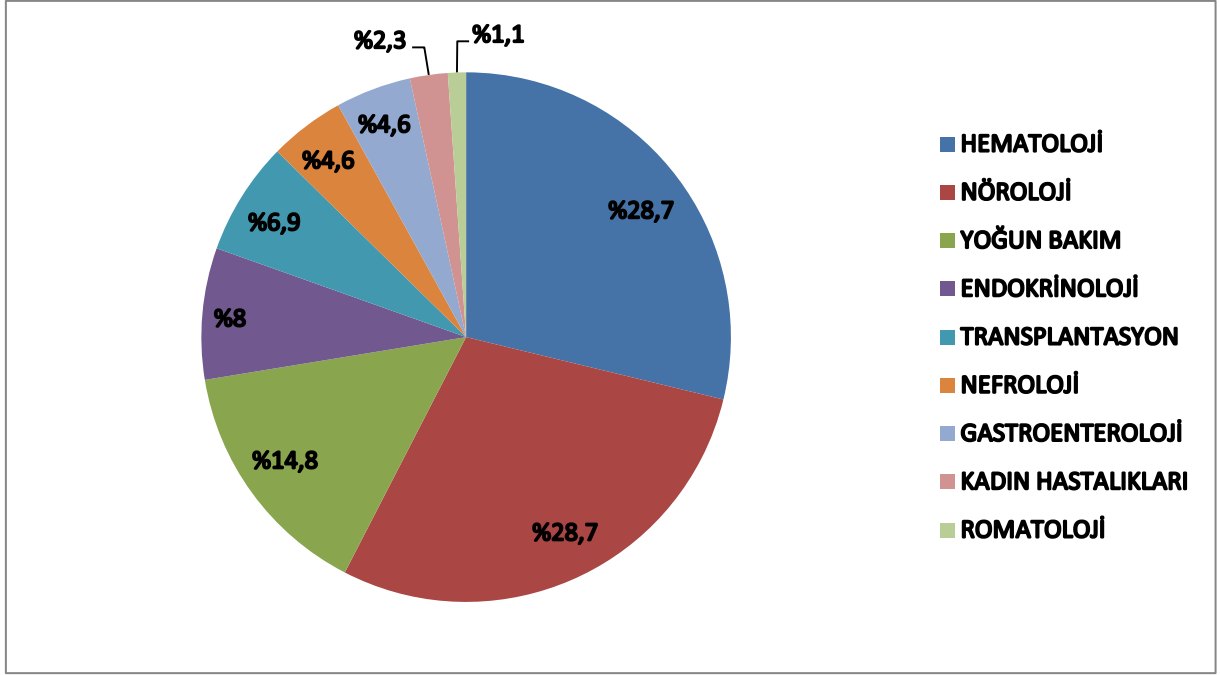
Şekil 1. Yapılan işlem tiplerine göre dağılımlar

Terapötik Plazma Değişimi İşlemleri

Terapötik plazma değişimi yapılan hastaların 66'sında femoral (%75,8), 11'inde juguler (%12,6), 7'sinde subklavian kateter (%8), 2'sinde A-V fistül (%2,4), 1'inde periferik damar yolu (%1,2) ile işleme alındı. Hastaların %90,8'ini Fresenius AS. 204TM ile (79 hasta), % 8'i Comtec ile (8 hasta) ve %1,2'sini Haemonetics MCS+ cihazları ile işlem yapıldı. Ortalama ACD, işlenen kan, işlenen plazma miktarları ve ürün (atık) sırasıyla; $456,4 \pm 127,5$ ml, $6,53 \pm 3,83/L$, $3,32 \pm 0,89/L$, $3,71 \pm 0,9/L$ olarak hesaplandı.

Terapötik plazma değişimi hastaların plazma değişimi işlemlerinde TDP ve insan albümini kullanıldı (18 hastaya insan albümin, 69 hastaya TDP). Bütün hastalara profilaktik 2 ampul kalsiyum glukonat verildi.

Terapötik plazma değişimi yapılan hastaların endikasyonlarına bakıldığında hematolojik ve nörolojik hastalıklar ilk sırada gelmektedir. TPD hastaların %28,7'si Hematoloji, %28,7'si Nöroloji, %14,8'i Yoğun Bakım, %8'i Endokrinoloji, %6,9'u Transplantasyon, %4,6'sı Nefroloji, %4,6'sı Gastroenteroloji, %2,3'ü Kadın Hastalıkları ve %1,1'i Romatoloji servisinde yatıyordu. Şekil 2'de hastaların yattığı servise göre dağılımı verilmektedir.



Şekil 2. Terapötik Plazma Değişimi yapılan hastaların yattıkları servise göre dağılımı

Terapötik plazma değişimi; GBS, TTP, Basedow Graves, MM, SLE, CIDP, MS, MG, WM, Wegener granülomatozu, hemolitik anemi, mikroskopik PAN, renal transplantasyonu, hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit, Rosmussen ensefalopatisi, Devic hastalığı, soğuk aglutinin hastalığı ve karaciğer parankim hastalığı endikasyonlu hastalara yapıldı. TPD 17 hastayla en fazla TTP'li hastalara yapılırken, ikinci sırada GBS ve MM'li hastalar yer aldı (sırasıyla 16, 13 hasta). Yapılan işlem sayısı bazında 314 işlem ile TTP'li hastalar ilk sırada yer aldı. Endikasyonlara göre hasta ve işlem sayıları Tablo 5'de yer almıştır. Endikasyonlar aynı zamanda ASFA ölçütlerine göre yapılmıştır.

Tablo 5. Terapötik plazma değişimi sonuçları

Hastalıklar	Hasta Sayısı	İşlem Sayısı	Endikasyon* Sınıfı
Hematolojik hastalıklar	36	362	
TTP	17	314	I
Multipl miyelom	13	32	I
Hemolitik anemi	3	12	III
Waldenström makroglobulemisi	2	3	I
Soğuk aglutinin hastalığı	1	1	II
Nörolojik Hastalıklar	29	121	
Gullian-Barre	16	61	I
Multipl skleroz	6	23	II
KIDP	2	18	I
Myastenia Gravis	3	11	I
Devic hastalığı	1	5	II
Rasmussen ensefalopatisi	1	3	III
Endokrinolojik ve Metabolik Hast.	10	29	
Hipertroidi (Basedow Graves vb.)	7	25	III
Hiperlipidemi bağlı akut pankreatit	3	4	III
Romatolojik Hastalıklar	4	23	
Wegener Granulomatozu	2	13	I
Mikroskopik PAN	1	9	III
Sistemik Lupus Eritematosus	1	1	II
Diğer Hastalıklar	8	93	
Renal transplantasyonu	6	85	III, IV
ABY(Vaskulite sekonder)	1	3	III
Kronik karaciğer parankim hast.	1	5	III
Toplam	87	628	

*ASFA'nın 2010 Terapötik aferez klavuzuna göre endikasyon kategorisidir; **KIDP**: Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati; **ABY**: Akut Böbrek Yetmezliği; **PAN**: Poliarteritis Nodosa; **TTP**: Trombotik trombositopenik purpura.

Terapötik plazma değişimi endikasyonları ASFA 2010 klavuzlarına göre yapıldı. Yapılan işlemlerin %76,7'sini ASFA I-II kategorisinde yer alırken, geri kalan kısım ise III-IV kategorisinde yer aldı. Endikasyon dışı hiçbir hastaya TDP işlemi yapılmadı

Terapötik plazma değişimi öncesi ve sonrası; lökosit, PZ, total protein, albumin, sodyum, potasyum ve total kalsiyum parametrelerine bakıldı. Plazma replasmanının

biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelendiğinde; PZ (p: 0,002), kalsiyum (p:0,004), total protein (p<0,0005) ve albumin (p: 0,012) düzeylerinde düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Diğer parametrelerde (lökosit, Htc, Hgb, trombosit, sodyum ve potasyum) anlamlı değişiklikler saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Terapötik plazma değişimi yapılan hastalarda biyokimyasal parametrelerin değişimi

Değişkenler	TPD öncesi Mean±Std	TPD sonrası Mean±Std	P
Lökosit (x10 ⁹ /L)	10,86±9,04	9,68±4,83	0,31
Htc (%)	31,15 ± 8,3	30,24 ± 7,49	0,05
Hgb (g/dl)	10,3 ± 2,76	10,06 ±2,38	0,24
Trombosit (x10 ⁹ /L)	182,564 ± 125,387	177,379±149,457	0,72
PZ (sn)	16,53 ± 4,95	15,03±2,06	0,002
Kalsiyum (mg/dL)	8,99±1,05	8,64±0,66	0,004
T.protein (g/dL)	6,97±2,34	6,35±1,37	0,000
Albumin (g/dL)	3,17±0,81	3,35±0,62	0,012
Sodyum (mmol/L)	139,08±4,19	141,47±6,09	0,35
Potasyum (mmol/L)	4,14±0,66	4,05±0,65	0,25

PZ: Protrombin zamanı; **Hgb:** Hemogloblin; **Htc:** Hematocit; **T.protein:** Total protein; p>0,05; p<0,05.

Trombotik trombositopenik purpura tanılı TPD yapılan hastaların biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi sonucunda; trombosit sayısında anlamlı bir yükselme görüldü (p:0,002). Diğer parametrelerden Htc’de azalma (p:0,037), albuminde artma (p: 0,007), PZ’de kısalma (P:0,004) ve potasyumda düşme (p:0,029) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hgb, lökosit, total protein, kalsiyum ve sodyum değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı. MM tanılı hastaların yapılan istatistiksel incelemesinde ise; total protein (p:0,000) ve kalsiyum (p:0,020) değerinde anlamlı düşüş saptandı. Diğer parametrelerde anlamlı değişiklikler saptanmadı.

Gullian Barre Sendromu olan hastalarda sadece Hgb ve Htc değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla p değeri:0,014-0,012). Diğer parametrelerde anlamlı

değişiklikler saptanmadı. MS tanılı hastaların biyokimyasal parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı.

Kronik Böbrek Yetmezliği (renal transplantasyon) hastalarda sadece trombosit (p:0,003) sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Hipertroidi tanısı olup TPD yapılan hastaların verilerinin istatistiksel inceleme sonucunda ise; Hgb (p:0,045) ve kalsiyum (p:0,041) değerinde düşme, lökosit (p:0,047) ve albumin (p:0,025) değerinde yükselme anlamlı olarak kabul edildi.

Sitaferaz İşlemleri

Sitaferaz işlemleri lökositaferez ve trombositaferez olarak ikiye ayrıldı. Toplam 28 hastaya sitaferaz uygulandı (14 kadın, 14 erkek). Bunların 21 tanesi (%75) lökositaferez, 7 tanesi trombositaferez (%25) idi. 27 hasta hematoloji servisinde 1 hastaya ise yoğun bakım ünitesinde işlem yapıldı.

Toplam 46 seans sitaferaz işlemi uygulandı. Bunların 11 seansı trombositaferez geriye kalan 35 seansı lökositaferezdi. İşlem sayısı bazında lökositaferezde 27 seansla AML ilk sırada yer aldı.

Lökositaferez işlemi AML, ALL, KML ve KMML tanısı olan ve lökositaz bulguları olan hastalara yapıldı. Hastaların %71,4'ü AML (15 hasta), %14,2'si ALL (3 hasta), %9,6'ü KML (2 hasta) ve %4,8'si KMML (1 hasta) oluşturdu. Trombositaferez işlemi esansiyel trombositoz tanısıyla 7 hastaya yapıldı. Sitaferaz endikasyonları ASFA 2010 kılavuzuna göre yapıldı. Otuzsekiz işlem ASFA kategori I-II, 3 işlem ASFA kategori III, 5 işlem ise tanımlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. Sitaferaz sonuçları

Hastalıklar	Hasta Sayısı	İşlem Sayısı	Endikasyon* Sınıfı
Terapötik trombositaferez	7	11	
Esansiyel trombositoz	7	11	II
Terapötik lökositaferez	21	35	
Akut Miyeloid Lösemi	15	27	I
Akut Lenfoblastik Lösemi	3	3	III
Kronik Miyeloid Lösemi	2	4	Tanımlanmamış
KMML	1	1	Tanımlanmamış
Toplam	28	46	

KMML: Kronik miyelomonositik lösemi; *ASFA'nın 2010 Terapötik aferez kılavuzuna göre endikasyon kategorisidir.

Bütün hastalar femoral kateter ile işleme alındı. Onüç hasta Fresenius AS 204TM ile (%46,4), 8 hasta Haemonetics MCS + (%28,6), 6 hasta Fenwal CS 3000 (%21,4) ve 1 hasta Dideco-Excell Pro (%3,6) cihazıyla işlem yapıldı. Ortalama ACD, işlenen kan, işlenen plazma miktarları ve ürün sırasıyla; $529,7 \pm 167,5$ /ml, $5,39 \pm 2,41$ /L, $1,52 \pm 1,58$ /L, $347,04 \pm 114,94$ /ml olarak hesaplandı.

Tablo 8. Sitaferaz (lökositaferez ve trombositaferez) yapılan hastalarda biyokimyasal parametrelerin değişimi

Değişkenler	Sitaferaz öncesi Mean±Std	Sitaferaz sonrası Mean±Std	P
Lökosit ($\times 10^9$ /L)	170,53 $\pm$ 115,32	107,7 $\pm$ 80,4	0,000
Htc (%)	24,8 $\pm$ 7,33	23,12 $\pm$ 6,45	0,093
Hgb (g/dl)	8,61 $\pm$ 2,3	7,97 $\pm$ 2,13	0,108
Trombosit ($\times 10^9$ /L)	634913 $\pm$ 941173	405,108 $\pm$ 617,155	0,005
PZ (sn)	17,93 $\pm$ 5,01	20,2 $\pm$ 6,5	0,058
Kalsiyum (mg/dL)	8,58 $\pm$ 1,37	8,25 $\pm$ 0,6	0,257
T.protein (g/dL)	6,43 $\pm$ 0,85	5,75 $\pm$ 0,82	0,000
Albumin (g/dL)	3,44 $\pm$ 0,63	3,12 $\pm$ 0,68	0,009
Sodyum (mmol/L)	139 $\pm$ 4,19	141,4 $\pm$ 6,09	0,223
Potasyum (mmol/L)	3,98 $\pm$ 1,2	4,3 $\pm$ 1,1	0,266

Htc:Hematocrit; **Hgb:**Hemoglobin; **PZ:**Protrombin Zamanı; *İstatiksel olarak anlamlı; $p>0,05$; $p<0,05$.

Sitaferaz öncesi ve sonrası; lökosit, PZ, total protein, albumin, sodyum, potasyum ve total kalsiyum parametrelerine bakıldı. Sitaferaz işleminin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelendiğinde; lökosit ($p:0,000$), trombosit ($p:0,005$), total protein ($p:0,000$), albümin ($p:0,009$) değerlerindeki düşme istatiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer parametrelerdeki (Htc, Hgb, PZ vb.) değişimler istatiksel olarak bulunmadı.

Toplam 7 Esansiyel Trombositoz tanıli hastaya 11 seans uygulanan trombositaferez işlemlerinin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi; lökosit ($p:0,015$), trombosit ($p:0,000$), total protein ($p:0,018$), albümin ($p:0,030$) ve kalsiyum ($p:0,012$) istatiksel olarak anlamlı bulunurken, diğer parametrelerde anlamlı değişim saptanmadı. Onbir işlemin 10 tanesinde trombosit sayısı $1.500.000/\text{mm}^3$ altına düşürüldü. Yirmibir AML, ALL ve KML tanıli hastaya 35 seans uygulanan lökositaferez biyokimyasal verilerinin analizi sonucunda, sadece lökosit ($p:0,001$) değerinde istatiksel olarak anlamlılık saptandı. Diğer değerlerde herhangi bir anlamlılık saptanmadı.

Kaskad Filtrasyon İşlemi

Kaskad filtrasyonu işlemi 11 hastaya uygulandı. Hastaların %72,7'si kadın, %27,3'ü erkek (sırasıyla 8, 3 hasta) ve ortalama yaş aralığı $48,5 \pm 16,8$ yıl (19-73 yaş aralığı) olarak bulundu. Onbir hastaya toplam 79 seans işlem yapıldı.

Kaskad filtrasyonu yapılan hastaların 8 tanesine femoral, 1 tanesine juguler ve 2 tanesine de periferik damar yolu ile işleme alındı. KF işlemleri, Dideco-Excell Pro ve DALİ (direkt absorpsiyon lipoprotein immünadsorpsiyonu) otomatik aferez makinesi ile yapıldı. Hastaların %81,8'i Dideco-Excell Pro (9 hasta), %18,2'si DALİ cihazları ile işlem yapıldı. Ortalama ACD, işlenen kan, işlenen plazma miktarları ve ürün sırasıyla; $526,5 \pm 256,8$ /ml, $5,91 \pm 2,18$ /L, $3,05 \pm 1,75$ /L, $1,007 \pm 0,995$ /L olarak hesaplandı.

Kaskad filtrasyonu yapılan hastaların işlemlerinde TDP ve insan albümini kullanıldı. Bir hastaya insan albümini, 1 hastaya taze dondurulmuş plazma, diğerlerine herhangi bir sıvı kullanılmadı. Bütün hastalara profilaktik olarak 2 ampul kalsiyum glukonat verildi.

Kaskad filtrasyonu yapılan hastaların ilk sırasında %63,6 ile nörolojik hastalıklar yer aldı (7 hasta). Sırasıyla hematolojik (2 hasta) ve endokrinolojik (2 hasta) hastalıklar vardı. Tanısal olarak değerlendirildiğinde, KF 2'ser hastayla en fazla MG ve MM'li hastalara, işlem olarak ise 50 işlem en fazla familial hiperlipidemi hastalara uygulandı (Tablo 9).

Tablo 9. Kaskad filtrasyonu sonuçları

Hastalıklar	Hasta Sayısı	İşlem Sayısı	Endikasyon* Sınıfı
Hematolojik hastalıklar	2	3	
Multipl Miyelom	2	3	Tanımlanmamış
Nörolojik Hastalıklar	7	26	
Gullian-Barre	2	8	Tanımlanmamış
Multipl skleroz	1	6	Tanımlanmamış
Transvers Miyelit	1	5	Tanımlanmamış
Motor nöropati	1	4	Tanımlanmamış
Myastenia Gravis	2	3	Tanımlanmamış
Endokrinolojik ve Metabolik Hast.	2	50	
Familiyal Hiperlipidemi	2	50	I-II
Toplam	11	79	

*ASFA'nın 2010 Terapotik aferez kılavuzuna göre endikasyon kategorisidir.

Kaskad filtrasyonu endikasyonları ASFA2010 kılavuzuna göre yapıldı. Yapılan işlemlerin %63,2'si (famlyal hiperlipidemi) ASFA I-II kategorisine uymaktaydı. Geriye kalan kısım ASFA kılavuzunda tanımlı değildi.

Kaskad filtrasyonu yapılan hastalarda işlem öncesi ve işlem sonrası elde edilen biyokimyasal veriler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Kaskad filtrasyonu yapılan hastalarda biyokimyasal parametrelerin değışimi

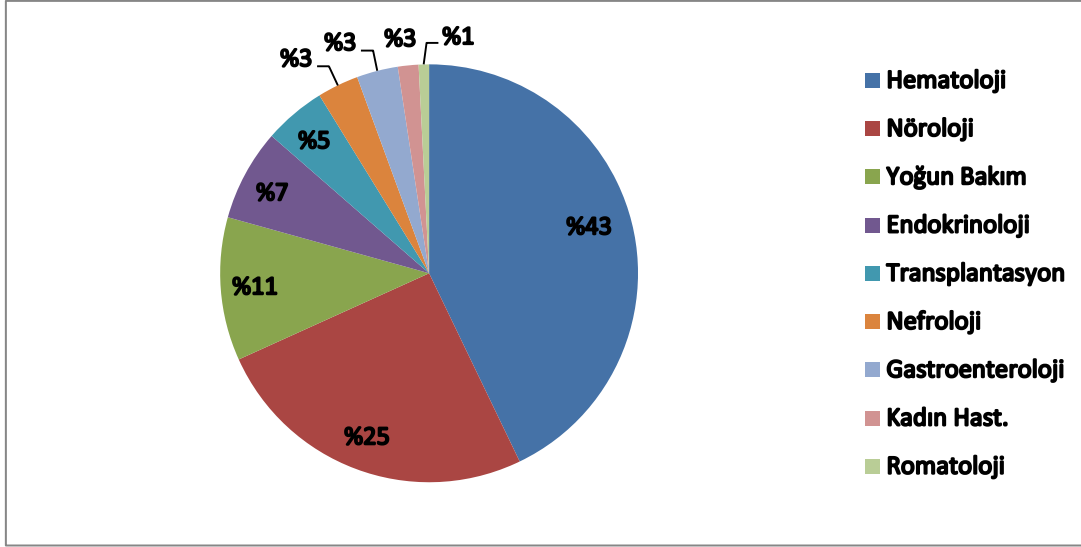
Değişkenler	İşlem öncesi Mean±Std	İşlem sonrası Mean±Std	P değeri
Lökosit ($\times 10^9/L$)	10,01 ± 5,5	10,4 ± 7,5	0,787
Htc (%)	34,05 ± 7,3	32,9 ± 6,5	0,218
Hgb (g/dl)	11,53 ± 2,44	11,14 ± 2,21	0,395
trombosit ($\times 10^9/L$)	233,000 ± 88,690	221,090 ± 152,811	0,794
PZ (sn)	14,05 ± 1,61	14,45 ± 1,81	0,211
Kalsiyum (mg/dL)	9,35 ± 0,84	8,83 ± 0,71	0,052
T.protein (g/dL)	7,47 ± 1,94	6,36 ± 1,29	0,085
Albumin (g/dL)	3,37 ± 0,69	3,15 ± 0,91	0,104
Sodyum (mmol/L)	139,81 ± 3,31	138,18 ± 3,76	0,183
Potasyum (mmol/L)	4,00 ± 0,57	4,38 ± 1,14	0,676

Htc: Hematocrit; **Hgb:** Hemoglobin; **PZ:** Protrombin Zamanı; * p>0,05.

Kaskad filtrasyonu öncesi ve sonrası; lökosit, PZ, total protein, albumin, sodyum, potasyum ve total kalsiyum parametrelerine bakıldı. KF işleminin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelendiğinde biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak herhangi anlamlılık saptanmadı.

Ocak 2007-Ekim 2012 tarihleri arasında TA işlemleri toplam olarak değerlendirildiğinde; 126 hastaya (62 kadın, 64 erkek) TA işlemi uygulandı. Ortalama yaş aralığı 50,5 ± 18,3 yıl idi (19-82 yaş). Toplam olarak 126 hastaya 753 seans TPD, sitaferez (lökösitaferes, trombositaferez) ve KF işlemi uygulandı. İki hasta arteriovenöz fistül, 1 hasta periferik venöz kateter, geriye kalan 123 hasta ise santral venöz kateter ile işleme alındı. En az uygulanan işlem sayısı 1 en fazla uygulanan işlem sayısı 42 olarak bulundu. Ortalama olarak en fazla işleme alınan hastalık grubu TTP'idi.

Terapötik aferez uygulanan hastalıkların başında hematolojik (%42,9) ve nörolojik hastalıklar (%25,4) yer aldı. Hematolojik hastalıklardan ilk sırada MM, TTP ve AML hastalar yer alırken nörolojik hastalıklardan GBS yer aldı (Şekil 3).



Şekil 3. Terapötik aferez yapılan hastalık grupları

Terapötik aferez yapılan hastaların, hangi endikasyonlarda, hangi hasta grubuna ve ne kadar işlem yapıldığı ayrıntılı bir şekilde Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Terapötik aferez yöntemlerinin özeti

Aferez Tipi	Aferez Cihazı	İşlem Sayısı	Hasta Sayısı	Endikasyon	İşlem Sayısı	Hasta Sayısı
TPD	Fr.AS204TM Fr.Comtec Haemonetics	604 (%80,2)	79(%62,6)	TTP	314	17
		23 (%3)	7 (%5,5)	Renal Tx	85	6
		1 (%0,2)	1 (%0,8)	G.Barre	61	16
				M.Myelom	32	13
				Hipertroidi	25	7
				M.Skleroz	23	6
				KIDP	18	2
				Wegener Gr.	13	2
				Hemolitik anemi	12	3
				M.Gravis	11	3
				Diğerleri	29	11
Lökositaferez	Fr.AS204TM Haem.MCS+ Fen. CS 3000 D.Excell Pro	20 (%2,7)	13(%10,4)	AML	27	15
		3 (%0,5)	1(%0,8)	KML	4	2
		11(%1,4)	6 (%4,8)	ALL	3	3
		1 (%0,2)	1 (%0,8)	KMML	1	1
Trombositaferez	Haem.MCS+	11(%1,4)	7(%5,6)	E.Trombositoz	11	7
DALİ	DALİ-4008 ADS	50 (%6,6)	2 (%1,6)	Hiperlipidemi	50	2
K.Filtrasyonu	D.Excell Pro	29 (%3,8)	9 (%7,1)	G.Barre	8	2
				M.Skleroz	6	1
				T.Myelit	5	1
				M.Nöropati	4	1
				M.Gravis	3	2
				M.Myelom	3	2
Toplam		753(%100)	126(%100)			

TPD: Terapötik plazma değişimi; **DALİ:** Direk absorpsiyon lipoprotein immünadsorpsiyonu; **AML:** Akut Myeloblastik Lösemi; **KML:** Kronik Myeloid Lösemi; **ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi; **KMML:** Kronik Miyelomonositik Lösemi; **KIDP:** Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; **K.Filtrasyonu:** Kaskad filtrasyonu; **Tx:** Transplantasyon.

Komplikasyon ve Yan Etkiler

Toplam 623 seans TPD işlemlerinde komplikasyonlar açısından bakıldığında; hastalarda kateter ve cihaz problemi şeklinde teknik problemler, kaşıntı ve kızarıklık gibi ürtikeryal semptomlar, göğüs ağrısı, nefes darlığı, bulantı, kusma, karın ağrısı, el ayak ve yüzde uyuşma kasılma gibi hipokalsemik semptomlar, üşüme, titreme, hipotansiyon ve kardiyopulmoner arrest gibi komplikasyonlar gelişti.

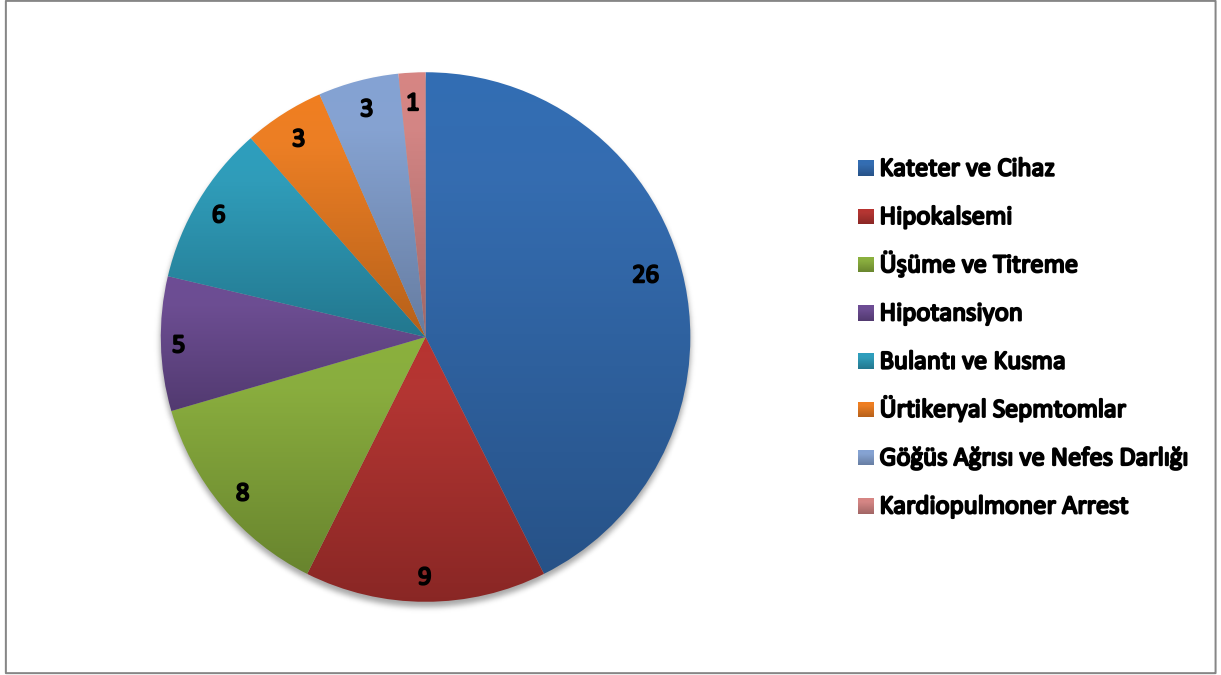
Terapötik plazma değişimi işlemlerinde kateter ve cihaz problemleri 26 seansta, el, ayak ve yüzde uyuşma kasılma gibi hipokalsemik semptomlar 9 seansta, üşüme ve titreme 8 seansta, hipotansiyon 5 seansta, bulantı, kusma ve karın ağrısı 6 seansta, kaşıntı ve kızarıklık gibi ürtikeryal semptomlar 3 seansta, göğüs ağrısı ve nefes darlığı 3 seansta ve kardiyopulmoner arrest 1 seansta olmak üzere toplam 61 seansta komplikasyon ve yan etki gelişti. Dört seansta hasta tolere edemediği için işlem sonlandırıldı, diğerlerinde sonradan devam edilerek başarılı bir şekilde tamamlandı. Tüm TPD işlemlerinde %4,1 ile en fazla komplikasyon kateter ve cihaz ile ilgiliydi. El, ayak ve yüzde uyuşma kasılma şeklinde hipokalsemik semptomlar en fazla görülen yan etkilerdi. Tüm işlemlerde komplikasyon oranı %9,7 olarak bulundu. TPD yapılan hastaların hiçbirinde işlem sırasında ölüm meydana gelmedi. İşlem yapılan hastaların %32,1'i (28 hasta) takiplerde hastalık nedeniyle ölmüştür.

Terapötik plazma değişimi yapılan hastalarda kullanılan replasman sıvılarına (insan albümini, TDP) göre görülen komplikasyon ve yan etkiler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Replasma sıvısı olarak insan albumin ve taze dondurulmuş plazma kullanılan terapötik plazma değişimi yapılan hastalarda komplikasyonların karşılaştırılması

Komplikasyon	İnsan Albumini	Taze Dondurulmuş Plazma	P değeri
Kateter Sorunu	10	12	AD
Cihaz Problemi	1	3	AD
Ürtiker	-	3	<0.05
Göğüs Ağrısı	1	1	AD
Nefes Darlığı	-	1	AD
Bulantı ve Kusma	3	-	<0.05
Karın Ağrısı	-	3	<0.05
Hipokalsemi	1	8	<0.0005
Üşüme Titreme	-	8	<0.0005
Hipotansiyon	5	-	<0.05
Kardiak Arrest	-	1	AD
Toplam	21	40	<0.05

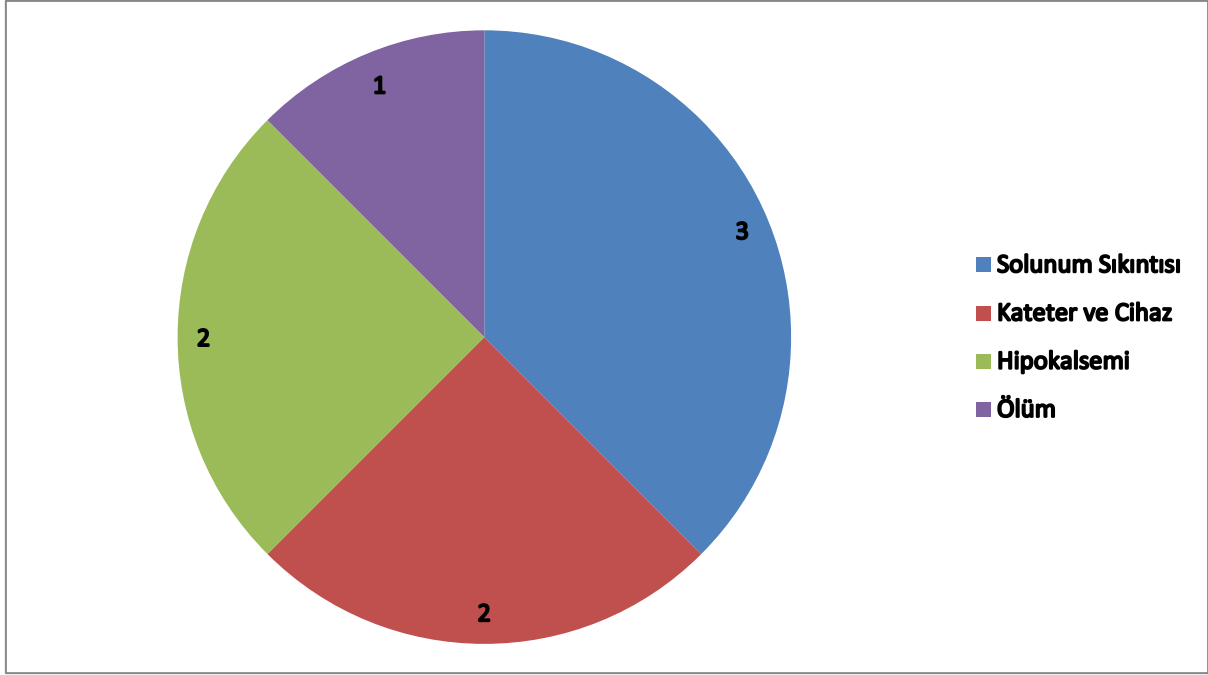
AD: Anlamlı Değil; p>0,05; p<0,05.



Şekil 4. Terapötik plazma değişimi yapılan hastalarda görülen komplikasyon ve yan etkilerin dağılımı

Toplam 46 seans sitaferez işlemi (11 seans trombositaferez, 35 seans lökositaferez) komplikasyonlar açısından incelendi. Sitaferaz işlemlerinde kateter ve cihaz ile ilgili problemler 2 seansta, el, ayak ve yüzde uyuşma kasılma gibi hipokalsemik semptomlar 2 seansta, solunum sıkıntısı 3 seansta ve 1 seansta ise ölüm olmak üzere toplam 8 seansta komplikasyon ve yan etki gelişti. Altı seanstaki komplikasyon ve yan etki lökositaferez işlemlerinde, 2 seanstaki yan etki ve komplikasyon ise trombositaferez işlemlerinde görüldü. Trombositaferez işlemlerinde yan etkiden ziyade damar ve cihaz ile ilgili problemler yaşandı. Bir hastada vasküler akım sağlanamadığı için işlem durduruldu, diğerlerinde işleme kısa bir süre ara verildi, sonrasında başarılı bir şekilde tamamlandı. En sık görülen yan etki solunum sıkıntısı olarak bulundu (3 işlemde). Tüm sitaferez işlemlerinde komplikasyon ve yan etki oranı %14,8 olarak bulundu (Şekil 5).

Sitaferaz yapılan bir hastada işlem sırasında ölüm meydana geldi (AML tanılı lökositaferez yapılan hasta). Trombositaferez yapılan hastalardan sadece bir tanesi, lökositaferez yapılan hastaların hepsi altta yatan hastalık nedeniyle öldü. Hastaların %78,5'i (22 hasta) takiplerde hastalık nedeniyle öldü.



Şekil 5. Sitaferaz yapılan hastalarda görülen komplikasyon ve yan etkilerin dağılımı

Toplam 79 seans KF işlemi komplikasyonlar açısından incelendi. Hastalarda kateter ve cihaz ile ilgili teknik problemler, el, ayak ve yüzde uyuşma şeklinde hipokalsemik yan etkiler ve komplikasyonlar gözlemlendi. KF işlemlerinde kateter ve cihaz ile ilgili problemler 1 seansta, el, ayak ve yüzde uyuşma kasılma gibi hipokalsemik semptomlar 2 seansta olmak üzere toplam 3 seansta komplikasyon ve yan etki gelişti, işlemlere kısa bir süre ara verildi, sonrasında başarılı bir şekilde tamamlandı. En sık görülen yan etki hipokalsemik semptomlardı. Tüm KF işlemlerinde komplikasyon ve yan etki oranı %3,7 olarak bulundu. KF uygulanan hastaların hiçbirinde işlem sırasında ölüm meydana gelmedi. İşlem yapılan hastaların %18,18'i (2 hasta) takiplerde hastalık nedeniyle öldü.

Terapötik aferez yapılan 753 işlemin 73 tanesinde (%9,6) komplikasyon ve yan etki gelişti. Cihaz ve damar yolu komplikasyonları 30 hastada (%3,9), yan etkiler ise, 43 hastada (%5,7) gelişti. En sık görülen yan etki; el, ayak ve yüzde uyuşma bacaklarda ağrı gibi hipokalsemik semptomlardı. Toplam 5 seansta işlem tamamen durduruldu, geri kalan tüm işlemler kısa bir süre sonra tekrar devam edilerek başarılı bir şekilde sona erdirildi. TPD yapılan MG tanılı bir hastada işlem sırasında kardiopulmoner arrest gelişti. Hasta müdahaleler sonucu geri döndü. Lökositaferez yapılan AML bir hasta işlem sırasında öldü (Tablo 13).

Tablo 13. Terapötik aferez yapılan hastalarda komplikasyon ve yan etkiler

Komplikasyon ve Yan Etki	İşlem Sayısı
Kateter ve Cihaz disfonksiyonu	30
Hipokalsemi	13
Üşüme ve Titreme	8
Göğüs Ağrısı ve Nefes Darlığı	6
Hipotansiyon	5
Bulantı Kusma ve Karın Ağrısı	6
Ürtiker	3
Kardiopulmoner Arrest	1
Ölüm	1
Toplam	73

TARTIŞMA

Terapötik aferez işlemleri 30 yılı aşkın süredir yaşam kurtaran bir destek tedavisi olarak kullanılmaktadır. Aferez bilgi bankaları, hastaların demografik ve hastalık özelliklerinin, prosedürlerin, uygulanan tekniğin komplikasyonları ve tedaviye yanıt ile ilgili bilgileri toplandığı veri bankalarıdır. İlk uluslararası aferez kaydı 1983 yılında, 2003-2007 yılları arasında dünya aferez kayıtları ise, 2008 yılında yayınlandı (24-26).

Bizim fakültemizde ise, TA işlemleri 1997 yılında resmi olarak kan merkezi içinde yapılmaya başlandı. Dünyadaki gelişmelere paralel olarak ülkemizde de önce kan merkezlerinin standardizasyonu ve sonrasında da terapötik aferez merkezlerinin standardizasyonu gerçekleşti. Terapötik Aferez Merkezimiz Bakanlığımızın önerileri doğrultusunda 2010 yılında ruhsat alarak Kan Merkezimizden ayrılarak ayrı bir merkez olarak açıldı. Ünitimizde tüm aferez işlemleri haftanın 7 günü 24 saat boyunca sertifikalı 1 hemşire ve 2 sağlık teknisyeni ile yürütülmektedir.

Çalışmamız 2007-2012 yılları arasında verilerin incelenmesi ile geriye gönük ve ileri yönelik yapılmıştır. Yapılan işlemler arasında belirgin farklılıklar görülmektedir. Bu farklılıklar aferez tekniğinin farklı hastalıklarda bir destek tedavisi ve asıl hastalığın tedavisine zaman kazandırmaya yönelik olmasından kaynaklanmaktadır. Çok farklı hastalıkta uygulanması standartlarda karışıklığa yol açtığından dolayı, ASFA hastalıklarla ilişkili etkililik açısından bir sınıflama yapmıştır. ASFA'ya göre, terapötik aferezin endike olduğu hastalıklar 4 kategori altında toplanmıştır (5). Kategori I; terapötik aferezin ya başlı başına primer tedavi olarak ya da diğer başlangıç tedavi modellerinin ilk sıra tamamlayıcısı olarak standart ve kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olduğu hastalıklar. Kategori II; terapötik

aferezin ya tek başına veya diğer tedavi modelleriyle birlikte ikinci sıra tedavi olarak kabul edildiği hastalıklardır. Kategori III; terapötik aferezin, ideal rolünün belirlenemediği hastalıklardır. Bu kategorideki uygulamalar olguya özgünleştirilmelidir. Kategori IV; yayınlanmış kanıtlara göre aferezin etkisiz veya zararlı olduğunun gösterildiği veya öne sürüldüğü hastalıklar. Bu durumdaki aferez tedavi uygulamaları sadece onaylı araştırma protokolleri altında yapılmalıdır. Bu tanımlamalara göre hangi hastalıklarda daha etkin ve yararlı o ortaya konmuştur. ASFA kılavuzuna bakarak ülkemizde de Bakanlığımız tarafından bir kılavuz hazırlığı yapılmaktadır.

Bu çalışmanın mevcut verilerimizi değerlendirmede ve işlemlerimizin standartlara uygunluğu açısından oldukça önemli olduğu kanısındayız. Verileri değerlendirirken, ASFA'nın özellikle 2010 kılavuzunun yaygın olarak kullanılmaya başlamasından öncesi ve sonrası olarak değerlendirmek gereklidir. Çünkü bazı endikasyonlarda ASFA kılavuzunda tanımlanmamış olmasına rağmen, olgu bazlı ve Sağlık Bakanlığı Aferez Komisyonun onayladığı endikasyonlarda işlemler yapılmıştır.

Genel bilgiler kısmında da belirtildiği gibi, TA işlemleri kanın bileşenlerinin birinin veya bir kısmının değiştirmesi ile yapılan bir destek tedavisidir. Altta yatan hastalığın tedavisine zaman kazandıran yaşam kurtaran bir yöntemdir. Tüm verilerimizi işlem tipine göre sırası ile ayrıntılı bir şekilde irdelleyeceğiz.

Terapötik plazma değişimi, TA'nın en sık yapılan işlem tipidir (26-40). Hastalara göre ise, TPD çoğunlukla hematolojik ve nörolojik hastalıklar için uygulanmaktadır. Bu hastalıklar tüm TPD işlemlerinin %32-94'ünü oluşturmaktadır ve bunların %74-80'ni ASFA kategori I-II grubuna aittir (36,41).

Ülkemizde yapılmış çalışmalardan biri Kadıköylü ve ark. (36) tarafından yapılmıştır. Onbir yıllık geriye dönük çalışmada 67 erkek, 47 kadın olmak üzere 114 hastaya 845 TA işlemi uygulandığı görülmektedir. İşlemlerin %92'sini TPD geri kalanı ise sitaferez oluşturmuştur. Ortalama yaş aralığı 51 ± 17 (16-82 yaş aralığı) yıl bulunmuş. TA işlemleri en sık hematolojik (%79,5) ve nörolojik (%12,1) hastalıklarda uygulanmıştır. Sharma ve arkadaşlarının (42) yaptığı 9 yıllık geriye dönük çalışmada 78 erkek, 47 kadın olmak üzere 125 hastaya 492 TA işlemi uygulanmış, işlemlerin %94,3'ü TPD, %6,7'si sitaferez olduğu görülmektedir. Ortalama yaş aralığı 42 (5-72) yıl olarak bulunmuştur. TA işlemlerinin %68,8'si nörolojik, %20,8'si hematolojik hastalıklardı.

Bizim çalışmamız 5 yıllık bir zaman dilimini kapsamaktadır. Çalışma süresi diğer çalışmalara göre daha kısa olmasına rağmen hasta ve işlem sayımız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda 64 erkek, 62 kadın olmak üzere 126 hastaya, 753 TA işlemi uygulandı. İşlemlerin %83,3'nü TPD, %11,6'sını KF ve %6,'lık kısmını sitaferez oluşturdu. Ortalama yaş aralığı $50 \pm 18,3$ (19-82 yaş aralığı) yılı. TA işlemleri en sık hematolojik (%55) ve nörolojik (%18) hastalıklarda uygulandı. Ortalama yaş aralığının diğer çalışmalara göre yüksek olmasının nedeni çocuk hastalarının çalışmaya alınmamasıdır.

Son 15 yıla kadar TPD, plazma hücre maligniteleri nedeniyle oluşan hiperviskozitede, MG, Goodpasture sendromu, akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan gibi hastalıklarda kullanılırdı. Günümüzde TPD endikasyonları TTP, ailevi hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, solid organ sonrası rejeksiyon, kök hücre transplantasyonu öncesi antikörleri uzaklaştırılması ve romatolojik hastalıklar gibi çok sayıda hastalıkta kullanılmaktadır. TPD yapılan hastaların sayısı hastalıkların sıklığına ve coğrafik yere göre farklılıklar göstermektedir. Asya ve Avrupa ülkelerinde TPD'nin kullanıldığı en sık endikasyon MG iken, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ise, Avrupa ülkelerindeki endikasyonların başında gelmektedir. TPD Güney Amerika Ülkeleri ve ABD' de HÜS ve TTP'li hastalıklarda daha sıklıkta yapılmaktadır (26,30,37,38). İlginç olarak Güney Kore'de ABO uyumsuz kemik iliği alıcıları ve TTP hastaları TPD en sık endikasyonu olarak bulunmuştur (40).

Türkiye'de 1998 yılında yayınlanan Ulusal Hemaferaz Anketine göre, 172 hastaya 879 TPD işlemi yapılmıştır (27). Bu ankette hastaların %88'ini nörolojik ve hematolojik hastalıklar oluşturmaktaydı. Hastaların %87'si Kategori I-II olarak değerlendirilmişti. Kadıköylü ve ark. yaptığı 11 yıllık geriye dönük çalışmalarında 75 hastaya 778 TPD işlemin yapıldığı görülmektedir. TA işlemlerinin büyük kısmında (%92) TPD yer almakta iken, TPD işlemlerinin çoğu Kategori I-II sınıfında idi. Hastaların %63'ü ve işlemlerin %91'i hematolojik ve nörolojik hastalıklardı. TTP, TPD için en sık endikasyon olarak bulundu (36). Narciso CT (32) yaptığı 10 yıllık geriye dönük çalışmasında 795 işlemin %91 lik kısmını TPD oluşturmakta ve işlemlerin %88'i Kategori I-II sınıfında idi. Benzer şekilde işlemlerin %86'sı hematolojik ve nörolojik hastalıklardı.

Bizim yaptığımız çalışmada TPD 87 hastaya 628 seans işlem uygulandı, benzer şekilde TPD tüm TA işlemlerinin büyük çoğunluğunu %83,3 oluşturdu. TPD işlemlerinin çoğu (%76,7) Kategori I-II sınıfında yer aldı. Hastaların %74'ü ve işlemlerin %76'sı hematolojik ve nörolojik hastalıklardı ve benzer şekilde TTP, TPD'nin en sık endikasyonu olarak bulundu. Kanada ve Fransa aferez kayıt raporları son yıllarda özellikle hematolojik hastalıklarda TPD kullanımının arttığını ve bunun nedeninin TTP için TPD'nin daha fazla

kullanılması olduğunu gösterildi (33,43). Çalışmamızda benzer durumun olduğu saptandı. Sıklığı düşük olmasına rağmen TPD metabolik, romatolojik ve endokrinolojik hastalıklarda yardımcı tedavi olarak kullanıldı. Sonuçlarımız Asya, Avrupa Ülkeleri ve Türkiye ulusal anketine benzer olarak bulundu.

Ülkemizde yapılan çok merkezli (1998 ve 2011) ve tek merkezli (36) çalışmalara bakıldığında yıllık işlem sayıları çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Yapılan işlemlerin sayısı hastalığın toplumdaki sıklığı ve yapılan işlemin etkinliği ile paralel seyretmektedir. TPD hematolojik hastalık olarak en fazla TTP ve MM' de yapılmaktadır. Bu hastalıkların sıklığı hemen hemen her yerde aynı olmakta ve yıllık aktivite merkezler arasında farklılık göstermemektedir.

Tüm TA işlemlerinin değerlendirildiği yayınlar genellikle geriye dönük çalışmalardır. TTP, TPD'nin en sık uygulandığı endikasyondur. Nitekim bizim olgularımızda da ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde 2007 yılı çok merkezli bir çalışmada elde edilen veriler bizim verilerimizle paralellik göstermektedir (41).

Trombotik trombositopenik purpura genellikle trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik tutulum, böbrek fonksiyon bozukluğu ve ateş ile karakterize nadir görülen ve bazen ölümcül olabilen bir hastalıktır (44-46). Mortalite oranları 1960'lara kadar neredeyse % 100'iken, kortikosteroidler, splenektomi, antiplatelet ajanlar, plazma infüzyonu ve plazma değişiminin tedavide kullanılmasıyla mortalite oranlarında belirgin düzelme görülmüştür. Fakat yine de mortalite oranları yüksektir (47,48). İlk ve akut atakda en etkin tedavi yöntemi olarak TPD tüm dünyada yaygın bir şekilde yapılmaktadır. Tedavisi aslında hastalığın düşünülmesi ile başlamaktadır. Zaman geçirilmeden TPD yapılabilen bir merkeze sevk edilmelidir. Ülkemizde her merkezde işlem uygulanmaması nedeniyle referans merkezlerine geç gelmeleri nedeniyle hastaların mortalite oranı literatüre göre yüksek ve yanıt oranı düşük bulunmaktadır. Gürkan ve ark. (49) yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takipte %44-46 mortalite oranı verilmiştir. Mortalite oranının yüksek olması vakaların geç gelmesi ve standart bir tedavi yöntemi olan TPD'ye geç başlanması olarak değerlendirilmiştir. Altuntaş ve ark. (41) yaptığı 52 TTP hastasının 8 yıllık geriye gönük çalışmasında, mortalite oranı %28,8 olarak bulundu. Çalışmamızda 17 TTP tanılı hastaya ortalama 18 seans TPD işlemi uygulandı. Mortalite oranı benzer şekilde %29,5 olarak bulundu. TPD diğer literatürlerde olduğu gibi TTP'de mortaliteyi azaltan önemli bir tedavi şekli olduğu saptandı.

Trombotik trombositopenik purpura tanılı TPD yapılan hastaların biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi sonucunda; trombosit sayısında anlamlı bir artış ve LDH

düzeyinde anlamlı bir düşüş görüldü (p: 0,002). MM tanılı hastaların yapılan istatistiksel incelemesinde ise; total protein (p:0,000) değerinde anlamlı düşüş saptandı. Bu durum TPD'nin TTP'li ve MM'li hastalarda başarı ile uygulandığını göstermektedir.

Terapötik plazma değişimi yapılan hastaların biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi sonucunda; PZ, kalsiyum ve total protein değerinde anlamlı düşüş, albümin değerinde anlamlı bir yükselik saptandı. Hastalara hipokalsemi açısından profilaktik olarak verilen kalsiyuma rağmen, kalsiyumun düşmesi ACD solüsyonundaki sitrata, PZ anlamlı düşüş, TDP'nin içerdiği pıhtılaşma faktörlerine, total proteindeki düşüş tedavinin başarılı şekilde uygulandığına ve albümin değerindeki yükselme ise özellikle replasman sıvısı olarak hastalarda insan albümini kullanımına bağlandı.

Terapötik plazma değişimi nörolojik hastalıklarda birinci basamak tedavisi veya alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. TPD kullanıldığı nörolojik hastalıkların başında GBS, MG ve CIPD gelmektedir. Ek olarak MS ve akut dissemine ensefalomyelit gibi, diğer nörolojik hastalıkların tedavi için kullanılabilir (15,50,51). Kaynar ve ark. (52) yaptığı 1 yıllık geriye dönük çok merkezli çalışmada, 57 hastaya 294 TPD işlemi uygulanmış, 41 hasta ile en fazla GBS ilk sırada yer alırken, 11 hasta ile MG ikinci sırada TPD uygulanan hastalık grubunda idi. Ortalama 5 seans TPD ile GBS MG hastalarda klinik düzelme saptanmış. Nogales-Gaete ve ark. (53) yaptığı 47 hastaya 140 işlemin uygulandığı 6 yıllık geriye dönük çalışmada, en sık GBS ve MG işlem yapılan hastalık grubu olmuştur. Shadidi ve ark. (54) yaptığı 9 yıllık geriye dönük 560 hastaya uygulanan 3985 işlem çalışmasında ilk sıraları yine GBS ve MG almıştır. Çalışmamızda 29 nörolojik hastalığa 121 TPD işlem yapıldı. Onaltı hasta ve 61 işlem ile en fazla GBS hastalarına, ikinci sıklıkta 6 hasta 23 işlem ile MS hastalarına işlem yapıldı. Ortalama 4 seans TPD ile GBS hastalarında klinik iyileşme sağlandı. Diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak daha sıklıkla MS tanılı hastalara ortalama 4 işlem ile klinik iyileşme sağlandı.

Terapötik sitaferez tüm TA işlemlerin %1-10'unu oluşturmaktadır (29,32,34,37-40,55). Terapötik lökositaferez blast sayılarının genellikle $100.000/mm^3$ aştığı akut lösemili hastalarda kullanılır. Akut lösemili hastalarda erken dönemde mortaliteyi azaltırken, genel sağkalım üzerine bir etkisi yoktur (56,57). ASFA'ya göre kronik lösemili hastalarda terapötik lökositaferez önerilmez (5). Türkiyel Ulusal Hemaferaz Anketi'nde ise, 81 akut ve kronik lösemili hastada 136 işlem lökositaferez işlemi uygulandığı görüldü (27). Çalışmamızda 21 hastaya 35 lökositaferez işlemi uygulandı. Ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalar arasında en kapsamlısı olan Kadıköylü ve ark. (36) yaptığı çalışmada ise, 13 hastaya 18 işlem terapötik

lökositaferez uygulanmıştır. İşlemlerin %72'si Kategori I endikasyon sınıfındaydı. Lökosit sayıları önemli bir şekilde azalmasına rağmen 18 işlemin ancak 5 tanesinde hedefe ulaşıldı (%27). Tek bir lökositaferez ile lökosit sayıları %15-86 oranında azaldı. Sharma ve ark. (42) yaptığı çalışmada, tüm işlemlerin %6,7'sini terapötik sitaferez oluşturdu. Beş hastaya 20 işlem uygulandı. Bizim çalışmamızda tüm TA işlemlerin %6,1'ini sitaferez oluşturmakta idi. Terapötik lökositaferez işlemlerin %77'si Kategori I endikasyon sınıfındaydı. İşlemlerin %14'ü ASFA klavuzunda endikasyon almayan kronik lösemili 3 hastaya uygulandı. 21 hastanın sadece 10 tanesinde lökosit sayıları 100.000/ mm³ altına indirildi (%47). Çalışmamızda tek bir lökositaferez işlemi ile lökosit sayıları %9-237 oranında azaldı. Lökositaferez yapılan hastaların hepsi takiplerde hastalık nedeniyle öldü. Bu veride gösteriyor ki, lökositaferez işlemi hastalarda akut dönemde mortaliteyi azaltırken, hastalığın genel sağkalımına etkisi yoktur.

Çalışmamızda 7 hastaya 11 işlem trombositaferez yapıldı, hastaların hepsi ASFA Kategori II endikasyonu olarak değerlendirildi. Yedi hastanın 6 tanesinde trombosit sayıları 1.500.000/ mm³ altına düşürüldü. Kadıkoylu ve ark. (36) yaptığı çalışmada 20 hastaya 30 trombositaferez işlemi uygulanmıştı. Bütün hastalar Kategori II endikasyon sınıfındaydı. Otuz işlemin 29'unda hastalardaki trombosit sayısı 1.500.00/ mm³ altına düşürüldü. Türkiye Ulusal Hemaferaz anketine göre 50 miyeloproliferatif hastalığa 63 trombositaferez işlemi uygulandı. Çalışmamızda özellikle esansiyel trombositoz tanısı ile trombositaferez yapılan hastalarda akut dönemde klinik olarak yanıt alındığı ve kronik miyeloproliferatif hastalıkların akut tromboembolik ve kanama diyatezlerinde etkili olduğu gözlemlendi.

Bizim sonuçlarımız Asya-Avrupa ülkelerinin sonuçları ile Türkiye Ulusal Hemaferaz anketi (27) ve Kadıköylü ve ark.'ının (36) yaptığı çalışma ile benzerdir.

Sitaferez işleminin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelendiğinde; lökosit (p:0,000), trombosit (p:0,005), total protein (p:0,000) ve albümin (p:0,009) değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olan parametreler sitaferez işlemimizin başarılı bir şekilde uygulandığını göstermektedir.

Kaskad filtrasyonu 11 hastaya 79 işlem yardımcı tedavi olarak uygulandı. Medikal tedaviye cevap vermeyen (diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi) 2 familial hiperlipidemi tanılı hastaya LDL-Aferez 15 gün aralıklarla başarılı şekilde uygulandı.

Terapötik aferez tamamen risksiz bir tedavi olmamakla birlikte ölümcül yan etkileri minimal olan bir tedavi çeşididir. Sıklıkla görülen yan etkiler ürtiker ve titremeye yol açan anafilaktik reaksiyonlar; sersemlik, bulantı, kusma, seğirme, parestezi gibi hipokalsemik

semptomlar ve baş ağrısı, hipotansiyon gibi hipovolemi semptomlarıdır. Aritmi ve iskemik olayları içeren kardiyolojik patolojiler; pulmoner ödem, emboli, solunum arresti içeren pulmoner patolojiler; tetani, konvülsiyon, serebrovasküler iskemiler içeren nörolojik patolojiler olan ciddi yan etkiler ise azdır. Ölüm %0,5 civarında görülür. Ölüm nedeni olarak, kardiyak ve pulmoner arrest, anafilaksi ve kateter ile ilişkili sepsis yer alır (15,58,59).

Merkezler arası santrifüj tekniğinin farklılığı, komplikasyon metod kaydının çeşitliliği ve komplikasyonların subjektif doğası nedeniyle bildirilen komplikasyonlar değişkenlik göstermektedir. Sutton ve ark. (60) yaptığı 17 farklı merkezde 627 hastada 5235 işlemin yaptığı çalışmada, işlemlerin en az bir tanesinde %12 ve hastaların en az %40'unda bir komplikasyon görüldü. Ateş, titreme ve ürtiker en sık görülen yan etkiler idi. TDP yapılan hastalarda komplikasyon oranı, replasman sıvısı almıyan hastalara göre fazlaydı. Shemin ve ark. (61) yaptığı 74 hastaya 1727 TPD işlemin komplikasyonlarını kapsayan 5 yıllık geriye dönük çalışmada, tedavilerin %57'sinde replasman sıvısı insan albümini, %43'ünde ise TDP kullanıldı. Yapılan işlemlerin %35'inde tedavi ile ilgili, %16'sında ise cihazla ilgili olmak üzere toplam %51'inde komplikasyon görüldü. Beş hastada işlem durdurulken, en sık tedavi ile ilgili komplikasyonlar ateş (%7,7), ürtiker (%7,4) ve hipokalsemik semptomlar (%7) idi. TDP ile tedavi edilen hastaların %42'sinde komplikasyon görülürken, insan albümini ile tedavi edilenlerin %30'da komplikasyon görüldü. TDP verilen hastalarda en sık komplikasyon ürtiker ve kaşıntıyken, İnsan albümini verilen hastalarda en sık komplikasyon hipokalsemik şikayetler ve hipotansiyon oldu. Shadidi ve ark. (54) yaptığı 9 yıllık geriye dönük 3985 TPD işlemi uygulanan hasta grubu çalışmasında, komplikasyon oranı %9,2 olarak bulunurken, en sık görülen hipokalsemi ile ilgili yan etkiler olmuştur. Bizim çalışmamızda, TPD hastaların %79'unda TDP kullanılırken, %21'inde insan albümini kullanıldı. İşlemlerin %5,6'sında tedavi ile ilgili, %4,1'inde ise cihaz ve kateter ile ilgili olmak üzere toplam %9,7'unda komplikasyon görüldü. Dört işlem hastalar tolere edemediği için durduruldu, bir hastada ciddi yan etki olarak kardiyak arrest gelişti. En sık tedavi ile ilgili komplikasyon hipokalsemik semptomlar idi. Hipokalsemi ise kullanılan ACD solüsyonuna bağlandı. Komplikasyon dağılımı replase edilen sıvının tipi ile değişiklik gösterdi. TDP verilen hastalarımızda hipokalsemik yakınmalar, ürtiker, üşüme ve titreme daha sık görülürken, insan albümini verilen grupta bulantı, kusma ve hipotansiyon daha sık görüldü. TDP verilen hastalarda daha sık yan etkinin görülmesi immünizasyonun daha fazla olmasına bağlandı. İnsan albümini verilen grupta hipotansiyonun daha sık görülmesi verilen %5'lik insan

albüminin hipoonkotik basınç etkisiyle olduğunu ve %100 insan albümini kullanılarak bu komplikasyon oranının azaltılacağı düşünüldü.

Damar yolu ile ilişkili yan etkiler çoğu serilerde %1'den daha azdır. Komplikasyonları enfeksiyon, tromboz, kanama, pnömotoraks ve mekanik komplikasyonlardır (19,21,58). Çalışmamızda damar yolu ile ilgili en sık yan etki kanama idi ve santal venöz kateter takılan grupta, periferik damar yolu kullana gruba göre daha sık bulundu. Periferik damar yolu tercihinin artırılması ile mevcut komplikasyonların azaltılacağı düşünüldü.

Ülkemizde Kadıköylü ve ark. (36) yaptığı çalışmada, %5 tedavi, %3,6 damar yolu ve cihaz ile ilgili olmak üzere toplam komplikasyon oranı %8,6 olarak bulundu. Çalışmamızda total TA komplikasyon oranı %9,6 olarak bulundu. Komplikasyonların %3,9'u damar yolu ve cihaz, %5,7'si ise tedavi ile ilgili idi. En sık görülen yan etki; el, ayak ve yüzde uyuşma bacaklarda ağrı gibi hipokalsemik yakınmalardı. AML tanılı bir hasta lökositaferez işlemi sırasında öldü. Sonuçlar ülkemiz ve diğer ülkelerdekine benzer olarak bulundu.

Verilerimizin ışığında, yapılan işlemlerin ASFA kriterlerine göre yapıldığı, ufak bir kısımda uzman görüşüne göre endikasyon konulduğu, dünya çapında gözlenen oranlarda kabul edilebilir komplikasyon kaydedildiğini gözlemledik.

Özetle, yapılan işlemlerin dünya standartlarına uygun endikasyon ile, makul ve beklenen komplikasyon ve yanıt oranları ile gerçekleştiği gözlemlendi.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Sağlık-Araştırma ve Uygulama Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi'nde Ocak 2007 ve Ekim 2012 tarihleri arasında yapılan TA işlemleri geriye dönük ve ileriye yönelik olarak incelenmiştir. Her bir hastanın; yaş, cinsiyet, boy, kilo, klinik endikasyon uygulama öncesi ve sonrası tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Her işlem için; cihaz ve venöz yol tipi (santral/periferal), kan miktarı ve plazma türü, işlem süresi, verilen yedek sıvının tipi, tedavi yanıtı ve yan etkileri incelendi. Sonuç olarak:

1. Toplam olarak 126 hastaya 753 TA işlemi yapıldı. Hastaların 64'ü erkek, 62'si kadın iken, erkek hastalarda yaş ortalaması $53,3 \pm 17,9$ yıl, kadınlarda yaş ortalaması $47,5 \pm 18,4$ yıl ve toplam olarak kadın ve erkeklerin ortalama yaş aralığı $50,5 \pm 18,3$ yıl olarak bulundu.
2. Terapötik Aferez işlemleri TPD, sitaferez ve KF olarak 3'e ayrıldı. TPD işlemlerin %83,3'nü, KF %11,6'sını ve sitaferez ise %6,1'ni oluşturdu.
3. Terapötik plazma değişimi toplam olarak 87 hastaya 628 işlem yapıldı. TPD yapılan hastaların %54'ü erkek (n:47), %46'sı kadın (n:40) idi. Ortalama yaş aralığı, $48,5 \pm 17,7$ yıl (19-81 yaş aralığı) olarak bulundu. TPD yapılan hastalıkların başında, %28,7 ile hematoloji ve %28,7 ile nörolojik hastalıklar yer aldı. Hematolojik hastalıklardan ilk sırada TTP ve MM yer alırken, nörolojik hastalıkların başında GBS yer aldı. TPD yapılan hastaların %76,7'si ASFA'ya göre Kategori I-II idi.

4. Kaskad filtrasyonu toplam olarak 11 hastaya 79 işlem yapıldı. KF yapılan hastaların %73'ü kadın (n:8), %27'si erkek (n:3) olarak bulundu. Ortalama yaş aralığı, $48,5 \pm 16,8$ yıl (19-73 yaş aralığı) idi. KF yapılan hastalıkların ilk sırasında %63,6 ile nörolojik hastalıklar yer aldı. KF yapılan hastaların %63,2'si ASFA'ya göre Kategori I-II idi.
5. Sitaferaz toplam olarak 28 hastaya 46 işlem yapıldı. Yirmisekiz hastanın, 21 ve 46 seans Sitaferaz işleminin 35 seansı lökositaferez işlemi iken, geriye kalan 7 hasta ve 11 seans ise trombositaferez işlemi oluşturdu. Sitaferaz yapılan hastaların %50'si erkek (n:14), %50'si kadın (n:14) idi. Ortalama yaş aralığı, $57,1 \pm 19,8$ yıl (19-82 yaş aralığı) olarak bulundu. Sitaferaz yapılan hastaların %71,4'ünü oluşturan AML ilk sırada yer aldı. Sitaferaz yapılan hastaların %82'si ASFA'ya göre Kategori I-II idi.
6. Trombotik trombositopenik purpura tanılı TTPD yapılan hastaların biyokimyasal parametrelerin istatistiksel analizi sonucunda; trombosit sayısında anlamlı bir artış ve laktat dehidrogenaz (LDH) anlamlı bir düşüş saptandı (p: 0,002). MM tanılı hastaların yapılan istatistiksel incelemesinde ise; total protein (p:0,000) değerinde anlamlı düşüş saptandı.
7. Komplikasyon dağılımı replase edilen sıvının tipi ile değişiklik gösterdi. TTPD verilen hastalarda hipokalsemik şikayetler, ürtiker, üşüme ve titreme daha sık görülürken, insan albümini verilen grupta bulantı, kusma ve hipotansiyon daha sık görüldü.
8. Terapötik Aferez komplikasyon oranı %9,6 olarak bulunurken, komplikasyonların %3,9'u damar yolu ve cihaz, %5,7'si ise tedavi ile ilgili idi. Tedavi ile ilgili görülen en sık yan etki; el, ayak ve yüzde uyuşma bacaklarda ağrı gibi hipokalsemik semptomlardı. AML tanılı 1 hasta lökositaferez işlemi sırasında öldü.
9. Sonuç olarak verilerimizin diğer yapılan çalışmalara benzer olduğu ve çeşitli hematolojik, nörolojik, metabolik ve diğer hastalıklarda uygulanabilen güvenli bir işlemdir.

ÖZET

Terapötik aferez çeşitli hastalıklarda primer veya yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Trakya Üniversitesi Sağlık-Araştırma ve Uygulama Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi'nde Ocak 2007 ve Ekim 2012 tarihleri arasında yapılan terapötik aferez işlemleri geriye dönük ve ileriye yönelik olarak incelenmiştir.

Her bir hastanın; yaş, cinsiyet, boy, kilo, klinik endikasyon uygulama öncesi ve sonrası lökosit, biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Her işlem için şu parametreler incelendi: cihaz ve venöz yol tipi (santral/periferal), kan miktarı ve plazma türü, işlem süresi, verilen yedek sıvının tipi, tedavi yanıtı ve yan etkiler.

Ocak 2007 ve Ekim 2012 tarihleri arasında 126 hastaya 753 işlem yapıldı (64 erkek ve 62 kadın, ortalama yaş aralığı $50,5 \pm 18,3$ yıl). Bu işlemlerin 628'i terapötik plazma değişimi, 79'u kaskad filtrasyonu ve 46'sı sitaferez (lökositaferez ve trombositaferez) oluşturdu. Terapötik aferez uygulanan hastalıkların başında hematolojik (%42,9) ve nörolojik hastalıklar (%25,4) yer aldı. En sık üç hastalık grubu: Trombotik trombositopenik purpura, Gullian-Barre Sendromu ve Multipl Miyelom idi. American Society for Apheresis kılavuzuna göre terapötik plazma değişiminin %76,7'si, kaskad filtrasyonunun %63,2'si ve sitaferez işlemlerinin %82,6'sı kategori I-II idi.

Trombotik trombositopenik purpura hastalık grubunda terapötik plazma değişimi sonrası trombosit sayısı anlamlı bir şekilde yükseldi. Lökosit sayısı lökositaferez sonrası, trombosit sayısı ise trombositaferez sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştü. Çalışmamızda total terapötik aferez komplikasyon oranı %9,6 olarak bulundu. Komplikasyonların %3,9'u damar yolu ve cihaz, %5,7'si ise tedavi ile ilgili idi. En sık

görülen yan etki; hipokalsemik semptomlardı. Akut myeloblastik lösemi tanılı bir hasta lökositaferez işlemi sırasında öldü.

Sonuç olarak verilerimizin diğer yapılan çalışmalara benzer olduğu ve çeşitli hematolojik, nörolojik, metabolik ve diğer hastalıklarda uygulanabilen güvenli bir işlem olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Terapötik aferez, Terapötik plazma değişimi, Sitaferes, Komplikasyon

ASSESSMENT OF THERAPEUTIC APHERESIS PROCEDURES

SUMMARY

Therapeutic apheresis is used in certain diseases as a primary or supplementary treatment. In this study, therapeutic apheresis procedures performed between January 2007 and October 2012 in Trakya University Therapeutic Apheresis Unit was assessed retrospectively.

Age, gender, height, weight, indications of the procedure, blood count and biochemistry panel before and after the procedure were recorded. Device and the access (central/peripheral), the volume and replacement modality as well as period of time, response to treatment and adverse effects were also recorded for every patient and procedure.

A total of 753 procedures were performed for 126 patients from January 2007 to October 2012 (64 male and 62 female, median age 50.5±18.3 years). Of these 753 procedures, 628 were therapeutic plasma exchange, 79 were cascade filtration, 46 were cytoapheresis (leucocytoapheresis and thrombocytoapheresis). Indications for therapeutic apheresis were majorly hematologic and neurologic. The most frequent indications for therapeutic apheresis were thrombotic thrombocytopenic purpura, Guillain-Barre syndrome and Multiple myeloma. The categories I and II indications for therapeutic apheresis according to American Society for Apheresis were observed in 76,2% of therapeutic plasma exchange, 63,2% of cascade filtration and 82,6% of cytoapheresis procedures.

In 9,6% of the procedures, complications related with access and treatment itself were observed. The most frequent adverse effect was symptoms related with hypocalcemia. Only one patient with acute myeloblastic leukemia has died during leucocytoapheresis.

In conclusion, our data are similar to other studies, and various hematological, neurological, metabolic, and other diseases were thought to be a safe procedure that can be applied.

Key words: Therapeutic apheresis, therapeutic plasma exchange, cytoapheresis, complication

KAYNAKLAR

1. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog* 2012;2012:7-12.
2. Skoog WA, Adams WS. Plasmapheresis in a case of Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Res* 1959;7:96-9.
3. S.B.L.S., History of the Development of Apheresis, Z.I.D., Principles of Apheresis Technology, 3rd ed., Detroit, 2002, 31-2.
4. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA et al. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:240–9.
5. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the apheresis applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83–177.
6. Schafer A. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211-19.
7. McLeod BC. An approach to evidence-based therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2002;17:124-32.
8. Parker TS. Dextran-sulfate cellulose adsorption for lowering Lp(a). *Chem Phys Lipids* 1994;67/68:331-8.
9. Wei N, Klippel JH, Huston DP, Hall RP, Lawley TJ, Balow JE et al. Randomized trial of TPE in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;1:15-22.
10. French Collaborative Group. A randomized trial of TPE in severe acute systemic lupus erythematosus: Methodology and interim analysis. *Transfus Technol* 1985;6:535-9.

11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373-9.
12. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome: Oneyear follow-up. *Ann Neurol* 1992;32:94-7.
13. Osterman PO, Lundemo G, Faqius J, Pihlstedt P, Pirskanen R, Siden A et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;2:1296-9.
14. Greenwood RJ, Newsom-Davis J, Hughes RA, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;1:877-9.
15. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apher* 2000;15: 74-128.
16. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1180-96.
17. Weinstein R. Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2001;16:210-1.
18. Rock G, Clark B, Sutton D, CAG, CAAN. The Canadian apheresis registry. *Transfus Apher Sci* 2003;29:167-77.
19. Vucic S, Davies L. Safety of plasmapheresis in the treatment of neurological disease. *Aust N Z J Med* 1998;28:301-5.
20. Pool M, McLeod BC. Pyrogen reactions to human serum albumin during plasma exchange. *J Clin Apher* 1995;10:81-4.
21. Stegmayr B, Ptak J, Wikstrom B. World apheresis registr report. *Transfus Apher Sci* 2007;36:13-6.
22. Reutter JC, Sanders KF, Brecher ME, Jones HG, Bandarenko N. Incidence of allergic reactions with fresh frozen plasma or cryosupernatantplasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2001;16:134-8.
23. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC. Complications of double-filtration plasmapheresis. *Transfusion* 2004;44:1621-5.
24. Barnes A. Hemapheresis perspectives. In: Kolins J, Jones JM (eds). *Therapeutic Apheresis*. Arlington. Virginia: American Association of Blood Banks 1983:1-13.
25. Malchesky PS, Skibinski CI, William GW, Nose Y. The International apheresis registry: results of 1983 second pilot. *Artif Organs* 1987;11:173-82.
26. Stegmayr B, Ptak J, Wikstrom B. World apheresis registry 2003-2007 data. *Transfus Apher Sci* 2008;39:247-54.

27. Ilhan O, Uskent N, Arslan O, Arat M, Ozkalemkas F, Ozturk G et al. National survey of hemapheresis practice in Turkey (1998). *Transfus Apher Sci* 2000;22:195–201.
28. Yavasoglu I, Kadikoylu G, Akyol A, Bolaman Z. Therapeutic apheresis: results from a single center in Turkey. *Transfus Apher Sci* 2007;36:249–53.
29. Rock GA, Herbert CA. Canadian apheresis group. Therapeutic apheresis in Canada. *J Clin Apher* 1992;7:47–8.
30. Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA. Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 international apheresis registry. *Ther Apher Dial* 2007;11:341–62.
31. Arslan O, Arat M, Tek I, Ayyildiz E, Ilhan O. Therapeutic plasma exchange in a single center: Ibni Sina experience. *Transfus Apher Sci* 2004;30:181-4.
32. Narciso CT. Therapeutic apheresis in the Phillippines. *Transfus Apher Sci* 2005;33:3–9.
33. Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger Ph et al. Plasma exchange in France: Epidemiology 2001. *Transfus Apher Sci* 2003;29:153–7.
34. De Silvestro G, Marson P, Russo GE, Vicarioto M, Donadel C. National survey of apheresis activity in Italy 2000. *Transf Apher Sci* 2004;30:61–71.
35. Moog R. Haemapheresis activities in Germany. *Transfus Apher Sci* 2005;32:283–6.
36. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Ozkul A, Akyol A, Yukselen V, Guney E et al. The single center registry for therapeutic apheresis in Turkey: 11-year activity. *Transfus Apher Sci* 2012;47:61-5.
37. Taraldsrud E, Kvalheim G, Jorstad S, Stavem K, Aandahl GS. A survey of therapeutic hemapheresis in Norway year 2000. *Transfus Apher Sci* 2003;28:135–41.
38. Norda R, Axelsson CG, Axdorph U, Berlin G, Wikstrom B, Stegmary B et al. Recognition of intercenter differences may help develop best practice. *Ther Apher Dial* 2008;12:347–54.
39. Tazi I, Merimi F, Majd A, Benchemsi N. Therapeutic plasma exchange in Casablanca. *Transfus Apher Sci* 2008;39:45-8.
40. Song EY, Yoon JH, Lee JW, Park CW, Kwon SW, Kim DW et al. Establishment of a national on-line registry for apheresis in Korea. *Transfus Apher Sci* 2008;38:93–100.
41. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Cikim K, Sari I et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2007;36(1):57-67.
42. Sharma RR, Saluja K, Jain A, Dhawan HK, Thakral B, Marwaha N et al. Scope and application of therapeutic apheresis: Experience from a tertiary care hospital in North India. *Transfus Apher Sci* 2011;45:239-45.

43. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999;131:453–62.
44. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403.
45. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
46. Drew MJ. Therapeutic plasma exchange in hematologic diseases and dysproteinemias. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R editors. *Apheresis: principles and practice*. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 345–73.
47. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223-9
48. George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35.
49. Gürkan E, Başlamışlı F, Güvenç B. Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single center experience of 29 cases *Clin lab haematol* 2005 ;27: 121-5.
50. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the apheresis applications committee of the american society for apheresis. *J Clin Apher* 2007;22:106–75.
51. McLeod BC. Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R editors. *Apheresis: principles and practice*. Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 321–44.
52. Kaynar L, Altuntas F, Aydogdu I, Turgut B, Kocyigit I, Hacıoglu SK et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2008;38:109–15.
53. Nogales-Gaete J, Vaenzulla D, Liendo F, Vidal P, Gil G, Saez D et al. Plasmapheresis in neurological diseases. Experience in 140 procedures in 47 patients. *Rev Med Chill* 2004;2:87-93.
54. Shahidi S, Memarzadeh M, Kamali M, Naini AE. Trend of indications for therapeutic plasma exchange at an Iranian university hospital. *Transfus Apher Sci* 2011;44:119-22.
55. Blaha M, Ptak J, Ceeova V, Masin V, Filip S, Blazek M et al. WAA apheresis registry in Czech Republic: two centers experience. *Transfus Apher Sci* 2009;41:27–31.
56. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M et al. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002;6:15–23.
57. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbaling MJ, O'Brien S, Anderlini P et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 2001;42:67–73.

58. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817-27.
59. Norda R, Berseus O, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfus Apher Sci* 2001;25:33-41.
60. Sutton DMC, Nair RC, Rock G. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989;29:124-37.
61. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007;22:270-6.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU, EDİRNE, TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2011/02				
	PROTOKOL ADI	Terapötik Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi; Retrospektif ve Prospektif Veri Toplama Çalışması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Muzaffer DEMİR				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Ulusal	☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01/02	Tarih: 14.12.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Görevli Prof. Dr. Muzaffer DEMİR'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Yakup BOZKAYA'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEYER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ H ☒	☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	☐ H ☐	☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKAR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLİKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	☐ H ☒	☒ H ☐	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	☐ H ☒	☒ H ☐	
Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	☐ H ☐	☐ H ☐	
Prof. Dr. Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAÇIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	☐ H ☒	☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Arakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	☐ H ☐	☐ H ☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	☐ H ☒	☒ H ☐	
Avukat Gülşen AYLA ÖZTÜRK Üye	Hukukçu Üye	Rektörlük	K	☐ H ☒	☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Turan ENE
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 14/12/2011 tarih ve 01/02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 05059383747 numaralı cep telefonundan Dr. Yakup BOZKAYA'ya başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın bilimsel adı:** Terapötik Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi
- b. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Çeşitli hastalıklarda hastanın kanında meydana gelen zararlı olduğu düşünülen madde ve komponentlerin uzaklaştırması sağlayan cihazla yapılan işlemlerin değerlendirilmesi
- c. **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. A.Muzaffer DEMİR/ İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ Hematoloji Bilim Dalı
- d. **Araştırmanın içeriği:** Uzmanlık Tezi
- e. **Araştırmanın amacı:** Geriye dönük ve ileriye yönelik yapılmakta olan hastanın kanında vücuda zararlı olduğu düşünülen madde ve komponentleri uzaklaştıran Cihazların verilerini toplayarak bu verilerle bir sonraki yapılacak olan işlemleri Standartizasyonunu nasıl yükselteceğine ve saptanmış sorunların nasıl gidereceği Olarak bir durum değerlendirmesi yapmaktır.
- f. **Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışmasıvb....):** Uzmanlık Tezi
- g. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01/08/2011- 1,5 yıl
- h. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 2007 Ocak ile 2012 Ekim tarihleri arasında aferez ünitemizde yapılan terapötik aferez işlemlerinin sayısı

- i. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 2007 Ocak ile 2012 Ekim ayları Arasında aferez ünitemizde yapılan terapötik aferez
 - j. Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Yapılan işlem verileri rapor dosyasından alınarak verilerin değerlendirilmesi
- 2. Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Herhangi bir risk yoktur
- 3. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Daha sonra yapılacak benzer işlemlerde karşılaşılabilecek sorunları daha iyi anlamak ve bu işlemlerin standartizasyonunu artırmaktır
- 4. Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Yoktur
- 5. Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
 - a.** Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.
Prof. Dr. A.Muzaffer DEMİR İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ Hematoloji Bilim Dalı/ 05335544797
- 6. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Araştırmacının kendisi tarafından karşılanıyor
- 7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:**
- 8. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Elde edilen veriler araştırmacı tarafından kayıt altında tutulacaktır Eldeki veriler bilgisayar ortamında 2 kez şifrelenerek korunacaktır
- 9. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Verilmeyecektir

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

Ek-3