

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE TERAPÖTİK
PLAZMA DEĞİŞİMİ YAPILAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buğra ÖZKAN

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2017**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE TERAPÖTİK
PLAZMA DEĞİŞİMİ YAPILAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buğra ÖZKAN

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE**

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Buğra ÖZKAN'a ait "İç hastalıkları kliniğinde terapötik plazma değişimi yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi" adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:/..../....

Jüri Başkanı Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Elif AKDOĞAN
Recep Tayyip ERDOĞAN Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. AliARSLANTAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana verdikleri desteklerden dolayı başta tez danışman hocam Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE'ye, değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ ve Doç. Dr. Elif AKDOĞAN'a; çalışma sırasında isteklerime hızla yardımcı olan ESOGÜ Aferez Ünitesi çalışanlarına ve dosya arşiv personeline teşekkür ederim.

ÖZET

Özkan, B. İç Hastalıkları kliniğinde terapötik plazma değişimi yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Terapötik plazma değişimi (TPD) plazmadan yüksek molekül ağırlıklı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir işlemdir. Terapötik plazma değişimi işlemi iç hastalıkları pratiğinde birçok hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu işlem ile ilgili son yıllarda farkındalığın ve ulaşılabilirliğin artmasına bağlı olarak güncel kılavuzlar yayımlanmaktadır. Bunlardan en genel geçer ve kapsamlı olanı Amerikan Aferez Cemiyeti (ASFA)'nin yayımladığı kılavuzdur. Bu çalışmada, iç hastalıkları kliniğinde herhangi bir nedenle terapötik plazma değişimi yapılan hastaların demografik verilerini, altta yatan hastalıklarını, biyokimyasal parametrelerini, replasman sıvısının volümü ve tipini, işlem sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonları, ek tedavileri, diyaliz ihtiyacı olup olmadığını, seans sayılarını retrospektif olarak belirleyerek klinik pratikte geliştirilebilecek yönleri ortaya koyabilmek amaçlandı. Çalışmaya 2007 ve 2016 yılları arasında 117 hasta dahil edildi. Tüm olguların 63 (%53,8)'ü kadın, 54 (%46,2)'ü erkekti. Tanı anında hastaların yaş ortalaması $52,15 \pm 16,8$ (20-88) yıl idi. En sık TPD endikasyonu TTP ve ANCA ilişkili vaskülit idi. TTP tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ALP ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,01$). ANCA ilişkili vaskülit hastalarında ise klor ve hematokrit ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Mortaliteyi tahmin etmede kullanım amacıyla, bu laboratuvar verilerinin teyidi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak; TPD, çok az yan etki ile faydalı, kolay ve etkili bir hayat kurtaran tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Terapötik plazma değişimi, TTP, ANCA ilişkili vaskülit, mortalite

ABSTRACT

Ozkan, B. Retrospective evaluation of patients who underwent therapeutic plasma exchange in Internal Medicine clinic. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Internal Medicine Department Specialization Thesis, Eskisehir, 2017. Therapeutic plasma exchange (TPE) is a process which allows removal of high molecular weight substances from the plasma. Therapeutic plasma exchange is widely used in many diseases in the practice of internal medicine. In recent years, up-to-date manuals have been published in accordance with the increased awareness and accessibility of this process. The most common and most comprehensive of these is the The American Society for Apheresis (ASFA) publication. The aim of this study was; to evaluate the demographic data, underlying diseases, biochemical parameters, volume and type of replacement fluid, complications during and after the procedure, additional treatments, need for dialysis and number of sessions retrospectively for patients who underwent therapeutic plasma exchange for any reason in the internal medicine clinic and to reveal the aspects that can be improved in clinical practice. Between 2007 and 2016, 117 patients were included in the study. Of all cases, 63 (53,8%) were female and 54 (46,2%) were male. At the time of diagnosis, the mean age of the patients was $52,15 \pm 16,8$ (20-88) years. The most common indication for TPE was TTP and ANCA-associated vasculitis. There was a significant correlation between ALP and mortality ($p < 0,01$) when the relation between the laboratory data and the mortality was evaluated. There was a significant correlation between chlorine and hematocrit and mortality in patients with ANCA associated vasculitis. For the purpose of estimating mortality, further work is needed to confirm the validity of these laboratory data. As a result; TPE is a useful, easy and effective life saving treatment with few side effects.

Key Words: Therapeutic plasma exchange, TTP, ANCA-associated vasculitis, mortality

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aferez	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçesi	3
2.1.2. Sınıflaması ve Alt Tipleri	4
2.1.3. Cihazların Çalışma Prensipleri	7
2.1.4. Plazma Değişim Hacminin Bulunması	8
2.1.5. İşlem Süresi ve Sıklığı	8
2.1.6. Uygulama Yolu	9
2.1.7. Endikasyonları, Hedef ve Süreler	9
2.1.8. Kullanılan Replasman Sıvıları	17
2.1.9. Komplikasyonlar	18
2.2. Plazmaferez Tedavisinin Sıklıkla Uygulandığı Hastalıklardan Bazıları	19
2.2.1. ABO Uyumsuz Kök Hücre Nakli	19
2.2.2. ANCA İlişkili Vaskülitler	20
2.2.3. Anti-Glomerular Bazal Membran Hastalığı	20
2.2.4. Katastrofik Antifosfolipit Antikor Sendromu	21
2.2.5. Kriyoglobulinemi	21
2.2.6. Fokal Segmental Glomeruloskleroz (Rekürren)	22
2.2.7. Monoklonal Gamapatide Hipervisközite	23
2.2.8. Trombotik Trombositopenik Purpura	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

	Sayfa
3.1. Hastalar	25
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Aferez ile Adsorbsiyon
AABB	Amerikan Kan Bankaları Birliği
ANCA	Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-GBM	Anti-glomerular Bazal Membran
ARDS	Akut Solunumsal Distres Sendromu
ASFA	Amerikan Aferez Cemiyeti
BVAS	Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru
CF	Kaskad Filtrasyon
DFPP	Duble Filtrasyon Plazma Aferezi
EKP	Ekstrakorporeal Fotoferez
HA	Hemolitik Anemi
Hct	Hematokrit
HES	Hidroksi Etil Nişasta
HLA	Human Lökosit Antijen
HPC	Hematopoetik Kök Hücre, Progenitör Hücre
HSCT	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HÜS	Hemolitik-Üremik Sendrom
IA	İmmun Adsorbsiyon (IgG Aferezi)
IVIG	İntravenöz İmmünoglobülin
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAHA	Mikroanjyopatik Hemolitik Anemi
MCP	Membran Kofaktör Protein
MM	Multiple Myelom
MOD	Çoklu Organ Yetmezliği
OIHA	Otoimmün Hemolitik Anemi
PANDAS	Streptokok İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
POEMS	Polinöropati Organomegali Endokrinopati M-protein Deri değişikliği
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
SF	Serum Fizyolojik

SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPD	Selektif Plazma Değişimi
TA	Terapötik Aferez
TDP	Taze Donmuş Plazma
TPD	Terapötik Plazma Değişimi
TPH	Total Plazma Hacmi
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
TVH	Total Vücut Hacmi
vWF	von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER

Sayfa

1.1. Terapötik plazma değişimi: Santrifüj (A) ve Membran bazlı (B)

2

TABLolar

	Sayfa
2.1. Terapötik Plazma Değişiminde Plazmadan Uzaklaştırılan Maddeler	3
2.2. Aferez Tipleri	6
2.3. Aferez Cihazlarının Çalışma Prensipleri	8
2.4. Terapötik Aferez İçin ASFA 2013 Endikasyon Sınıflaması	10
2.5. ASFA öneri kanıt düzeyi tanımlamaları	15
2.6. Aferez İşlemlerinde Teorik Etkinlik	16
2.7. Aferez komplikasyonları	19
4.1. TPD yapılan olguların demografik verileri	27
4.2. TPD yapılan olguların laboratuvar verileri	28
4.3. Primer hastalığa göre hastaların verileri	29
4.4. TTP, HÜS ve atipik HÜS tanılı hastaların klinik özellikleri	30
4.5. TPD yapılan cihaz	30
4.6. TPD sıklığı	30
4.7. TPD sırasında kullanılan replasman sıvıları	31
4.8. TPD yapılan hastaların damar yolu verileri	31
4.9. TPD yapılan hastaların son durumu	32
4.10. TTP ve ANCA ilişkili vaskülitli hastaların laboratuvar verileri	33

1. GİRİŞ

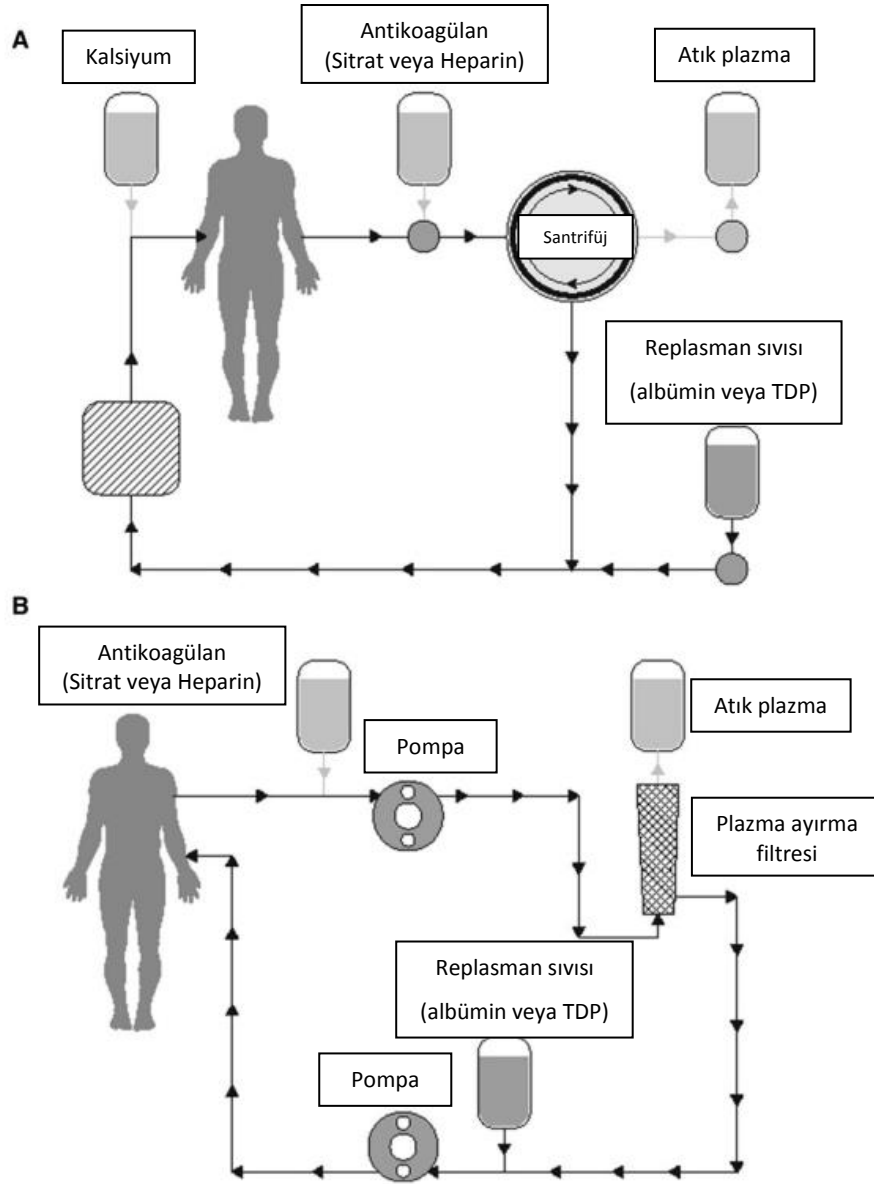
Terapötik plazma değişimi (TPD); plazmadan yüksek molekül ağırlıklı maddelerin (örneğin; immün kompleksler, endotoksinler, myeloma hafif zincirler, lipoproteinler, kryoglobulinler) uzaklaştırılmasını sağlayan terapötik bir işlemdir. İşlem sırasında hastanın kanı medikal bir cihazdan geçirilerek plazması ayrılır ve kolloid (albümin ve/veya plazma) veya kristaloid/kolloid solusyon kombinasyonları ile yer değiştirilir. Plazma değişimi ile yüksek molekül ağırlıklı maddelerin uzaklaştırılmasının yanında, eksik esansiyel faktörlerin yerine konulması da sağlanmış olur. TPD; çeşitli nefrolojik, hematolojik, romatolojik, nörolojik, onkolojik ve multisistemik hastalıklarda klasik medikal tedaviye ek olarak endikedir[1, 2]. Terapötik plazma değişimi işlemi Şekil 1.1’de gösterilmiştir [3].

TPD tedavisi klinik pratiğe girmeden önce ilgili birçok hastalığın mortalitesi yüksek seyretmekte idi. Ancak TPD tedavisi ile bu mortalite ve morbidite oranlarında ciddi iyileşmeler olmuştur[4-6].

TPD endikasyonu sıklıkla Amerikan Aferez Cemiyetinin (ASFA) rehberindeki tanımlamalar temel alınarak konulmaktadır. Hastalıkların tedavisinde aferezin rolü ASFA’ya göre 4 kategoriye ayrılmıştır. Kategori 1’de 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 yer alır. Kategori 2’de terapötik aferezin ya tek başına veya diğer tedavi modelleriyle birlikte ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar yer alır. Kategori 3’de terapötik aferezin, ideal rolünün belirlenemediği hastalıklar yer alır, bu kategoride kararın hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekir. Son kategori 4’de ise yayımlanmış kanıtlara göre aferezin etkisiz veya zararlı olduğunun gösterildiği veya öne sürüldüğü hastalıklar yer alır. Bu durumda aferez sadece onaylı araştırma protokolleri altında yapılmalıdır[7, 8].

Çalışmamızın amacı, İç Hastalıkları kliniğinde herhangi bir nedenle terapötik plazma değişimi yapılan hastaların demografik verilerini, altta yatan hastalıklarını, biyokimyasal parametrelerini, replasman sıvısının volümü ve tipini, işlem öncesinde, sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonları, ek tedavileri, diyaliz ihtiyacı olup

olmadığını, seans sayılarını retrospektif olarak belirleyerek klinik pratikte geliştirilebilecek yönleri ortaya koyabilmektir.



Şekil 1.1. Terapötik plazma değişimi: Santrifüj (A) ve Membran bazlı (B)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aferez

2.1.1. Tanım ve Tarihçesi

Aferez; hasta veya sağlıklı bir gönüllü kanının, tıbbi bir cihazdan geçirilerek bir veya daha fazla bileşenine ayrıldığı ve kalanın ekstrakorporel bir tedavi ile veya tedavisiz geri verildiği ya da ayrılan bileşenin değiştirildiği bir tıbbi işlemdir[9].

Aferez; Yunan dilinde ayırmak veya güç kullanarak uzaklaştırmak anlamındaki bir sözcükten türetilmiştir. Aferez işlemi ilk defa 1666 yılında Dr. Richard Lower tarafından köpekler üzerinde denenmiştir[10]. Terapötik plazma değişimi ise ilk olarak 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır[11]. Günümüzde kullandığımız şekline en yakın TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'yi kullanması kabul edilebilir [12].

Aferez tedavisinin esas amacı; çeşitli hastalıkların etyopatopenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin uzaklaştırılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalıktan sorumlu olan çeşitli proteinlere örnekler Tablo 2.1'de gösterilmiştir[13].

Tablo 2.1. Terapötik Plazma Değişiminde Plazmadan Uzaklaştırılan Maddeler.

Patolojik Madde	Hastalık
Otoantikörler	TTP, Miyastenia Gravis, Anti-GBM antikör hastalığı, SLE, Vaskülitler, Pıhtılaşma faktör inhibitörleri
Lipoproteinler	Ailevi hiperkolesterolemiler
İmmunglobulinler	Hiperviskozite Sendromu, Waldenström makroglobulinemisi, MM
Dolaşan immunkompleksler	Glomerulonefritler, SLE, Vaskülitler
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi, Mantar zehirlenmeleri

TTP; trombotik trombositopenik purpura, anti-GBM; anti-glomerular bazal membran, SLE; sistemik lupus eritematozus, MM; multiple myelom

2.1.2. Sınıflaması ve Alt Tipleri

Patofizyolojisi birbirinden farklı ve birçok ayrı branşı ilgilendiren hastalıklarda uygulanan aferez tedavisinin doğal olarak birden fazla alt tipi mevcuttur. Temelde uygulama mantığı benzer olsa da kime, nasıl ve hangi amaçla yapıldığına göre çeşitli alt tanımlamalar literatürde mevcuttur[7, 8]. Aferezin sınıflandırılması Tablo 2.2’de gösterilmiştir[9].

Plazmaferez: Hastanın ya da gönüllü vericinin kan plazmasının, kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı; plazmanın (toplam plazma hacminin %15’inden daha azının) değişim sıvısı kullanılmadan uzaklaştırıldığı bir işlemdir.

Trombosit (Platelet) Aferezi: Gönüllü vericinin kanındaki trombositlerinin, kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile ayrıldığı; trombositlerinin toplanıp gönüllü vericinin kanının kalan kısmının tekrar geri verildiği bir işlemdir. Bu işlem kan bileşenlerinin hazırlanmasında (örneğin aferez trombositleri) kullanılır.

Terapötik Plazmaferez: Hastanın kan plazmasının, kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı; plazmanın uzaklaştırıldığı veya işlenmek sureti ile içerisinden bir takım bileşenlerin uzaklaştırıldığı ve hastaya geri verildiği; gerektiğinde yerine kolloid solüsyonu (örneğin albümin ve/veya plazma) gibi değişim sıvısı ya da kristalloid/kolloid solüsyon birleşiminin verildiği afereze dayalı bütün işlemleri (TPD, SPD, DFPP, CF, IA, AA, Reoferez gibi) kapsayan genel bir terimdir.

Plazma Değişimi(TPD): Hastanın kan plazmasının, kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı; plazmanın uzaklaştırıldığı ve yerine kolloid solüsyonu (örneğin albümin ve/veya plazma) gibi değişim sıvısı ya da kristalloid/kolloid solüsyonu birleşiminin verildiği terapötik bir işlemdir.

Selektif Plazma Değişimi (SPD): Hastanın kan plazmasının düşük molüküler ağırlığa sahip fraksiyonunun, kanının uzaklaştırılmak istenen bileşene uygun bir filtreden tıbbi cihaz vasıtası ile geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı; plazma fraksiyonunun uzaklaştırıldığı ve yerine albümin ve bikarbonat tamponlu solüsyon gibi değişim sıvısı verildiği terapötik bir işlemdir.

Kaskad Filtrasyon(CF)/Duble Filtrasyon Plazmaferezi(DFPP): “Filtrasyon Selektif Ayırma” işlemlerinden olan CF ve DFPP, birer terapötik plazmaferez işlemi

olup, bu iki işlem plazmanın filtre veya santrifüj ile ayrılmasına göre farklılık arz eder. Plazma filtre ile ayrılırsa işlem DFPP, santrifüj ile ayrılırsa CF olarak adlandırılır. Etki olarak birbirlerine benzer olmakla beraber hasta ihtiyacına ve/veya endikasyona ve/veya teknik ve aferez merkezi cihaz yapısına göre uygun olan yöntem kullanılabilir. Double Filtrasyon Plazmaferezinin avantajları; plazma ürünlerine daha selektif olması, daha az albümin ve taze donmuş plazma replasmanı gereksinimi duyulması olarak sayılabilir iken; dezavantajları ise daha karmaşık bir sistem, ekstra filtrenin ve personel eğitiminin maliyeti olarak sayılabilir.

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

İmmunadsorbsiyon (IA): Hastanın kanından ayrılmış plazmasını, immunglobulinlerini uzaklaştırmak için tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile aktif bileşenine (örneğin stafilokok protein A, poliklonal antikorlar, triptofan ve fenilalanin immobilize polivinilalkol jel) spesifik olarak bağlayarak uzaklaştırma kapasitesi olan bir işlemdir.

Viral Eradikasyon / Uzaklaştırma: Hastanın kanından ayrılmış plazmasını, uzaklaştırmak istenen virüse uygun bir filtreden tıbbi bir cihaz yardımı ile dolaşımdaki virüs yükünün azaltıldığı ve tekrar dolaşıma döndürüldüğü terapötik bir işlemdir.

Aferez, Adsorbsiyon (AA): Hastanın kanından ayrılmış plazmasını, immunglobulinleri dışındaki unsurları (örneğin pro/anti-inflamatuvarlar, bilirübin) uzaklaştırmak için tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile aktif bileşenine (örneğin stiren divinilbenzen kopolimer, stirenik polimer) spesifik olarak bağlayarak uzaklaştırma kapasitesi olan bir işlemdir.

Adsorbif Sitaferes: Hastanın kanının, hastalığa sebep olduğu veya rol oynadığı düşünülen aktifleşmiş lökositlerinin (granülosit, monosit, lenfosit) ve gerektiğinde trombositlerinin tıbbi bir cihazdan (örneğin selüloz asetat boncuk ya da silindirik dokumasız polyester kumaşdan mamul kolon) geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden adezyon ve / veya filtrasyon yöntemi ile ayrılarak uzaklaştırıldığı terapötik bir işlemdir.

Ekstrakorporeal Fotoferrez: Hastanın kanından *buffy-coat*'un ayrıldığı; fotoreaktif bir bileşenle ultraviyole A ışığına maruz bırakılarak (örneğin fisoralen) ekstrakorporel olarak tedavi edildiği ve ardından aynı işlem esnasında geri verildiği terapötik bir işlemdir.

Eritrositaferez: Hastanın veya gönüllü vericinin kanını tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile kırmızı kan hücrelerini kanın diğer bileşenlerinden ayıran, uzaklaştıran ve gerekli olduğu koşullarda kristalloid veya kolloid solüsyonu ile değiştiren bir işlemdir.

Tablo 2.2. Aferez Tipleri[9].

1. Donör Aferezi
a. Plazmaferez
b. Sitaferrez
i. Trombositaferez
ii. Granülositaferez
2. Terapötik Aferez
a. Sitaferrez
i. Lökoferez
ii. RBC (Eritrosit) Değişimi
iii. Trombositaferez
b. Terapötik Plazmaferez
i. Terapötik Plazma Değişimi (TPD)
ii. Selektif Plazma Değişimi (SPD)
iii. Kaskad Filtrasyon (CF)
iv. Double Filtrasyon Plazmaferez (DFPP)
v. Reoferez
vi. İmmunadsorbsiyon (IA, IgG Aferezi)
vii. Viral Eradikasyon/Uzaklaştırma
viii. Adsorbsiyon (AA)
ix. Lipid Aferezi
c. Ekstrakorporeal Fotoferrez (EKP)
d. Adsorbif Sitaferrez
3. Periferik Kök Hücre Aferezi
a. Otolog
b. Allojenik

Buffy-coat: Antikoagülanlı bir tüpe alınan kanın santrifüj edildikten sonra eritrosit ve plazma tabakası arasında kalan lökosit ve trombosit zengin kısım

2.1.3. Cihazların Çalışma Prensipleri

Plazma değişimi işlemi artık genel olarak hücre ayırıcı cihazlar yardımı ile otomatik olarak yapılır. Bu cihazların sağladığı önemli bir avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir [3].

Santrifüj tekniğinde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkezkaç kuvveti etkisi ile yoğunluğu farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması mantığı ile çalışmaktadır. Bir tüp içinde tam kan santrifüj edilecek olursa yoğunluklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanmaktadır. En hafif bölüm tüpte en üste, en ağır bölüm ise en altta yer alacaktır. Alınan kan, bölümlere ayrılacağı santrifüj bölgesine gönderilmektedir. Aferez cihaz üreticilerinin kendi cihazları için geliştirdikleri farklı şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunmaktadır ve cihazlara göre çanak, ayırım odacığı, tübüler kasknak gibi farklı isimler ile anılırlar. Santrifüj yöntemlerinde temelde iki farklı teknik kullanılmaktadır. Bunlardan ilki olan devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden veya hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik arz etmektedir. Diğer aralıklı akım yönteminde ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır[3].

Filtrasyon tekniğinde ise kanın küçük komponentlerini (genelde plazma) daha büyük komponentlerden (genelde hücresel elemanlar) ayırmak amacıyla içinde küçük porlar bulunduran yarı geçirgen bir membran kullanılmaktadır[3].

Özellikle son zamanlarda hemodiafiltrasyon ekipmanı ile birlikte uygulanan membran ayraç tekniği, göreceli olarak daha kolay bir işlem olduğundan dolayı giderek önem kazanmaktadır. Ayrıca bu teknik, hastane yatışı ile ayırma ünitesi ve cihazı gerektirmez[14].

Bütün bu işlemlerin kombinasyonu ve ilaveten adsorbsiyon tekniği de aferez işlemlerinde kullanılmaktadır. Aferez cihazlarının çalışma prensipleri Tablo 2.3'de gösterilmektedir.

Tablo 2.3. Aferez Cihazlarının Çalışma Prensipleri.

1. Manuel Yöntem
a. Tam kan
b. Plazmaferez
c. Granülositaferez
2. Otomatik Yöntemler
a. Santrifüjasyon
i. Devamlı Akım
ii. Aralıklı Akım
b. Filtrasyon
c. Adsorbsiyon

2.1.4. Plazma Değişim Hacminin Bulunması

Genel olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, intravasküler boşluk ile intersitisyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir. Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

$$\text{Toplam Kan Hacmi} = [70 \text{ ml}] \times [\text{Vücut Ağırlığı (kg)}]$$

$$\text{Toplam Plazma Hacmi} = [1-\text{Hct}] \times [\text{Toplam Kan Hacmi}]$$

Toplam plazma hacmi yukarıdaki formüller yardımı ile hesaplandıktan sonra, genellikle standart protokollerde hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan ortalama %60 (%50-80) patolojik madde ortamdaki uzaklaştırılmış olur. Çeşitli durumlarda hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir[15].

Hastanın plazma hacmini doğrudan litre cinsinden hesaplayan bir başka formül de şu şekildedir:

$$\text{Plazma Hacmi} = \text{Vücut Ağırlığı} \times 0,065 \times (1 - \text{Hct})[14, 16]$$

2.1.5. İşlem Süresi ve Sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği kesin olarak bilinmemektedir. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir. Genel olarak bakıldığında, dolaşan immünkompleksler,

myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi otoantikolar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi önerilir. IgM çoğunlukla intravasküler bir protein olduğundan kolaylıkla uzaklaştırılabilirken, IgG tipi antikorların sadece %50'si intravasküler kompartmanda bulunur ve daha zor uzaklaştırılabilir. Dahası bu tip proteinlerde rebound etki görülebilir. TTP gibi hastalıklarda ise plazma değişimi, hastanın kliniği düzeline ve akut fazı geçene dek her gün yapılması önerilir. Plazma değişimi süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak ayarlanmalı ve kademeli olarak kesilmelidir. Plazma değişimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler yardımı ile uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi sahibi olunabilir.

2.1.6. Uygulama Yolu

Başarılı bir aferez işlemi için vasküler yol en önemli faktördür. Yeterli kan akımının sağlanması klinik fayda için şarttır. Bu nedenle aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olunması gerekir. Bu sağlanamıyorsa santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir[17]. Kesin bir kontrendikasyon yoksa tüm işlemler sırasında heparin kullanılması önerilir, aksi takdirde sistem pıhtılaşabilir.

Aferez işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü aferez işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitratın atriyoventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir[18].

2.1.7. Endikasyonları, Hedef ve Süreler

Toplam plazma değişimi sayısı ve sıklığından çeşitli durumlardaki hastaların ne kadar fayda göreceği açıkça hesaplanmamıştır. Hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verilerine göre her hasta için ayrıca değerlendirilir. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan volüm doktorun kararına bırakılmıştır. Nitekim ASFA rehberlerinde de aferez işleminin acil mi, öncelikli mi yoksa rutin mi olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır. Bazı yazarlar ASFA kategori-1'i acil olarak nitelendirirken, kategori-3'ü rutin olarak nitelendirir. Ancak bu durum her hasta için farklılık arz edebileceğinden dolayı güncel rehberlerde bu yönde bir tavsiye

bulunmamaktadır. Bir diğer değişle aferez işleminin aciliyeti sadece endikasyona bağlı değil, aynı zamanda hastanın klinik durumuna, aferez işlemine veya diğer tedavi seçeneklerine ulaşılabilirliğe bağlıdır[19].

Aferez endikasyonu sıklıkla Amerikan Aferez Cemiyetinin (ASFA) rehberindeki tanımlamalar temel alınarak konulmaktadır. Hastalıkların tedavisinde aferezin rolü ASFA'ya göre 4 kategoriye ayrılmıştır. Kategori 1'de 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 yer alır. Kategori 2'de terapötik aferezin ya tek başına veya diğer tedavi modelleriyle birlikte ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği hastalıklar yer alır. Kategori 3'de terapötik aferezin, ideal rolünün belirlenmediği hastalıklar yer alır, bu kategoride kararın hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekir. Son kategori 4'de ise yayımlanmış kanıtlara göre aferezin etkisiz veya zararlı olduğunun gösterildiği veya öne sürüldüğü hastalıklar yer alır. Bu durumda aferez sadece onaylı araştırma protokolleri altında yapılmalıdır (Tablo 2.4) [8].

Tablo 2.4. Terapötik Aferez İçin ASFA 2013 Endikasyon Sınıflaması.

Hastalık Adı	TA tipi	Hastalık Durumu	Sınıf	Düzye
Ailesel hiperkolesterolemi	LDL aferez	Homozigot	I	1A
	LDL aferez	Heterozigot	II	1A
	TPD	Homozigot, düşük kan hacmi	II	1C
Akciğer allograft rejeksiyon	EKP	Bronşiolitis obliterans sendromu	II	1C
	TPD	Antikor aracılı rejeksiyon	III	2C
Akut disemine ensefalomyelit	TPD	-	II	2C
Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Guillain-Barre Sendromu)	TPD	-	I	1A
	TPD	IVIG sonrası	III	2C
Akut karaciğer yetmezliği	TPD	-	III	2B
Amiloidoz, sistemik	TPD	-	IV	2C
Amyotrofik lateral skleroz	TPD	-	IV	1C
ANCA ilişkili hızlı progresif glomerulonefrit (granulomatozis polianjitis veya Wegener granülomatoz)	TPD	Dializ bağımlı	I	1A
	TPD	Diffüz alveolar hemoraji	I	1C
	TPD	Dializ bağımsız	III	2C

Tablo 2.4. "Devam" Terapötik Aferez İçin ASFA 2013 Endikasyon Sınıflaması.

Hastalık Adı	TA tipi	Hastalık Durumu	Sınıf	Düzye
Ani sensörinöral işitme kaybı	LDL aferez	-	III	2A
	Reoferez		III	2A
	TPD		III	2C
Anti-glomerular bazal membran hastalığı (Goodpasture sendromu)	TPD	Dializ bağımlı	III	2B
	TPD	Diffüz alveolar hemoraji	I	1C
	TPD	Dializ bağımsız	I	1B
Aplastik anemi; saf kırmızı hücre aplazisi	TPD	Aplastik anemi	III	2C
	TPD	Saf kırmızı hücre aplazisi	III	2C
Babezyoz	RBC değişimi	Ağır	I	1C
	RBC değişimi	Yüksek riskli populasyon	II	2C
Böbrek nakli, ABO uyumlu	TPD	Antikor aracılı rejeksiyon	I	1B
	TPD	Desensitizasyon, canlı donör	I	1B
	TPD	Densensitizasyon, kadavra donör	III	2C
Böbrek nakli, ABO uyumsuz	TPD	Desensitizasyon, canlı donör	I	1B
	TPD	Humarol rejeksiyon	II	1B
	TPD	Kadavra donör	IV	1B
Dermatomiyozit veya polimiyozit	TPD	-	IV	2A
	Lökositaferez		IV	2A
Dilate kardiyomyopati, idiyopatik	TPD	NYHA II – IV	III	2C
	IA	NYHA II – IV	II	1B
Eritrosit alloimmunizasyon, gebelikte	TPD	Intrauterin transfüzyon öncesi	III	2C
Fitanik asit depo hastalığı (Refsum hastalığı)	TPD	-	II	2C
	LDL aferez		II	2C
Fokal segmental glomeruloskleroz	TPD	Transplante böbrekte rekürren	I	1B
Graft-versus-host hastalığı	EKP	Deri (kronik)	II	1B
	EKP	Deri (akut)	II	1C
	EKP	Deri dışı (akut/kronik)	III	2B
Hemolitik üremik sendrom, atipik	TPD	Kompleman gen mutasyonları	II	2C
	TPD	Faktör H antikorları	I	2C
	TPD	MCP mutasyonları	IV	1C
Hemolitik üremik sendrom, enfeksiyon ilişkili	TPD	Shiga-toksin ilişkili	IV	1C
	TPD	S.pnömonia ilişkili	III	2C
Henoch-Schonlein purpura	TPD	Kresentrik	III	2C
	TPD	Ağır ekstrarenal hastalık	III	2C
Heparin induced trombositopeni	TPD	Pre-kardiyopulmoner bypass	III	2C
	TPD	Thromboz	III	2C
Hereditör hemakromatozis	Eritrositaferez	-	I	1B

Tablo 2.4. "Devam" Terapötik Aferez İçin ASFA 2013 Endikasyon Sınıflaması.

Hastalık Adı	TA tipi	Hastalık Durumu	Sınıf	Düzye
Hiperlökositoz	Lökositaferez	Lökostaz	I	1B
	Lökositaferez	Profilaksi	III	2C
Hipertrigliseridemik pankreatit	TPD	-	III	2C
Hiperviskozite, monoklonal gamapatide	TPD	Semptomatik	I	1B
	TPD	Rituksimab için profilaksi	I	1C
HSCT, ABO uyumsuz	TPD	Major HPC, İlik	II	1B
	TPD	Major HPC, Aferez	II	2B
	RBC değişimi	Minör HPC, Aferez	III	2C
İmmunglobulin A nefropati	TPD	Kresentrik	III	2B
	TPD	Kronik progresif	III	2C
İmmun kompleks, hızlı progresif glomerulonefrit	TPD	-	III	2B
İmmun trombositopeni	TPD	Refrakter	IV	2C
	IA	Refrakter	III	2C
İnflamatuar barsak hastalığı	Adsorbif sitaferez	Ülseratif kolit	III/II	1B/2B
	Adsorbif sitaferez	Crohn hastalığı	III	1B
	EKP	Crohn hastalığı	III	2C
İnkluzyon cisim miyoziti	TPD	-	IV	2C
	Lökositaferez	-	IV	2C
Kalp transplantasyonu	EKP	Rejeksiyon profilaksisi	II	2A
	EKP	Hücresele veya rekürren rejeksiyon	II	1B
	TPD	Desensitizasyon, donör spesifik HLA	III	2C
	TPD	Antikor aracılı rejeksiyon	III	2C
Karaciğer transplantasyonu, ABO uyumsuz	TPD	Desensitizasyon, canlı donör	I	1C
	TPD	Desensitizasyon, kadavra donör	III	2C
	TPD	Humoral rejeksiyon	III	2C
Katastrofik antifosfolipit sendromu	TPD	-	II	2C
Koagülasyon faktör inhibitörleri	TPD	Alloantikör	IV	2C
	IA	Alloantikör	III	2B
	TPD	Otoantikör	III	2C
	IA	Otoantikör	III	1C
Kriyoglobulinemi	TPD	Semptomatik/Ağır	I	2A
	IA	Semptomatik/Ağır	II	2B
Kronik fokal ensefalit (Rasmussen ensefalit)	TPD	-	III	2C
	IA	-	III	2C

Tablo 2.4. "Devam" Terapötik Aferez İçin ASFA 2013 Endikasyon Sınıflaması.

Hastalık Adı	TA tipi	Hastalık Durumu	Sınıf	Düzye
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati	TPD	-	I	1B
Kutanöz T-Hücreli Lenfoma; Mikozis fungoides, Sezary sendromu	EKP EKP	Eritrodermik Non-eritrodermik	I III	1B 2C
Lambert-Eaton miyastenik sendromu	TPD	-	II	2C
Lipoprotein (a) hiperlipoproteinemi	LDL aferez	-	II	1B
Multiple skleroz	TPD	Akut	II	1B
	IA	Akut	III	2C
	TPD	Kronik progresif	III	2B
Myastenia gravis	TPD	Orta-ağır	I	1B
	TPD	Pre-timektomi	I	1C
Myeloma cast nefropati	TPD	-	II	2B
Nefrojenik sistemik fibrozis	EKP	-	III	2C
	TPD	-	III	2C
Nöromiyelitis optica (Devic sendromu)	TPD	Akut	II	1B
	TPD	İdame	III	2C
Orak hücreli anemi, akut	RBC değişimi	Akut inme	I	1C
	RBC değişimi	Akut göğüs sendromu, ağır	II	1C
	RBC değişimi	Priapizm	III	2C
	RBC değişimi	Çoklu-organ yetmezliği	III	2C
	RBC değişimi	Splenik, hepatik sekestrasyon	III	2C
Orak hücreli anemi, akut olmayan	RBC değişimi	Stroke profilaksi/demir yük önleme	II	1C
	RBC değişimi	Vasookluzif ağrı krizi	III	2C
	RBC değişimi	Pre-op	III	2A
Otoimmün hemolitik anemi: sıcak; soğuk aglütinin	TPD	Ağır sıcak OIHA	III	2C
	TPD	Ağır soğuk aglütinin hastalığı	II	2C
PANDAS, sydenham koresi	TPD	PANDAS alevlenme	I	1B
	TPD	Sydenham koresi	I	1B
Paraneoplastik nörolojik sendromlar	TPD	-	III	2C
	IA	-	III	2C
Paraproteinemik demiyelinizan polinöropatiler	TPD	IgG/IgA	I	1B
	TPD	IgM	I	1C
	TPD	Multiple myelom	III	2C
	IA	IgG/IgA/IgM	III	2C

Tablo 2.4. "Devam" Terapötik Aferez İçin ASFA 2013 Endikasyon Sınıflaması.

Hastalık Adı	TA tipi	Hastalık Durumu	Sınıf	Düzye
Pemfigus vulgaris	TPD	Ağır	III	2C
	EKP	Ağır	III	2C
	IA	Ağır	III	2C
Periferik vasküler hastalıklar	LDL aferez	-	III	2C
POEMS sendromu	TPD	-	IV	1C
Polisitemia vera ve eritrositoz	Eritrositaferez	Polisitemia vera	I	1B
	Eritrositaferez	Sekonder eritrositoz	III	1C
Post-transfüzyon purpura	TPD	-	III	2C
Psöriyazis	TPD	Disemine püstüler	IV	2C
	Adsorbif		III	2C
	sitaferez		III	2C
	Lenfositaferez		III	2B
	EKP			
Sepsis, çoklu organ yetmezlikli	TPD	-	III	2B
Sıtma	RBC değişimi	Ağır	II	2B
Sistemik lupus eritematoz	TPD	Ağır	II	2C
	TPD	Nefrit	IV	1B
Skleroderma(progresif sistemik skleroz)	TPD	-	III	2C
	EKP		III	2B
Stiff-person sendromu	TPD	-	III	2C
Şizofreni	TPD	-	IV	1A
Tiroid fırtınası	TPD	-	III	2C
Toksik epidermal nekrolizis	TPD	Refrakter	III	2B
Trombositoz	Trombositaferez	Semptomatik	II	2C
	Trombositaferez	Profilaktik veya sekonder	III	2C
Trombotik mikroanjiyopati, ilaç ilişkili	TPD	Tiklopidin	I	1B
	TPD	Klopidogrel	III	2B
	TPD	Siklosporin/takrolimus	III	2C
	TPD	Gemsitabin	IV	2C
	TPD	Kinin	IV	2C
Trombotik mikroanjiyopati, HSCT ilişkili	TPD	Refrakter	III	2C
Trombotik trombositopenik purpura	TPD	-	I	1A
Voltaj bağımlı potasyum kana antikorları	TPD	-	II	1C
Wilson hastalığı	TPD	Fulminan	I	1C
Yanık şok resüsitasyonu	TPD	-	III	2B

Tablo 2.4. "Devam" Terapötik Aferez İçin ASFA 2013 Endikasyon Sınıflaması.

Hastalık Adı	TA tipi	Hastalık Durumu	Sınıf	Düzy
Yaş ilişkili makuler dejenerasyon, kuru	Reoferez	-	I	1B
Zehirlenmeler, aşırı doz	TPD	Mantar zehirlenmesi	II	2C
	TPD	Aşırı doz, zehirlenmeler	III	2C
	TPD	Natalizumab & PML	III	2C
	RBC değişimi	Tacrolimus	III	2C

ASFA sınıflamasında kanıtlara göre öneri düzeyinin belirlenmesi aşağıdaki gibidir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. ASFA öneri kanıt düzeyi tanımlamaları.

Öneri	Tanım
1A	Güçlü öneri, yüksek kalite kanıt
1B	Güçlü öneri, orta kalite kanıt
1C	Güçlü öneri, düşük veya çok düşük kalite kanıt
2A	Zayıf öneri, yüksek kalite kanıt
2B	Zayıf öneri, orta kalite kanıt
2C	Zayıf öneri, düşük veya çok düşük kalite kanıt

Eğer plazmada bulunan hedef madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, aferez ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazma faktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler(Tablo 2.6).Ekstravasküler alanın büyüklüğü, ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı kesin olarak bilinmemekle birlikte üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca her maddenin plazma kapiller membrandan geçiş hızları net olarak bilinmemektedir[16, 17].

Tablo 2.6. Aferez İşlemlerinde Teorik Etkinlik.

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

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmandaki maddelerin uzaklaştırılmasına yarar ve dolayısıyla tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır[20, 21]:

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örneğin IgM, fibrinojen, α 2-makroglobulin) veya ekstravasküler (albumin ve IgG) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle tek bir plazma değişimi ile ağırlıklı olarak intravasküler alanda yoğunlaşan maddeler daha büyük oranda vücuttan uzaklaştırılmış olur [20, 21].

Aferez işleminde hedef ve sürelerin kesin olarak ortaya konamamasında bir diğer sebep de tedaviye yanıtın kesin olarak tanımlanmamış olmasıdır. Bu kadar farklı hastalıklarda kullanılan bir tedavi şekline yanıtın da tek bir tanımlaması olması beklenmemelidir. Literatürde bir çalışmada tedaviye yanıt; parsiyel yanıt, tam yanıt ve yanıtız olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştır. Yeterli sayıda aferez tedavisi sonrası patolojik olan tüm klinik ve laboratuvar bulguların düzelmesi tam yanıt olarak değerlendirilirken; en az 5 aferez seansı sonrası klinik ve laboratuvar düzelme olmaması veya başlangıçta cevap alınan hastalarda aferez tedavisi kesildikten sonra rekürrens göstermesi yanıtız olarak değerlendirilmiştir. Parsiyel yanıt ise klinik ve laboratuvar sonuçların diğer iki gruba uymaması olarak değerlendirilmiştir. Aferez

tedavisinin endikasyonlarında olduğu kadar her hastalık için yanıt kriterlerinin belirlenmesinde de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır[1].

2.1.8. Kullanılan Replasman Sıvıları

Aferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, volüm kaybını önlemek amacıyla, yerine konulması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch kullanılabilir. Terapötik plazma değişiminde ise allojenik plazma kullanılmaktadır. İşlemin yapıldığı endikasyona göre kullanılan replasman sıvısı da değişmektedir. Örneğin hiperviskozite durumlarında %100 normal salin kullanılabilirken, diğer çoğu durumda taze donmuş plazma, albümin ve normal salin kombinasyonları kullanılabilir[15, 22, 23]. İdeal replasman solusyonu hastanın anormal komponentleri uzaklaştırılmış kendi plazması olmakla birlikte çoğu durumda kullanılması mümkün değildir [24].

Albümin, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır. Tek başına veya serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılabilir. Viral bulaşma riskinin olmaması, anafilaksi riskinin çok düşük olması en önemli avantajlarından. Hiperonkotik olması nedenli göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı olarak hipotansif ataklar oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı olması belli başlı dezavantajlarından [15, 22, 25, 26]. Albümin %4-5 konsantrasyona getirilmeden replasman sıvısı olarak kullanılmamalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanan hastalarda albümin replasman sıvısı olarak tercih edilmemeli veya TPD işleminden 24-48 saat önce ACE inhibitörü ilaç kesilmelidir [24].

Taze donmuş plazma kullanılarak vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine daha az neden olunur. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilir. Nispeten ucuz ve idamesinin kolay olması en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, anafilaksi riski önemli dezavantajlarından sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üşüme, titreme, hipokalsemi, kas krampları ve ürtikerdir[15, 23, 26].

2.1.9. Komplikasyonlar

Aferez işlemi sırasında komplikasyonlar görülmekle birlikte bu durum yeni kuşak otomatik cihazların daha sık kullanılması nedeniyle artık çok daha nadir izlenmektedir.

Aferez işlemine bağlı gelişen reaksiyonları hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırmak mümkündür. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmezken, orta şiddette reaksiyonlar işlemde aksama oluşturabilir ve tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise hastanın mevcut klinik tablosunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. Böyle hallerde işlem derhal sonlandırılmalı ve uygun müdahale yapılmalıdır. İşlem sırasında veya 24 saat içinde aferez ile ilişkili olan bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır[17, 23].

En sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Aferez işleminin sağlıklı yapılabilmesi için hemodiyaliz kadar olmasa da geniş damaryollarına ihtiyaç vardır. Bu durum özellikle damar yolları ince olan kadın ve çocuklarda sorunlara yol açabilmektedir. Hematom ve kanama sık görülen komplikasyonlardandır.

Bir başka komplikasyon ise antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının yarattığı hipokalsemidir. Sitrat bir kalsiyum şelatörüdür ve iyonize kalsiyumu ciddi oranda düşürerek pıhtılaşmayı önler. Uzun işlem süresi veya çok miktarda kullanılan kan hacmi sitrat fazlalığına ve iyonize kalsiyum düşüklüğüne yol açabilir. Vücutta bunu engelleyen kompanzasyon mekanizmaları mevcuttur. Sitratın hücre dışı sıvıda dağılması, iskelet kası, böbrek ve karaciğerden hızla metabolize olması; albümine bağlı kalsiyumun iyonize hale geçmesi, parathormon düzeyinde artış, kemikten kana kalsiyum geçişi ve böbreklerden kalsiyum emiliminde artış başlıca kompanzasyon mekanizmalarını oluşturmaktadır. Eğer bu mekanizmaları aşan miktarda bir kalsiyum düşüklüğü görülürse hipokalseminin klinik bulguları hastada aşikar hale gelebilir. Basit bir uyuşma ve titremeden aritmi ve kardiyak arreste kadar uzanan bulgularla karşılaşılabılır. Yüksek düzeyde sitrat kullanımının yanında hastada eşlik eden hiperventilasyona sekonder respiratuar alkaloz, düşük albümin düzeyi ve sürekli aferez (aralıklı afereze göre) uygulaması da hipokalsemiyi derinleştirebilir.

Bir başka yan etki ise sık tekrarlanan aferez işlemi sonrası trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmadır.

Çok nadiren de olsa ciddi anafilaktik reaksiyonlar görülebilmektedir. Ancak tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına %0,03-0,05 arasında bildirilmektedir [15, 22, 23].

Aferez işlemi sırasında komplikasyonlar nadir olsa da en sık karşılaşılan sorunlar Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Aferez komplikasyonları.

1. Vazovagal ve hipovolemiye bağlı reaksiyonlar: hipotansiyon, solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. Plazmada dolaşan ilaç düzeylerinde düşüş
7. Uygulama yolu (katater) ile ilişkili sorunlar
8. Hava embolisi
9. Mekaniz hemoliz
10. Kan hücre elemanlarında ve plazma proteinlerinde azalma

2.1. Plazmaferez Tedavisinin Sıklıkla Uygulandığı Hastalıklardan Bazıları[9]

2.2.1. ABO Uyumsuz Kök Hücre Nakli

Tanım: Major uyumsuzluk; donörün ABO kan grubuna karşı hastada, nakil edilen üründe bulunan eritrositlerde hemolize sebep olabilen doğal antikorların bulunması olarak tanımlanırken; minör uyumsuzluk ise, donörün hemotopoetik kök hücre ürününün, hastanın ABO kan grubuna karşı antikor bulundurması olarak tanımlanır.

Gerekçe: Major uyumsuzlukta; akut bir hemolitik olayı önlemek için ya üründeki eritrosit sayısının veya hastanın antikor titresininin azaltılması gereklidir. Minör uyumsuzlukta ise bu kez ürünün plazma miktarı azaltılmalıdır. Terapötik plazmaferez hemolize neden olan ABO antikorlarını azaltabilir. Majör ABO

uyumsuzlukta üründeki eritrosit miktarı azaltılmıyorsa, hastanın dolaşımındaki antikorların uzaklaştırılması hemolizi engelleyebilir.

İşlem: TPD, DFPP, CF

İşlenen volüm: 1-2 TPH

Sıklık: Günlük

Replasman sıvısı: Albümin, TDP, HES

Uygulama sayısı ve süresi: Nakil öncesi IgG ve IgM tipi antikor titrelerini hızla 1:16 düzeyinin altına çekmek gereklidir. Bu nedenle genellikle 2-4 işlem yeterlidir. Bazen nakil sonrası dönemde de gerekirse işlem tekrarlanabilir.

2.2.2. ANCA İlişkili Vaskülitler

Tanım: ANCA ilişkili vaskülitler üst ve alt solunum yollarını da tutabilen multisistemik bir hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Gerekçe: ANCA antikorlarının olması, hastalık patogenezinde humoral bir bölümün de varlığını göstermektedir. Dializ bağımlı olunması veya diffüz alveolar hemorajinin bulunması tedaviyi daha etkin kılar.

İşlem: TPD, DFPP, CF, IA

İşlenen volüm: 1-1.5 TPH

Sıklığı: Günlük veya gūnaşırı

Replasman sıvısı: TDP veya albümin. Pulmoner hemoraji olan hastalarda, plazma dışı replasman nedeniyle oluşabilecek dilüsyonel koagülasyon bozukluğundan kaçınmak için plazma ile replasman yapılması önerilmektedir.

Uygulama sayısı ve süresi: Kreatinin yüksek vakalarda böbrek fonksiyonlarını düzeltme amacıyla kullanılabilir. Fulminan vakalarda veya pulmoner hemorajilerde günlük işlemi takiben her 2-3 günde bir yapılmak üzere toplam 6-9 işlem yapılabilir.

2.2.3. Anti-Glomerular Bazal Membran Hastalığı

Tanım: Goodpasture sendromu, hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve pulmoner hemoraji ile karakterize, anti-glomerular bazal membran antikorları olan bir hastalıktır.

Gerekçe: Otoantikorların ortamdan uzaklaştırılmasıdır.

İşlem: TPD, DFPP, CF, IA

İşlenen volüm: 1-1.5 TPH

Sıklığı: Günlük veya gūnaşırı

Replasman sıvısı: Albūmin, plazma, HES

Uygulama sayı ve süresi: Dializ bağımlı olan ve pulmoner hemoraji olmayan hastaların işlemden fayda görmeyeceğı belirtilmektedir. Anti-GBM seyrinde işlemlere erken başlanması önerilir. En az 14 gün pulmoner veya glomerular hasar sonlanana kadar devam edilmelidir. Antikor olması veya olmaması, tedaviye başlama veya tedaviyi sonlandırma için kullanılmamalıdır.

2.2.4. Katastrofik Antifosfolipit Antikor Sendromu

Tanım: Bir veya daha fazla arteriyel ve/veya venöz tromboz atağı ve/veya obstetrik komplikasyonlar, laboratuvar bulguları olarak antifosfolipit ve antikardiyolipin antikorlar ile anti beta-2 glikoprotein I pozitifliğı ile seyreden bir hiperkoagūlopati sendromudur. Katastrofik antifosfolipid sendromu ise bu antikorları barındıran hastalarda en az 3 organ sisteminde akut başlangıçlı trombozlar ile seyreden bir klinik tablodur.

Gerekçe: Bu sendromda terapötik aferezin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Antikorların diğeri sitokinler, tümör nekrozis faktör alfa ve kompleman gibi ortamdan uzaklaştırılması üzerinde durulmaktadır.

İşlem: TPD, DFPP, CF

İşlenen volüm: 1-1.5 TPH

Sıklığı: Günlük

Replasman sıvısı: TDP, albūmin

Uygulama sayı ve süresi: Çoğū hastada 3 ila 5 işlem. Tedavi süresini belirlemede veya sonlandırmada herhangi bir parametre bulunmamaktadır.

2.2.5. Kriyoglobulinemi

Tanım: Kriyoglobulinler vūcut sıcaklığından daha düşük sıcaklıklarda tersine çevrilebilir olarak çökelme gösteren immunglobulinlerden oluşmaktadırlar. Bu proteinler küçük damarlarda birikebilir ve komplemanı aktive ederler, takiben de lökositler tarafından hasar meydana getirilir. Bu durum daha çok alt ekstremitelerde görülür. Asemptomatik veya çok şiddetli tablo ile karşımıza gelebilir.

Kriyoglobulinemi, lenfoproliferatif, otoimmün veya viral hastalıklarla ilişkili olabilir. Purpura, artralji ve duysal nöropati gibi ılımlı semptomlarla da ilişkili olabilirken, glomerulonefrit, motor nöropati ve sistemik vaskülitte de seyredebilir.

Gerekçe: Terapötik plazmaferez kriyoglobulinleri ortamdan uzaklaştırır. Steroid veya sitotoksik ajanlarla birlikte veya tek başına uygulanabilir. Hem kısa hem de uzun dönemde kullanılabilir.

İşlem: TPD, DFPP, CF, IA

İşlenen volüm: 1-1.5 TPH

Sıklığı: Günlük veya 3 günde bir kez

Replasman sıvısı: Plazma, albümin, HES

Uygulama sayı ve sıklığı: Odayı ısıtma, çekilen ve geri verilen sıvıyı ısıtma ve/veya replasman sıvısını ısıtma uygulanabilir. Tedavi sayı ve sıklığı farklılık göstermektedir. Akut semptomlarda 3-8 işlemden sonra klinik fayda yeniden değerlendirilmelidir. Yapılan işlem immunsupresif tedaviye köprü görevi görmektedir. Başlangıç tedaviye yanıt alınan hastalarda tekrarlayan semptomları önlemek adına haftalık/aylık idame tedavi uygulanabilir.

2.2.6. Fokal Segmental Glomeruloskleroz (Rekürren)

Tanım: Fokal segmental glomeruloskleroz; karakteristik histolojik bulgusu normal glomerul komşuluğunda bazı glomerullerde fokal skleroz alanı bulunan, erişkin ve çocuklardaki böbrek yetmezlik nedenlerinin yaklaşık beşte birini oluşturan bir hastalıktır.

Gerekçe: Renal fonksiyonlarda, proteinüride iyiye gitme ve kolesterol seviyesini düşürme amacıyla yapılmaktadır. İşlem sayesinde hastalığa sebep olan muhtemel bir glikoproteini uzaklaştırdığı düşünülmektedir.

İşlem: TPD, DFPP, CF

İşlenen Volüm: 1-1.5 TPH

Sıklığı: Günlük veya gūnaşırı

Replasman sıvısı: TDP, Albümin, HES

Uygulama sayı ve süresi: En az 9 işlem olacak şekilde 3 ardışık işlem ile başlanır. Ardından takip eden 2 haftada en az 6 işlem yapılır. Tedavinin azaltılarak kesilmesi kararı, hastaya ve proteinüri derecesine göre değişkenlik gösterir. Klinik

yanıtın zamanlaması değişken olabilir, bazen proteinüriyi kontrol etmek haftalar sürebilir. Bazı vakalarda idame tedavi uzun dönem haftalık veya aylık işlemler halinde uygulanabilir. İşlem başarısını önceden tahmin etmek mümkün görünmemektedir.

2.2.7. Monoklonal Gamapatide Hipervisközite

Gerekçe: M-proteini kanda arttıkça viskozite logaritmik olarak artar. Aynı şekilde plazmadan M-proteininin uzaklaştırılması, viskozitede logaritmik bir azalmaya sebep olur.

İşlem: TPD, DFPP, CF

İşlenen Volüm: 1-1.5 TPH

Sıklığı: Günlük

Replasman sıvısı: Albümin, SF, HES

Uygulama sayı ve süresi: İşlenecek volüm ile ilgili kesin bir kanaat bulunmamaktadır. Rölatif olarak küçük volümlerin kullanılması daha etkilidir. Her işlem için bir plazma hacmi kadar ampirik hacim belirlenmesi mantıklı olabilir. Akut semptomlar düzelene kadar günlük uygulanır. Bu durum genelde 1-3 işlem arasındadır. Serum viskozite ölçümleri hastanın viskozite eşiğini belirlemek için tekrarlanabilir. Altta yatan sebebin tedavisinin sonuçları beklenirken, klinik duruma göre her 1-4 haftada, bir plazma hacmi değiştirecek şekilde ampirik uygulanabilir.

2.2.8. Trombotik Trombositopenik Purpura

Tanım: Trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik bozukluklar, renal yetmezlik ve ateş ile karakterize, küçük damarları tutan bir trombotik mikroanjiyopati tablosudur. Klinik pratikte mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni olası tanıda yeterli olmaktadır.

Gerekçe: Belirgin klinik yanıt sağlar. Anti-ADAMTS13 otoantikörlerini uzaklaştırırken, ADAMTS13 proteaz aktivitesinin düzelmesini sağlar.

İşlem: TPD

Sıklığı: Günlük veya gün aşırı

İşlenen Volüm: 1-1.5 TPH

Replasman sıvısı: TDP, kriyopresipitat uzaklaştırılmış TDP

Uygulama sayı ve süresi: Trombosit düzeyi $150000/\text{mm}^3$ üzerine çıkıncaya ve laktat dehidrogenaz düzeyi 2-3 gün boyunca normal olana dek her gün uygulanır. İşlem sırasında laktat dehidrogenaz da uzaklaştırılacağından işleme klinik yanıtı kesin olarak göstermez. İşlemleri azaltarak kesmekle ilgili bir prospektif çalışma yoktur. Periferik yaymada şistositlerin görülmesi tedaviyi kesmeye engel değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada 01 Ocak 2007 ve 01 Ocak 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında herhangi bir nedenle terapötik plazma değişimi yapılmış olan 117 hasta dosyası incelendi.

Çalışma protokolü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 09.05.2016 tarih ve 80558721/G-144 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmanın ilk aşamasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi Aferez Ünitesinde, belirtilen tarihler arasında herhangi bir nedenle aferez uygulanan hastaların kayıtları incelendi. Çalışmanın planı dahilinde bu hastalardan sadece TPD yapılanlar kayıt edildi, başka işlem uygulanmış hastalar dışlandı. TPD yapılanlar arasında ise pediatrik yaş grubunda olan ve/veya iç hastalıkları dışındaki bölümlerce işlem yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilmeye uygun görülen hastaların geriye dönük verileri aferez ünitesi kayıtlarından, arşiv ve elektronik dosyalardan tarandı. Her hasta için; demografik veriler (yaş, cinsiyet), TPD endikasyonu ve ASFA kategorisi, komorbid durumlar, TPD başlama ve bitiş tarihleri, hastanede yatış süresi, TPD seans sayısı ve sıklığı, cihaz adı, ek olarak aldığı immüsupresif ve/veyakemoterapötik ilaçlar, eş zamanlı hemodiyaliz ihtiyacı ve kalıcılığı, kullanılan replasman sıvı ve volümü, TPD'ye yanıt, TPD için kullanılan damar yolu ve ilgili komplikasyon olup olmadığı, TPD işlemine bağlı komplikasyon olup olmadığı kayıt altına alındı.

Laboratuvar verileri olarak TPD öncesi ve sonrası tam kan sayımı, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, total protein, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz, gama-glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubinler, eritrosit sedimentasyon hızı ve varsa 24 saatlik idrarda total protein atılım sonuçları değerlendirildi.

Son olarak arşiv dosyasından ve elektronik kayıtlardan hastaların eksitus veya sağ olup olmadığı bilgisi araştırıldı. Dosyalardaki bilgilerin teyit edilmesi veya eksik

bilgilerin tamamlanması açısından tüm hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtları incelendi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ait özet değerler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak verildi. Nitel değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi.

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren bağımlı gruplar için Eşleştirilmiş T testi, normal dağılıma uymayan bağımlı gruplar için ise Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız grupların karşılaştırılması bağımsız örneklerde T testi ile yapıldı, normal dağılıma uymayanlar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tezde, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 117 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Tüm olguların 63 (%53,8)'ü kadın, 54 (%46,2)'ü erkekti. Tanı anında hastaların yaş ortalaması $52,15 \pm 16,8$ (20-88) yıl idi. Hastalara uygulanan TPD işlemi süresinin ortalaması $16,31 \pm 18,7$ (1-96) gün idi. Hastaların hastanede yatış süresinin ortalaması $29,74 \pm 20,0$ (0-101) gün idi. Hastalara uygulanan TPD seans sayısının ortalaması $9,95 \pm 10,0$ (1-61) idi. TPD işleminde kullanılan replasman sıvı volümünün ortalaması ise $8,91 \pm 2,4$ (4-16) ünite idi. Komorbid hastalıklara bakıldığında en sık komorbid hastalık olarak hastaların 40 (%34,2)'inde hipertansiyon tanısı mevcuttu. 55 hastada ise genel popülasyonu yansıtan az sayıda çeşitli tanılarda (hiperlipidemi, kalp yetmezliği, osteoporoz...) komorbid durumlar mevcuttu. İncelenen hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. TPD yapılan olguların demografik verileri.

Özellik	Toplam (n=117)
Cinsiyet n, %	
Kadın / Erkek	63 (%53,8) / 54 (%46,2)
Yaş (Ort.± ss, min.-max.)/yıl	$52,15 \pm 16,8$ (20-88)
TPD süresi (Ort.± ss, min.-max.)/gün	$16,31 \pm 18,7$ (1-96)
Yatış süresi (Ort.± ss, min.-max.)/gün	$29,74 \pm 20,0$ (0-101)
TPD seans sayısı (Ort.± ss, min.-max.)	$9,95 \pm 10,0$ (1-61)
Seans başına TPD replasman sıvı volümü (Ort.± ss, min.-max.)/ünite	$8,91 \pm 2,4$ (4-16)
Komorbidite n, %	
Hipertansiyon	40 (%34,2)
Diyabetes mellitus	20 (%17,1)
Kronik böbrek yetmezliği	20 (%17,1)
Koroner arter hastalığı	13 (%11,1)
Hipotiroidi	13 (%11,1)
Serebrovasküler hastalık	9 (%7,7)
Atrial Fibrilasyon	7 (%6,0)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	7 (%6,0)
Diğer	55 (%47,0)

TPD; Terapötik plazma değişimi

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. TPD yapılan olguların laboratuvar verileri.

Laboratuvar parametresi	n	Ort. ± ss (min.-max.)
Lökosit ($10^3/uL$)	110	9,52 ± 6,16 (0,1-34,5)
Nötrofil ($10^3/uL$)	110	7,53 ± 5,76 (0,0-31,0)
Hemoglobin (gr/dL)	110	9,19 ± 1,95 (5,1-15,9)
Hematokrit (%)	110	26,77 ± 6,25 (5,9-46,2)
Trombosit ($10^3/uL$)	110	126,35 ± 153,64 (3-1035)
MPV (fL)	110	8,71 ± 1,46 (4,8-12,7)
Kreatinin (mg/dL)	110	2,54 ± 2,54 (0,2-14,3)
Sodyum (mEq/L)	110	137,75 ± 4,70 (126-158)
Potasyum (mEq/L)	110	4,36 ± 0,71 (3,0-6,3)
Klor (mEq/L)	110	102,21 ± 5,55 (88-119)
Kalsiyum (mg/dL)	110	8,52 ± 1,07 (6,0-15,6)
Total protein (g/dL)	95	6,49 ± 1,84 (3,7-13,6)
Albümin (g/dL)	98	3,30 ± 0,82 (1,3-5,6)
AST (U/L)	99	97,34 ± 257,77 (9-2016)
ALT (U/L)	99	67,01 ± 191,96 (1-1722)
ALP (U/L)	92	239,62 ± 624,86 (27-6037)
GGT (U/L)	91	68,81 ± 99,53 (4-676)
LDH (U/L)	96	1448,56 ± 1384,92 (270-10380)
Total bilirübin (mg/dL)	105	2,45 ± 4,62 (0,2-27,8)
İndirek bilirübin (mg/dL)	105	1,24 ± 1,62 (0,1-9,9)
Sedimantasyon (mm/h)	68	63,66 ± 42,57 (1-148)

MPV; ortalama trombosit hacmi, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfat, GGT; gama-glutamil transferaz, LDH; laktat dehidrogenaz

Hastaların TPD endikasyonu, bu tanılardaki hasta sayıları, TPD endikasyonuna ek olarak aldıkları immünsüpresif ilaçlar, TPD'ye alınan yanıtlar, TPD ile ilişkili komplikasyonlar, hemodiyaliz ihtiyacı ve kalıcı olup olmadığı ile ilgili veriler Tablo 4.3'de gösterilmiştir. TPD endikasyonu açısından "diğer" grubu altında; renal transplantasyon öncesi, kriyoglobulinemi, hiperbilirübinemi, kronik karaciğer yetmezliği, saf kırmızı hücre aplazisi, IgA nefropatisi, henoch-schönlein purpura vaskülit, anti-fosfolipit antikor sendromu tanıları mevcuttu.

Tablo 4.3. Primer hastalığa göre hastaların verileri.

TPD nedeni	n, %	Ek tedavi (n)	Sonuçlar (n)				TPD ilişkili komplikasyonlar (n)	H/D (n)
			PY	TY	Yanıt yok	Veri yok		
TTP	35 (%29,9)	Metilpred (26) Rituximab (10) Siklofosfamid (2)	16	9	8	2	Yok (25) Hipokalsemi/aritmi (1) Allerji (2) Hipofibrinojenemi (7)	Hayır(28) Kalıcı(6) Geçici(1)
HÜS	3 (%2,6)	Metilpred (2)	1	0	2	0	Yok (2) Hipofibrinojenemi (1)	Kalıcı(1) Geçici(2)
atipik HÜS	9 (%7,7)	Metilpred (6) Ecilizumab (4) Siklofosfamid (1)	4	1	4	0	Yok (8) Hipofibrinojenemi (1)	Hayır(2) Kalıcı(5) Geçici(2)
OİHA	4 (%3,4)	Metilpred (3)	1	2	1	0	Yok (2) Hipotansiyon/senkop (1) Hipofibrinojenemi (1)	Hayır(2) Kalıcı(1) Geçici(1)
RPGN	1 (%0,9)	Metilpred (1) Siklofosfamid (1)	1	0	0	0	Yok (1)	Hayır(1)
MM	9 (%7,7)	Metilpred (5) Siklofosfamid (3)	1	2	5	1	Yok (9)	Hayır(7) Kalıcı(2)
WMG	5 (%4,3)	Metilpred (1) Siklofosfamid (1)	0	2	1	2	Yok (5)	Hayır(5)
ANCA vaskülit	17 (%14,5)	Metilpred (17) Siklofosfamid (16)	7	2	8	0	Yok (12) Hipokalsemi/aritmi (1) Allerji (1) Hipotansiyon/senkop (1) Lökopeni (2)	Hayır(4) Kalıcı(11) Geçici(2)
SLE	1 (%0,9)	Metilpred (1) Siklofosfamid (1)	1	0	0	0	Hipofibrinojenemi (1)	Hayır(1)
Akut karaciğer yetmezliği	1 (%0,9)		1	0	0	0	Hipokalsemi/aritmi (1)	Hayır(1)
ABO uyumsuz kök hücre nakli	7 (%6,0)	Metilpred (3) Siklofosfamid (2)	0	7	0	0	Yok (7)	Hayır(7)
Tirotoksi koz	5 (%4,3)		3	1	1	0	Yok (5)	Hayır(5)
Diğer	20 (%17,1)	Metilpred (13) Siklofosfamid (5) Rituximab (1)	5	4	10	1	Yok (18) Hipokalsemi/aritmi (1) Hipofibrinojenemi (1)	Hayır(14) Kalıcı(3) Geçici(3)

Metilpred; metilprednizolon, PY; parsiyel yanıt, TY; tam yanıt, H/D; hemodiyaliz, TPD; terapötik plazma değişimi, TTP; trombotik trombositopenik purpura, HÜS; hemolitik üremik sendrom, OİHA; otoimmün hemolitik anemi, RPGN; hızlı ilerleyen glomerülonefrit, MM; multiple myelom, WMG; waldenstrom makroglobülinemi, ANCA; anti-nötrofil sitoplazmik antikor, SLE; sistemik lupus eritematozus

TTP, HÜS ve atipik HÜS nedenli TPD yapılan 47 hastanın başvuru anındaki klinik özellikleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4. TTP, HÜS ve atipik HÜS tanılı hastaların klinik özellikleri.

Klinik özellik	Var	Yok
MAHA	46 (%97,9)	1 (%2,1)
Trombositopeni	45 (%95,7)	2 (%4,3)
Ateş	14 (%29,8)	33 (%70,2)
Nörolojik bulgu	15 (%31,9)	32 (%68,1)
Azotemi	26 (%55,3)	21 (%44,7)

MAHA; mikroanjiopatik hemolitik anemi

Hastaların 102 (%87,2)’sinde TPD işlemi için Fresenius Comtek marka cihaz kullanılmıştır. Kullanılan cihazlarla ilgili veriler Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. TPD yapılan cihaz.

Cihaz	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Comtek	102	87,2
Optia	15	12,8
Toplam	117	100

Hastalara yapılan TPD işleminin sıklığı Tablo 4.6’da verilmiştir. Her gün TPD yapılan hastaların sayısı 100 (%85,5) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6. TPD sıklığı.

Sıklık	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Her gün	100	85,5
Gün aşırı	17	14,5
Toplam	117	100

Hastalara yapılan TPD işleminde kullanılan replasman sıvısının özellikleri Tablo 4.7’de verilmiştir. Hastaların 93 (%79,4)’ünde taze donmuş plazma ile albumin birlikte kullanılmıştır. 12 (%10,3) hastada ise kullanılan replasman sıvısı ile ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Tablo 4.7. TPD sırasında kullanılan replasman sıvıları.

Replasman sıvısı	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
TDP+albümin	93	79,4
Sadece TDP	12	10,3
Belirtilmemiş	12	10,3
Toplam	117	100,0

TDP; Taze donmuş plazma

Hastalara yapılan TPD işlemi için kullanılan damar yolu, kateter bölgesi, kateter ilişkili komplikasyon olup olmadığı, kateter ilişkili enfeksiyon olup olmadığı ile ilgili veriler Tablo 4.8’de gösterilmiştir. 76 (%64,1) hastada kateter takılı olduğu bilgisine ulaşılmış, bunlardan 47 (%40,2)’sinin juguler bölgeye takıldığı tespit edilmiştir. Hastaların 111 (%94,9)’inde kateter ilişkili herhangi bir komplikasyon veya kateter enfeksiyonu görülmemiştir. Hastaların 6’sında kateter ilişkili enfeksiyon kanıtına ulaşılmıştır.

Tablo 4.8. TPD yapılan hastaların damar yolu verileri.

Damar yolu verileri		Toplam (n=117)
Katater	Var	75 (%64,1)
	Belirtilmemiş	42 (%35,9)
Katater bölgesi	Juguler	47 (%40,2)
	Femoral	18 (%15,4)
	Subklavian	7 (%6,0)
	Belirtilmemiş	45 (%38,5)
Katater ilişkili komplikasyon	Yok	111 (%94,9)
	Kanama	5 (%4,2)
	Trombüs	1 (%0,9)
Katater ilişkili enfeksiyon	Yok	111 (%94,9)
	Stafilokok	2 (%1,7)
	Streptokok	1 (%0,85)
	Difteroid	1 (%0,85)
	Acinetobacter	1 (%0,85)
	Bilinmeyen	1 (%0,85)

Hastane arşiv dosyaları ile elektronik dosyalardan edinilen bilgiler sonucunda 33 hastanın exitus olduğu bilgisine ulaşıldı. Bu hastalardan 4'ünün TPD sırasında ex olduğu, diğerlerinin ise TPD işlemi sonrası herhangi bir zamanda ex olduğu tespit edildi. Diğer hastaların yaşam durumu hakkında bilgi edinmek için hastane bilgi yönetim sisteminden sorgulama yapıldı ve 29 hastanın da hastane dışında bilinmeyen bir nedenle exitus olduğu bilgisine ulaşıldı. 55 hastanın ise sağ olduğu tespit edildi. Hastaların bu tezin yazım aşamasındaki durumu ve exitus nedenleri ile ilgili veriler Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. TPD yapılan hastaların son durumu.

Durum	Toplam (n=117)
Yaşıyor	55 (%47,0)
Exitus	62 (%53,0)
Nedeni bilinmiyor (hastane dışı ex)	29 (%24,8)
Sepsis	25 (%21,4)
Kardiyopulmoner arrest	4 (%3,4)
ARDS	2 (%1,7)
GIS kanama	1 (%0,9)
MOD	1 (%0,9)

ARDS; akut solunum sıkıntısı sendromu, GIS; gastrointestinal sistem, MOD; çoklu organ yetmezliği

Çalışmamızda en sık görülen TPD endikasyonu olan TTP tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri ile mortalite arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde; alkalen fosfataz dışındaki parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sağ durumda olan TTP tanılı hastaların başvuru anındaki alkalen fosfataz değerlerine bakıldığında median 135 (76,5-172,2) U/L iken, exitus durumundaki hastaların median değeri 226 (155,7-344,2) U/L olarak tespit edildi. İki değer arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,01$).

Çalışmamızda ikinci sık görülen TPD endikasyonu olan ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri ile mortalite arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde; hematokrit ve klor dışındaki parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sağ durumda olan ANCA ilişkili vaskülitli hastaların başvuru anındaki hematokrit değerlerine bakıldığında ortalama

% 28,58 \pm 4,07 iken, exitus durumdaki hastalarda ise % 24,14 \pm 3,85 olarak tespit edildi. İki değer arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Sağ durumda olan ANCA ilişkili vaskülitli hastaların başvuru anındaki klor değerlerine bakıldığında ortalama 95,29 \pm 3,98 mEq/L iken, exitus durumdaki hastalarda ise 102,20 \pm 6,73 mEq/L olarak tespit edildi. İki değer arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

En sık görülen iki TPD endikasyonu olan TTP ve ANCA ilişkili vaskülit tanılarına ilişkin laboratuvar parametreleri ile ilgili veriler Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. TTP ve ANCA ilişkili vaskülitli hastaların laboratuvar verileri.

Başvuru anındaki laboratuvar verileri	TTP			ANCA ilişkili vaskülit		
	n	Ort. \pm ss, (min.-max.)	Median (Q1-Q3)	n	Ort. \pm ss, (min.-max.)	Median (Q1-Q3)
Lökosit ($10^3/uL$)	33	9,30 \pm 5,14 (2,1-28,6)	8,70 (6,55-10,50)	17	12,46 \pm 7,12 (4,9-34,5)	11,3 (7,5-14,5)
Nötrofil ($10^3/uL$)	33	6,99 \pm 4,79 (1,6-26,6)	5,80 (4,30-8,25)	17	10,78 \pm 6,70 (3,7-31,0)	9,7 (5,7-12,7)
Hemoglobin (gr/dL)	33	9,18 \pm 2,04 (5,1-13,9)	9,40 (7,60-10,30)	17	8,64 \pm 1,34 (6,6-11,0)	8,5 (7,4-9,3)
Hematokrit (%)	33	26,57 \pm 6,00 (15,0-40,4)	26,0 (22,3-29,3)	17	25,97 \pm 4,43 (19,0-34,0)	25,6 (22,3-28,5)
Trombosit ($10^3/uL$)	33	47 \pm 63 (3,0-295,0)	18 (11-58)	17	253 \pm 160 (11,0-585,0)	235 (129-354)
MPV (fL)	33	8,67 \pm 1,79 (5,3-12,7)	8,7 (7,0-9,6)	17	8,75 \pm 1,08 (6,8-10,9)	8,8 (8,0-9,6)
Kreatinin (mg/dL)	33	1,95 \pm 2,37 (0,4-11,6)	0,9 (0,8-2,0)	17	3,84 \pm 2,11 (0,5-6,8)	3,7 (1,8-5,9)
Sodyum (mEq/L)	33	139 \pm 5,28 (128-158)	140 (136-142)	17	136 \pm 4,14 (129-142)	137 (133-140)
Potasyum (mEq/L)	33	4,11 \pm 0,66 (3,0-5,8)	4,0 (3,6-4,4)	17	4,80 \pm 0,80 (3,1-5,3)	4,7 (4,2-5,4)
Klor (mEq/L)	33	104 \pm 4,68 (88-111)	106 (102,5-108)	17	99 \pm 6,61 (89-119)	98 (95-102)
Kalsiyum (mg/dL)	33	8,59 \pm 1,07 (6,0-11,3)	8,50 (8,05-9,25)	17	8,28 \pm 0,54 (7,4-9,0)	8,3 (7,8-8,7)
Total protein (g/dL)	30	6,53 \pm 1,27 (3,9-10,0)	6,50 (5,9-7,1)	12	5,87 \pm 1,42 (3,7-8,2)	5,8 (4,6-6,9)
Albümin (g/dL)	31	3,77 \pm 0,82 (2,1-5,6)	3,70 (3,3-4,4)	13	2,79 \pm 0,59 (2,1-4,0)	2,7 (2,3-3,1)
AST (U/L)	32	53 \pm 41,84 (17-206)	40 (22,5-65,0)	12	36 \pm 30,62 (10-99)	23 (14-61)
ALT (U/L)	32	38 \pm 38,36 (5-188)	22 (16,2-45,7)	12	30 \pm 36,38 (1-114)	16 (8-51)

TTP; Trombotik trombositopenik purpura, ANCA; anti-nötrofil sitoplazmik antikor, ALT; Alanin aminotransferaz, AST; Aspartat aminotransferaz; MPV; ortalama trombosit hacmi

Tablo 4.10. "Devam" TTP ve ANCA ilişkili vaskülitli hastaların laboratuvar verileri.

Başvuru anındaki laboratuvar verileri	TTP			ANCA ilişkili vaskülit		
	n	Ort.±ss, (min.-max.)	Median (Q1-Q3)	n	Ort.±ss, (min.-max.)	Median (Q1-Q3)
ALP (U/L)	30	190±124,33 (45-558)	153 (117,5-245,7)	12	183±98,30 (56-330)	158 (101-292)
GGT (U/L)	30	37±31,11 (7-120)	23 (16,7-58,5)	12	90±84,70 (16-274)	64 (26-121)
LDH (U/L)	31	1610±768,5 3 (315-4110)	1739 (1032-2123)	12	617±182,01 (383-879)	595 (450-825)
Sedimantasyon	25	39±28,81 (1-101)	39 (13-51)	10	71±39,93 (19-142)	66 (45-101)

ALP; Alkaleen fosfataz, GGT; Gamaglutamil transferaz, LDH; Laktat dehidrogenaz

5. TARTIŞMA

Terapötik plazma değişimi işlemi iç hastalıkları pratiğinde birçok hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu işlem ile ilgili son yıllarda farkındalığın ve ulaşılabilirliğin artmasına bağlı olarak güncel kılavuzlar yayımlanmaktadır. Bunlardan en genel geçer ve kapsamlı olanı Amerikan Aferez Cemiyeti (ASFA)'nin yayımladığı kılavuzdur[19]. Ülkemizde de Türk Aferez Derneği'nin yayımlamış olduğu ulusal aferez rehberi mevcuttur, ancak bu konuda daha çok çalışmaya ve geliştirmeye ihtiyaç olduğu görülmektedir [9]. Çalışmamızda TPD yapılan hasta ve hastalık popülasyonunu;trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN), multiple myelom (MM), waldenstrom makroglobulinemi (WMG), ANCA ilişkili vaskülit, sistemik lupus eritematozus (SLE), akut karaciğer yetmezliği, ABO uyumsuz kök hücre nakli, tirotoksikoz, renal transplantasyon öncesi, kriyoglobulinemi, hiperbilirubinemi, kronik karaciğer yetmezliği, saf kırmızı hücre aplazisi, IgA nefropatisi, henoch-schönlein purpura vaskülit, anti-fosfolipit antikor sendromu oluşturmaktaydı. Merkezimizde TPD işlemi yapılan hasta çeşitliliğinin oldukça fazla olduğu görülmektedir.

Samancı ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı 7 yıl boyunca TPD işlemi yapılan 110 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmada erkek hasta sayısı 58 iken, kadın hasta sayısı 52 olarak tespit edilmiş [1]. Solar-Cafaggi ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı ANCA ilişkili vaskülit tanılı 24 hastayı içeren tek merkezli retrospektif bir çalışmada ise kadın-erkek oranı eşit olarak bulunmuş[27]. Korkmaz ve arkadaşlarının 2013 yılında TTP tanılı hastalarda yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise hastaların %58'i (95/163) kadın olarak bulunmuş [28]. Kim ve arkadaşlarının 2011 yılında TTP ve HÜS tanılı hastalarda yaptığı tek merkezli 10 yıllık bir çalışmada ise 52 hastanın 32'si (%61,5) kadın olarak tespit edilmiş[29]. Bizim çalışmamızda da TPD işlemi yapılan hastaların demografik verilerine bakıldığında kadın hasta sayısının (63, %53,8), erkek hasta sayısına (54, %46,2) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. TPD endikasyonunun çoğunluğunu oluşturan TTP'de kadın cinsiyetin daha sık olduğu bilinmektedir[30, 31]. Cinsiyetler arasında bu farkın nedeni olarak çalışmamızdaki TTP'li hasta sayısının fazlalığından

dolayıolduğu düşünölmüştür. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

2014 yılında Samancı ve arkadaşları tarafından yapılan TPD ile tedavi edilen hastaları içerenretrospektif çalışmada hastaların yaş ortalaması $47,3 \pm 17,6$ olarak tespit edilmiştir [1]. Kim ve arkadaşlarının 2011 yılında TTP ve HÜS'lü hastalarda TPD ile ilgili yapmış olduğu çalışmada median yaş 47 (17-81) olarak verilmiştir [29]. Solar-Cafaggi ve arkadaşlarının ANCA ilişkili vaskülitli TPD yapılan hastalarla ilgili yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması $48,3 \pm 17,9$ olarak bulunmuştur [27]. Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması $52,1 \pm 16,8$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda en sık görölen iki TPD endikasyonu olan TTP ve ANCA ilişkili vaskülit tanılarının 4 ve 5. dekatta sık göröldükleri bilinmektedir [31, 32]. Yaş ortalamasının bu seviyede çıkması bu açıdan bakıldığında literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda iç hastalıkları kliniği tarafından herhangi bir nedenle TPD işlemleri yapılan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalar heterojen bir topluluk oluşturmuştur. Hastalara uygulanan TPD süresinin 1 ila 96 gün arasında ve hastanede yatış sürelerinin aynı şekilde 0 ila 101 gün arasında değişmesi bu heterojenite nedeniyle olduğu düşünölmüştür. Bu konuyla ilgili ise son yıllarda yapılmış bir literatür bilgisine rastlanılmamıştır.Kim ve arkadaşlarının 52 hastayı içeren bir çalışmasında 353 TPD seansı yapılmış ve hasta başına seans sayısı medyan değeri 5 (1-32) olarak bulunmuştur [29]. Samancı ve arkadaşlarının yaptığı110 hastayı içeren bir çalışmaya göre ise toplamda 734 TPD seansı yapılmış ve hasta başına seans sayısı ortalama $6,6 \pm 4,3$ (1-25) olarak tespit edilmiştir [1]. Yılmaz ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde yaptığı 10 yılda 330 hastayı içeren bir çalışmasında da toplamda 1188 TPD seansının yapıldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada hasta başına ortalama bir değer verilmemiş, ancak hastaların %83,7'sinin 1 ila 5 TPD seansına alındığı belirtilmiş [33]. Bizim çalışmamızda da toplamda 1164 TPD seansı yapılmıştır ve hasta başına uygulanan ortalama seans sayısı $9,95 \pm 10,0$ (1-61) olarak bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızınortalama veriler bakımından bir miktar yüksek olduğu ve daha geniş bir aralıkta TPD işleminin yapıldığı görölmüştür ve literatür ile uyumlu bulunmamıştır. Bu durumun da hastalarımızdaki heterojeniteden kaynaklandığı düşünölmüştür.

Literatüre bakıldığında dünyada ve Türkiye’de hipertansiyon prevalansının %35 civarında olduğu görülmektedir [34-36]. Bizim çalışmamızda da başvuran hastaların %34,2’sinde komorbid hastalık olarak hipertansiyon tanısı mevcuttu. Dünyada diyabetes mellitus prevalansının % 9 ila %16 arasında olduğu bilinmektedir [37, 38]. Çalışmamızda ise komorbid diyabetes mellitus tanısı %17,1 olarak bulunmuştur. TPD yapılan hastalarda görülen diğer komorbid durumlar da genel populasyon prevalansı ile uyumlu görülmektedir [34, 39, 40]. Hastalarımızın yaş ortalaması itibariyle değerlendirildiğinde sonuçlar beklentilere uygun olarak değerlendirilmiştir.

Arslan ve arkadaşlarının 158 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmasında en sık TPD yapılan hastalıklar; myastenia gravis (%34), trombotik trombositopenik purpura (%8,5), ABO uyumsuz kök hücre nakli (%7,5) olarak verilmiş. Bu çalışmada tüm aferez ünitesi verileri dikkate alınmıştır[41]. Samancı ve arkadaşlarının 110 hastayı içeren tek merkezli çalışmasında TPD endikasyonu olarak 26 (%23,6) hastada renal transplantasyon bulunmuştur. Bu renal transplant hastalarında TPD işlemi; antikor aracılı rejeksiyon, panel reaktif antikor pozitifliği ve fokal segmental glomeruloskleroz rekürrensi nedeni ile yapılmıştır. Diğer sık görülen endikasyonları ise; ANCA ilişkili vaskülit (%16,4), hızlı ilerleyen glomerulonefrit (%15,5), hemolitik üremik sendrom (%10), trombotik trombositopenik purpura (%8,2) olarak belirtilmiştir[1]. Yılmaz ve arkadaşlarının 2011 yılında yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada en sık TPD endikasyonları olarak ise sepsis (%46), yaygın damar içi pıhtılaşma (%11), karaciğer yetmezliği (%9), karaciğer nakli (%7) olarak belirtilmiştir[33]. Çalışmamızda ise iç hastalıkları klinik uygulamalarında TPD yapılan hastaların çoğunluğunun TTP (%29,9) ve ANCA ilişkili vaskülit (%14,5) tanılı hastalar olduğu görülmektedir. Literatürdeki farklı verilerin; çalışmaların planlanma şekline ve ilgili merkezlerin hasta populasyonuna bağlı olarak değiştiği düşünülmüştür. Bu konuda daha sağlıklı bilgilere sahip olabilmek adına Türkiye’deki tüm aferez merkezlerinin tek bir bilgi yönetim sistemine dahil edildiği ve bu veriler altında bir değerlendirme yapıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

TPD işlemi uygun hastalıklarda etkili bir tedavi metodudur. 2013 yılı ASFA rehberine göre kategori 1 ve öneri düzeyi 1A olarak; IVIG öncesi Guillain-Barre sendromu, hemodiyaliz bağımlı ANCA ilişkili vaskülit ve TTP tanıları

bulunmaktadır. Aynı rehberde kategori 1 ve öneri düzeyi 1B olarak ise; canlı donörden ABO uyumsuz renal transplantasyon, hemodiyaliz bağımsız Goodpasture sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati, renal transplant sonrası rekürren fokal segmental glomeruloskleroz, monoklonal gamapatide semptomatik hiperviskozite, orta-ağır myastenia gravis, IgG/IgA paraproteinemik demiyelinizan polinöropati, PANDAS sendromu, tiklopidin ilişkili TTP, sydenham kore ve renal transplant tanıları bulunmaktadır [19]. Kategori 1 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 hastalıkları kapsamaktadır. Öneri düzeyi 1A ve 1B’de ise güçlü öneri ile yüksek ve orta kalite kanıt bulunmaktadır. Bu kategori ve öneri düzeyinde bulunan hastalıklar için TPD işlemi artık belli yerlerde rahatlıkla ulaşılabilir ve uygulanabilir olmalıdır. Yine de TPD çoğu durumda tek başına kullanılmamaktadır. Samancı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TPD endikasyonu tanıya göre ek tedavi olarak prednisolon, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, rituksimab, IVIG, kalsinörin inhibitörleri gibi immünesüpresif ilaçlar kullanılmıştır [1]. Çalışmamızda da görüldüğü gibi; hastalarımızın çoğu başta metilprednizolon, siklofosfamid ve rituksimab olmak üzere çeşitli immünesüpresif tedaviler almakta idi. Bu açıdan da verilerimiz literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Korkmaz ve arkadaşlarının TTP tanılı hastalarda yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada TPD işlemine %85,3 (139/163) tam yanıt alındığı, %14,7 (24/163) hastada ise yanıt alınamadığı belirtilmiştir. Çalışmada yanıt alınan 139 hastanın 10’u parsiyel yanıt olarak değerlendirilmiş, ancak ek immünesüpresif ilaçlarla daha sonra tam yanıt grubuna dahil edilmiştir[28]. Benzer yanıt oranları daha önceki birkaç çalışmada da görülmüştür. [42-44]. Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada tam yanıt; tüm var olan semptomların düzelmesi ve trombosit ve LDH seviyelerinin normale gelmesi olarak tanımlanmış. Parsiyel yanıt ise trombosit sayısının $>50 \times 10^9 /dL$ veya başlangıcın iki katına çıkması ve yeni klinik olayın olmaması olarak tanımlanmış. Yanıtsız ise TPD işlemi sonrası trombosit cevabı alınamaması veya hastanın klinik durumunun bozulması olarak belirtilmiş [28]. Samancı ve arkadaşlarının çalışmasında; yeterli sayıda aferez tedavisi sonrası patolojik tüm klinik ve laboratuvar bulguların düzelmesi tam yanıt olarak

değerlendirilirken; en az 5 aferez seansı sonrası klinik ve laboratuvar düzelme olmaması veya başlangıçta cevap alınan hastalarda aferez tedavisi kesildikten sonra rekürrens göstermesi yanıt olarak değerlendirilmiştir. Parsiyel yanıt ise klinik ve laboratuvar sonuçların diğer iki gruba uymaması olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise TTP tanılı hasta sayısı az olmakla birlikte 9 hastanın 6'sında tam ve parsiyel yanıt alındığı belirtilmiştir.[1]. Çalışmamızda her tanı grubunda yanıt oranlarına bakıldığında sağlıklı bir değerlendirme yapmak için yeterli hasta sayısı olmadığı görülmektedir. Ancak TTP ve ANCA ilişkili vaskülit tanılarında hasta sayısı yanıt değerlendirmesi hakkında fikir sahibi olmak için değerlendirilebilir. Çalışmamızda TTP tanılı 35 hastanın 2'si yanıt değerlendirme için yeterli veri bulunmadığından değerlendirme dışında tutulmuş ve kalan 33 hastanın 25 (%75,7)'inde tam ve parsiyel yanıt tespit edilmiştir. 8 (%24,3) hasta ise yanıt olarak değerlendirilmiştir. Her hastalığın yanıt kriterlerinin özel olarak belirlenmesi ve buna göre TPD işlemlerinin şekillendirilmesi adına ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Samancı ve arkadaşlarının ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada 18 hastanın 15 (%83,3)'inde yanıt alındığı belirtilmiştir [1]. Aydın ve arkadaşlarının 2011 yılında 12 ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastada yaptığı çalışmada; tam yanıt tüm klinik bulguların düzelmesi, laboratuvar değerlerinin normal sınırlara dönmesi ve Birmingham vaskülit aktivite skoru (BVAS) skorunun sıfır olması olarak tanımlanmış. Bu çalışmada parsiyel yanıt ise hemodiyaliz ihtiyacının ortadan kalkması, kreatinin değerlerinin başlangıç değerine göre gerilemesi, ekstrarenal bulguların kaybolması ve BVAS skorunun gerilemesi olarak tanımlanmış [14]. Aynı çalışmada 12 hastanın 3'ünde tam yanıt, 6'sında parsiyel yanıt sağlanırken, 3'ü yanıt olarak değerlendirilmiş [14]. Bizim çalışmamızda ise 17 ANCA ilişkili vaskülitli hastanın 2'sinde tam yanıt, 7'sinde parsiyel yanıt bulunurken, 8 hasta ise yanıt olarak değerlendirilmiştir. Tedavi başarısının ANCA ilişkili vaskülitte daha düşük olduğu görülmektedir. Bu konuda da ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Tıbbi işlem olarak plazmaferez komplikasyonsuz bir işlem değildir. Ağır ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar %0,025-%4,75 arasında görülebilmektedir [45, 46]. Yan etkiler; geniş damar kateterizasyonu, pıhtılaşma bozuklukları, işlem

sırasında antikorların uzaklaştırılması nedeniyle oluşan bozulmuş immuniteye bağlı septik komplikasyonlar, kateter ilişkili enfeksiyonlar ve kan ürünleri transfüzyonu ile ilişkilidir. Dahası hayatı tehdit eden kan basıncı düşüşü, kardiyak aritmiler ve sıvı elektrolit dengesizliği de gelişebilmektedir. Ürtiker, kaşıntı, ekstremitte parestezileri ve ağrıları, kas kontraksiyonları, baş dönmesi, bulantı, kusma, vücut sıcaklığında geçici yükselme, heyecan, nöbet ve baş ve göğüs ağrısı gibi daha hafif reaksiyonlar ve semptomlar daha yaygın görülmektedir[47]. Azalmış hemoglobin, trombositopeni, hipokalemi, hipofibrinojenemi gibi laboratuvar testlerindeki normal değerden izole sapmalar da hesaba katılıp tüm yan etkiler dikkate alındığında, toplam komplikasyon insidansının yaklaşık olarak %25 ila %40 arasında olduğu düşünülmektedir [48-50]. İşlemin güvenliği büyük oranda terapötik aferez ekibine ve hastalığın klinik durumunun ağırlığına bağlıdır [47]. Literatürde plazmaferez ilişkili komplikasyonların geniş oranda analiz edildiği ve sunulduğu çalışmalar mevcuttur[49, 51]. Wojciech Szczeklik ve arkadaşlarının 2013 yılında 54 yoğun bakım hastasında yaptığı 370 TPD işlemini içeren bir çalışmada; %88,9 oranında herhangi bir komplikasyona rastlanılmamış. Bu çalışmada hayatı tehdit eden komplikasyonlar; vazopresör gerektiren kan basıncı düşüşü veya şok tablosu (%1,08), farmakolojik tedavi gerektiren aritmi (%0,81), hemoliz (%0,27) olarak belirtilmiş. Hayatı tehdit etmeyen komplikasyonlar ise; hipotansiyon (%7,30), sıvı tedavisi gerektiren veya spontan düzelen aritmi (%2,7), sedasyon gerektiren anksiyete ve ajitasyon (%1,35), üşüme ve parestezi (%1,08), allerjik reaksiyon (%0,81), alt ekstremitte ağrısı (%0,81), ateş (%0,54), karın ağrısı (%0,54), gözkapağı tremoru (%0,27) olarak verilmiş [47]. Benitez ve arkadaşlarının 2005 yılında 20 yoğun bakım hastasında yaptıkları bir başka çalışmada ise en sık komplikasyonlar hipokalsemi (%50), hipotansiyon (%42,1), koagulopati (%35), hipokalemi (%29), döküntü (%20), işlem ilişkili enfeksiyonlar (%18), ateş (%10) olarak belirtilmiş. Bu çalışmada TPD işlemi ile ilgili fatal reaksiyon görülmemiş [52]. Bizim çalışmamızda da TPD işlemi sırasında komplikasyon oranlarına bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunda (%80,3) herhangi bir komplikasyona rastlanılmamış, kalan hastalarda ise hafif şiddette komplikasyonlar görülmüştür. Bu komplikasyonlar; hipofibrinojenemi (%10,3), hipokalsemi (%3,4), allerji (%2,6), hipotansiyon/senkop (%1,7), lökopeni (%1,7) olarak bulunmuştur. TPD sırasında exitus sadece 4 vaka'da

görülmüş, bu hastalarda exitus nedeninin primer hastalık ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. TPD işlemi ile ilgili herhangi bir fatal reaksiyona rastlanılmamıştır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Komplikasyon oranlarının daha yüksek olabileceği ve bazı önemsiz görünen hafif reaksiyonların kaydının tutulmamış olabileceği de akıldan çıkarılmaması gereken bir husustur.

Samancı ve arkadaşlarının çalışmasında paraneoplastik nörolojik sendrom tanılı 2 (%100), HÜS tanılı 8 (%72,7), RPGN tanılı 11 (%64,7), MM tanılı 2 (%50), SLE tanılı 1(%50), renal transplant tanılı 7 (%26,9), ANCA ilişkili vaskülit tanılı 9 (%50) hastada başvuru anında plazmaferez yanında hemodiyaliz ihtiyacı da olduğu belirtilmiş [1]. Bu çalışmada TPD ve hemodiyaliz işlemleri genellikle birbirini takip eden günlerde yapılmış. Aynı çalışmada paraneoplastik nörolojik sendrom tanılı hastaların tamamı, renal transplant tanılı hastaların %23,1'i, RPGN tanılı hastaların %35,3'ü, HÜS tanılı hastaların %36,4'ü, ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastaların %16,7'si, SLE tanılı hastaların %50'si, FSGS tanılı hastaların %16,7'si, MM tanılı hastaların %25'i hemodiyaliz bağımlı olarak kaldığı bulunmuş [1]. Çalışmamızda hastaların 40 (%34,2)'inde hemodiyaliz ihtiyacı olduğu görülmüş. Tüm hastaların 29 (%24,8)'unda ise bu hemodiyaliz ihtiyacı kalıcı hale gelmiştir. Alt gruplara bakıldığında en sık iki TPD endikasyonundan ilki olan TTP tanılı hastaların 28 (%80)'inde hemodiyaliz ihtiyacı olmamış, hemodiyaliz ihtiyacı olanların 1'inde geçici, kalan 6 hastada ise kalıcı olmuştur. İkinci sık endikasyon olan ANCA ilişkili vaskülitte baktığımızda ise 4 (%23,5)'ünde hemodiyaliz ihtiyacı olmamış, 13 (%76,5)'ünde ise hemodiyaliz ihtiyacı gelişmiştir. Bu hastaların da 11'inde hemodiyaliz kalıcı olmuştur. Hemodiyaliz ihtiyacının ANCA ilişkili vaskülitli hastalarda daha yüksek olması anlaşılabilir bir durum olmakla birlikte bu konuda plazmaferez yanıtının düşük olmasının da bir etken olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

TTP; vücudun mikrovasküler dolaşımında oklüzyona yol açan trombosit agregasyonu ve trombüsleri ile karakterize sistemik bir hastalıktır [31]. Bu hastalık HÜS ile yakın ilişkilidir, bazen çakışır ve daha geniş olarak bu hastalıklar trombotik mikraanjyopati olarak tanımlanırlar [53]. Tarihsel olarak bakıldığında TTP'nin mortalitesi tedavi edilmediği takdirde %90'lara ulaşmaktaydı [4]. Erken ve doğru tanı ile tedaviye erken başlama sayesinde mortalite hızı %10-20'lere gerilemiştir[5,

6]. TTP'nin insidansı kabaca 3,7/1.000.000'dir, kadın cinsiyet baskındır ve sıklıkla hayatın 4.dekatında görülmektedir [54].Klasik pentad olarak; ateş hemolitik anemi, trombositopeni, renal yetmezlik, nörolojik bulgular evrensel değildir ve oldukça değişkendir [4, 55]. Bazı eski çalışmalarda tanı anında klasik pentadın %5-%40 arasında görüldüğü bildirilmektedir [56]. Ateş yaygın değildir ve bir randomize kontrollü çalışmada TTP tanılı hastaların sadece %24'ünde görüldüğü bildirilmiştir [4]. HÜS ve atipik HÜS de trombotik mikroanjiyopati grubu hastalıklardan biridir ve ek olarak renal bozukluk ve yetmezliği içerir [57].Korkmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu 163 TTP tanılı hastayı içeren retrospektif çok merkezli bir çalışmada trombositopeni 163 (%100), mikroanjiyopatik hemolitik anemi 163 (%100), nörolojik anormallikler 135 (%83), renal yetmezlik 128 (%79), ateş ise 145 (%89) vakada görüldüğü bildirilmiş. Bu çalışmada 5 kriterin 4'ünü içeren hasta sayısı 17 (%10,4), 3'ünü içeren hasta sayısı da 17 (%10,4) olarak bulunmuş. Klasik pentad ise yalnızca 10 (%6,1) vakada görülmüş [28, 30, 58]. Bizim çalışmamızda ise TTP, HÜS ve atipik HÜS tanılı 47 hastada;mikroanjiyopatik hemolitik anemi 46 (%97,9), trombositopeni 45 (%95,7), ateş 14 (%29,8), nörolojik bulgu 15 (%31,9), azotemi 26 (%55,3) olarak bulundu. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi bulgusu olmayan 1 hastanın dosyasında incelendiğinde kayıtlı laboratuvar verilerine ulaşamadığı görülmüştür. Aynı şekilde trombositopeni bulgusu olmayan 2 hastanın da laboratuvar verilerine ulaşamadığı görülmüştür. Aslında bu hastalar değerlendirme dışında bırakıldığında çalışmamızda mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni bulgusunun hastaların tamamında mevcut olduğu görülmektedir. Ateş , nörolojik bulgu ve azotemi ise değişken oranlarda idi. Nörolojik bulgudaki değişkenliğin dosya kayıt verilerinin yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni sıklığı literatür ile benzerlik göstermekte iken diğer bulgularımız farklılık arz etmektedir.

Çalışmamızda Fresenius Com.tek marka aferez cihazının daha yüksek oranda (%87,2) kullanıldığı görülmüştür. Cihazlar arasında kafa kafaya karşılaştırmalı bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bu konuda değerlendirme yapmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde plazma değişiminin başta TTP, atipik HÜS gibi mikroanjiyopatik hemolitik durumlar olmak üzere çoğu hastalıkta, hastanın mevcut kliniği düzeleneye

veya akut durumu geçene kadar uygulanması önerilmektedir [7-9]. Bizim çalışmamızda da 100 (%85,5) hastada, hastalığın akut döneminde her gün TPD yapılmış, takip eden günlerde gerekli ölçüde işlem sıklığı azaltılmıştır. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bazı hastalarda başvuru anındaki mevcut klinik ve laboratuvar belirti ve bulgular ile kesin bir tanı koymak mümkün olmamakta; ancak hastalıkların doğası gereği terapötik plazma değişimi işleminin geciktirilmemesi hayati önem arz etmektedir. Çalışmamızda bu durumda olan hastaların da olduğu görülmüş, bu hastalarda bir yandan tanısal işlemler yapılırken diğer yandan da terapötik plazma değişimi işlemine de en kısa zamanda başlanılmıştır. Ancak takip eden günlerde bu bahsedilen hastaların da az bir kısmında başvuru anındaki öntanıdan uzaklaşmış veya hastalık ekarte edilmiş ve terapötik plazma değişimi işlemine gerek kalmadığı anlaşıldığı anda işlem sonlandırılmıştır. Terapötik plazma değişimi işleminin yan etki ve komplikasyonları o kadar nadir görülmektedir ki bu durum şu an için kabul edilebilir niteliktedir[23]. Tanı koymada veya ekarte etmede yeni gelişmeler yaşandıkça gereksiz terapötik plazma değişimi işlemi miktarı da ciddi oranda azalacaktır.

Literatürde TPD işlemi için endikasyona bağlı olarak taze donmuş plazma ve/veya albümin kullanılması önerilmektedir [4, 22, 25, 58-60]. Stefanello ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada kriyopresipitattan fakir plazma ile taze donmuş plazma, yeni tanı konulmuş TTP hastalarında karşılaştırılmıştır. Daha çok sayıda TPD seansı, daha yüksek plazma maruziyeti ve akut alevlenmeler kriyopresipitattan fakir plazmada daha yüksek oranda görülmüş. Bu nedenle birinci basamak tedavide kullanılmaması gerektiği bildirilmiş [61]. Kaya ve arkadaşlarının nörolojik hastalıklarda yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların %66'sı albumin, %34'ü taze donmuş plazma ile TPD işlemi yapıldığı bildirilmiş [62]. Erkurt ve arkadaşlarının 2013 yılında hematolojik hastalıklarda yaptığı bir çalışmada TPD replasman sıvısı olarak 44 hastanın tamamında taze donmuş plazma kullanıldığı belirtilmiş [63]. Bizim çalışmamızda 117 hastanın 12'sinde TPD replasman sıvısının kayıtlarına ulaşamamış; kayıtlara ulaşılabilen 93 (%79,4) hastada taze donmuş plazma, albümin ile birlikte kullanılmış, kalan 12 (%10,3) hastada ise sadece taze donmuş plazma kullanılmış. Plazma kullanımı literatür ile uyumluluk arz etse de, albüminin fazla kullanıldığı görülmüştür. Literatürde iç hastalıkları

uygulamalarında albümin kullanım oranı daha düşüktür. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmamıştır.

TPD işleminin başarısı için yeterli venöz akımın sağlanması gerekmektedir. Tercih edilen damar yolu merkezden merkeze farklılık arz etmektedir. Periferik ven kullanımı TPD ilişkili morbiditeyi azaltabilirken bu amaçla kullanılan periferik antekübital venler yeterince geniş olmalı aksi takdirde ise santral bir venöz yol tercih edilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu sağlık kuruluşunda büyük çoğunlukla santral venöz yolların kullanıldığı görülmektedir [17]. Kaya ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada hastaların %66'sında santral venöz katater, %34'ünde periferik venöz yol kullanılmıştır [62]. Guptill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %75'inde periferik venöz damar yolunun tercih edildiği görülmüştür [17]. Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğunda (%64,1) santral venöz yol kullanılmasının kayıtlarına ulaşılmıştır. Ancak 42 (%35,9) hastada ise bu yönde bir kayıta rastlanmamıştır. Bu hastalarda da geniş periferik damar yollarının kullandığı fakat dosyaya not konulmadığı düşünülmüştür. Bu konuda kesin bir yargıya ulaşmak güç olsa da çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Couriel ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı eski bir çalışmada TPD işlemi için hastaların %23,44'ünde antekübital ven kullanıldığı, %56,25'inde subklavian, %10,94'ünde juguler, %6,25'inde ise femoral santral venöz kataterin kullanıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 1 (%1,56) hastada hickman katater, 1 (%1,56) hastada ise A-V fistül kullanıldığı bildirilmiştir [64]. Guptill ve arkadaşlarının 2013 yılındaki bir çalışmasında ise TPD işlemi için santral venöz kateterin en sık olarak internal juguler (%63), ikinci sık olarak femoral (%24) ve son olarak da subklavian (%14) ven bölgesine yerleştirildiği belirtilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda da santral venöz katater olarak en sık juguler ven (%40,2) tercih edilmiştir. İkinci olarak femoral (%15,4), en az da subklavian (%6,0) ven bölgesine katater takılmıştır. Ancak 45(%38,5) hastada ise kateter veya periferik venöz damar yolunun hangi bölgeye takıldığı hakkında bir kayıta rastlanmamıştır. TPD işleminde girişim yolunun büyük önem arz ettiği bilindiğinden kayıtların daha özenli tutulması gerektiği düşünülmüştür.

McGuckin ve arkadaşlarının 2013 yılında TPD işlemi uygulanan TTP tanı hastalarda yapılan bir çalışmada hiç kateter ilişkili enfeksiyona veya tromboza rastlanılmadığı bildirilmiş [65]. Samancı ve arkadaşlarının çalışmasında katater ilişkili komplikasyonlar olarak 1 (%0,9) hastada hematoma görülmüş ve hiç katater ilişkili enfeksiyona rastlanılmamıştır [1]. Eren ve arkadaşlarının çalışmasında da hiçbir hastada katater ilişkili komplikasyona rastlanılmadığı belirtilmiştir [2]. Çalışmamızda literatürdeki verilere benzer şekilde katater ilişkili komplikasyonların oldukça nadir olduğu bulunmuştur. Sadece 5 (%4,3) hastada kanama, 1 (%0,9) hastada trombus kaydına ulaşılmış; kalan 111 (%94,9) vakada katater ilişkili komplikasyona rastlanılmamıştır. Aynı şekilde katater ilişkili enfeksiyon da oldukça nadir olup 111 (%94,9) hastada herhangi bir enfeksiyon etkeni saptanmamıştır. TPD işlemi için kullanılan damar yolunun takıldığı andan itibaren işlemler tamamlanana kadar geçen sürede antisepsiyeye azami dikkat edilmesinin çalışmamızdaki katater ilişkili enfeksiyon oranının düşük olmasını sağladığı düşünülmüştür. Tüm komplikasyonların sifira indirilmesi arzu edilen bir durumdur. Bunun için santral veya periferik damar yolunun tecrübeli ellerde gereğinde görüntüleme eşliğinde takılması, tüm hastane yatışı boyunca antisepsiyeye dikkat edilmesi, damar yolu ihtiyacı ortadan kalktığı anda en kısa zamanda kataterlerin çıkarılması oldukça önemlidir.

Daha önceleri yüksek mortalite ile seyreden ancak TPD işleminin yaygın olarak kullanılması ile mortalitede ciddi iyileşmeler olmasına rağmen hala kabul edilebilir düzeylerde olmayan TTP'de mortalite için risk faktörlerini araştıran çeşitli çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Pereira ve arkadaşlarının yapmış olduğu eski bir çalışmada; yaş, stupor veya koma, TPD işleminde gecikme ve plazma fibrinojen düzeyi ile tam yanıt veya yanıtızsızlık arasında bir ilişki olduğu ancak bunun erken ölüm veya survival durumuna yansımadağı ve sadece birer öndeğişken olarak kabul edilebileceğı belirtilmiş. Bu çalışmada laboratuvar verileri ile mortalite arasında bir ilişki bulunmamıştır[66]. Patton ve arkadaşlarının yaptığı eski bir çalışmada ise TPD işleminden sonraki 3.gün serum LDH düzeyi ve trombosit sayısının survival ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[67]. Hollenbeck ve arkadaşlarının eski bir çalışmasında ise mortalite için önemli bir tahmin aracı bulunamamıştır[68]. Levandovsky ve arkadaşlarının 2008 yılında 178 hastayı içeren 24 yıllık bir çalışmasında, mortalite

için en iyi prediktif faktörün altta yatan ciddi bir hastalığın olup olmaması bulunmuştur. Bu çalışmada ilginç olan ise renal yetmezlik varlığının relaps riskinde azalma ile ilişkili olduğunun bulunmasıdır [69]. Goel ve arkadaşlarının 2016 yılında TPD işlemi yapılan TTP hastalarında yaptıkları bir çalışmada; trombosit transfüzyonu, intrakraniyal hemoraji, arteriyel tromboz, miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme, 60 yaşından büyük olmak ve renal yetmezlik risk faktörü olarak bulunmuştur[70]. Literetüre bakıldığında TTP ve mortalite arasında ilişki olabileceğini düşündüren kesin bir laboratuvar verisinin olmadığı görüldü. Bizim çalışmamızda da TTP tanılı hastalar incelendiğinde başvuru anındaki alkalen fosfataz (ALP) değeri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre ALP değeri yüksek olan hastalarda mortalitenin daha yüksek seyrettiği sonucu çıkarılabilir. Ancak kesin bir kanıya varmak için daha yüksek hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANCA ilişkili vaskülit hakkında da literatürde mortalite hakkında çeşitli veriler mevcuttur. Hogan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulmoner hemoraji, p-ANCA yerine c-ANCA pozitifliği, siklofosamid kombinasyonu yerine tek başına kortikosteroid kullanılması mortalite ile ilişkili bulunmuştur[71]. Weiner ve arkadaşlarının son yıllarda yapmış olduğu bir çalışmada ise ileri yaş, yüksek kreatinin, düşük BVAS skoru yüksek mortalite oranı ile ilişkili olarak tespit edilmiş. Aynı çalışmada tanı anında yüksek kreatinin düzeyi renal survival hakkında tek önemli prediktif faktör olarak bulunmuştur[72]. Qing-ying ve arkadaşlarının 2014 yılında 398 ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastada yaptığı bir çalışmada da başlangıçta; ileri yaş, pulmoner tutulum ve başlangıç renal fonksiyon tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Takip süresince de sekonder enfeksiyonlar tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur[73]. Bizim çalışmamızda da ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastalar incelendiğinde ise başvuru anındaki hematokrit değeri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre hematokrit değeri düşük olan hastalarda mortalitenin daha yüksek seyrettiği sonucuna varıldı. Aynı hasta grubunda bir diğer anlamlı fark başvuru anındaki klor değerinde bulundu. Buna göre yüksek klor düzeyinde mortalitenin yüksek seyrettiği görüldü. Bu iki parametre hakkında da oluşan kanıyı doğrulamak ve kesin bir sonuca varmak için daha yüksek hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

TPD için raporlanmış vaka ölüm hızı 10.000'de 3-5 civarında (%0,03-0,05) olduğu bildirilmektedir [49, 74]. 1989 yılından beri 50'den fazla TPD ile ilişkili ölüm nedenine bakıldığında en sık olarak solunumsal ve kardiyak komplikasyonlar olduğu görülmektedir [75]. Özellikle plazma alanlarda kardiyak aritmiler sıklıkla gözlenmektedir. Şüphelenilen etiyolojinin azalmış iyonize kalsiyum konsantrasyonu olduğu düşünülmektedir ancak neden sonuç ilişkisi henüz kanıtlanmamıştır. Solunumsal ölümler arasında; ARDS ve non-kardiyojenik pulmoner ödem semptomları ölümden kısa bir süre önce görülmekte ve bu hastalarda plazma infüzyonu almaktadırlar. Anafilaksi, vasküler komplikasyonlar, hepatit, sepsis ve tromboz diğer daha az sık ölüm nedenlerindedir [76]. Bizim çalışmamızda ise TPD yapılan hastalarda ölüm nedenine bakıldığında, eksitus nedenli bilinen 33 hastanın 25 (%75,75)'inde sepsis, 4 (%12,12)'ünde kardiyopulmoner arrest, 2 (%6,06)'sinde ARDS, 1 (%3,03)'inde GIS kanama, 1 (%3,03)'inde de çoklu organ yetmezliği olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın tasarım şekli TPD yapılan hastalarda mortalite nedenini tahmin etmek olarak düzenlenmediği ve birçok karıştırıcı faktör içerdiği için bu konuda kesin bir yargıya ulaşmak zordur. Ancak ölüm nedenlerinde sepsisin yoğun bakım hastalarında yaygın olduğu bilinmektedir. En sık nedenin bu olması akla yatkın gelmektedir. Kateter ilişkili enfeksiyon sık olmasa da yoğun bakımda sıkça TPD işlemi yapılan hastalar hastalıklarının doğası ve girişimsel işlemlerin yoğunluğu gereği septisemiye yatkındır. İkinci olarak kardiyopulmoner arrestin kardiyak aritmileri veya miyokard infarktüsünü yansıttığı düşünülmüştür. Bu konudaki veriler yetersizdir ve kayıtların daha dikkatli tutulması gerektiği düşünülmüştür. TPD yapılan hastalarda mortalite nedenlerini incelemek için daha fazla sayıda hasta ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda tüm olguların 63 (%53,8)'ü kadın, 54 (%46,2)'ü erkekti. Başvuru anındaki yaş ortalaması $52 \pm 16,8$ yıl idi.
2. TPD seans ortalaması hasta başına $9,95 \pm 10,0$ (1-61) idi. Hastanede yatış ortalaması ise $29,74 \pm 20,0$ (0-101) gün idi.
3. Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiklerinde hastaların 40 (%34,2) hipertansiyon, 20 (%17,1)'sinde diyabetes mellitus, 20 (%17,1)'sinde kronik renal yetmezlik, 13 (%11,1)'ünde koroner arter hastalığı tanısı mevcuttu.
4. En sık TPD endikasyonu olarak ilk sırada TTP ve ANCA ilişkili vaskülit gelmekteydi [Sırasıyla 35, (%29,9) ve 17, (%14,5) hasta].
5. En sık kullanılan immunsupresif ilaçlar metilprednizolon, siklofosfamid ve rituksimab idi.
6. TPD işlemi için en çok kullanılan cihaz Fresenius Com.tek idi (%87,2).
7. En sık kullanılan TPD replasman sıvısı TDP+albümin idi (%79,4).
8. En çok tercih edilen girişim yolu santral venöz katater idi. Bunların da en sık tercih edilen bölgesi internal juguler ven idi (%40,2).
9. Katater ilişkili komplikasyon veya enfeksiyon 6 (%5,1) hastada görülürken, 111 (%94,9) hastada görülmedi.
10. Nedeni bilinen ölümler içinde en sık %21,4 ile sepsis gelmekte idi.
11. TTP tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ALP ile anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,01$).
12. ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında hematokrit ve klor ile anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,05$).
13. Ülkemizde ve dünyada aferez ile ilgili rehberler mevcuttur. Bu rehberler bünyesinde TPD işlemi oldukça geniş bir tanı çeşitliliğinde kendine yer bulmuştur. Doğru endikasyonlarda hızlı uygulandığı takdirde hayat kurtarıcıdır.
14. Ulusal terapötik aferez bilgi ağının kurulmasına ihtiyaç vardır.
15. Hastalıklar için yanıt kriterlerinin belirlenmesi amacıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

16. TPD için komplikasyonlar oldukça nadirdir ve güvenilir bir işlemdir. Yine de az sayıda görülen komplikasyonları en aza indirmek için azami dikkatli olunmalıdır, kayıt sistemi güncellenmelidir.
17. TPD replasman sıvıları seçimi için kanıta dayalı tıbbi uygulamalara dikkat edilmelidir.
18. Katater ilişkili sorunların en aza indirilmesi için gerekli tedbirler gözden geçirilmelidir.
19. Mortaliteyi tahmin etmede kullanılma amacıyla öngörülen laboratuvar verilerinin teyidi için kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Samanci, N.S., et al., *Patients treated with therapeutic plasma exchange: A single center experience*. Transfusion and Apheresis Science, 2014. **51**(3): p. 83-89.
2. Gülay, E., et al., *Yoğun bakım ünitemizde çeşitli endikasyonlarla uyguladığımız terapötik plazmaferez deneyimlerimiz*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2010. **30**(5): p. 1683-1689.
3. Williams, M.E. and R.A. Balogun, *Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2013: p. CJN. 04680513.
4. Rock, G.A., et al., *Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(6): p. 393-397.
5. Allford, S., *Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias*. Br J Haematol., 2003. **120**: p. 556-573.
6. Scully, M., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies*. British journal of haematology, 2012. **158**(3): p. 323-335.
7. Szczepiorkowski, Z.M., 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*. Journal of clinical apheresis, 2010. **25**(3): p. 83-177.
8. Schwartz, J., et al., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue*. Journal of clinical apheresis, 2013. **28**(3): p. 145-284.

9. TOPRAK, S.K. and O. İLHAN, *Terapötik Aferezde Yasal Mevzuat ve Ulusal Terapötik Aferez Rehberi: 2015'te Neredeyiz?* *Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*, 2015. **8**(1): p. 104-114.
10. Agishi, T., *Spectrum of blood purification*. *Prog Med*, 1985. **134**(10): p. 861-864.
11. Huestis, D.W., J.R. Bove, and S. Busch, *Practical blood transfusion*. 1981: Little Brown and Company.
12. Barnes, A., *Hemapheresis perspectives*. *Therapeutic Apheresis*. Arlington, Virginia: American Association of Blood Banks, 1983: p. 1-13.
13. Volkin, R., et al., *Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentrations with plasma exchange*. *Transfusion*, 1982. **22**(1): p. 54-58.
14. Aydin, Z., et al., *Role of Plasmapheresis Performed in Hemodialysis Units for the Treatment of Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody-Associated Systemic Vasculitides*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2011. **15**(5): p. 493-498.
15. Higgins, R.M., et al., *5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies*. *Nephron*, 1996. **74**(1): p. 53-57.
16. Hayes, J.S., et al. *Therapeutic Plasma Exchange for Renal-Related Conditions in the Elderly: Ten Years Experience in One Center*. in *Seminars in dialysis*. 2012. Wiley Online Library.
17. Guptill, J.T., et al., *A retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia*. *Muscle & nerve*, 2013. **47**(2): p. 170-176.
18. M. Nayeemuddin, A.D.P., J.R. Asquith, *Imaging and management of complications of central venous catheters*. *Clinical Radiology*, 2013. **68**(5): p. 529-544.

19. Shaz, B.H., J. Schwartz, and J.L. Winters, *How we developed and use the American Society for Apheresis guidelines for therapeutic apheresis procedures*. Transfusion, 2014. **54**(1): p. 17-25.
20. Yeh, J.H. and H.C. Chiu, *Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis*. Journal of clinical apheresis, 2001. **16**(3): p. 139-142.
21. Orlin, J. and E. Berkman, *Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents*. Blood, 1980. **56**(6): p. 1055-1059.
22. Haas, M., et al., *Peri-operative immunoadsorption in sensitized renal transplant recipients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2002. **17**(8): p. 1503-1508.
23. Lorenz, M., et al., *Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients*. Transplantation, 2005. **79**(6): p. 696-701.
24. McLeod, B.C., *Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis*. Transfusion, 2012. **52**(s1): p. 38S-44S.
25. Yin, H., et al., *Protein A immunoadsorption combined with rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients*. Chinese medical journal, 2009. **122**(22): p. 2752-2756.
26. BÖHMIG, G.A., et al., *C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption*. Journal of the American Society of Nephrology, 2001. **12**(11): p. 2482-2489.
27. Solar-Cafaggi, D., Y. Atisha-Fregoso, and A. Hinojosa-Azaola, *Plasmapheresis therapy in ANCA-associated vasculitides: A single-center retrospective analysis of renal outcome and mortality*. Journal of clinical apheresis, 2015.

28. Korkmaz, S., et al., *Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study*. Transfusion and Apheresis Science, 2013. **48**(3): p. 353-358.
29. Kim, J.W., et al., *Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: the 10-year experience of a single center*. Hematology, 2011. **16**(2): p. 73-79.
30. Miller, D.P., et al., *Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome*. Epidemiology, 2004. **15**(2): p. 208-215.
31. Kappler, S., S. Ronan-Bentle, and A. Graham, *Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP)*. Emergency medicine clinics of North America, 2014. **32**(3): p. 649-671.
32. Lane, S.E., R. Watts, and D.G. Scott, *Epidemiology of systemic vasculitis*. Current rheumatology reports, 2005. **7**(4): p. 270-275.
33. Yilmaz, A.A., et al., *Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience*. Transfusion and Apheresis Science, 2011. **45**(2): p. 161-166.
34. Benjamin, E.J., et al., *Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2017. **135**(10): p. e146-e603.
35. Arıcı, M., et al., *Turkish hypertension consensus report*. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir, 2015. **43**(4): p. 402-409.
36. Altun, B., et al., *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003*. Journal of hypertension, 2005. **23**(10): p. 1817-1823.
37. Control, C.f.D. and Prevention, *National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011. **201**(1).

38. Satman, İ. and T.-I.Ç. Grubu, *TURDEP-II Sonuçları*. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the Internet]. Available from: http://www.turkendokrin.org/files/files/TURDEP_II_2011.pdf Last access: 16th May, 2011.
39. Halbert, R., et al., *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. European Respiratory Journal, 2006. **28**(3): p. 523-532.
40. Ferrari, R., et al., *An update on atrial fibrillation in 2014: from pathophysiology to treatment*. International journal of cardiology, 2016. **203**: p. 22-29.
41. Arslan, Ö., et al., *Therapeutic plasma exchange in a single center: Ibni Sina experience*. Transfusion and apheresis science, 2004. **30**(3): p. 181-184.
42. Bell, W.R., et al., *Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(6): p. 398-403.
43. Lara, P.N., et al., *Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome*. The American journal of medicine, 1999. **107**(6): p. 573-579.
44. Vesely, S., J. George, and G. Raskob. *Long term clinical outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome (TTP-HUS) among different patient groups*. in *Blood*. 1999. AMER SOC HEMATOLOGY 1200 19TH ST, NW, STE 300, WASHINGTON, DC 20036-2422 USA.
45. Gwathmey, K., R.A. Balogun, and T. Burns, *Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update*. Journal of clinical apheresis, 2012. **27**(3): p. 138-145.
46. Seck, S.M., D. Bertrand, and D. Boucar, *Current indication of plasma exchanges in nephrology: a systematic review*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2011. **22**(2): p. 219.
47. Szczeklik, W., et al., *Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2013. **45**(1): p. 7-13.

48. AA, K., *A practical guide to therapeutic plasma exchange*. Malden, Mass: Blackwell Science 1999.
49. Mokrzycki, M.H. and A.A. Kaplan, *Therapeutic plasma exchange: complications and management*. American Journal of Kidney Diseases, 1994. **23**(6): p. 817-827.
50. Passalacqua, S., et al., *The Italian registry for therapeutic apheresis. A report from the apheresis study group of the Italian society of nephrology*. Journal of clinical apheresis, 2005. **20**(2): p. 101-106.
51. Bramlage, C.P., et al., *Predictors of complications in therapeutic plasma exchange*. Journal of clinical apheresis, 2009. **24**(6): p. 225-231.
52. Benítez, C., et al., *Indications, adverse effects and results of plasmapheresis in critical care patients*. Revista medica de Chile, 2005. **133**(12): p. 1441-1448.
53. Moake, J.L., *Thrombotic microangiopathies*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(8): p. 589-600.
54. Michael, M., et al., *Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials*. American Journal of Kidney Diseases, 2009. **53**(2): p. 259-272.
55. Kessler, C.S., B.A. Khan, and K. Lai-Miller, *Thrombotic thrombocytopenic purpura: a hematological emergency*. The Journal of emergency medicine, 2012. **43**(3): p. 538-544.
56. Ridolfi, R.L. and W.R. Bell, *Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 25 cases and review of the literature*. Medicine, 1981. **60**(6): p. 413-428.
57. Noris, M. and G. Remuzzi, *Hemolytic uremic syndrome*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(4): p. 1035-1050.
58. George, J.N., *How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome*. Blood, 2000. **96**(4): p. 1223-1229.

59. A. Keskin, M.T., S. Cagirgan, M. Cetin, and F. Buyukkececi, *Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 10 cases*. Turkish J. Med. Sci, 1995. **24**(2): p. 155–158.
60. Barz, D., U. Budde, and P. Hellstern, *Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes*. Thrombosis research, 2002. **107**: p. S23-S27.
61. Stefanello, B., et al., *Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective evaluation*. Journal of clinical apheresis, 2014. **29**(6): p. 311-315.
62. Kaya, E., et al., *Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases: multicenter retrospective analysis*. Transfusion and Apheresis Science, 2013. **48**(3): p. 349-352.
63. Erkurt, M.A., et al., *Therapeutic plasma-exchange in hematologic disease: Results from a single center in Eastern Anatolia*. Transfusion and Apheresis Science, 2013. **48**(3): p. 335-339.
64. Couriel, D. and R. Weinstein, *Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment*. Journal of clinical apheresis, 1994. **9**(1): p. 1-5.
65. McGuckin, S., et al., *Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience*. Vox sanguinis, 2014. **106**(2): p. 161-166.
66. Pereira, A., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange*. Annals of hematology, 1995. **70**(6): p. 319-323.
67. Patton, J.F., et al., *Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura*. American journal of hematology, 1994. **47**(2): p. 94-99.

68. Hollenbeck, M., et al., *Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. **13**(1): p. 76-81.
69. Levandovsky, M., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): a 24-year clinical experience with 178 patients*. *Journal of hematology & oncology*, 2008. **1**(1): p. 23.
70. Goel, R., et al., *Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012*. *Transfusion*, 2016. **56**(6): p. 1451-1458.
71. Hogan, S.L., et al., *Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1996. **7**(1): p. 23-32.
72. Weiner, M., et al., *Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2015. **10**(7): p. 1128-1135.
73. Lai, Q.-y., et al., *Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients*. *The Journal of rheumatology*, 2014. **41**(9): p. 1849-1855.
74. Huestis, D., *Mortality in therapeutic haemapheresis*. *The Lancet*, 1983. **321**(8332): p. 1043.
75. Harris, T. and C. Hillyer, *Technical manual*. 2011.
76. Andre A Kaplan, J.L.F., *Therapeutic apheresis (plasma exchange pr cytapheresis): Complications*. 2017.

