



**MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ İÇ
HASTALIKLARI ANA BİLİM DALINDA NEFROLOJİK ENDİKASYONLA YAPILAN
TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ DENEYİMİMİZ**

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Özge SERİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Halil Zeki TONBUL

KONYA-2019

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmamın her aőamasında bilgi, tecrube ve desteğini esirgemeyen, tezimin őekillenme ve hazırlanmasında bana yol gosteren değerli tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Halil Zeki TONBUL'a,

İç hastalıkları eğitim surecim boyunca gerek bilimsel anlamda, gerek sosyal iliőkiler bazında kendimi geliőtirmem için bana katkıda bulunan baőtta iç hastalıkları oğretim üyelerine, uzmanlarına, birlikte çalıőtıęım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemőire ve personellere,

Tezimin verilerinin derlenmesinde bana yardımcı olan Terapötik Aferez nitesi çalıőanlarına, özellikle Kazım amlı'ya,

Zorlu eğitimlerden geçip bugünlere gelmemde her koőulda sevgiyle yanımda olan canım anneme, babama ve kardeőtme,

Asistanlık surecimde sırtımı hep güvenle yasladığım yol arkadaşım eőtme ve hayatımıza neőt katan oğullarımız Kerem ve mer Tarık'a teőtakkr eder, beni böyle kıymetli bir ilimle taçlandıran Rabbime hamd ederim.

ÖZET

NECMEETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALINDA NEFROLOJİK ENDİKASYONLA YAPILAN TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ DENEYİMİMİZ

Dr. Hatice Özge SERİN

UZMANLIK TEZİ

Terapötik plazmaferez işlemi son yıllarda giderek uzayan bir endikasyon listesine sahip olup, yaşamı tehdit eden birçok immun aktivasyon durumunda immunsupresif tedavilere ek olarak uygulanıp, mortalite ve morbiditede önemli iyileşmeler sağlar.

Çalışmamızda 2012-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniveristesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında nefrolojik endikasyonla yapılan plazmaferez işlemlerini retrospektif olarak inceledik. 67 hastanın demografik özellikleri, klinik özellikleri, işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, patoloji sonuçları tarandı. Yapılan işlemlerde en sık endikasyon (%40,3) renal transplantasyon sonrası akut humoral rejeksiyon olup, bunu sırasıyla wegener (% 19,4) ve atipik HÜS (%9) takip etmekteydi. Hastaların %83,5'inde biyopsi yapıp tanıları doğrulanmıştır.

Replasman sıvısı olarak büyük oranda (%95,5) TDP kullanılmıştır. İşlem için daha çok (%67,2) santral venöz katater girişimi kullanılmıştır. İşlem yapılan hastaların %53,7'si nefroloji servisinde, %25,4'ü organ nakil ünitesinde yatışı ve takibi olan hastalardı.

Atipik HÜS ve HÜS hastalarında plazmaferez sonrası LDH değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (p:0,028). Tüm hastaların işlem sonrası kreatinin değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (p:0,001).

Sonuç olarak; çok ağır klinik tablolarla başvuran bu hastalara uygulanan plazmaferez işlemi sonrasında güncel durumları araştırıldığında %70,1'inin hayatta olduğu tespit edildi. Dolayısıyla, terapötik plazma değişimi işleminin bu hastalarının mortalite ve morbiditelerinin iyileşmesinde etkisi olduğu tespit edildi.

ABSTRACT

OUR THERAPEUTIC PLASMAFERESIS EXPERIENCE WITH NEFROLOGIC INDICATION IN NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY MERAM SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF NEPHROLOGY

Dr. Hatice Özge SERİN

MASTER'S THESIS

Therapeutic plasmapheresis has an increasingly long list of indications in recent years, in addition to immunosuppressive therapies in many life-threatening immune activations, it provides significant improvements in mortality and morbidity.

In this study, we retrospectively examined the nephrological indications performed in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Internal Medicine Department between 2012-2017 retrospectively. The demographic characteristics, clinical features, laboratory values before and after the procedure and pathology results of 67 patients were screened. The most common indication (40.3%) was acute humoral rejection following renal transplantation, followed by Wegener (19.4%) and atypical HUS (9%), respectively. Biopsy was performed in 83.5% of the patients and their diagnosis was confirmed.

TDP was mostly used as replacement fluid (95.5%). Central venous catheter access was used for the procedure (67.2%).

53.7% of the patients were hospitalized in the nephrology service and 25.4% were in the transplantation unit.

There was a significant decrease in LDH values after plasmapheresis in atypical HUS and HUS patients ($p = 0.028$). A significant decrease in creatinine values was observed in all patients after the procedure ($p = 0.001$).

As a result; after the plasmapheresis procedure, 70.1% of the patients were found to be alive. Thus, therapeutic plasma exchange was found to have an effect on the improvement of mortality and morbidity of these patients.

İÇİNDEKİLER

Önsöz / Teşekkür	II
Özet	III
Abstract	IV
İçindekiler	V
Kısaltmalar	VI
Tablolar	VIII
BİRİNCİ BÖLÜM – Giriş ve Amaç	1
İKİNCİ BÖLÜM – Genel Bilgiler	2
2.1.Tanım	2
2.2.Tarihçe	2
2.3.Sınıflama	3
2.3.1. Uygulanan Kişiye Göre	3
2.3.2. Yapılan İşleme Göre	3
2.4.Plazmaferetik yöntemler	4
2.4.1. Santrifugal Yöntem	4
2.4.2. Filtrasyon Yöntemi	5
2.4.3. Adsorbsiyon İle Ayırma	5
2.5. Terapötik plazma değişiminin amaç ve faydaları	5
2.6.Teknik yönleri	8
2.6.1. Damar Yolu Erişimi	8
2.6.1. Plazma Volümü Hesaplama	8
2.7.Replasman sıvıları	9
2.8.Aferez programı	11
2.9.Plazmaferez endikasyonları	15
2.10.Nefrolojik endikasyonlar	26
2.10.1. Goodpasture Hastalığı	26
2.10.2. Esansiyel Mikst Krioglobulinemi	28
2.10.3. Kresentik Glomerulonefrit	29
2.10.4. Myeloma Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği	29
2.10.5. Paraproteinemi veya Hiperviskozite Sendromu	30
2.10.6. Sistemik Lupus Eritematoz (SLE)	30
2.10.7. HÜS	31
2.10.8. Renal Transplantasyon.....	31
2.11.Komplikasyonlar	32
2.12.Mortalite	32
Materyal Method	34
İstatistiksel Analiz	35
Bulgular	36
Tartışma	42
Sonuç	46
Kaynaklar	47

KISALTMALAR

AC: Akciğer

ACE: Angiotensin converting enzyme

ASFA: American society for apheresis

ANCA: Anti nötrofilik sitoplazmik antikor

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ABY: Akut böbrek yetmezliği

EGPA: Eosinophilic granulomatosis with polyangitis

EKF: Extended kalman filter

FSGS: Fokal segmental glomerulo skleroz

GBM: Glomerular basement membrane

GFR: Glomerular filtration rate

GN: Glomerulonefrit

HBV: Hepatit B virus

HGB: Hemoglobin

HLA: Human Leucocyte Antigen

HÜS: Hemolitik üremik sendrom

IG: Immunglobulin

IBM: International Business Machines

İA: İmmunadsorbsiyon

İBH: İnflamatuar barsak hastalığı

IVIG: İntra venöz immunglobulin

KC: Karaciğer

KS: Kortikosteroid

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: Low density lipoprotein

MCP: Membrane cofactor protein

MF: Mukozis fungoides

MS: Multipl skleroz

PAN: Poliarteritis nodosa

PANDAS: Paediatric autoimmune neuro psychiatric disorders associated with streptococcus

PLT: Platelet

PT: Protrombin zamanı

RBC: Red blod cell

RPGN: Rapidly progressive glomerulonephritis

SF: Siklofosamid

SLE: Sistemik lupus eritematoz

TDP: Taze donmuş plazma

TMA: Trombotik mikroanjiyopati

TPD: Terapötik plazma değişimi

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

UV-A: Ultraviyole-A

ÜK: Ülseratif kolit

VA: Vücut ağırlığı

TABLolar

TABLO 1: TERAPÖTİK AFEREZ İLE PLAZMADAN UZAKLAŞTIRILAN PATOLOJİK MADDELER

TABLO 2: REPLASMAN SIVILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

TABLO 3: TAZE DONMUŞ PLAZMA KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ

TABLO 4: PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMLERİNDE UYGULAMA SIKLIĞI, HEDEF VE SÜRELER

TABLO 5: PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMLERİNDE TEORİK ETKİNLİK

TABLO 6: BİR PLAZMA DEĞİŞİM İŞLEMİ SONRASI KAN BİLEŞENLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

TABLO 7: BAZI PLAZMA PROTEİNLERİNİN DAĞILIM VE METABOLİK ÖZELLİKLERİ

TABLO 8: TERAPÖTİK AFEREZ İÇİN KATEGORİ VE DERECE ÖNERİLER- ASFA 2016

TABLO 9: BÖBREK HASTALIKLARINDA PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ

TABLO 10: PLAZMA DEĞİŞİM KOMPLİKASYONLARI

TABLO 11: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

TABLO 12: HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

TABLO 13: BİYOPSİ YAPILAN HASTALARIN PATOLOJİ SONUÇLARI

TABLO 14: KRESENTİK GLOMERULONEFRİTLERDE ANCA TARAMASI

TABLO 15: KAN GAZI ÇALIŞILAN HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİ

TABLO 16: İYONİZE KALSİYUM ÇALIŞILAN HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİ

TABLO 17: ATİPİK HÜS VE HÜS'LERDE İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI PLT VE LDH DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM

TABLO 18: TÜM HASTALARIN HGB VE PLT DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

TABLO 19: TÜM HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI KREATİNİN DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM

TABLO 20: AKUT HUMORAL REJEKSİYON OLAN HASTALARDA İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI KREATİNİN DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM

TABLO 21: KRESENTİK GLOMERULONEFRİT VE VASKÜLİTLERDE İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI KREATİNİN DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Terapötik aferez, ekstrakorporeal bir tedavi yöntemi olup, morbiditeye sebep olan komponentin ya da patojenik maddenin plazmadan uzaklaştırılması esasına dayanır.

Aferez, kanın belli bir kısmının uzaklaştırılması anlamındaki şemsiye terimdir; plazmaferez ve sitaferezi de içerir. Plazmaferez, plazmanın uzaklaştırılmasına özelleştirilmiştir. Plazma, filtrasyon ya da santrifügasyon kullanılarak kandan ayrılabilir. Plazmaferez çoğunlukla transfüzyon için sağlıklı kan vericisinden plazma toplamada kullanılır. Sitaferes (hemaferes), anormal kan hücrelerinin veya aşırı sayıda artmış hücrelerin belirlenip uzaklaştırılmasında kullanılır. Terapötik plazma değişimi, hasta plazmanın uzaklaştırılması ve kolloid ya da kristaloid gibi farklı bir sıvı ile replase edilmesini içerir. Uzaklaştırılacak molekül; hastalık patogenezinde etkin olan immunglobulinler, otoantikorlar, immünkompleksler, antikorlar ve toksinler olabilir.

Plazmaferez işlemine günümüzde pek çok hematolojik, immünolojik ve nörolojik hastalıklarda esas tedavi ya da tamamlayıcı tedavi olarak başvurulmaktadır. Böbrek hastalıklarında plazmaferez kullanımı tartışmalı olmakla beraber; renal transplantasyon sonrası kut humoral rejeksiyon, HÜS, goodpasture sendromu, SLE, multipl myelom ve diğer paraproteinemilere bağlı akut böbrek yetmezliği ve kresentik glomerulonefrit gibi durumlarda mevcut tedaviye ilave olarak uygulanabilir.

Biz bu çalışmada, 2012-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında nefrolojik endikasyonla yapılan terapötik plazmaferez işlemi uygulanan hastaların demografik verilerini, başlangıç ve sonlanım laboratuvar değerlerini incelemeyi ve hasta sağkalımını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Terapötik aferez, ekstrakorporeal bir tedavi yöntemi olup, morbiditeye sebep olan komponentin ya da patojenik maddenin plazmadan uzaklaştırılması esasına dayanır.

Aferez, kanın belli bir kısmının uzaklaştırılması anlamındaki şemsiye terimdir; plazmaferez ve sitaferezi de içerir. Plazmaferez, plazmanın uzaklaştırılmasına özelleştirilmiştir. Plazma, filtrasyon ya da santrifügasyon kullanılarak kandan ayrılabilir. Sitaferes (hemaferez), anormal kan hücrelerinin veya aşırı sayıda artmış hücrelerin belirlenip uzaklaştırılmasında kullanılır. Terapötik plazma değişimi, hasta plazmanın uzaklaştırılması ve kolloid ya da kristaloid gibi farklı bir sıvı ile replase edilmesini içerir. Uzaklaştırılacak molekül; hastalık patogenezinde etkin olan immunglobulinler, otoantikorlar, immünkompleksler, antikorlar ve toksinler olabilir. (1)

2.2. TARİHÇE

İlk kez 1666'da Dr. Richard Lower köpeklerde uygulanan aferezen bahsetmiştir. 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da plazmaferezen bahsedilmiştir. 1960 yılında ise Dr. Soloman ile ilk terapötik plazmaferez uygulaması başlamıştır. 1971'de Dr. Cohn ilk trombositaferezi, 1972'de de Mr.Judson ilk lökoferez uygulamasını gerçekleştirmiştir. 1972 yılında intermitant akım ve devamlı akım aferez cihazları kullanıma sunulmuştur.

1979'da ise bu firmaların daha üst modelleri olan ve bilgisayar programı desteğiyle çalışan aferez cihazları piyasaya sürülmüştür. 1980'lerde ise bu teknoloji ilerleyerek pozitif seleksiyon cihazları geliştirilmiştir. 1985 yılından sonra ise ekstrakorporeal fotoimmunoterapi cihazı, immunadsorpsiyon uygulamaları için immunosorba cihazları ile lipid aferezi işlemleri için kullanılan aferez cihazları geliştirilmiştir (LDL aferezi) (2).

2.3. SINIFLAMA

2.3.1. Uygulanan Kişiyeye Göre

1. Sağlıklı Donör Aferezi: Sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması
 - Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi
2. Terapötik Aferez: Hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması
 - Sitaferaz (sitoreduktif lökoferez, trombositaferez vb.)
 - Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)
 - Plazma immünomodulator tedavi (lipit aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)

2.3.2. Yapılan İşleme Göre

1. Sitaferaz
 - a. Lökositaferez
 - Periferik kök hücre: Otolog ve allojenik hematopoetik hücre nakilleri için
 - Granülosit: Derin nötropenilerde fatal infeksiyonlardan koruma amaçlı
 - Lenfosit: Allojenik hematopoetik hücre nakli sonrası donör lenfosit infüzyonu amaçlı
 - b. Trombositaferez
2. Komponent Değişimi
 - a. Terapötik plazma değişimi: Replasman sıvısı ile hasta plazmasının değiştirilme işlemi
 - b. Terapötik eritrosit değişimi: Hastanın eritrositlerinin toplanarak kan bankası eritrosit süspansiyonu ile değiştirilmesi

3. Immunoterapi/Plazmamodulasyon tedavisi: Selektif toplama ya da temizleme işlemi

- a. Immunadsorpsiyon: Özel kolonlar kullanılarak plazma arındırılması
- b. LDL aferezi: Lipid aferezi
- c. Kaskad filtrasyon: Çift filtre kullanılarak yapılan plazma filtrasyonu
- d. Fotoferez: Fotoaktif ajan iv psöralen ile toplanan mononükleer hücrelerin UV-A ışınlanması ve hastaya geri verilmesi (2)

2.4. PLAZMAFERETİK YÖNTEMLER

2.4.1. Santrifugal Yöntem

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanır. Bir tüp içinde kan santrifüj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanır. Hematolojik tedavilerde (sitaferes) santrifugal yöntem esastır.

Alınan kan, komponentlerine ayrılması için santrifüje alınır. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifüj bölümleri bulunur ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (separation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile betimlenirler. Santrifüj yönteminde iki farklı teknik vardır: aralıklı akım tekniği (intermittan akım), sürekli akım tekniği. Devamlı akım yöntemi kullanılan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılır. (3-5)

Bu yöntemde uzaklaştırılacak molekülün ağırlığının bir kısıtlaması yoktur. Kan akım hızı yaklaşık olarak 90-150 ml/dakikadır ve filtrasyon yönteminden düşüktür. En önemli dezavantajı ise trombositlerin %50 kadar azalabilmesidir. (6)

2.4.2. Filtrasyon Yöntemi

Bu teknikte ise kan komponentleri birbirlerinden büyüklüklerine göre ayrılabilirler. Delikli bir membrandan geçirilen hücreler ve plazma membrandaki porların çaplarına göre hücreler birbirlerinden ayrılabilir. Porları 0,2-0,5 µmolan filtreler kullanılır. (6) Aferez esnasında bir yandan membrandan plazma geçerken aynı esnada hastaya geri döner. Bütün immunglobulinler membranı rahatlıkla geçer fakat daha büyük boyutlu immun kompleksler ve kriyoglobulinler tamamen temizlenemez. En büyük avantajı ise trombositopeniye sebep olmamasıdır. Kan akımı 90-200 ml/dk'dır. Kan akımının yüksek olması plazma süzülme hızını etkilemezken hemoliz riskinde artışa neden olur. (7-8)

2.4.3. Adsorbsiyon İle Ayırma

Tam kan ya da plazmadaki hastalığa yol açan patolojik yapıların uzaklaştırılmasıdır. Santrifüj ve filtrasyon yöntemlerine affinite kromatografi prensibi eklenerek spesifik zararlı yapılar vücut dışına alınır. Bu sistemde bir matriks içinde bulunan antijen, antikor, dextran sülfat ya da heparin gibi maddeler kandaki spesifik yapıları bağlayarak uzaklaştırır. Farklı klinik amaçlar için farklı membranlar kullanılır: LDL aferezi, bilirubin aferezi, endotoksin adsorbsiyonu gibi. (9)

2.5. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN AMAÇ VE FAYDALARI

Terapötik plazma değişiminin temel dayanağı, patolojik maddelerin plazmadan uzaklaştırılmasıyla organizmaya verdiği hasarın azaltılması ve patolojik sürecin tersine dönmesine izin verebileceğidir. Bu patolojik maddeler antikor, immunkompleks, kriyoglobulin, myelom hafif zincirleri, endotoksin, kolesterol içeren lipoprotein ya da diğer maddeler olabilir.

TABLO 1: TERAPÖTİK AFEREZ İLE PLAZMADAN UZAKLAŞTIRILAN PATOLOJİK MADDELER

Patolojik Maddeler	Hastalıklar
İmmunglobulinler	Hiperviskozite sendromu Waldenstrom's makroglobulinemisi Multipl myelom
Otoantikörler	Myastenia gravis Anti GBM antikor hastalığı SLE Sistemik vaskülitler Faktör 7 inhibitörleri TTP
Lipoproteinler	Hiperkolesterolemi
Dolaşan immunkompleksler	İmmun kompleks glomerulonefritleri SLE Sistemik vaskülitler Akut greft reaksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi Amanita phalloides toksinleri

Terapötik plazma değişim işlemi, venöz kanın kanı bileşenlerine ayıran ekstrakorporeal bir cihaza doğru geçerek, hastanın plazmasının büyük bir kısmının ya da belli bir kısmının uzaklaştırılmasını içerir. Plazmanın bir kısmı atılır, kalan büyük bir kısmı ise kısa etkili antikoagülan (çoğunlukla sitrat) eşliğinde hastaya geri verilir.

Potansiyel replasman sıvıları patojen kısmın uzaklaştırıldığı hasta plazması, verici plazması, kolloid ya da kristaloid içerirler. Bazı vakalarda, otolog ya da allojenik plazma kullanımı tercih edilmiştir, çünkü bu şekilde ihtiyaç duyulan proteinler ve faktörler sağlanır; fakat verici plazması sadece spesifik endikasyonlarda replasman sıvısı olarak kullanılmalıdır (örneğin edinilmiş otoimmün TTP). Diğer vakalarda, uyumlu plazma dışı replasman sıvılarının kullanımı, verici plazmasına gereksiz maruziyeti ortadan kaldırır.

Total plazma değişiminin yararlı olabilmesi için uzaklaştırılması istenen madde; yeterince büyük olmalı (>15.000 dalton), yarı ömrü uzun olmalı, akut olarak toksik olmalı ve konvansiyonel tedaviye dirençli olmalıdır.

TPD çoğunlukla patojenik antikorların uzaklaştırılmasında etkilidir. Ig G ortalama 150.000 daltondan yüksek bir moleküler ağırlığa ve yaklaşık 21 gün yarılanma ömrüne sahiptir. Bu yüzden, immunsupresif tedavi yeni antikor üretimini anında durdurursa bile, plazma konsantrasyonu 21 günde sadece %50 düşebilir. Böyle bir gecikme goodpasture hastalığındaki gibi agresif antikorlarla giden hastalıklarda kabul edilemez (10).

TPD ayrıca retiküloendotelial sistemi boşaltarak dolaşımdaki toksinlerin endojen atılımını artırır, lenfosit klonlarını uyararak sitotoksik terapiyi artırır ve intravasküler volüm yükü riski olmaksızın geniş hacimli plazma ile yeniden beslenmeye olanak verir (11, 12).

Plazmanın replasman sıvısı olarak kullanılmasının hayat kurtarıcı olduğu hastalıklarda, verilen geniş volümlü donör plasmasının aşırı volüm yükü yapmaması başta TTP'de olmak üzere çok önemlidir. TPD bu durumda hem çok büyük moleküler ağırlıklı vWF multimerlerini hem de ADAMTS13 proteaza karşı gelişen antikorları uzaklaştırarak çalışır, böylece vWF multimerleri temizler, yanı sıra hastaya ek ADAMTS13 sağlar.

TPD bazen kesin tedavi olarak (TTP, Guillain barre sendromu gibi), bazen de antikor üretimini durdurmak için kemoterapi gibi diğer kesin tedavilerle kombine olarak kullanılır.

2.6. TEKNİK YÖNLERİ

2.6.1. Damar Yolu

Plazmaferez işleminin başarılı olması için güvenli, geniş bir damar yolu gerekir. Geniş ve dayanıklı iki adet periferik ven kullanılabilir fakat en ideali çift lümenli yeterli kan akımı sağlayan santral bir kateterdir (genellikle hemodiyaliz kateteri). Plazmaferez sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitratın antioventriküler düğümüne yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir. Eğer hastaya santral kateter takılmış ise işleme başlamadan önce, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi için radyografik inceme yapılmalıdır (13).

2.6.2. Plazma Volümü Hesaplama

Genel bir kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, vasküler boşluk ve intertisyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir. Bir tur plazma volümü değiştiğinde plazmadaki makromolekül seviyesini %60'a, 1,4 plazma volümü değişimi ise %75'e kadar düşürür. Tek seansta birden çok plazma değişimi işlem süresini uzatıp hasta toleransını azaltmakta ve maddi bir külfet oluşturmaktadır. Bu sebeple her seansta 1-1,5 plazma volümü değişimi yapmak uygun olacaktır. (14,15)

Plazma volümü aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{PLAZMA VOLÜMÜ (L)} = 0.07 \times \text{VA (kg)} \times (1 - \text{hematokrit}) \quad (16)$$

Örnek olarak VA 70 kg, Hct:%40 olan bir kişide plazma volümü= $0,07 \times (1 - 0,40) = 2,94$ litredir. Albümin düzeyini 3,5 gr/dl yapmayı planlarsak $29,4 \times 3,5 = 102,9$ gr albümin ihtiyacı vardır. Yani %20 lik 100 cc human albümin flakondan 5 adet bir plazma değişimi için gerekli olan albümin miktarıdır. TDP kullanılacaksa 1 ünite TDP 250 cc olduğundan $2940/250 = 11,76$ yani 12 ünite TDP'ye ihtiyaç vardır.

2.7. REPLASMAN SIVILARI

Plazma değişimi işlemleri ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, volüm eksikliğini önlemek amacıyla yerine konulması gereklidir. Başlıca üç çeşit replasman sıvısı kullanılmaktadır; albumin (%5 albumin ve %0,9 SF karışımı), taze donmuş plazma, hidrosietilstarch (HES). Replasman amacıyla kullanılan sıvıların her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. Tablo 1 de sunulmuştur.

TABLO 2: REPLASMAN SIVILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

REPLASMAN SIVISI	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Albumin	İzo-onkotik İnflamatuar mediatörlerle kontamine olmaz Hepatit riski yok	Yüksek maliyet Pıhtılaşma faktörleri ve immunglobulin içermez
Plazma protein fraksiyonu	Düşük maliyet	Vazovagal reaksiyonlara sebep olabilir
Kristalloidler	Düşük maliyet Hipoallerjenik Hepatit riski yok	2-3 volüm gerektirir Hipo-onkotik Koagülasyon faktörleri ve immunglobulin içermez
Taze donmuş plazma	İmmunglobulinler, kompleman, antitrombin ve diğer proteinler normal seviyelerini korurlar	Hepatit-HIV riski, sitrat yükü, ABO uygunsuzluk riski, alerjik reaksiyonlar, sensitizasyon

ALBUMİN: Günümüzde çoğu merkezde kullanılmakta olan standart replasman sıvısıdır. Viral bulaş riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajıdır. Bununla beraber hiperonkotik olması nedeniyle görece dilüsyonel bir anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşması, koagülasyon

faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati oluşturabilmesi, nadiren pirojenik reaksiyonlar meydana gelmesi ve pahalı bir ürün olması ise dezavantajlarıdır.

TDP: Trombosit agregasyonunu inhibe eden bir protein sağladığı için özellikle TTP ve HÜS’da tercih edilen TDP kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Bununla beraber komplikasyon sıklığı albümininden daha fazladır. Komplikasyonlara örnek olarak rölatif olarak yüksek enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı parestezi oluşması (sitratin serbest kalsiyumu bağlaması nedeniyle), kas krampları, ürtiker, nadir olarak anafloktoid reaksiyon riski sayılabilir. Ayrıca plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanımı sakıncalıdır. Fibrinojen, Faktör 5, Faktör 7, Faktör 8, Protein C ve Protein S taze donmuş plazmanın içerdiği bazı koagülasyon parametreleridir. (Tablo 3)

TABLO 3: TAZE DONMUŞ PLAZMA KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ

Koagülasyon Parametreleri	Normal Değerler	Taze Donmuş Plazma Ortalama \pm standart sapma
PT (sn)	11,5-13,5	13 \pm 0,6
Aptt (sn)	25-35	33,2 \pm 3,5
Fibrinojen (g/dl)	1,5-4	2,8 \pm 0,4
Faktör 5 (IU/dl)	60-150	100 \pm 15,6
Faktör 7 (IU/dl)	65-138	107 \pm 25
Faktör 8 (IU/dl)	50-150	93 \pm 21,4
Protein C (IU/dl)	61-135	94 \pm 14,9
Protein S (IU/dl)	55-140	78 \pm 14,8

KRİYOPRESİPİTAT: TDP’nin +4°C’de eritilerek süpernatanın ayrılması ile elde edilir ve -20°C’de 1 yıl saklanabilir. Faktör 8, Faktör 13, fibrinojen ve fibronektin içerir. Faktör 8 eksikliği, von Willebrand hastalığı, hipofibrinojenemi tedavisinde kullanılır. Bir ünite

kriyopresipitat en az 80 Ü Faktör 8, 150 mg fibrinojen ve yaklaşık 15 Ml plazma içermelidir. Özellikle refrakter TTP vakalarında oldukça faydalıdır.

HİDROKSİETİLSTARCH (HES): 450,000 Kd ağırlığında bir molekül olan hetastarch, albümine ek olarak kullanılabilirdiği gibi son yıllarda tek başına da kullanılabilirdiği gösterilmiştir. Albümine göre en önemli avantajı fiyatı olup ürtikeryal ve pruritik ataklar daha fazla gözlenir. Eğer 24 saat içinde 200 ml/kg'dan daha fazla kullanılırsa Faktör 8 ile etkileşerek koagülopatiyeye sebep olabilir. Nadir olarak baş ve sırt ağrılarında rastlanır ve eliminasyon yarı ömrü çok uzundur (17,18).

2.8. AFEREZ PROGRAMI

TPD programı, uzaklaştırılan patolojik maddeye ve istenen son noktaya göre belirlenmelidir. (örneğin; klinik iyileşme ya da spesifik ölçülebilir patojenik kısmın seviyesindeki düşüş) Immunkompleksler, paraproteinemiler ya da hiperviskozite durumlarında, immunglobulin kompartman değişiklikleri, özellikle Ig G ve Ig M düşünülmelidir (19). Bu vakaların çoğunda TPD beraberinde kemoterapi ya da immunsupresif terapi alan hastalarda yardımcı olarak hizmet verir.

Ig M: Yaklaşık %75'i intravaskülerdir. Sonuç olarak, Ig M seviyesindeki hızlı düşüş için genellikle sadece bir ya da iki işlem gerekir.

Ig G: %45'i intravaskülerdir ve 48 saat içinde plazma Ig G üretimi aferez öncesi seviyenin %40'ını tekrar sağlar. Ig G üretimi ayrıca rebound fenomeni ile karakterizedir ve birkaç işlem sonrasında TPD'deki kesilme, Ig G seviyesinin tedavi öncesine dönmesi ya da hatta daha da yükselmesi şeklinde sonuçlanabilir, özellikle hasta immunsupresif tedavi almıyorsa. Sonuç olarak, Ig G seviyelerinde gözle görülür bir düşüş için immunsupresif terapi mutlaka gereklidir (20).

Eğer yeni immunglobulin üretim oranı ihmal edilirse (eş zamanlı immunsupresif tedavi nedeniyle) 7-10 günde yapılacak 5-7 işlem, toplam başlangıç immunglobulin yükünün %90'ını uzaklaştırır (21). Yeni antikör üretimi meydana gelirse ilave tedaviler gerekebilir.

AABB (American Association of Blood Bank)'nin TPD gereken durumlardaki genel tavsiyesi her değişimin 1-1,5 plazma volümünden oluştuğu, çoğu vakada toplam olarak 3-5 seans olarak bir değişim işlemi her 2 ya da 3 güne bir yapılmalıdır. İstisnaları ise şunlardır:

*Guillian-barre sendromu gibi durumlarda ilk günleri takiben iyileşme oluncaya kadar haftada 1-2 seans gerekebilir.

*TTP de günlük değişim yapılmalıdır.

*Goodpasture sendrom tedavisinde ise genelde günlük ya da gūnařırı yapılır.

TABLO 4: PLAZMA DEğİŞİMİ İŞLEMLERİNDE UYGULAMA SIKLIğI, HEDEF VE SÜRELER

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

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği şu parametrelere bağlıdır:

1. İşlenen kanın hacmine
2. Her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine
3. Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına
4. Hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızına

Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi çok önemlidir. Her işlem öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektorofezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği değerlendirilebilir (22).

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

“plazma değişim miktarı=plazma volümü \times konsantrasyonu” formülü ile hesaplanabilir (4,18).

TABLO 5: PLAZMA DEğİşİMİ İŞLEMLERİNDE TEORİK ETKİNLİK

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

Eğer söz konusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazma faktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verir.

TABLO 6: BİR PLAZMA DEğİşİM İŞLEMİ SONRASI KAN BİLEŞENLERİNDEKİ DEğİŞİKLİKLER (22)

Bileşen	Bazal Değerden % Azalma	48 saat sonra % Toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	60-100
Fibrinojen	63	65
İmmunglobulinler	63	45

Paraproteinler	30-60	Değişken
Karaciğer enzimleri	55-60	100
Bilirubin	45	100
C3	63	60-100
Trombositler	25-30	75-100

Ekstravasküler alanın büyüklüğü, ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya daha fazla olabileceği belirtilmekte ayrıca plazma faktörlerinin de kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir.

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örneğin Ig M, fibrinojen, α -2 makroglobulin) veya ekstravasküler (örneğin albümin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İnavasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilir maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler. Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilir (18, 23, 24).

TABLO 7: BAZI PLAZMA PROTEİNLERİNİN DAĞILIM VE METABOLİK ÖZELLİKLERİ (25)

Protein	mg /ml	mA (kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
Ig G	12,1	150	45	6,7
Ig A	2,6	160	42	25
Ig M	0,9	950	76	18
Ig D	0,02	175	75	37
Ig E	0,0001	190	41	94
Albümin	42±3,5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1,5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2,6	820	100	8,2

2.9. PLAZMAFEREZ ENDİKASYONLARI

Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immünolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler, ilaç toksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. American Society for Apheresis (ASFA) plazmaferез ile tedavi edilen durumları 4 kategoriye ayırmıştır:

- ❖ Kategori 1: Standart tedavi
- ❖ Kategori 2: Mevcut verilere göre yararlı
- ❖ Kategori 3: Yeterince test edilmemiş
- ❖ Kategori 4: Kontrollü çalışmalarda yararı gösterilmemiş

Derecelendirme önerisi ise şu şekildedir:

- ✓ Sınıf 1 A: Güçlü tavsiye, yüksek kaliteli kanıt
- ✓ Sınıf 1 B: Güçlü tavsiye, ılımlı kaliteli kanıt
- ✓ Sınıf 1 C: Güçlü tavsiye, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıtlar

- ✓ Sınıf 2 A: Zayıf tavsiye, yüksek kaliteli kanıt
- ✓ Sınıf 2 B: Zayıf tavsiye, orta kalitede kanıt
- ✓ Sınıf 2 C: Zayıf tavsiye, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıtlar (26)

TABLO 8: TERAPÖTİK AFEREZ İÇİN KATEGORİ VE DERECE ÖNERİLER- ASFA 2016

HASTALIK İSMİ	YÖNTEM	ENDİKASYON	KATEGORİ	DERECE
Akut dissemine ensefalomyelit	TPD	Steroid direnci	2	2 C
Guillain-Barre sendromu	TDP	IVIG sonrası	3	2 C
Akut KC yetmezliği	TPD		3	2 B
	TDP-HY		1	1 A
Yaş ilişkili maküler dejenerasyon	Reoferez		1	1 B
Amiloidoz, sistemik	β2 mikroglobulin kolonu		2	2 B
	TPD		4	2 C
ANCA ilişkili RPGN	TPD	Diyaliz bağımlı	1	1 A
	TPD	Diffüz alveolar hemoraji	1	1 C
	TPD	Diyaliz bağımsız	3	2 C
Anti GBM hastalığı (goodpasture)	TPD	Diyaliz bağımlı ve diffüz alveolar hemoraji yok	3	2 B

	TPD	Diffüz alvelar hemoraji	1	1 C
	TPD	Diyaliz bağımsız	1	1 B
Aplastik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi	TPD		3	2 C
Atopik dermatit	EKF, TPD		3	2 C
Otoimmün hemolitik anemi	TPD	Şiddetli sıcak OİHA	3	2 C
	TPD	Şiddetli soğuk aglütinin hastalığı	2	2 C
Babesyoz	Eritrosit değişimi	Şiddetli	2	2 C
Yanık şok resüsitasyon	TPD		3	2 B
Kardiyak neonatal lupus	TPD		3	2 C
Kardiyak transplantasyon	EKF	Selüler/rekürren rejeksiyon	2	1 B
	EKF	Rejeksiyon profilaksisi	2	2 A
	TPD	Desentizizasyon	2	1 C
	TPD	Antikor kaynaklı rejeksiyon	3	2 C
Katastrofik antifosfolipit sendrom	TPD		2	2 C
Kronik fokal ensefalit (Rasmussen ensefaliti)	TPD		3	2 C
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati	TPD		1	1 B

Koagülasyon faktör inhibitörleri	TPD	Alloantikor	4	2 C
	TPD	Otoantikor	3	2 C
	İA	Alloantikor	3	2 B
	İA	Otoantikor	3	1 C
Kompleks bölgesel ağrı sendromu	TPD	Kronik	3	2 C
Kryoglobulinemi	TPD	Semptomatik/şiddetli	2	2 A
	İA	Semptomatik/şiddetli	2	2 B
Kutanöz T hücreli lenfoma; MF; sezary sendromu	EKF	Eritrodermik	1	1 B
	EKF	Non-eritrodermik	3	2 C
Dermatomyozit/ polimiyozit	TPD		4	2 B
	EKF		4	2 C
Dilate kardiyomyopati, idiopatik	İA		2	1 B
	TPD		3	2 C
Eritropoetik porfiryra, KC hastalığı	TPD		3	2 C
	Eritrosit değişimi		3	2 C
Ailesel hiperkolesterolemi	LDL aferez	Homozigot	1	1 A
	LDL aferez	Heterozigot	2	1 A
	TPD	Küçük kan hacmine sahip homozigot	2	1 C
FSGS	TPD	Nakil böbrekte rekürren	1	1 B
	LDL aferez	Nativ böbrekte steroid dirençli	3	2 C

Graft versus host hastalığı	EKF	Kronik	2	1 B
	EKF	Akut	2	1 C
Hashimoto ensefalopati	TPD		2	2 C
HELLP sendromu	TPD	Postpartum	3	2 C
	TPD	Antepartum	4	2 C
Hematopoetik kök hücre nakli, ABO uyumsuzluğu	TPD	Majör uyumsuz, kemik ilindeki hücreler	2	1 B
	TPD	Majör uyumsuz, periferik kandaki hücre	2	2 B
	Eritrosit değişimi	Minör uyumsuz, periferik kandaki hücre	3	2 C
Hematopoetik kök hücre nakli, HLA duyarsızlaştırma	TPD		3	2 C
Hemofagositik lenfositosis; hemofagositik sendrom; makrofaj aktivasyon sendromu	TPD		3	2 C
Henoch-Schönlein purpurası	TPD	Kresentik	3	2 C
	TPD	Şiddetli ekstrarenal hastalık	3	2 C
Heparin kaynaklı trombositopeni & trombositoz	TPD	Kardiyopulmoner bypas öncesi	3	2 C
	TPD	Tromboz	3	2 C
Hereditör hemokromatozis	Eritrositaferez		1	1 B

Hiperlökositoz	Lökositaferez	Semptomatik	2	1 B
	Lökositaferez	Profilaktik	3	2 C
Hipertrigliseridemik pankreatit	TPD		3	2 C
Monoklonal gamopatilerdeki hiperviskozite	TPD	Semptomatik	1	1 B
	TPD	Ritüksimab için profilaksi	1	1 C
İmmun trombositopeni	TPD, İA	Refrakter	3	2 C
İg A nefropati	TPD	Kresentik	3	2 B
	TPD	Kronik progresif	3	2 C
İBH	Sitaferes	ÜK	3/2	1 B/1 B
	Sitaferes	Chron	3	1 B
	EKF	Chron	3	2 C
Lambert-Eaton myastenik sendrom	TPD		2	2 C
Lipoprotein a hiperlipoproteinemi	LDL aferez		2	1 B
Kc transplantasyon	TPD	Desensitizasyon, ABO uyumsuz canlı donör	1	1 C
	TPD	Desensitizasyon, ABO uyumsuz kadavra	3	2 C
	TPD	Antikor aracılı rejeksiyon	3	2 C
AC transplantasyon	EKF	Bronşiolitis obliterans sendrom	2	1 C

	TPD	Antikor aracılı rejeksiyon	3	2 C
	TPD	Desensitizasyon	3	2 C
Malarya	Eritrosit değişimi	Şiddetli	3	2 B
MS	TPD	Akut	2	1 B
	İA	Akut	3	2 C
	TPD	Kronik progresif	3	2 B
Myastenia gravis	TPD	Orta-şiddetli	1	1 B
	TPD	Pre-timektomi	1	1 C
Myelom cast nefropati	TPD		2	2 B
Nefrojenik sistemik fibrozis	EKF, TPD		3	2 C
Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları	TPD	Akut	2	1 B
	TPD	Onarım	3	2 C
N-metil D-aspart reseptör antikor ensefaliti	TPD		1	1 C
Aşırı doz ve zehirlenmeler	TPD	Mantar	2	2 C
	TPD	İlaç	3	2 C
Paraneoplastik nörolojik sendromlar	TPD, İA		3	2 C
Paraproteinemik demiyelinizan nöropatiler/ kronik olarak edinilen demiyelinizan polinöropatiler				
-Anti-MAG nöropati	TPD		3	1 C
-Ig A, Ig G	TPD		1	1 B
-Ig M	TPD		1	1 C

-Multifokal motor nöropati	TPD		4	1 C
-Multipl myelom	TPD		3	2 C
-Ig G, Ig A, Ig M	İA		3	2 C
PANDAS; Sydenham koresi	TPD	PANDAS alevlenmesi	2	1 B
	TPD	Sydenham köresi, şiddetli	3	2 B
Pemfigus vulgaris	TPD	Şiddetli	3	2 B
	EKF, İA	Şiddetli	3	2 C
Periferel vasküler hastalıklar	LDL aferez		2	1 B
Refsum hastalığı	TPD, LDL aferez		2	2 C
Polisitemi vera	Eritrositaferez	Polisitemi vera	1	1 B
	Eritrositaferez	Sekonder eritrositoz	3	1 C
Transfüzyon sonrası purpura	TPD		3	2 C
RBC maruziyetinden sonra RhD alloimmünizasyonun önlenmesi	RBC değişimi	RhD(+) RBC maruziyeti	3	2 C
Natalizumab ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati	TPD		1	1 C
Hepatobiliyer hastalık ilişkili kaşıntı	TPD	Tedaviye dirençli	3	1 C
Psöriyazis	EKF	Yaygın püstüler	3	2 B

	sitaferaz, lenfositaferaz		3	2 C
	TPD		4	2 C
Böbrek transplantasyonu, ABO uyumlu	TPD/İA	Antikor aracılı rejeksiyon	1	1 B
	TPD/İA	Desensitizasyon, canlı	1	1 B
	TPD/İA	Desensitizasyon, kadavra	3	2 C
Böbrek transplantasyonu, ABO uyumsuz	TPD/İA	Desensitizasyon, canlı	1	1 B
	TPD/İA	Antikor aracılı rejeksiyon	2	1 B
Skleroderma	TPD		3	2 C
	EKF		3	2 A
Multi organ yetmezlikli sepsis	TPD		3	2 B
Orak hücreli anemi, akut	RBC değişimi	Akut inme	1	1 C
		Akut göğüs sendromu	2	1 C
		Priapizm, multi organ yetmezliği, splenik/ hepatik sekestrasyon, intrahepatik kolestaz	3	2 C
Orak hücreli anemi, akut olmayan	RBC değişimi	İnme profilaksisi/demir yüklenmesini önleme	1	1 A
		Rekürren vazo-okluziv ağrı krizi, gebelik	3	2 C
		Preop yönetim	3	2 A
Katı kişilik sendromu	TPD		3	2 C

Ani sensorinöral işitme kaybı	LDL aferez, reoferez		3	2 A
	TPD		3	2 C
SLE	TPD	Şiddetli	2	2 C
	TPD	Nefrit	4	1 B
Trombositoz	Trombositaferez	Semptomatik	2	2 C
		Profilaktik/sekonder	3	2 C
Trombotik mikroanjyopati, koagülasyon aracılı	TPD	THBD mutasyonu	3	2 C
Trombotik mikroanjyopati, kompleman aracılı	TPD	Kompleman faktör gen mutasyonu	3	2 C
			1	2 C
		Faktör H otoantikorları	3	1 C
		MCP mutasyonları		
Trombotik mikroanjyopati, ilaç ilişkili	TPD	Tiklopidin	1	2 B
		Klopidogrel	3	2 B
		Kalsinörin inhibitörleri	3	2 C
		Gemsitabin	4	2 C
		Kinin	4	2 C
Trombotik mikroanjyopati, hematopoetik kök hücre transplantasyon ilişkili	TPD		3	2 C

Trombotik mikroanjyopati, shiga toksin aracılı	TPD/İA	Şiddetli nörolojik semptomlar, streptokok pnömonisi	3	2 C
	TPD	Şiddetli nörolojik semptom yokluğu	4	1 C
Trombotik trombositopenik purpura	TPD		1	1 A
Tiroid fırtınası	TPD		3	2 C
Toksik epidermal nekroz	TPD	Refrakter	3	2 B
Vaskülitler	TPD	HBV-PAN	2	2 C
	TPD	İdiopatik PAN	4	1 B
	TPD	EGPA	3	1 B
	Granülositaferez	Behçet	2	1 C
	TPD	Behçet	3	2 C
Voltaj kapılı potasyum kanal antikorları	TPD		2	2 C
Wilson hastalığı, fulminan	TPD		1	1 C

2.10. NEFROLOJİK ENDİKASYONLAR

2.10.1. Goodpasture Hastalığı

Goodpasture hastalığında esas tedavi immünyüpresif tedaviyle beraber plazmaferez yapılmasıdır. (27-29) Bu hastalıkta ASFA katogori-1 olarak plazmaferezi önerir (26) İmmünyüpresif ajanlar yeni antikor sentezini engellerken, plazmaferez de dolaşımdakileri temizler.

Bir çalışmada, goodpasture sendromu olan 9 hastaya sadece immünyüpresif tedavi, 8 hastaya immünyüpresif ile birlikte plazmaferez tedavisi verilmiştir. Çalışmada plazmaferezli grupta hem anti-GBM antikor titresi hem de serum kreatinin seviyesi daha hızlı gerilemiştir. Ayrıca tedaviye başlamadan önceki serum kreatinin değeri ve biyopsideki kresent oranı tedavi yanıtıyla paralellik göstermiştir. Çalışma neticesinde; %30'dan daha düşük kresenti olanlar daha yüksek oranda kresenti olanlara göre, renal fonksiyonları daha iyi korumuşlardır (30).

Bir başka çalışmada da goodpasture sendromlu ve glomerulonefritli hastalardan oluşan 71 kişilik hasta grubunda, prednisolon, sitotoksik ilaçlar ve plazmaferezin, diyaliz bağımlı olmayan ve hemoptizisi olan hastaların kliniklerinde düzelme olduğu gösterilmiştir. (27).

Goodpasture hastalığı tedavisiz bırakılacak olursa çoğunlukla hızlı bir şekilde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. (31) Tedavinin başarılı olmasındaki en önemli etken erken teşhistir. Çünkü başlangıç anındaki kresent yüzdesi ve bazal kreatinin değeri sonuçlarla paralellik gösterir. Tedavi başlangıcında diyaliz ihtiyacı olan hastada böbrek iyileşme oranı %10'un altındadır.

Tedavi Önerilen Hastalar

Renal tutulumla bakılmaksızın pulmoner hemorajisi olan tüm hastalara, hemodiyaliz ihtiyacı olmayan fakat böbrek fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalara, hemoptizisi olmayıp fakat ANCAsı pozitif ve diyalize giren bazı hastalara terapötik plazma değişimi önerilmektedir (Tablo 9).

Hemoptizisi olmayan, kresent oranı yüksek ve diyaliz bağımlı hastalarda plazmaferez veya immünyüpresyonun riskleri, faydalarından fazla olabilir (31). Ancak yinede tanı

esnasında hastalara 2-3 haftalık kısa süreli deneme tedavisi düşünülebilir. Fakat bu grupta böbrek fonksiyonlarının düzelme ihtimalinin %10'nun altında olduğu bilinmelidir (31).

Önerilen plazmaferez planı; 2-3 hafta süre ile günlük veya gün aşırı olmak üzere dört litrelik plazma değişimi ve replasman sıvısı olarak human albümin kullanılması ancak biyopsisi yeni yapılmış veya pulmoner hemorajisi olan hastalarda TDP ile işlem yapılması şeklindedir (27). Tedavinin devamına, klinik düzelme ve anti GBM antikor titresinin seri ölçümlerine göre karar verilir. Üç haftanın sonunda hastanın hemoptizi halen devam ediyor veya antikor titresini yüksekse hemoptizi yok oluncaya veya antikor titresinde anlamlı düşüş sağlanıncaya kadar plazmafereze devam edilir (31). Aferez işlemi esnasında enfeksiyon gelişirse antibiyoterapiye ek olarak intravenöz immunglobulin (IVIG) (100-400 mg/kg) infüzyonu verilmesi önerilir (31).

TABLO 9: BÖBREK HASTALIKLARINDA PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ

Hastalık	Kategori	Tedavi Önerilen Hastalar	Plazmaferez Reçetelenmesi	Replasman Sıvıları	Plazmaferez Süresi	Ek Tedaviler
Goodpasture hastalığı	1	Alveoler hemoraji, diyaliz ihtiyacı olmayan hastalar	Günlük veya günde 4 litre ile	Albümin, TDP	2-3 hafta	İmmünsüpresif (KS+SF) IVIG
Kriyoglobulinemi	1 veya 2	RPGN, distal nekroz amputasyon ihtiyacı veya ileri nöropati	Haftada 3 gün 1 plazma hacmi	Isıtılmış %5 human albümin	2-3 hafta	İmmünsüpresif (KS+SF) HCV'ye dikkat
Kresantik glomerulonefrit	1	Ağır böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı olan ve ağır pulmoner hemorajisi olan hastalar	Günlük veya günde 4 litre ile	Human albümin, hemoptizi varsa veya yeni biyopsi alınmışsa TDP	2-3 hafta	İmmünsüpresif (KS+SF)
Myelom böbreği	2	Cast nefropatisi veya monoklonal hafif zincir yüksekliği	7-10 gün içerisinde 5-7 seans	Albümin, TDP	Hafif zincir düzeyine göre	Deksametazon içeren KT protokolleri
Hiperviskozite sendromu	1	Stupor koma gibi ağır nörolojik tutulumu	Günlük 1 plazma volümü değişimi	Human albümin	Semptomlar kayboluncaya veya serum viskozitesi normale gelinceye kadar	Deksametazon içeren KT protokolleri
SLE	2	Ağır pulmoner hemorajisi veya nörolojik tutulumu olan hastalar		Human albümin, yeni biyopsi		İmmünsüpresif (KS+SF)

				yapılmışsa TDP		
HÜS	1	HÜS şüphesi veya tanısı olan tüm hastalar	Günlük 1 plazma volümü ile	TPD	En az 7-10 gün, trombosit sayısı normale gelinceye ve hemoliz kayboluncaya kadar	
Vasküler rejeksiyon	1			Human albümin, yeni biyopsi yapılmışsa TDP	En az 4 seans veya serum kreatin düzeyi %20-30 düşüncüye kadar	İmmunosüpressif rejimin değiştirilmesi, pulse KS vb.
Yineleyen FSGS	1			Human albümin, yeni biyopsi yapılmışsa TDP	En az 10 gün günlük, daha sonra aralıklı, genellikle aylarca devam edilir	

2.10.2. Esansiyel Mikst Krioglobulinemi

Bu hastalıkta plazmaferez kategori I olarak önerilmektedir (Tablo 9). Fakat progressif böbrek yetmezliği, amputasyon gerektiren distal nekroz veya ileri derece nöropatisi olan ağır hastalarda üst basamak tedaviler gerekebilir (32). Krioglobulin seviyesi ile klinik korelasyon göstermediğinden tedavi yönetimi hastanın klinik tablosuna göre yapılmalıdır (33). Kontrolsüz gözlemsel çalışmalara göre plazmaferez ile bu hastaların plazma kreatinin düzeylerinin %55-87'sinde azalttığını göstermiştir (34,35).

Günaşırı ve her seansta bir plazma volümü değişimi olacak şekilde 2-3 hafta plazmafereze devam edilmesi tavsiye edilmektedir (25). Çöklemeyi önlemek için ısıtılmış %5 albümin kullanılır (36). İşlem sonrası krioglobulin düşüş oranı ile klinik şiddet korele değildir (32). Plazmaferezin başarısı purpurik lezyonlarda gerileme ve yüksek plazma kreatinin düzeyinin bazale inmesi ile anlaşılır (32). Fakat nörolojik tutulum varsa bu kısa süreli tedaviye cevap vermez (32).

2.10.3. Kresentik Glomerulonefrit

Kresentik glomerulonefritin Tip 1 (Anti GBM antikor hastalığı), Tip 2 (immün kompleks RPGN'ler Ig A nefropatisi, poststreptokoksik GN, lupus nefriti, esansiyel mikst krioglobülinemiye içerir), Tip 3 (pauci-immün) ve Tip 4 (çift antikor pozitif) olmak üzere 4 tipi vardır (29). Pauci-immün RPGN'de plazmaferez kategori I olarak önerilmektedir (Tablo 9).

Tedavi Önerilen Hastalar

Tip 3 RPGN'li hastalardan özellikle ciddi renal yetmezliği veya ağır pulmoner hemoraji varlığında plazmaferez uygulaması daha etkilidir (6). Mümkünse günlük veya günaşırı dört litrelik plazma değişimi, albümin eşliğinde yapılmalıdır. Ancak yeni biyopsi yapılmış veya pulmoner hemorajisi olan hastalarda TDP daha uygun olacaktır. Başlangıçta 2-3 hafta sürecek şekilde işleme başlanır, klinik iyileşmeye bakarak tedavinin devamı planlanır.

2.10.4. Myeloma Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği

Myeloma bağlı ABY'de plazmaferezin yeri tartışmalıdır. Plazmaferez etkinliğini belirlemek amacıyla serum kreatinin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerinde olan 29 myelom hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılarak, bir gruba klasik myelom tedavisi verilirken diğer gruba ilaveten plazmaferez tedavisi de uygulanmıştır. Kemoterapiye ek olarak yapılan plazmaferez tedavisinin hafif zincirleri uzaklaştırarak hem böbrek fonksiyonunu hem de hasta surviyini iyileştirdiği sonucu çıkarılmıştır. (38)

Bir diğer çalışmada ise myelom hastalarına esas tedavi modalitelerinin yanında 5-7 seans plazmaferez uygulanmıştır (39). Çalışma sonucunda; myeloma bağlı renal fonksiyon bozukluğunda 5-7 plazma değişiminin 6 aylık takip boyunca mortalite ve diyaliz ihtiyacında azalma ya da serum kreatinin düzeylerinde anlamlı düşüş sağlamadığı gösterilmiştir.

Bu çelişkili sonuçlardan ötürü her böbrek yetmezliği olan myelom hastasına plazmaferez önerilmemektedir (Tablo 9). Renal biyopside cast nefropatisi olan, renal biyopsi yapılmayanlarda ise serum veya idrarda serbest monoklonal hafif zincir düzeyi yüksek olan hastalara plazmaferez önerilmektedir (40).

Genellikle 7-10 içinde 5-7 plazma değişimi içeren bir yaklaşım önerilir (40). Tedavi süresiNE serum serbest hafif zincir seviyesine göre karar verilmelidir. Ayrıca hafif zincir üretimini baskılayan deksametasone içeren kemoterapiler (KT) plazmafereze eş zamanlı olarak verilmelidir (40). Serbest hafif zincir düzeyini değerlendirmek için plazmaferez tedavisi tamamlandıktan 1-2 gün sonra ölçülmesi yerinde olacaktır.

2.10.5. Paraproteinemi veya Hiperviskozite Sendromu

Bu hastalarda plazmaferez kategori-I olarak önerilmektedir (26) (Tablo 9). Ağır nörolojik hastalığı olanlarda ise acil olarak yapılmalıdır (41). Günlük, bir plazma volümü kadar işlem yapılmalıdır. Klinik düzelinceye veya serum viskozitesi normale gelinceye kadar devam edilmelidir. Ig G ve Ig A yüksek oranda ekstravasküler aralıkta bulunduğundan bunlarla ilişkili paraproteinemilerde yüksek volümlü ve ardışık plazmaferez ihtiyacı doğabilir (15). Plazmaferez bu hastalıkta primer tedavi değildir, şayet KT gibi asıl tedavi rejimleri uygulanmadan yalnız plazmaferez yapılırsa semptomlar 2-3 hafta içinde tekrarlar. (42).

2.10.6. Sistemik Lupus Eritematoz (SLE)

Lupusa bağlı böbrek yetmezliğinde plazmaferez kategori-II olarak önerilmektedir (Tablo 9). Lupus nefritinde plazmaferez uygulamasının faydası olabileceğinden bahseden çalışmalar olmakla beraber esas tedavi olan immunsupresyona katkı sağlamadığı sonucuna da ayrıca ulaşılmıştır (43-45). Fakat ek fayda sağlamadığı gösterilen çalışmada kresentik lupus nefritli hastalar ve ciddi ciddi renal yetmezliği olanlar (diyalize bağımlı) buna dahil edilmemiştir. Yalnız sitotoksik tedavi ve sitotoksik tedaviye ek olarak plazmaferez tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında da plazmaferez ile sitotoksik tedavide enfeksiyon ve ölüm gibi yan etkilerin daha fazla görüldüğü sonucuna varılmıştır (46). SLE'li tüm hastalarara plazmaferez önerilmemektedir. Fakat diyaliz ihtiyacı olan ağır kresentik lupus nefriti, nörolojik tutulumu veya proliferatif lupus nefriti ile birlikte TTP veya antifosfolipid antikorları olan hastalarda plazmafereze başvurulabilir (47).

2.10.7. HÜS

Yapılan kontrolsüz çalışmalar plazmaferezin HÜS hastalarında yararından bahsetmektedir (48). Günlük plazma değişimi, platelet sayısı normale gelinceye ve hemoliz bulguları kayboluncaya kadar (serum LDH normale gelinceye kadar) devam edilmesi önerilir (49,50).

Çoğunlukla 7-16 seansta remisyon elde edilir (Tablo 9). Her seansta bir plazma volüm değişimi önerilir (51). Tedavi başlangıcında diyalize giren hastaların çoğunluğunda plazmaferez sonrası diyaliz ihtiyacı ortadan kalkarken renal fonksiyonlarda rezidü yetmezlik ve/veya dirençli hipertansiyon devam eder (51,52). Trombositopeni ve hemoliz düzelmesine rağmen rezidü renal yetmezlik için plazmafereze devam etmenin bir faydası bildirilmemiştir. Trombosit sayısı normal değere yükseldiğinde plazmaferez kesilir ya da işlem sıklığı azaltılır. Plazmaferezi aniden kesmek ya da seans aralıklarını açmak arasındaki fark net olarak bilinmemektedir. (53).

2.10.8. Renal Transplantasyon

Bu hastalarda nakil öncesi dönemde Anti- HLA antikor yüksekliği olanlarda desensitizasyon amacıyla ve tekrarlama riski yüksek fokal segmental glomerülosklerozlu (FSGS) hastalarda yapılır. Transplantasyon sonrası dönemde humoral rejeksiyon, tekrarlayan FSGS veya trombotik mikroangiopati (TMA) durumlarında plazmaferez uygulanmaktadır (Tablo 9). Bu durumlarda hangi sıklıkta ve ne süre ile kullanılacağına dair oluşan bir fikir birliği yoktur. Çoğunlukla her merkez kendi tecrübesine göre bir plazmaferez rejimi oluşturmaktadır.

Yayımlanan bir derlemeye göre, renal transplantasyon hastalarında ABO uyumsuzluğunda, yüksek sensitize hastalarda transplant öncesi desensitizasyonda, akut humoral rejeksiyonlarda, tekrarlayan FSGS ve TMA vakalarında esas tedavilere ek olarak plazmaferezin fayda göstereceği, ancak kronik humoral rejeksiyonlarda ise henüz etkinliğinin kanıtlanmadığı vurgulanmıştır (54).

2.11. KOMPLİKASYONLAR

Son yıllarda kullanılan yeni nesil modern otomatik aferez cihazlarının kullanılmasıyla komplikasyonlar çok nadir gelişmektedir. Genel olarak replasman sıvısı olarak TDP tercih edilen hastalarda human albümin kullanılanlara göre komplikasyon görülme sıklığı daha fazladır (%20'ye karşı %1,4). En sık görülen komplikasyonlar; vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar, sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar, pıhtılaşma anormallikleri, transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, ilaçların uzaklaştırılması, kateter ile ilgili sorunlar, damar yolu ile ilgili sorunlar (damar yırtılması, hematom), hava embolisi, mekanik hemoliz, trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmadır.

Anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE) kullanan hastalarda replasman sıvısı olarak human albümin kullanıldığında işlem esnasında flushing, hipotansiyon, abdominal kramp benzeri semptomlar saptanmıştır. Bu kliniğin mekanizması net olarak anlaşılamamasına rağmen muhtemelen ACE inhibitörlerini sebep olduğu kinin artışı sorumlu tutulmaktadır. Bu sebeple plazmaferezden 24 saat önce mutlaka ilaç stoplanmalıdır. (55-58)

2.12. MORTALİTE

Kabaca mortalite 10,000 vakada 3-5 civarındadır (56,57). 1989'dan itibaren kaydedilen plazmaferez ilişkili 50 ölümün büyük kısmı respiratuar ve kardiyak sebeplerden kaynaklanır (59). Özellikle replasman sıvısı olarak TDP kullanılan hastalarda aritmiye bağlı kardiyak ölümler sık gözlenmiştir (60). Respiratuar sebeplerden ise ARDS ve nonkardiyojenik pulmoner ödem mortaliteye katkıda bulunmuştur.

TABLO 10: PLAZMA DEĞİŞİM KOMPLİKASYONLARI (59)

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

MATERYAL METOD

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aferez Ünitesi kayıtları kullanılarak, 2012-2017 yılları arasında nefrolojik endikasyonla yapılan plazmaferez işlemleri, toplam 67 hasta ve 398 seans retrospektif olarak incelendi.

Hastaların adı, soyadı, yaşları, protokol numaraları, cinsiyeti, toplam seans sayısı, işlem endikasyonu, kullanılan replasman sıvı türü, kullanılan damar yolu, işlem öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri (hemogram, Ldh, total bilirubin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total protein, albümin, kalsiyum, INR, APTT, kan gazı), işlem sırasında gelişen komplikasyonlar, renal biyopsi yapılıp yapılmadığı, viral paneli, kan grubu, boy, kilo, kullanılan cihaz türü, işlemin yapıldığı servis kaydedildi. İşlem öncesi ve sonrası şeklinde kaydedilen değerler, hastanın ilk plazmaferez seansından önce ve son plazmaferez seansı sonrası kan tetkiklerini yansıtmaktadır.

Ayrıca hastaların klinik yanıtları, son durumları(hayatta olup olmadıkları) hastane sisteminden takip edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tüm hastalar için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelendi. Atipik HÜS ve HÜS hastalarında plazmaferez işlemi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinden Plt ve Ldh değerleri normal dağılım göstermediğinden bu parametrelerin değişimini incelemek için Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm hastalarda işlem komplikasyonunu değerlendirmede laboratuvar değerlerinden Hgb ve Plt değerleri normal dağılım gösterdiğinden bu parametrelerin değişimini incelemek için Paired Samples t testi kullanıldı. Tüm hastalarda işlemi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinden Gfr değerleri normal dağılım göstermediğinden Wilcoxon testi ve kreatinin değerleri normal dağılıma uyduğundan Paired Samples t testi, kan gazı çalışılan hastalarda işlemi öncesi ve sonrası ph, HCO₃, iyonize kalsiyum değerleri normal dağılım göstermediğinden bu parametrelerin de değişimini incelemek için Wilcoxon testi kullanıldı. P değeri 0,05 in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç şeklinde kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 2012-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında nefrolojik endikasyonla yapılan terapötik plazmaferez işlemi uygulanan 67 hasta dahil edildi. Toplam 398 seans yapılmış olup, seans ortalaması 5,94 idi.

Hastalar ve işlemle ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo 11 ve Tablo 12’de verilmiştir.

TABLO 11: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Boy	164,87	165,00	8,066	150	190
Kilo	71,42	70,00	13,456	45	120
Yaş	45,73	49,00	15,897	16	75
Seans Sayısı	5,94	5,00	4,664	1	22

Hastaların boy ortalaması 164,87±8,0, kilo ortalaması 71,42 ±13,45, yaş ortalaması 45,73±15,89 idi. Yapılan ortalama terapötik aferez seans sayısı 5,94±4,66’dır.

TABLO 12: HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Değişkenler	N(%)	
Cinsiyet	ERKEK	31 (46,3)
	KADIN	36 (53,7)
Replasman Sıvısı	TDP	64 (95,5)
	TDP VE ALBUMİN	3 (4,5)
Damar yolu	ANTEKÜBİTAL VEN	2 (3,0)
	FİSTÜL	20 (29,9)
	SVK	45 (67,2)

Endikasyon	ATİPİK HÜS	6 (9,0)
	TRANSPLANTASYON DESENSİTİZASYONU	1 (1,5)
	FSGS	5 (7,5)
	GOOD PASTURE SENDROMU	2 (3)
	HIZLI İLERLEYEN GLOMERULONEFRİT	5 (7,5)
	HÜS	3 (4,5)
	MANTAR İNTOKSİKASYON	1 (1,5)
	MİKROSKOPİK PAN	2 (3,0)
	AKUT HUMORAL REJEKSİYON	27 (40,3)
	SLE	2 (3)
	WEGENER GRANÜLOMATOTİS	13 (19,4)
Komplikasyon	ALLERJİK REAKSİYON	1 (1,5)
	ARREST	1 (1,5)
	GELİŞMEDİ	65 (97,0)
Viral Panel	Anti HCV POZİTİF	2 (3)
	HBSAG POZİTİF	1 (1,5)
	NEGATİF	63 (94)
	VDRL POZİTİF	1 (1,5)
Kan Grubu	A RH NEG	5 (7,5)
	A RH POZ	24 (35,8)
	AB RH POZ	5 (7,5)
	B RH NEG	2 (3,0)
	B RH POZ	8 (11,9)
	O RH NEG	2 (3,0)
	O RH POZ	21 (31,3)
Cihaz	ASHAI	1 (1,5)
	ASHAI VE MCS	1 (1,5)
	MCS	42 (62,7)
	OPTİA	23 (34,3)
Servis	DAHİLİYE YB	11 (16,4)
	GENEL CERRAHİ	2 (3,0)
	GÖĞÜS HASTALIKLARI SERVİSİ	1 (1,5)
	NEFROLOJİ SERVİSİ	36 (53,7)
	ORGAN NAKİL ÜNİTESİ	17 (25,4)
Mortalite	EXİTUS	20 (29,9)
	HAYATTA	47 (70,1)
Biyopsi	VAR	56 (83,5)
	YOK	11 (16,4)

Hastaların % 53,7'si kadındı. Replasman sıvısı olarak büyük oranda (%95,5) TDP kullanılmıştır. İşlem için daha çok (%67,2) santral venöz katater girişimi kullanılmıştır.

Terapötik aferez işlemi en çok (%40,3) tek başına akut humoral rejeksiyon endikasyonu ile yapılmıştır.

İşlem sonrasında hastaların birinde alerjik reaksiyon ve birinde arrest olması dışında komplikasyon gelişmedi (%97).

Hastaların viral paneli değerlendirildiğinde %92,5 negatif olarak saptandı.

İşlem yapılan hastaların %53,7'si nefroloji servisinde, %25,4'ü organ nakil ünitesinde yatışı ve takibi olan hastalardı.

Takip edilen hastaların durumu %29,9 oranında exitusla sonuçlanmıştır. Hastaların %83,5'inde biyopsi yapılmıştır.

TABLO 13: BİYOPSİ YAPILAN HASTALARIN PATOLOJİ SONUÇLARI

TANI	N (%)
Akut humoral rejeksiyon	24(42,9)
ATN	2(3,6)
Ig A nefriti	2(3,6)
Kronik İntertisyel Nefrit	1(1,8)
Kresentik Glomerulonefrit	9(16,1)
Lupus Nefriti	2(3,6)
MPGN	2(3,6)
Trombotik mikroanjiyopati	1(1,8)
Transplant sonrası vasküler tromboza bağlı nefrektomi	1(1,8)
Vaskülit	9(16,1)
Yetersiz numune	3(5,4)
Total	56(100)

Biyopsi yapılan 56 hastanın 24 tanesinin patoloji sonucu humoral rejeksiyon ile uyumlu olup, biyopsi yapılan hastaların %42,9'unu oluşturmaktadır. Sonrasında %16,1 kresentik glomerulonefrit, %16,1 vaskülit takip etmektedir.

TABLO 14: KRESENTİK GLOMERULONEFRİTLERDE ANCA TARAMASI

Sonuç	Sıklık	Yüzde (%)
Negatif	4	44,4
Pozitif	5	55,6
Total	9	100,0

Kresentik glomerulonefrit tanısı olan 9 hastanın 5'inde (%55,6) ANCA + , 4'ünde (%44,4) ANCA – idi.

Hastaların işlem öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde;

Kan gazı çalışılan 30 hastada işlem öncesi ve sonrası ph ve HCO₃ değerleri karşılaştırıldığında, HCO₃ karşılaştırmasında p değeri:0,002 bulunarak plazmaferez sonrası HCO₃ yükselmesi anlamlı bulunmuştur.

TABLO 15: KAN GAZI ÇALIŞILAN HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİ

Parametre	Öncesi		Sonrası		P değeri
	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	
ph	7,38±0,06	7,40(7,26-7,51)	7,40±0,09	7,42(7,14-7,55)	0,135
HCO ₃	20,18±4,88	19,95(,90-29,70)	23,59±4,79	24,50(12,00-31,90)	0,002

Kan gazında iyonize kalsiyum bakılan 12 hastanın işlem öncesi ve sonrası kalsiyum değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p:0,969).

TABLO 16: İYONİZE KALSİYUM ÇALIŞILAN HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİ (n=12)

Parametre	Öncesi		Sonrası		P değeri
	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	
İyonize Kalsiyum	0,93±0,21	0,97 (0,63-1,25)	1,10±0,63	0,95(0,54-3,03)	0,969

Atipik HÜS ve HÜS hastalarında Platelet ve Ldh değerlerine bakıldığında plazmaferez sonrası platelet sayısının yükseldiği, LDH değerlerinde ise anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (p:0,028).

TABLO 17: ATİPİK HÜS VE HÜS'LERDE İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI PLT VE LDH DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM (n=9)

Parametre	Öncesi		Sonrası		P değeri
	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	
Plt	58,88±17,58	63,00 (35-88)	129,57±87,91	114,00 (18-283)	0,063
LDH	1120,63±849,27	888,50(260-2993)	361,14±81,71	371,00(241-453)	0,028

Tüm hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; Hgb değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken (p:0,174) platelet değerlerinde işlem sonrasında işleme öncesine göre anlamlı bir düşüş (p:0,011) gerçekleşmiştir.

TABLO 18: TÜM HASTALARIN HGB VE PLT DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Parametre	Önce	Sonra	P
HGB (gr/dl)	9,35±1,95	9,70±1,76	0,174
PLT(n/mm ³)	178.300±101.600	145.150±74.650	0,011

Tüm hastaların kreatinin değerlerine bakıldığında, işlem sonrası kreatinin değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. (p:0,001)

TABLO 19: TÜM HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI KREATİNİN DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM

	Önce	Sonra	p
Kreatinin	4,49±1,76	3,55±1,97	0,001

Renal transplantasyon sonrası akut humoral rejeksiyon olan hastalarda kreatinin değerlerine bakıldığında, işlem sonrası kreatinin değerlerinde düşme olup anlamlı bulunmadığı gözlemlenmiştir.

TABLO 20: AKUT HUMORAL REJEKSİYON OLAN HASTALARDA İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI KREATİNİN DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM (n=28)

Parametre	Öncesi		Sonrası		P değeri
	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	
Kreatinin	3,41±1,40	3,47 (1,35-6,54)	3,19±2,06	2,67 (0,92-9,90)	0,872

Kresentik glomerulonefrit ve vaskülit hastalarında kreatinin değerlerine bakıldığında, işlem sonrası kreatinin değerlerinde düşme olup anlamlı bulunmadığı gözlemlenmiştir.

TABLO 21: KRESENTİK GLOMERULONEFRİT VE VASKÜLİTLERDE İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI KREATİNİN DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM (n=22)

Parametre	Öncesi		Sonrası		P değeri
	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	
Kreatinin	4,88±1,69	5,04(1,55-7,50)	4,21±1,49	3,89 (2,09-7,40)	0,08

Ayrıca işlem yapılan 67 hastanın 66'sında santrifüjleme yöntemi kullanılıp, sadece 1 tanesinde alerjik reaksiyon nedeniyle filtrasyon yöntemi kullanılmıştır.

TARTIŞMA

Terapötik plazma değişimi, özellikle başta hematolojik hastalıklarda olmak üzere büyük moleküler ağırlıklı maddelerin plazmadan uzaklaştırılmasında kullanılan terapötik aferez tekniğidir. Günümüzde plazmaferez ile tedavi edilen hastalıklar beş ana kategoride sınıflandırılmaktadır: nörolojik, nefrolojik, hematolojik, immünolojik ve metabolik hastalıklar (9). Güncellenen kılavuzlarda, plazmaferez ile tedavi edilebilen hastalık belirtileri artmaktadır ve vaskülitte plazmaferez kullanımı en son ASFA kılavuzunda sınıflandırılmıştır (Tablo 8) (26). Bu yöntemin teknik karmaşıklığının kesin endikasyonlarda etkili olduğu kanıtlanmıştır ve yeni geliştirilen daha pahalı yöntemlerin (örneğin immüno-adsorbsiyon gibi) alana dahil edilmesi de maliyet-fayda ilişkisinin dikkatli bir şekilde tartışılmasını gerektirir (61). Almanya'da, terapötik plazma değişiminin maliyeti 830 € ile 1620 € arasında ve Türkiye'de ise, bu miktar Sağlık Bakanlığı'nın mevcut maliyet çizelgesine göre beş ila on seans için 790₺ ile 1580₺ arasında değişmektedir (62).

Bizim çalışmamızda hastaların %40,3 ünü renal transplant sonrası akut humoral rejeksiyon vakaları oluşturarak en sık endikasyon grubunu teşkil etmektedir. Plazmaferezin ve ardışık IVIG tedavisinin etkinliği, renal transplantasyondan sonra akut humoral rejeksiyonda kanıtlanmıştır (63-65). White ve arkadaşları plazmaferez ve ardarda IVIG tedavisinin retrospektif çalışmalarda hastalarda greft sağ kalımını sağladığını, akut humoral rejeksiyonlu hastalardaki biyopsi ile göstermiştir (63). Bir başka çalışmada, plazmaferez ve IVIG tedavisi ile akut humoral rejeksiyon hastalarında bir yıllık greft sağkalım oranı % 70 olarak bildirilmiştir (64).

Sonrasında %19,4 oranla wegener granülomatozu, % 9 atipik HÜS vakaları, % 7,5 FSGS, % 9 ile de hızlı ilerleyen glomerulonefrit (kresentik glomerulonefrit) vakaları takip etti. Mikroanjyopatik hemolitik anemi ve açıklanamayan trombositopeni, plazmaferez tedavi kararı vermek için yeterli göstergelerdir. İmmun kompleks ve toksinlerin erken uzaklaştırılması patogenetik süreci hızla keser ve diğer terapötik müdahalelere göre daha etkili bir tedavi sağlar (26, 61, 66). Her ne kadar böbrek tutulumu ön planda olan trombotik mikroanjyopatik olgularda plazmaferez tedavisinin etkinliği konusundaki literatür verileri çelişkili olsa da, yetişkinlerde kötü prognoz göz önüne alındığında mantıklı bir seçenek olarak görülmektedir (26,66). Fokal segmental glomeruloskleroz, glomeruler hasarın histolojik bir tanımıdır. Steroid ve diğer immunosupresif baskı tedavisine rağmen, doğal böbreklerde FSGS tedavisinde kalıcı

proteinüri için plazmaferez endikedir (66, 67). Böbrek transplantasyon sonrası tekrarlayan FSGS vakalarında plazmaferez tedavisinin pozitif etkilerine ilişkin veriler mevcuttur ve 2016 ASFA kılavuzunda kategori 1 endikasyonu ile birlikte önerilmektedir (26, 66, 68, 69). Bir çalışmada tekrarlayan primer FSGS'den sonra böbrek nakli yapılan 10 hastada plazmaferez efekti; ortalama on aylık bir sürenin sonunda bulundu, altı hastada tam yanıt (proteinüri <500 mg/gün), üç hastada kısmi yanıt vardı ve bir hasta da yanıt vermedi (68). FSGS'nin doğal ilerlemesi nedeniyle, plazmaferez tedavisinin uzun vadede greft sağkalımı üzerindeki rolü izlenmelidir.

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi nefroloji kliniğinde 2017 de yapılan çalışmayı (70) en çok Goodpasture hastaları, Dokuz Eylül Üniversitesinde 2015 te yapılan retrospektif nefroloji araştırmasında ise en çok vakayı TTP hastaları oluşturmuştur. 2010 da Gülhane Askeri Tıp Akademisinde yapılan çalışmada en çok endikasyonu renal transplant reddi oluşturmuş olup, bizim klinik çalışmamız ile uyumludur (71). Ersan ve arkadaşlarının 3 yıllık retrospektif çalışma ile böbrek hastalıkları arasından yaptıkları çalışmada %36,2 oranla en sık RPGN, sonra sırasıyla % 27 trombotik mikroanjyopati, % 19 renal transplantasyon sonrası rejeksiyon, % 8 FSGS, % 8 multipl myelom gelmektedir (72).

Plazmaferez seans sayı ve sıklığı çoğunlukla ampirik olarak, hastalığa ve alınan cevaba göre belirlenir. Dolaşım ile dokular arasındaki dengeyi sağlamak üzere plazmaferez uygulamaları bir ya da birkaç günlük aralıklarla yapılır. Genel olarak 10-15 gün içinde toplam 5-7 seans işlem yapılır. Farklı hastalıklar için en uygun değiştirme şemaları tam olarak bilinmemektedir (73). Çalışmamızda işlem yapılan 67 vakanın ortalama seans sayısı 5,94 idi. Bakırköy Dr .Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2009 da yapılan çalışmada bu ortama 4,5 idi (74).

Plazmaferez için yeterli kan akımını sağlamak için, tedavinin süresi göz önünde bulundurularak femoral, subklavyen ya da internal juguler venin kateterizasyonu veya arteriyovenöz fistül açılması gerekir. Biz de hastalarımıza santral venöz kateteri takarak, var olan fistülden faydalanarak ve 2 hastada da damar yolunu kullanarak plazmaferez uyguladık ve hiçbir hastada kateterizasyona ait komplikasyonla karşılaşmadık. % 65,7 hastada en çok geçici santral venöz kateter tercih edilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları ABD 2015 çalışmasında % 94,3 geçici kateterden faydalanılmıştır.

TPD için uygulanacak plazma hacmi genellikle 40 ml/kg'dır. Ancak plazma hacmi; kan hacmi (hasta ağırlığı x 70) x (1-hematokrit) formülü ile de hesaplanabilir. Hesaplanan plazma hacminin 1-1,5 katı TPD için kullanılmakta olup genellikle 3000- 4500 ml'dir (75). Hastaların çoğunda yerine koymak için %4-5'lik albumin solusyonları ya da taze donmuş plazma tercih edilir. Albümin kullanma durumunda viral bulaş ve alerjik reaksiyonlar söz konusu olmamaktadır, ancak albumin kullanımı maliyeti arttırmaktadır. Bu nedenle TDP rutin kullanımda daha yaygındır. Çalışma hastalarımızın % 95,5 inde replasman sıvısı olarak TDP; % 4,5 unda da TDP ve albümin bir arada kullanılmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde 2017 de yapılan retrospektif çalışmada hastaların %79,4 ünde en sık TDP ve albümin bir arada kullanılmıştır (76).

Plazmaferez komplikasyonları; geniş damar kateterizasyonu, pıhtılaşma bozuklukları, işlem sırasında antikorların uzaklaştırılması nedeniyle oluşan bozulmuş immuniteye bağlı septik komplikasyonlar, kateter ilişkili enfeksiyonları ve kan ürünleri transfüzyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hayatı tehdit eden hipotansiyon, kardiyak aritmiler ve sıvı elektrolit dengesizliği de gelişebilmektedir. Ürtiker, kaşıntı, ekstremitte paretezileri ve ağrıları, kas kontraksiyonları, baş dönmesi, bulantı, kusma, ateş, heyecan, nöbet gibi hafif semptomlar daha yaygın görülmektedir (77). Çalışmamızda %97 hastada komplikasyon gelişmezken, bir hastada alerjik reaksiyon, bir hastada işlem sonrası arrest meydana geldi. Wojciech Szczeklik ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı çalışmada; % 88,9 komplikasyon gelişmemiş, % 1,08 vazopressör gerektiren hipotansiyon veya şok, %0,81 farmakolojik tedavi gerektiren aritmi, % 0,27 hemoliz, % 7,3 hipotansiyon, % 2,7 sıvı tedavisi gerektiren veya spontan düzelen aritmi, % 1,35 sedasyon gerektiren anksiyete ve ajitasyon, % 1,08 üşüme ve parestezi, % 0,81 allerjik reaksiyon, % 0,81 alt ekstremitte ağrısı, % 0,54 ateş, % 0,54 karın ağrısı, % 0,27 göz kapağı tremoru gözlenmiştir. (77) Benitez ve arkadaşlarının 2005 te yaptıkları başka bir çalışmada ise en sık komplikasyonlar hipokalsemi (%20), hipotansiyon (%42,1), koagülopati (%35), hipokalemi (%29), döküntü (%20), işlem ilişkili enfeksiyonlar (%18), ateş (%10) olarak kayıtlara geçmiştir (78).

Çalışmaya dâhil edilen 67 hastanın 66'sında (%98) santrifüjleme tekniği, bir tanesinde (%2) filtrasyon yöntemi kullanılmıştır. Santrifüjleme, kan bileşenlerini ayırmak ve izole etmek için özgül ağırlıktaki farklılıkları kullanır. Membrandan geçiş esnasında plazma proteinleri,

elektrolitler, albümin, fibrinojen, immunglobulinlerin geçişine izin verirken; lökosit, eritrosit ve trombositleri tutar. Filtrasyon yönteminde ise plazmadan ayırma molekül büyüklüğüne göre yapılmaktadır. Bu yöntemlerin birbirine farklı avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte en mühimi santifüf yönteminde karşımıza çıkan trombositopenidir. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda işlem öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; Hgb değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken (p:0,174) Platelet değerlerinde işlem sonrasında işlem öncesine göre anlamlı bir düşüş (p:0,011)gerçekleşmiştir.

Amerika’da yapılan 20 yıllık bir gözlemde de santrifüj yöntemi ile yapılan plazmaferez vakalarında işlem sonrası trombosit değerlerinde %50 düşüş olduğu bildirilmiştir (79). Bu noktada çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen 67 hasta ve 398 seans taramasında %40,3 oranla en sık nefrolojik endikasyonu renal transplantasyon sonrası akut humoral rejeksiyon hastaları oluşturmaktadır. Bunu %19,4 oranla Wegener, %9 oranla atipik HÜS vakaları izlemektedir. Hastaların %83,5'ine biyopsi yapılarak tanıları doğrulanmıştır.

Yapılan işlemlerin teknik yönleri ele alındığında, kullanılan en sık replasman sıvısı %95,5 TDP, tercih edilen en sık damar yolu %67,2 santral venöz kateterdi. Plazmaferez işlemi en çok %53,7 nefroloji servisinde, sonra sırasıyla %25,4 organ nakil ünitesinde ve %16,4 dahiliye yoğun bakım ünitesinde yapılmıştı.

Hastaların ilk aferez seansı öncesi ve son aferez seansı sonrası laboratuvar değerlerine bakıldığında tüm hastaların kreatinin düşüşü ($p=0,001$), atipik HÜS ve HÜS vakalarının LDH düşüşü ($p=0,028$) anlamlı bulunmuştur. Ayrıca kan gazı çalışılan 30 hastada da işlem sonrası HCO_3 yükselmesi ($p=0,002$) de anlamlı bulunmuştur.

İşlem yapılan hastaların retrospektif taramasında pek çok hastanın kan gazı verilerine ulaşamadık. Bu noktada plazmaferez yapılacak hastalarda her işlem öncesi ve sonrası kan gazı çalışılması uygun olacaktır.

Literatürle uyumlu olarak işlem sonrası platelet düşüşü ($p=0,011$) anlamlı bulunmuştur.

Çok ağır klinik tablolarla başvuran bu hastalara uygulanan plazmaferez işlemi sonrasında güncel durumları araştırıldığında %70,1'inin hayatta olduğu tespit edildi. Dolayısıyla, terapötik plazma değişimi işleminin bu hastalarının mortalite ve morbiditelerinin iyileşmesinde etkisi olduğu çıkarımı yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Fridey, J. L., Kaplan, A. A., Silvergleid, A. J., & Landaw, S. A. (2012). Indications for therapeutic plasma exchange. *Up to Date*.
2. Arat M. Ortaçağda aforoz, günümüzde aferez.XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu
3. Barnes A. Hemapheresis perspectives. In: Kolins J, Jones JM (eds). Therapeutic Apheresis. Arlington. Virginia: American Association of Blood Banks 1983:1-13
4. Volkin RL, Starz TW, Winkelstein A, Shaddock RK, Lewis JH, Hasiba U, Spero JA. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentration with plasma exchange. *Transfusion* 1982;22:54-58
5. Arslan Ö. 26th National Congress of Hematology. Scientific meeting of congress. Therapeutic plasma exchange. October Ankara; 1998:197-203.
6. Levy J, Pused CD: Plasma exchange. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology* (4th edition). USA: Elsevier, 2010;1108-1116
7. Kaplan AA: Plasmapheresis with hemodialysis equipment. In: Uptodate. Schwab SJ (ed), Uptodate, Waltham, MA, 2014
8. Gerhardt RE, Ntoso KA, Koethe JD, Lodge S, Wolf CJ: Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol* 1992;2(9):1455-1458
9. Giraud CG, Korach JM, Andreu G, Lacaze C, et al. Principles of separating blood elements. *Transfus clin biol* 2002; 9: 179-185.
10. COHEN S, FREEMAN T. Metabolic heterogeneity of human gamma-globulin. *Biochem J* 1960; 76:475

11. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vaskulitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med* 1979, 300:524-30.
12. Schroeder JO, Euler HH, Löffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 107:344.
13. Fridley JL, Kaplan AA: Prescription and technique of therapeutic plasma exchange In: UpToDate. Silvergleid AJ (eds), UpToDate, Waltham,MA,2009
14. Kaplan AA, Halley SE. Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney Int* 1990; 38:160.
15. Kaplan AA. Towards a rational prescription of plasma exchange: The kinetics of immunoglobulin removal. *Semin Dial* 1992; 5:227
16. Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO Trans* 1990; 36:M597.
17. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement. Removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood* 1980;56:1055-1059
18. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical guideline to transfusion medicine. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001, PP.293-311.
19. Leitman SF, Ciaverella D, McLeod B, et al. Guidelines for Therapeutic Hemapheresis, American Association of Blood Banks, Bethesda 1994.
20. Therapeutic Apheresis, Kolins J, Jones JM (Eds), American Association of Blood Banks, Arlington 1983. p. 2.

21. Keller AJ, Urbaniak SJ. Intensive plasma exchange on the cell separator effects on serum immunoglobulins and complement components. *Br J Haematol* 1978; 38:531.
22. Weinstein E. Basic Principles of Therapeutic Blood Exchange. In: McLeod B, Price TH, Drew MJ, et al, (eds). *Apheresis: Principles and Practice*, 1st ed. Maryland: AABB Press, 1997, p. 271.
23. Jiann-Horng Yeh and Hou-Chang Chiu; Coagulation Abnormalities In Serial Double-Filtration Plasmapheresis; *Journal of Clinical Apheresis* 16:130-142 (2001)
24. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. 2. Effects on factors 1, 2, 5, 7, 8, 9, 10 and antitrombin 3. *Br j Haematol* 1981,48:627-634.
25. Chopek M, Mc Cullough J, Protein and biochemical changes during plasma exchange. In: Berkman EM, Umlas J, (eds). *Therapeutic Hemapheresis*. Washington, DC: AABB Press, 1980: 13-52.
26. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH: 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. *J Clin Apher* 2013; 28:145
27. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-1042
28. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM: Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6516):301-304

29. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11:449-464
30. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB: Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976;1(7962):711-715
31. Kaplan AA, Appel GB, Pussey CD: Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease In: Uptodate. Glassock RJ (eds), Uptodate, Waltham, MA, 2010
32. Flamm S, Chopra S, Kaplan AA, Appel GB: Treatment of essential mixed cryoglobulinemia In: Uptodate. Glassock RJ (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2010
33. Valbonesi, M, Florio, G, Montani, F, Mosconi L: A method for the study of cryoglobulin solubilization curves at 37 degrees Celsius. Preliminary studies and application to plasma exchange in cryoglobulinemic syndromes. *Int J Artif Organs* 1983;6:87-90
34. Madore F, Lazarus JM, Brady HR: Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:367-386
35. Campise M, Tarantino A: Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinaemia: What treatment? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:281-283
36. D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G, Bucci A: Glomerulonephritis in essential mixed cryoglobulinemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985;21:527-548
37. Evans TW, Nicholls AJ, Shortland JR, Ward AM, Brown CB: Acute renal failure in essential mixed cryoglobulinemia: Precipitation and reversal by plasma exchange. *Clin Nephrol* 1984;21:287-293
38. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G: Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175-1180

39. Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, Heidenheim AP, Garg AX, Churchill DN; Canadian Apheresis Group: Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-784
40. Rajkumar SV, Kaplan AA, Leung N: Treatment of renal failure in multiple myeloma
In: Uptodate. Glassock RJ, Kyle RA (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2010
41. Drew MJ: Plasmapheresis in the dysproteinemia. *Ther Apher* 2002;6:45-52
42. Bloch KJ, Maki DG: Hyperviscosity syndrome associated with
43. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ: Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:1784-1794
44. Berden JH: Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997;52:538-558
45. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(21):1373-1379
46. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB: Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:414-420
47. Falk RJ, Schur PH, Apel GB: Therapy of diffuse or focal proliferative lupus nephritis
In: Uptodate. Glassock RJ (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2010
48. Szczepiorowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL; American Society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis:

Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: Evidence- based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007;22:106-175

49. George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223-1229
50. George JN: Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-1935
51. George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duvall D, Ellis C: Thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: Diagnosis and management. *J Clin Apher* 1998;13:120-125
52. Conlon, PJ, Howell DN, Macik G, Kovalik EC, Smith SR: The renal manifestations and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1189-1193
53. Kaplan AA, George JN: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults In: Uptodate. Leung LLK (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2009
54. Güngör Ö, Tatar E, Töz H: Böbrek nakli hastalarında plazmaferez tedavisi. *Turk Neph Dial Transpl* 2013;22 (1):1-6
55. Mokrzycki MH, Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange: Complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23(6): 817-827
56. Sutton DM, Nair RC, Rock G: Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989;29(2):124-127
57. Huestis DW: Mortality in therapeutic haemapheresis (letter). *Lancet* 1983;1:1043

58. Owen HG, Brecher ME: Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994;34(10):891-894
59. Walker RH: American Association of Blood Banks: Technical Manual (11th ed). Bethesda, 1993;37
60. 14.Fridey JL, Kaplan AA: Complications of therapeutic plasma exchange In: UpToDate. Silvergleid AJ (eds). UpToDate, Waltham, MA, 2009
61. Bambauer R, Latza R, Burgard D, Schiel R. Therapeutic Apheresis in Immunologic Renal and Neurological Diseases. *Ther Apher Dial* 2017; 21: 6-21.
62. Public Health Services Price Schedule. <http://tig.saglik.gov.tr/TR,26173/kamu-saglik-hizmetleri-fiyat-tarifesi-guncellenmistir>.
63. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* 2004; 78: 772-4
64. Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, Serón D, Moreso F, Bestard O, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3743-5.
65. Brown CM, Abraham KA, O'Kelly P, Conlon PJ, Walshe JJ. Long-term experience of plasmapheresis in antibody-mediated rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 3690-2
66. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin Dial* 2012;25: 119-31.

67. Sengul Samanci N, Ayer M, Gursu M, Ar MC, Yel K, Ergen A, et al. Patients treated with therapeutic plasma exchange: A single center experience. *Transfus Apher Sci* 2014; 51: 83-9
68. Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jiménez F, Algarra G, Pereira P, et al. Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. *Transplant Proc* 2005; 37: 1473-4
69. Gungor O, Sen S, Kircelli F, Yilmaz M, Sarsik B, Ozkahya M, et al. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc* 2011; 43: 853-7
70. Sakacı, Tamer. "Akut böbrek hasarlı hastalarda plazmaferez tecrübesi." *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 51.3 (2017): 195-200.
71. EYİLETE, Tayfun, Kayser ÇağlaR, and Yusuf Oğuz. "Nefroloji Pratiğinde Plazmaferez Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Evaluation of Efficacy of Plasmapheresis in Nephrology Practice: A Single Center Experience."
72. Ersan et al. Plasmapheresis for Renal Diseases *Turk J Nephrol* 2019;28(2):114-9
73. Eren, Gülay, et al. "Yoğun bakım ünitemizde çeşitli endikasyonlarla uyguladığımız terapötik plazmaferez deneyimlerimiz." *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 30.5 (2010): 1683-1689.
74. Arslan O, Arat M, Göktürk S, Ayyildiz E, Ilhan O. Therapeutic plasma exchange and the clinical applications. *Turk J Haematol* 2003;20 (1):7-17.
75. Jones HG, Bandarenko N. Management of the therapeutic apheresis patient. In: McLeod

B, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles and Practice. 2nd ed. Bethesda Maryland: American Association of Blood Banks Press; 2003. p.253-74.

76. Özkan, Buğra. "İç hastalıkları kliniğinde terapötik plazma değişimi yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi." (2017).
77. Szczeklik, W., et al., Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2013. 45(1):p.7-13
78. Benitez, C.P., et al., Indications, adverse effects and results of plasmapheresis in critical care patients. *Revista medica de Chile*, 2005. 133(12): p. 1441-1448.
79. Siami, Ghodrat A., and Flora S. Siami. "Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years." *Therapeutic Apheresis* 5.4 (2001): 315-320.