T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ YAPILAN HASTALARIN PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÇALIŞKAN

KAYSERİ – 2020

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ YAPILAN HASTALARIN PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÇALIŞKAN

Danışman
Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

KAYSERİ – 2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında her zaman destek olan saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN'a,

Öğrencililik yıllarımdan beri desteğiyle yanımda olan annem, babam ve sevgili eşime,

Bilgilerini esirgemeyen, değerli tecrübeleriyle bizleri yetiştiren, İç hastalıkları bölümünde beraber çalıştığım tüm saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Asist. Dr. Mustafa ÇETİN'e

Tez değerlendirme jürimde yer alan Prof. Dr. Leylagül KAYNAR ve Doç. Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mustafa ÇALIŞKAN

Mart 2020, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1 AFEREZİN TANIMI 3
2.2.AFEREZİN TARİHÇESİ 3
2.3. AFEREZİN SINIFLANDIRMASI 4
2.3.1. Terapötik aferez 4
2.3.1.1.Terapötik sitaferez 4
2.3.2.Terapötik plazmaferez 5
2.3.3.Ekstrakorporealfotoferez 7
2.3.4.Adsorbtif sitaferez 7
2.4.AFEREZ CİHAZLARI ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ 7
2.4.1.Santrifüj tekniği 7
2.4.2.Filtrasyon tekniği 9
2.4.3.Adsorbsiyon ile ayırma 9
2.5. TERAPÖTİK AFEREZİN AMAÇLARI VE ETKİ MEKANİZMALARI 9
2.6. PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMLERİNDE HEDEF VE SÜRELER 11
2.7. PLAZMA DEĞİŞİM İŞLEMİ SONRASI KAN BİLEŞENLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER 13
2.8. PLAZMA DEĞİŞİMİNDE KULLANILAN REPLASMAN SIVILARI 15
2.8.1.Albumin 16
2.8.2.Taze donmuş plazma 16
2.8.3.Kriyopresipitat 17
2.9. PLAZMA DEĞİŞİM ENDİKASYONLARI 17
2.9.1. Hematolojik hastalıklarda terapötik aferez 19

2.9.2. Renal, romatizmal, otoimmün ve metabolik hastalıklar için terapötik aferez 21
2.9.2.1.Goodpasture hastalığı 21
2.9.2.2.Esansiyel mikst kriyoglobulinemi 22
2.9.2.3.Kresentik glomerülonefrit 22
2.9.2.4.Sistemik lupus eritematozus (SLE) 22
2.9.2.5.Hemolitik üremik sendrom (HÜS) 23
2.9.2.6.Plazmaferezin renal transplantta kullanımı 23
2.9.2.7.Ailesel hiperkolesterolemide terapötik aferez 24
2.9.3. Nörolojik hastalıklarda terapötik aferez 24
2.10. PLAZMAFEREZ KOMPLİKASYONLARI 24
2.10.1.Sitrata bağlı hipokalsemi (Sitrat Toksisitesi) 25
2.10.2.Koagulasyon bozuklukları 25
2.10.3.Hipotansiyon 26
2.10.4.Enfeksiyon 26
2.10.5.Replasman Sıvılarının İçeriğine Karşı Reaksiyonlar 26
3. HASTALAR ve YÖNTEM 27
3.1. ÇALIŞMA GRUBU 27
3.2. ÇALIŞMA PLANI VE VERİ TOPLAMA 27
3.3.PLAZMAFEREZ CİHAZI 28
3.4.İSTATİSTİK 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR 41
KAYNAKLAR 43
ONAY SAYFASI 53

KISALTMALAR

ALT : Alanin Aminotransferaz

ASFA : American Society for Apheresis

AST : Aspartat Aminotransferaz

BUN : Blood Urea Nitrogen

DFP : Double Filtrasyon Plazmaferez

EKF : Ekstrakorporeal Fotoferez

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

FSGS : Fokal Segmental Glomerüloskleroz

GBS : Guillain – Barre Sendromu

HCT : Hematokrit

HDL : High – Density Lipoprotein

HES : Hidroksiteil Starch

HGB : Hemoglobin

HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom

IgG : İmmünglobulin G

IVIg : İntravenöz İmmünglobulin

İA : İmmünoadsorbsiyon

İAP : İmmünoadsorbsiyon Plazmaferez

KKKA : Kırım Kongo Kanamalı Ateş

KLL : Kronik Lenfoid Lösemi

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MAHA : Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

MG : Myastenia Gravis

MS : Multipl Skleroz

PLT **:** Platelet

SLE **:** Sistemik Lupus Eritematozus

TDP **:** Taze Donmuş Plazma

TPD **:** Terapötik Plazma Değişimi

TKH **:** Total Kan Hacmi

TTP **:** Trombotik Tromositopenik Purpura

YBÜ **:** Yoğun Bakım Ünitesi

µL **:** Mikrolitre

µU **:** Mikroünite

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Aferezin Sınıflandırması 4
Tablo 2. Terapötik aferez ile plazmadan uzaklaştırılan patolojik maddeler..... 10
Tablo 3. Plazma değişimi işlemlerinde uygulama sıklığı, hedef ve süreler 11
Tablo 4. Toplam Kan Hacmi (TKH) hesabında Glicher'in 5'ler kuralı (ml/kg)..... 12
Tablo 5. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik 14
Tablo 6. Bir plazma değişim işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler 14
Tablo 7. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri 15
Tablo 8. Replasman sıvılarının karşılaştırılması 16
Tablo 9. Taze Donmuş Plazmanın Koagülasyon Parametreleri 17
Tablo 10. 2019 American Society for Apheresis(ASFA) endikasyonları 19
Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özellikleri..... 30
Tablo 12. TPD uygulama endikasyonları, hasta sayısı, ASFA kategorisi mortalite 32
Tablo 13. Hastaların yoğun bakım yatış ve takip laboratuvar değerleri..... 33
Tablo 14. Yaşayan ve ölen hastaların klinik sonuçları..... 34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Santrifüj yaparak hücre ayırma yöntemi.1 8
Şekil 2. Plazma filtreleriyle yapılan plazmaferez yöntemi. 9
Şekil 3. TPD endikasyonlarının dağılımı..... 31

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ YAPILAN HASTALARIN PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve amaç: Terapötik plazma değişimi (TPD), tedavi amacıyla hastanın plazmasının ayrılıp yerine başka sıvının verilmesidir. Son yıllarda kullanımı genişleyen terapötik plazma değişimi, kanı nonspesifik ekstrakorporeal olarak temizleyen bir tedavi yöntemi olup birçok immünolojik ve toksikolojik hastalıkta kullanılır. Bu çalışmanın amacı yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve terapötik plazma değişimi yapılan kritik hastaların prospektif olarak incelenmesidir.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan, yaşı 18'den büyük olan ve terapötik plazma değişim (TPD) endikasyonu konulmuş hastalar alındı. İşlem öncesi hastaların demografik bilgileri, yoğun bakıma yatış endikasyonu, TPD endikasyonu kayıt edildi. Plazmaferez endikasyonu konulmuş hastalar işlem sırasında yan etki açısından gözlemlendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 31 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 46±18 yıl idi. Hastaların %52' si kadın %48' i erkek idi. Hastaların yatış medyan APACHE II skoru 20(min-max:5-40)'idi. Hastalar yoğun bakımdaki TPD endikasyonları açısından değerlendirildiğinde, en sık nedenler %56 mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), %13'ü Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) ve %10 Guillain-Barre Sendromu olarak bulundu.

Hastalar yaşayan ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrıldı**.** Bu iki grup APACHE II Skoru açısından incelendiğinde yaşayan hastaların ortalama APACHE II skoru 17±7, ölen hastaların ortalama APACHE II skoru 25±9 olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02). Hastaların yoğun bakımda kaldığı medyan gün 12 (min-max:1-86), yoğun bakım mortalitesi %48 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmaya alınan hastaların TPD endikasyonlarının sıklığı literatür ile uyumlu olup en sık MAHA nedeniyle TPD uygulandı. Normal yoğun bakım popülasyonuna göre hastalar daha genç yaşta idi. Bu çalışma, hastaların TPD uygulanmadan önce

yoğun bakım klinik seyirleri hakkında klinisyenlere bazı yardımcı bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazma değişimi, yoğun bakım ünitesi, kritik hastalık, mortalite

PROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WHO HAVE THERAPEUTIC PLASMA CHANGE IN MEDICAL INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT

Aim: Therapeutic plasma exchange (TPD) is the separation of the patient's plasma for treatment purposes and the replacement of another fluid. Therapeutic plasma exchange, the use of which has expanded in recent years, is a treatment method that cleans the blood extra-corporeally and is used in many immunological and toxicological diseases. The aim of this study is to prospectively examine critical patients who are followed up in the intensive care unit and undergo therapeutic plasma exchange.

Patients and methods: Patients who were hospitalized in the Intensive Care Unit of Erciyes University, Faculty of Medicine, older than 18, and whose therapeutic plasma exchange (TPD) indication were included in the study. Demographic information of the patients, indication for admission to intensive care unit, and TPD indication were recorded before the procedure. Patients who were indicated for plasmapheresis were observed for side effects during the procedure.

Results: A total of 31 patients were included in the study. The mean age of the patients was 46 ± 18 years. 52% of the patients were female and 48% were male. The hospitalization medyan APACHE II score (min-max: 5-40) of the patients was 20. When the patients were evaluated in terms of TPD indications in intensive care, the most common causes were 56% microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), 13% Crimean Congo Hemorrhagic Fever (KKKA) and 10% Guillen Barre Syndrome.

The patients were divided into two groups: living and dying. When these two groups were analyzed in terms of APACHE II Score, the mean APACHE II score of living patients was 17±7, and the mean APACHE II score of the patients who died was 25 ± 9. This difference was statistically significant (p = 0.02). The median day of the patients staying in intensive care unit was 12 (min-max: 1-86), and intensive care mortality was 48%.

Conclusion: The frequency of TPD indications of patients included in the study is compatible with the literature, and TPD was applied most frequently because of

MAHA. The patients were younger than the normal intensive care population. This study provides clinicians with some helpful information about the intensive care clinical course before patients undergo TPD.

Key words: Therapeutic plasma exchange, intensive care unit, critical disease, mortality

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Terapötik Plazma Değişimi (TPD) patolojik maddeleri içeren kan bileşenlerinin vücuttan uzaklaştırılması ve geri kalan bileşenlerin (eritrosit, lökosit, trombosit gibi) replasman sıvısıyla birlikte tekrar hastaya geri verilmesidir. TPD' de kan ekstrakorporeal bir teknik ile plazmadan ayrılır, plazmada bulunan yüksek molekül ağırlıklı maddeler uzaklaştırılır ve yerine hastaya replasman sıvısı olarak %5 albümin, taze donmuş plazma (TDP) veya kolloidal solüsyonlar verilir.

TPD işlemindeki amaç ise çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılmasıdır. Eksikliklerinde çeşitli patolojik durumlara neden olan plazma faktörlerinin yerine konulmasıdır. Plazmada bulunup, hastalık patogenezini oluşturan maddelere immün kompleksler, toksinler, oto-allo antikorlar, lipoproteinler, monoklonal proteinler ve kriyoglobulinler örnek verilebilir.

TPD'nin kullanıldığı hastalıkların başında hematolojik hastalıklar gelmektedir. Bu hastalıkların içinde Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) önemli bir yer tutmaktadır. TTP: Ateş, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve nörolojik bulguların görüldüğü bir hastalıktır. Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) ile Multiple Myelom ve Waldenström makroglobulinemisi (WM) nin neden olduğu Hiperviskozite sendromu gibi hematolojik hastalıklarda kullanılır. Good Pasture hastalığında temel tedavi TPD ile birlikte verilen immünsüpresif tedavidir. Amerikan Aferez Derneği (American Society for Apheresis) bu hastalıkta

plazmaferezi kategori-I olarak önermektedir. TPD dolaşımdaki kompleman ve antikorları gibi inflamasyon mediatörlerini uzaklaştırırken, immünsüpresif tedavi yeni antikor oluşumunu baskılar. İdiopatik mikst kriyoglobulinemi, Pauci-immün kresentik glomerülonefrit, sistemik lupus eritematozuz ve renal transpalantasyon hastalıkları gibi renal ve romatizmal hastalıkların yanı sıra Guillain-Barre Sendromu, Myasthenia Gravis gibi nörolojik hastalıklarda da TPD kullanılır.

Yoğun Bakım hastalarında immün aktive durumlar, sepsis, makrofaj aktivasyon sendromu, trombotik mikroanjiopati ve dissemine intravasküler koagulopati gibi ölümcül seyredebilen patolojilerde plazma değişimi hayat kurtarıcı tedavi seçeneğidir.

Bu hastalarda klinik belirti ve laboratuvar bulgularının ayırıcı olmaması nedeniyle birçok hastada geç tanı konulmasına ve hastanın kaybedilmesine neden olmaktadır. İmmün aktivasyon durumlarında TPD hem aktif inflamasyonu azaltan, hem de tanıya gidişi kolaylaştıran ve spesifik tedavi için zaman kazandıran önemli bir tedavi yöntemidir.

Bu çalışmada, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Temmuz 2018-Temmuz 2019 tarihleri arasında, immün aktivasyon durumları nedeniyle yatırılarak, TPD uygulanan hastalar prospektif olarak incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AFEREZİN TANIMI

Aferez, zorla uzaklaştırmak, ayırmak anlamlarında kullanılan Yunanca kökenli bir kelimedir. Tıp terimi olarak ise patolojik maddeleri içeren kan bileşenlerinin vücuttan uzaklaştırılması ve geri kalan bileşenlerin (eritrosit, lökosit, trombosit gibi) replasman sıvısıyla birlikte tekrar hastaya veya donöre geri verilmesidir. Başka bir ifade ile tıbbi bir cihazdan geçirilen kandan belirli bileşenler uzaklaştırıldıktan sonra geri kalan kısmın hastaya geri verilmesi işlemini tanımlar (1,2). Hemaferez ise aferez ile aynı anlamda kullanılır ve yine kanı bileşenlerine ayırarak sağlıklı donör ya da hasta kanından istenilen bileşen uzaklaştırıldıktan sonra kanın geri kalanının kişiye tekrar verilmesidir. Sağlıklı donöre yapılan aferezin amacı gerekli olan kan bileşenlerini temin etmek, hastaya yapılan aferezin amacı ise kişi için patolojik bir durum oluşturan kan bileşenlerini ya da kandaki patolojik maddeleri azaltarak tedavi etmektir (3,4).

2.2.AFEREZİN TARİHÇESİ

Aferez uygulaması ilk kez 1666 yılında köpeklere Richard Lower tarafından yapılmıştır. Sonrasında ilk kez 1902'de Fransa'da ve 1914'te Rusya'da tam kandan plazmanın ayrıştırılması işlemi olan plazmaferez uygulanmıştır. 1972'de interminant akım ve devamlı akım aferez cihazları bulunmuştur.

Daha gelişmiş modelleri olan ve bilgisayar programları aracılığıyla çalışan aferez

cihazları 1979'da bulunmuştur (Fenwall CS3000, COBESPECTRA, HaemoneticsV50). 1980'lerde ise teknolojinin biraz daha ilerlemesiyle pozitif seleksiyon cihazları kullanıma girmiştir(Clinimacs, İsolex, Cellpro) (5).

2.3. AFEREZİN SINIFLANDIRMASI

Tablo 1. Aferezin Sınıflandırması

Donör Aferezi	**Terapötik Aferez**	**Periferik Kök Hücre Aferezi**
1. Plazmaferez	**1.Sitaferez**	**1. Otolog**
2. Sitaferez	• Lökoferez • Eritrosit değişimi • Trombositaferez	**2. Allojenik**
• Trombositaferez • Eritrositaferez • Granülositaferez		
	2.Terapötik Plazmaferez	
	• Terapötik plazma değişimi(TPD) • Selektif plazma değişimi (SPD) • Kaskad filtrasyon • Double filtrasyon plazmaferez(DFP) • Lipid aferezi • Adsorbsiyon • Viral eradikasyon • Reoferez • İmmünoadsorbsiyon(İA)	
	3-Ekstrakorporeal Fotoferez	
	4-Adsorbtifsitaferez	

- -

2.3.1. Terapötik aferez

2.3.1.1.Terapötik sitaferez

Hiperlökositozlu akut ve kronik lösemiler, trombositemi, polistemi gibi hematolojik hastalıkların tedavisinde artan hücre sayısını azaltmak amacı ile lökoferez, trombositaferez ve eritrositaferez şeklinde uygulanan sitaferez işlemi kullanılır (6).

a.Terapötik lökoferez

Hiperlökositozlu lösemilerde, lökostaz varlığında hastalığa neden olan lösemi hücrelerini hızlı bir şekilde azaltmak için acil lökoferez işlemi uygulanır (7).

b.Terapötik trombositaferez

Akut trombotik veya hemorajik bozukluğu olan hastalarda trombosit sayısının normale indirilmesi için yapılan işlemdir. Trombositaferez yöntemiyle trombosit sayısı yaklaşık %30-%60 azaltılır (8). Azalma hızlı bir şekilde olmasına rağmen işlem sonrasında birkaç gün içinde trombosit sayısı işlem öncesi duruma döner. Bundan dolayı trombositaferez, kronik trombositozu olan hastalarda uygun bir yöntem değildir.

c.Eritrositaferez

Eritrositaferez, tam kandan eritrositlerin uzaklaştırılması, plazma proteinleri, lökosit, pıhtılaşma faktörleri gibi bileşenlerin hastaya geri verilmesi işlemidir. Eritrositaferez işlemi ile polisitemi ve hemakromatosis gibi hastalıklarda, eritrosit miktarının ve vücuttaki demir birikiminin azaltılması sağlanır. Orak hücreli anemi gibi hastalıklarda dolaşımda bulunan anormal eritrositlerin yerine normal eritrositlerin dolaşıma kazandırılması sağlanır (9,10).

2.3.2.Terapötik plazmaferez

Plazmaferez belli bir plazma hacminin ve hücresel kan bileşenlerinin birbirinden ayrılmasıdır (11). Terapötik aferez denilince sıklıkla akla gelen yöntem TP işlemidir (12). Standart ve geleneksel tedaviye cevap vermeyen birçok hastalıkta TP tedavisiyle olumlu sonuçlar alınmaktadır (13). Son yıllarda kullanımı genişleyen TP işlemi kanı nonspesifik ekstrakorporeal olarak temizleyen bir tedavi yöntemi olup birçok immünolojik ve toksikolojik hastalıkta kullanılır (14). Bu işlemle başta antikorlar olmak üzere plazmada bulunan zararlı maddelerin uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca hepatit-C gibi durumlarda vaskülite sebep olan antikor-antijen komplekslerinin, transfüzyon ve organ nakillerinde alloantikorların, hiperviskozite ya da beyin ve böbrek zararına sebep olan paraproteinlerin, yüksek kolesterole ve damar tıkanıklığına sebep olan LDL'nin uzaklaştırılması örnek verilebilir (15).

a.Terapötik plazma değişimi

Terapötik plazma değişiminde (TPD), kan ekstrakorporeal bir teknik ile plazmadan ayrılır, plazmada bulunan yüksek molekül ağırlıklı maddeler uzaklaştırılır ve yerine

hastaya replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma (TDP), %5 albümin veya koloidal solüsyonlar verilir (15).

b.Selektif plazma değişimi

Selektif plazma değişimi (SPD), hastanın kanından belirli bir moleküler ağırlık aralığındaki maddeleri içeren bir plazma fraksiyonunun uygun bir filtre yardımıyla kandan ayrılması ve yerine replasman sıvılarının verilmesidir (16).

c.Kaskad filtrasyon plazmaferez

Kaskad plazmaferezde hasta plazması, santrifugal bir yöntem ile ayrıldıktan sonra, patojenik maddeler molekül ağırlıklarına göre membran tip plazma komponent seperatöründe bileşenlerine ayrılır. Yüksek molekül ağırlıklı patojenik maddeler uzaklaştırılır, sonra ise geri kalan kısım tekrar hastaya verilir (17).

d.Double filtrasyon plazmaferez

Double filtrasyon plazmaferez (DFP), birinci filtre ile hastanın kanından plazmanın ayrılması ve ayrılmış olan plazmanın ikinci filtreden geçirilerek yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin uzaklaştırılması, geri kalan kısmın replasman sıvısı ile hastaya geri verilmesi işlemidir (18).

e.Lipid aferezi

Aort ve koroner kalp hastalıklarına sebep olan düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) kandan uzaklaştırılması (19) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), albumin, immünglobulinler gibi yararlı proteinleri içeren geri kalan kısmın tekrar hastaya verilmesi işlemidir (17).

f.Adsorbsiyon

Adsorbsiyon, otoantikorlar, immün kompleksler, LDL ve bilirubin gibi patojenik maddelerin, her madde için seçici bir adsorbsiyon kolonu kullanılarak plazmadan uzaklaştırılması işlemidir. Adsorbsiyon temel plazma proteinlerinde çok az bir kayba neden olur. Bundan dolayı albumin ya da TDP gibi replasman sıvısına ihtiyaç duyulmaz (20).

g.Viral eradikasyon

Hasta kanından plazması ayrılır. Plazmanın, virüse özgü bir filtreden, geçirilmesiyle dolaşımdaki virüs yükünün azaltılması sağlanır (21).

h.Reoferez

Dolaşımdaki bozulmayı tedavi eden, double filtrasyon plazmaferez yöntemine dayanan bir Terapötik Aferez işlemidir. Hasta kanının plazması seperatör ile ayrıldıktan sonra LDL, fibrinojen, alfa-2-makroglobulin gibi yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin ikinci bir filtre yardımıyla uzaklaştırılması ve geri kalan kısmın hastaya verilmesi işlemidir (22).

ı.İmmunoadsorbsiyon

Hastanın plazmasındaki immünglobulinlerin (IgG) bir cihazdan geçirerek aktif bileşenine (poliklonal antikorlar, stafilokok protein A gibi) spesifik olarak bağlayıp uzaklaştırılması işlemidir (23).

2.3.3.Ekstrakorporealfotoferez

Fotoferez, ekstra korporeal fotokemoterapi, ekstrakorporeal fotoimmunoterapi olarakta adlandırılır. Periferik kandan mononükleer hücrelerinin toplanıp, ışıkla aktive edilen bir molekül aracılığıyla (psöralen) bu hücrelere ultraviyole-A (UV-A) ışığının uygulanması ve tekrar kanın hastaya geri verilmesidir (24,25).

2.3.4.Adsorbtif sitaferez

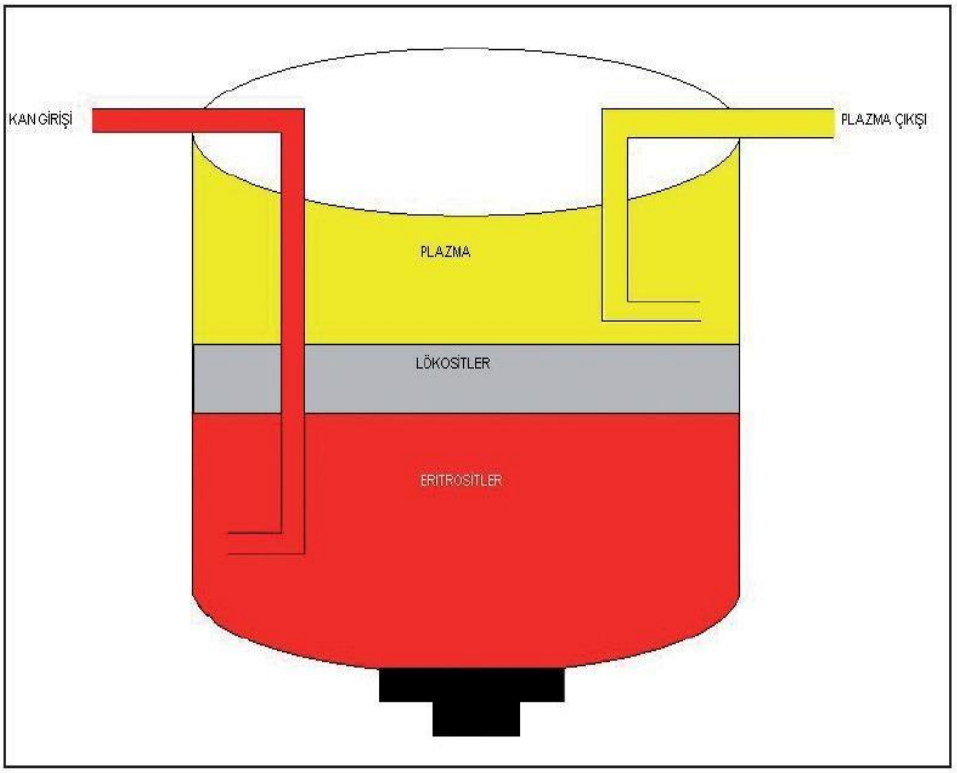
Hastada patolojik bir durum yarattığı düşünülen lökositlerin ya da trombositlerin diğer kan bileşenlerinden filtrasyon ya da adezyon yöntemiyle uzaklaştırılması işlemidir (12,26).

2.4.AFEREZ CİHAZLARI ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

2.4.1.Santrifüj tekniği

Bu yöntemde kanın bileşenlerine ayrılması, santrifüjle oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile yoğunlukları birbirinden farklı olan plazma ve kan hücrelerinin ayrılması

ilkesine dayanır. Bir tüp içindeki kan santrifüj edilecek olursa en alttan üste doğru eritrosit, granülosit, mononükleer hücre, trombosit ve plazma olarak sıralanır (Şekil 1).

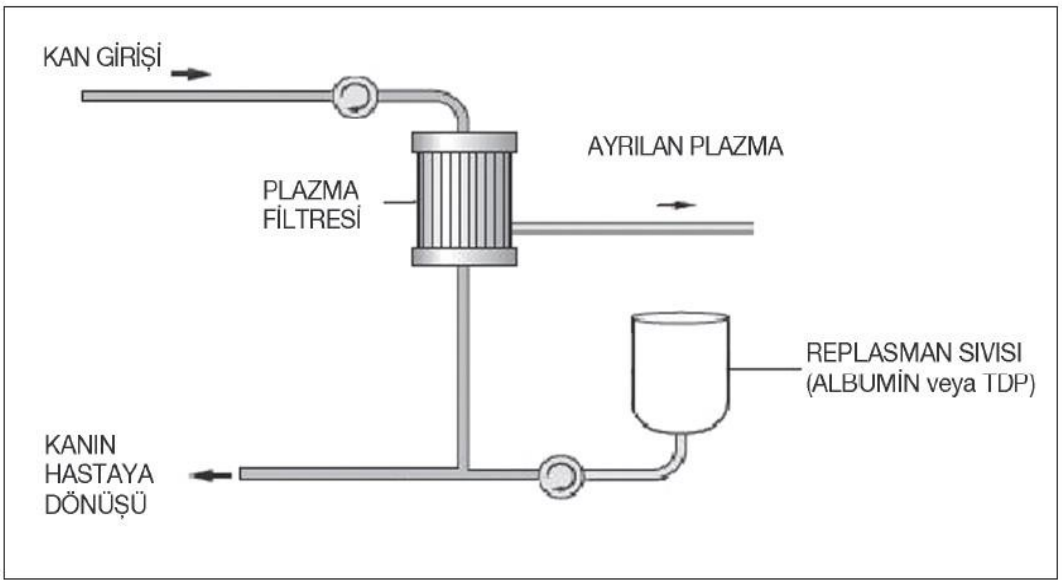


Şekil 1. Santrifüj yaparak hücre ayırma yöntemi.1

Alınan kan, bileşenlerinin ayrılacağı santrifüj bölgesine iletilir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri farklı şekillerde tasarlanmış santrifüj bölümleri bulunmaktadır. Cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (seperation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile adlandırılmıştır. Santrifüj yönteminde iki farklı teknik vardır; aralıklı akım tekniği (intermittan akım) ve sürekli akım tekniği. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan kan alma-verme işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve aralıklarla alınan kan santrifüj edilerek bileşenlerine ayrılmaktadır. Bu teknikte ayrılan proteinlerin özgül ağırlıklarının üst sınırı yoktur. Fakat plazmaferez sonrasında trombosit sayısı yarı yarıya düşebilir (27-30).

2.4.2.Filtrasyon tekniği

Filtrasyon tekniğinde plazma membrandan geçerken hücreler aynı zamanda hastaya verilir (Şekil 2). Bu yöntemde immünglobulinlerin hepsi membranı geçer fakat kriyoglobülinler ve bazı büyük immün kompleksler istenen düzeyde temizlenmez (31). Filtrasyon tekniğinde trombosit sayısında azalma olmaz (32).



Şekil 2. Plazma filtreleriyle yapılan plazmaferez yöntemi.

2.4.3.Adsorbsiyon ile ayırma

Tam kan veya plazmada hastalığa yol açan patolojik yapıların uzaklaştırılmasıdır. Santrifüj ve filtrasyon yöntemlerine afinite kromotografi prensibi eklenerek spesifik zararlı yapılar vücut dışına alınır. Bu sistemde bir matriks içinde bulunan antijen, antikor, dekstran sülfat ya da heparin gibi maddeler kandaki spesifik yapıları bağlayarak uzaklaştırır (32).

2.5. TERAPÖTİK AFEREZİN AMAÇLARI VE ETKİ MEKANİZMALARI

Terapötik aferez ile plazmada bulunan ve kişiye zarar veren immün kompleksler, otoantikorlar, monoklonal immünglobülinler, inflamasyon mediatörleri ve sayıca artan kan şekilli elemanları azaltılır. TTP'de volüm yükünü artırmadan büyük miktarda plazma replasmanı yapılır (33). Sitotoksik ya da immünsüpresif tedavinin hızla etkili

olamadığı bazı hastalıkların ölümcül olabileceği durumlarda; Lökoferez, trombositaferez, plazma değişimi bu acil durumlarda etkin ve dolayısıyla da vakit kazandırıcı tedavi yöntemleridir (33).

TPD işlemindeki amaç ise farklı hastalıkların oluşmasında etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması ve eksikliklerinde çeşitli patolojik durumlara neden olan plazma faktörlerinin yerine konulmasıdır. Plazmada bulunup, hastalık patogenezini oluşturan maddelere immün kompleksler, toksinler, oto-allo antikorlar, lipoproteinler, monoklonal proteinler ve kriyoglobulinler örnek verilebilir (Tablo2) (28,33).

Tablo 2. Terapötik aferez ile plazmadan uzaklaştırılan patolojik maddeler (20)

PATOLOJİK MADDELER	**HASTALIKLAR**
İmmünglobulinler	Hiperviskozite Sendromu
	Waldenström Makroglobulinemisi
Otoantikorlar	Myasthenia Gravis
	Anti-GBM Hastalığı
	Sistemik Lupus Eritematozus
	Sistemik Vaskülitler
	Faktör VIII inhibitörleri
Lipoproteinler	Hiperkolesterolemi
Lökositler	Trombotik Trombositik Purpura
	Hiperlökositozlu Lökostaz
Trombositler	Ciddi trombositoz
Dolaşan İmmünkompleksler	İmmün kompleks Glomerülonefritleri
	Sistemik Lupus Eritematozus
Anormal kırmızı hücreler	Orak hücreli anemi
Proteine bağlı madde ve toksinler	Tiroid fırtınası
	Amanita phalloides toksinler
Hiperparazitemi	Sıtma, Babesiozis

Terapötik aferezin etki mekanizması bazı hastalıklar için bilinirken, bazı hastalıklarda henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Otoimmün anemi, Goodpasture sendromu, Guillian-Barre Sendromu (GBS) gibi hastalıklarda otoantikorların uzaklaştırılması yoluyla etki gösterir. Sepsis (inflamatuar mediatörlerin ortamdan uzaklaştırılması) ve dissemine intravasküler koagülasyonda (eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması) büyük miktarda plazma replasmanı yoluyla etki gösterirken, parakuat

zehirlenmesi, Reye sendromu gibi bazı hastalıklarda etki mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır (33). TPD'nin, retiküloendotelyal sistem aktivasyonu ile plazmadan immün komplekslerin hızlı şekilde temizlenmesini sağladığı, sitokinleri de plazmadan uzaklaştırarak immün regülasyonu değiştirdiği ve bu şekilde farklı hastalıklar üzerinde tedavi edici etki gösterdiği düşünülmektedir (34,35). Bir diğer etki mekanizmasıda steroid bağlayıcı proteinleri azaltarak steroidlerin etkinliğini artırır (36). Terapötik aferezin hem LDL'yi plazmadan uzaklaştırdığı hem de LDL oksidasyonunu da azalttığı gösterilmiştir (37).

2.6. PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMLERİNDE HEDEF VE SÜRELER

Çeşitli klinik durumlardaki hastaların, plazma değişiminin sayısı ve sıklığından ne kadar yarar göreceği açık olarak hesaplanmamıştır. Her hasta için bu karar, hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verilerine göre verilir. Genel olarak, myelom proteinleri, dolaşan immün kompleksler, IgG G ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi gerekebilir. Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, basamak basamak azaltılarak kesilir. Trombotik trombositopenik purpura ve Guillain Barre Sendromu gibi akut durumlarda günlük plazma değişimi, hastanın kliniği düzelene kadar ve hastalığın akut safhası geçene kadar yapılmalıdır (Tablo 3). Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma volümü, doktorun vereceği karara bağlıdır ve hastadan hastaya değişebilir (38,39).

Tablo 3. Plazma değişimi işlemlerinde uygulama sıklığı, hedef ve süreler

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

Bazı hesaplamaların yapılması aferez işlemi öncesi gereklidir. Bu hesaplamaların çoğunu aferez cihazı otomatik olarak yapmakla birlikte teorik olarak bilinmesinde de fayda vardır.

Değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada, toplam plazma hacmi kullanılır. Plazma volümü aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanabilir (40).

Plazma volümü (mL) = 70 x VA (kg) x (1 - hematokrit)

Örnek verecek olursak, Htc:%40, VA 82 kg olan bir kişi için plazma volümü=70x82x(1- 0,40)=3444 mililitredir. Albümin düzeyini 3,5 gr/dL yapmayı planlarsak 33,44(dL)x3,5=120,54 gr albümin gereklidir. Yani %20 lik 100cc human albümin flakondan 6 adet bir plazma değişimi için ihtiyacımız olan albümin miktarıdır. TDP kullanılacaksa 1 ünite TDP 250 cc olduğundan 3344/250=13,37 yani 13-14 ünite TDP gereklidir. 70 sabit rakamı yerine Toplam Kan Hacmi (TKH) hesabında Glicher'in 5'ler kuralı (ml/kg) da kullanılır (Tablo 4).

Tablo 4. Toplam Kan Hacmi (TKH) hesabında Glicher'in 5'ler kuralı (ml/kg)

	Erkek (mL/kg)	Kadın (mL/kg)
Şişman	60	55
Zayıf	65	60
Normal	70	65
Kaslı	75	70

Standart protokollerde hesaplanan plazma hacminin genellikle 1,0-1,5 katı kullanılır. Bu yöntem ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin %60 (50- 80)'ı uzaklaştırılmış olur. Farklı hastalıklarda, hesaplanan volümün 2-3 katına çıkılır. İşlem sırasındaki hematokrit en az %25 olmalıdır (41).

Aferez işlemleri, kullanılacak olan cihazlara göre üretilmiş, tek kullanımlık, tamamı steril setler ile yapılmaktadır. Başarılı bir TP işlemi öncelikle uygun bir damar yolu gerektirir. Bu nedenle TP uygulanacak olan hastanın yeterince büyük periferik venlere sahip olması yoksa hastaya çift lümenli bir santral venöz katater yerleştirilmesi gerekir. Bu işlem yapılırken hasta veya donörün geniş çaplı bir toplardamarına girilerek kan, hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığı ile alınmakta ve bu sırada

antikoagulan bir solüsyon (genellikle; asit-sitrat-dekstroz: ACD-A) ile sabit bir oranda karıştırılarak sistemde kanın pıhtılaşması önlenmektedir. TP işleminde kanın pıhtılaşmaması için sitrat kullanıldığında, direkt infüzyonu sinoatrial noda yapılırsa kardiyak aritmilere yol açabilir. Bunun için kateter yerleşimini radyografik olarak teyit etmek çok önemlidir (42).

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartımanda yapılır ve tedavinin etkinliği sıralanan parametrelere bağlıdır:

1. İşlenen kan hacmine,

2.Her işlemde yerine konan plazmanın hacmine,

3. Hücreler veya plazma bileşenlerinin tekrar sentezlenme, mobilize olabilme ve dengelenme hızlarına,

4. Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına (43).

Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapötik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayım, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği değerlendirilebilir (43).

2.7. PLAZMA DEĞİŞİM İŞLEMİ SONRASI KAN BİLEŞENLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Bir maddenin intravasküler kısımdaki miktarı; o maddenin plazma yoğunluğu ve plazma volümü yardımı ile bulunabilir. Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler biliniyorsa: Plazma değişim miktarı: plazma volümü x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir (28,38,44).

Tablo 5. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik (4);

Değiştirilen plazma hacmi (lt)	Uzaklaştırılan plazma yüzdesi
0,5	%39
1,0	%63
1,5	%78
2,0	%86
2,5	%92
3,0	%95

Eğer söz konusu olan madde çoğunlukla intravasküler bölümde bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır. Plazma değişimi işlem öncesi ve sonrası alınan kan örnekleri plazma faktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (Tablo 6).

Tablo 6. Bir plazma değişim işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler (43)

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

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin ekstravasküler (örn. albumin ve IgG G) veya intravasküler (örn. IgM M, Fibrinojen, α- 2- makroglobulin) kısımda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler alana yapım hızında girerken, aynı madde

intravasküler alandan yıkım hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler alandan ekstravasküler alana doğru olan hareket esas olarak difüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilen maddeler ekstravasküler alandan intravasküler alana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler (44,45). Plazma değişimi, çözünebilen maddeleri direkt olarak intravasküler alandan uzaklaştırır. Yapım ve yıkım hızı belirli bir denge halindedir ve kompartımanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri Tablo 7'de sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler alanda yer alan IgM, α–2 makroglobulin ve fibrinojenin, ağırlıklı olarak ekstravasküler bölümde yer alan albumin ve IgG 'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır (44,46).

Tablo 7. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri (46)

Protein	mg/mL	M (kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12,1	150	45	6,7
IgA	2,6	160	42	25
IgM	0,9	950	76	18
IgD	0,02	175	75	37
IgE	0,0001	190	41	94
Albumin	42±3.5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1,5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2,6	820	100	8,2

2.8. PLAZMA DEĞİŞİMİNDE KULLANILAN REPLASMAN SIVILARI

Plazma değişimi işlemi ile vücuttan ayrılan sıvının, volüm eksikliğini önlemek için yerine konulması gereklidir. Replasman amacıyla kullanılan sıvıların her birinin avantajları ve dezavantajları vardır (Tablo 8) (39,44). Başlıca üç çeşit replasman sıvısı kullanılmaktadır: Albumin (%5 albumin ve %0.9 serum fizyolojik karışımı), taze donmuş plazma, hidroksietilstarch (HES). Plazma değişimi işlemlerinde kullanılan replasman sıvılarının avantaj ve dezavantajları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Replasman sıvılarının karşılaştırılması

Replasman Solüsyonu	Avantajı	Dezavantajı
Albumin	İzo-onkotik İnflamatuvar mediatörlerle kontamine olmaz Hepatit riski yok	Pahalı Koagulasyon faktörleri içermez İmmünglobülinleri içermez
Plazma protein fraksiyonu	Albuminden daha ucuz	Hipotansif reaksiyonları uyarabilir
Kristalloidler	Düşük maliyet Hipoallerjenik Hepatit riski yok	2-3 volum gerektirir Hipo-onkotik Koagulasyon faktör içermez İmmunglobülinleri içermez
Taze donmuş plazma	İmmünglobülinler, kompleman, antitrombin ve öteki proteinler normal seviyelerini korurlar	Hepatit – HIV riski, sitrat yükü, ABO uygunsuzluk riski, alerjik reaksiyonlar, sensitizasyon

2.8.1.Albumin

Çoğu merkezde kullanılan standart replasman sıvısıdır. Viral bulaş riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin düşük olması en önemli avantajlarıdır.

Dezavantajları: Hiperonkotik olması nedeniyle rölatif dilüsyonel bir anemiye neden olabilir, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturabilir, koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati oluşturabilir, nadiren pirojenik reaksiyonlar meydana gelebilir. Pahalı bir üründür (Tablo 8).

2.8.2.Taze donmuş plazma

Trombosit agregasyonunu inhibe eden bir protein sağladığı için özellikle TTP ve HÜS'de tercih edilir. Maliyeti düşük ve idamesinin kolay olması ise en önemli tercih nedenidir. Ancak yan etki sıklığı albuminden daha fazladır. Örnek vermek gerekirse: göreceli olarak yüksek enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı uyuşma, karıncalanma olması (sitratın serbest kalsiyumu bağlaması nedeniyle), ürtiker, kas krampları nadir olarak anafilaksi riski sayılabilir (Tablo 8). Ayrıca plazma bileşenlerine karşı bazı hastalarda antikor geliştiği için uzun süreli kullanımı sakıncalıdır. Taze donmuş plazma: Protein C, Protein S, Fibrinojen, Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII gibi bazı koagülasyon maddelerini içerir (Tablo 9).

Tablo 9. Taze Donmuş Plazmanın Koagülasyon Parametreleri

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

2.8.3.Kriyopresipitat

TDP'nin +4ºC'de eritilerek süpernatanın ayrılması ile elde edilir.

–20ºC'de 1 yıl saklanabilir. FVIII, FXIII, fibrinojen ve fibronektin içerir. Hipofibrinojenemi, FVIII eksikliği, Von Willebrand hastalığı tedavisinde kullanılır. Bir ünite kriyopresipitat en az 80 Ü FVIII, 150 mg fibrinojen ve yaklaşık 15 mL plazma içermelidir. Kriyosüpernatan plazma ise TDP'nin +4ºC'de eritilerek kriyopresipitattan ayrılması ile elde edilir. Özellikle refrakter TTP vakalarında oldukça faydalıdır.

2.9. PLAZMA DEĞİŞİM ENDİKASYONLARI

Plazma değişimi işlemi birçok hematolojik, nörolojik, böbrek hastalıklarında, immünolojik hastalıklarda, hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları gibi durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. American Society for Apheresis (ASFA) derneğine göre, terapötik aferezin endike olduğu hastalıklar 4 kategori altında toplanmıştır (47).

Kategori I: Terapötik aferezin tek başına veya başka tedavilerle birlikte ilk sıra tedavi olarak kabul edildiği hastalıklardır.

Kategori II: Terapötik aferezin tek başına veya başka tedavilerle birlikte ikinci sıra tedavi olarak kabul edildiği hastalıklardır.

Kategori III: Terapötik aferezin, optimum rolünün belirlenemediği hastalıklardır. Bu kategorideki uygulamalar vakaya göre uygulanmalıdır.

Kategori IV: Yayımlanmış kanıtlara göre aferezin etkisinin gösterilmediği veya zararlı olduğunun gösterildiği hastalıkları kapsar. Bu durumda işlemler sadece onaylı araştırma protokolleri altında yapılmalıdır.

Kanıt

Kanıt derecesi 1: Güçlü öneri.

Kanıt derecesi 2: Zayıf öneri

Kanıt kalitesi A: Yüksek kaliteli kanıt.

Kanıt kalitesi B: Orta kalite kanıt.

Kanıt kalitesi C: Düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt (47).

Tablo 10. 2019 American Society for Apheresis(ASFA) endikasyonları (47).

Endikasyon	Modaliteler	Kategori	Kanıt
Renal, Romatizmal hastalıklarda TA			
ANCA ilişkili RPGN			
• Diyaliz bağımlı	TPD	I	1A
• Diyaliz bağımsız	TPD	III	2C
• Diffüz alveolar hemoraji	TPD	I	1C
Anti-GBM Hastalığı			
• Diyaliz bağımlı ve diffüz alveolar hemoraji yok	TPD	III	2B
• Diyaliz bağımsız	TPD	I	1B
• Diffüz alveolar hemoraji	TPD	I	1C
Sistemik lupus eritematozus			
• Nefrit	TPD	IV	1B
• Şiddetli (örneğin: serebrit, diffüz alveolar hemoraji)	TPD	II	2C
Henoch-Schönlein purpurası: Kresentik veya şiddetli ekstrarenal hastalık	TPD	III	2C
Kriyoglubolinemi şiddetli/semptomatik	TPD İA	II II	2A 2B
Vaskülitler			
• Behçet hastalığı	Adsorbsiyon granülositaferez TPD	II III	1C 2C
• Eozinofilik granülomatoz polianjitis (EGPA)	TPD	III	1B
• Hepatit B virüsü ile ilişkili poliarteritis nodoza (HBV-PAN)	TPD	II	2C
• İdyopatik poliarteritis nodoza (PAN)	TPD	IV	1B
IgA nefropatisi			
• Kronik progresif	TPD	III	2C
• Kresentik	TPD	III	2B
Fokal segmental glomeruloskleroz			
• Transplant böbrekte rekürrens	TPD	I	1B
• Nativ böbrekte steroid dirençli	LDL aferezi	III	2C
Nefrojenik sistemik fibrozis	TPD EKF	III III	2C 2C

2.9.1. Hematolojik hastalıklarda terapötik aferez

Terapötik aferez tekniklerinin kullanıldığı hastalıkların başında hematolojik hastalıklar gelmektedir. Bu endikasyonların başında TTP gelmektedir. TTP: Ateş, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve nörolojik bulguların görüldüğü bir hastalıktır. Bu pentat tüm olguların ancak % 40'ında görülebilir. Olguların %80'i triat şeklinde ortaya çıkar.

ADAMTS13'teki moleküler defektler, ADAMTS13'ün antikor aracılı yetmezliği ve von Willebrand Faktör (vWF) multimerlerinin parçalanamaması bu hastalığın patofizyolojik temelini oluşturmaktadır. Bu işlemle zararlı olan büyük multimer ve inhibitörler ortadan kaldırılır, eksik olan bileşenler yerine konulmasıdır. Amerikan aferez derneği, TTP'de TPD'yi kategori I endikasyon olarak önermektedir (48). Plazma değişimi (plazma hacminin 1-1,5 katı) günlük 40 ml/kg olarak yapılır. Tedavide başarılı olunup olunmadığı, laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesinin düşmesi, trombosit sayısının yükselmesi ile nörolojik bulguların ve böbrek yetmezliğinin düzelmesi ile değerlendirilir. Tedaviye cevap alındıktan sonra nüksleri önlemek için, trombosit sayısının 150.000/ mm3 geçtikten sonra 2 gün daha işlem sürdürülür. Renal yetmezlikler, hematolojik ve nörolojik bozukluklara göre daha yavaş düzelmektedir.

Trombotik mikroanjiopati; Kemik iliği transplantasyonu, otoimmün hastalıklar, gebelik, siklosporin ve kinin gibi bazı ilaçların kullanımından oluşabilir. ASFA, Trombotik mikroanjiopatiyi esas olarak kategori III endikasyon olarak değerlendirmekte ve TPD önermektedir (48).

Multiple Myelom, plazma hücrelerinden köken alan klonal bir hastalıktır. Hastalarının %15-20'sinde Multiple Myelom akut renal yetmezlik yapabilir. Akut renal yetmezliğin en önemli nedeni hafif zincir immünglobulinlerin renal distal tübüllerde birikmesidir. Diğer nedenler ise amiloidoz, hiperkalsemi, yineleyen üriner enfeksiyonlar ve hiperürisemidir (48). ASFA, Multiple Myeloma bağlı gelişen cast nefropatisi tedavisinde TPD'yi kategori II endikasyon olarak önermektedir (47). Kemoterapi yeni zincir oluşumunu engellemişse genellikle 5-7 kez yapılan TPD yeterlidir (49).

Hiperviskozite sendromu, Waldenström makroglobulinemisi (WM) olan hastaların %50-70'inde ve MM'li hastaların %5'inde monoklonal immünglobulinlerin endoteli zedeleyerek, kapiller kan akımını bozması ile oluşan iskemi ve organ işlev bozukluğudur. IgM pentamer yapısında olduğu için WM'li hastalarda hiperviskozite sendromu daha sık gözlenir. Hiperviskozite sendromu klinik olarak baş ağrısı, işitme kaybı, baş dönmesi, görme kaybı, nistagmus, somnolans, nöbetler ve koma gibi nörolojik bulguları kapsar. ASFA, monoklonal gamopatiye bağlı hiperviskozite sendromu tedavisinde TPD'yi kategori I endikasyon olarak önermektedir. TPD

işleminde replasman sıvısı olarak albumin kullanılarak, plazma yoğunluğu azaltılıp hiperviskozite semptomlarında hızlı bir düzelme sağlanabilir (48). Stupor, koma gibi ağır nörolojik bulgusu olanlarda TPD ivedilikle yapılmalıdır (50). IgA veya IgG ilişkili sendromlarda bu Ig'ler ekstravasküler alanda da yer aldığından daha yüksek volümlü ve tekrarlayan TPD'ye ihtiyaç duyulabilir (51). TPD hastalığın progresyonunu etkilemez. Primer hastalığın tedavisi için gerekli adımlar (kemoterapi gibi) zamanında atılmalıdır (52).

2.9.2. Renal, romatizmal, otoimmün ve metabolik hastalıklar için terapötik aferez

2.9.2.1.Goodpasture hastalığı

Bu hastalıkta temel tedavi TPD ile birlikte verilen immünsüpresif tedavidir (53,54). ASFA bu hastalıkta plazmaferezi kategori-I olarak önermektedir (47). TPD ile kompleman ve otoantikor gibi inflamasyon mediatörleri uzaklaştırılırken, immünsüpresif tedavi ise yeni antikor oluşumunu baskılar.

Bir çalışmada, Goodpasture sendromlu 9 hastaya sadece immünsüpresif tedavi, 8 hastaya ise ile immünsüpresif tedavi ile birlikte TPD uygulanmıştır (55). Çalışmada TPD grubunda hem Glomerüler Bazal Membran antikor titreleri hem de serum kreatinini sadece immünsüpresif tedavi alan gruba göre daha hızlı gerilemiştir. Fakat başlangıçtaki renal biyopsideki kresent oranı ve bazal serum kreatinini düzeyi düşük olanlar tedavilerden daha etkin fayda görmüştür. Sonuçta; Böbrekte %30'dan daha düşük kresenti olanlar böbrekteki kresent oranı yüksek olanlara göre, böbrek fonksiyonlarını daha iyi korumuşlardır (55). Goodpasture Hastalığı tedavi edilmezse hızlı şekilde son dönem böbrek yetmezliği oluşur (56). Bu açıdan erken teşhis önemlidir. Çünkü başlangıçtaki bazal kreatinin değeri ve kresent oranı sonuçlarla korelasyon gösterir. Tedavinin başında hemodiyaliz ihtiyacı oluşmuşsa böbrek iyileşmesi %10'nun altındadır. Böbrek tutulumundan bağımsız olarak pulmoner hemoraji gelişen tüm hastalara TPD önerilmektedir (Tablo 10) (47).

2.9.2.2.Esansiyel mikst kriyoglobulinemi

İdiopatik mikst kriyoglobulinemide plazmaferez kategori I olarak önerilmektedir (Tablo 10) (47). Agresif tedavi öncelikle ampütasyon gerektiren distal nekroz, ilerleyici böbrek yetersizliği veya ağır nöropatisi olan hastalara saklanmalıdır (57). Kriyoglobulin düzeyi hastalığın şiddetini yansıtmaz. Dolayısı ile tedavi kararı hastanın klinik durumuyla değerlendirilmelidir (58). Yapılan bazı gözlemsel çalışmalar bu tedavilerin plazma kreatinin düzeyini hastaların %55-87'sinde azalttığını göstermiştir (59,60). Plazmaferezde bir plazma volümü değişimi yapılarak 2-3 hafta (haftada 3 gün) işlemin sürdürülmesi önerilmektedir (61). Çökmeyi önlemek için yerine koyma sıvısı olarak ısıtılmış %5 albumin kullanılır (62). İşlem sonrası kriyoglobulindeki düşme ile klinik aktivite korelasyon göstermez (57). İşlemin başarılı olması purpurik lezyonların gerilemesi ve plazma kreatinin düzeyinin bazale gerilemesi ile değerlendirilir (57). Ancak nöropatik belirtiler kısa dönem tedaviden fayda görmez (57).

2.9.2.3.Kresentik glomerülonefrit

Bu hastalığın Tip 1 (Glomerüler Bazal Membran Hastalığı), Tip 2 (immün kompleks RPGN'ler, esansiyel mikst kriyoglobülinemiyi, lupus nefriti, IgA nefropatisi, poststreptokoksik GN, içerir), Tip 3 (pauci-immun) ve Tip 4 (çift antikor pozitif) olmak üzere 4 tipi vardır (54). TPD, Pauci-immün RPGN'de kategori I olarak önerilmektedir (Tablo10) (47). Yerine koyma sıvısı olarak da albuminin kullanılması önerilir. Başlangıçta TPD genellikle 14-21 gün önerilmektedir. Klinik duruma göre tedavi devamına karar verilir. Pulmoner hemoraji gelişen hastalarda da TPD önerilir.

2.9.2.4.Sistemik lupus eritematozus (SLE)

TPD şiddetli (örneğin serebrit, diffüz alveolar hemoraji) SLE'de kategori-II olarak önerilmektedir (Tablo10). Bazı gözlemsel çalışmalarda faydası gösterilmiştir (63). Ancak TPD'nin lupus nefritinde immünsüpresif tedaviye ek katkı sağlamadığı randomize kontrollü çalışmalarda tespit edilmiştir (64,65). Bu randomize çalışmalarda kresentik lupus nefritli hastalar ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar dışlanmıştır. Sadece sitotoksik tedavi verilen ile sitotoksik tedaviyle beraber TPD yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda sitotoksik tedaviyle beraber TPD

yapılan hastalarda enfeksiyon ve ölüm gibi komplikasyonların daha fazla olduğu tespit edilmiştir (66). SLE hastası olup diyaliz gerektiren ağır kresentik lupus nefriti veya nörolojik tutulumu ile birlikte TTP veya antifosfolipid antikorları sendromu olan hastalarda TPD denenebilir (67).

2.9.2.5.Hemolitik üremik sendrom (HÜS)

Bu hastalıkla ilgili yeterli miktarda kontrollü çalışma olmamasına rağmen TPD'nin etkinliğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (68). TPD işlemi günlük yapılmalı bu arada trombosit sayısı ve LDH seviyeleri takip edilmelidir. Trombosit ve LDH seviyeleri normal seviyesine gelene kadar işlem sürdürülmelidir (69,70). Önerilen plazma değişim hacmi bir plazma hacmi kadardır (71).

Hastalığın ilk döneminde hemodiyaliz gereksinimi olan hastaların büyük kısmında hemodiyaliz ihtiyacı ortadan kalkmasına rağmen hastaların çoğunda böbrek yetmezliği veya dirençli hipertansiyon devam eder (71,72). Hemoliz parametreleri ve trombositopenisi düzelen hastalarda TPD işlemini sürdürmenin, böbrek yetmezliğine etkileri bilinmemektedir. Hemoliz parametreleri ve trombositopenisi düzelen hastalarda plazma değişimi kesilir veya periyotları uzatılır. Ancak işlemi aniden kesmenin veya kademeli olarak kesmenin etkileri de tam olarak bilinmemektedir (73).

2.9.2.6.Plazmaferezin renal transplantta kullanımı

TPD böbrek naklinde en sık nakil öncesi Anti-HLA antikor yüksekliği ve yüksek riskli fokal segmental glomerülosklerozlu (FSGS) hastalarda kullanılmaktadır. Nakil sonrası ise, nüks eden FSGS, vasküler rejeksiyon veya renal biyopside trombotik mikroanjiopati (TMA) durumlarında kullanılmaktadır (Tablo 10). Bu hasta grubunda işlemin hangi sıklıkla ve ne kadar süre yapılacağı hakkında net bilgi yoktur. Merkezler kendi tecrübelerine göre işlemin sıklığını ve süresini belirlemektedir. Bu konuda, yayınlanan bir derlemede TPD'nin renal transplant hastalarında akut humoral rejeksiyonlarda, ABO uyuşmazlığı durumunda, tekrarlayan FSGS'lerde, yüksek sensitize hastalarda transplant öncesi dönemde ve TMA olgularında diğer tedavilere ek olarak başarılı bir şekilde uygulanabileceği vurgulanmıştır (74).

2.9.2.7.Ailesel hiperkolesterolemide terapötik aferez

Bu hastalık karaciğer apoliporotein gen mutasyonuyla tanımlanan otozomal dominant bir hastalıktır. Homozigotlarda 20 yaşından önce kardiyak nedenli ölüm sıktır. Heterozigotlarda erken ateroskleroz görülür. Bir seans lipit aferezi kolesterol düzeyini %50-60 düşürür ve aralıklı lipit aferez işlemleri kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. ASFA kılavuzunda lipit aferezi homozigot olgularda Kategori I, heterozigot olgularda Kategori II düzeyinde önerilmektedir (48).

2.9.3. Nörolojik hastalıklarda terapötik aferez

Nörolojik hastalıklarda TPD yaygın olarak kullanılır (75). Myasthenia Gravis (MG), TPD ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ilk hastalıklardan biridir. MG motor son plaktaki asetilkolin reseptörlerinin alfa alt ünitesine karşı gelişen IgG antikorları tarafından oluşturulduğu saptanmıştır. MG'de tekrarlayan TPD'lerden sonra, plazma asetilkolin reseptörlerinin alfa alt ünitesine karşı gelişen antikor seviyelerinin azalmasıyla klinik iyileşme görülmektedir. ASFA tarafından Kategori I endikasyon sınıfına koyulmuştur. GBS, periferik sinir sistemini etkileyen akut, ilerleyici bir hastalıktır. Ayaklarda simetrik güçsüzlükle ve distal pareztezi ile başlar ve giderek kötüleşir. Kollar ve yüzde de benzer şekilde tutulumlar takip eder. Genellikle akut üst solunum yolu ya da gastrointestinal sistem hastalığı ile ilişkilidir. GBS tedavisinde TPD'nin yararı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (74,76). TDP' nin yan etkisi fazla olduğundan replasman sıvısı olarak albümin tercih edilir. Buna rağmen TDP ile değişim yapılanlarda, albumin ile değişim yapılanlara göre daha iyi cevap alındığını gösteren yayınlarda vardır (77). GBS, ASFA' ya göre Kategori I endikasyon sınıfındadır (47).

2.10. PLAZMAFEREZ KOMPLİKASYONLARI

Plazmaferez sırasında veya sonrasında hastada bazı komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar genellikle damar erişimi, replasman sıvıları ve antikoagulanların kullanılmasına bağlı olarak gelişebilir (78).

En sık görülen komplikasyonlar sitratın antikoagulan olarak kullanılmasından dolayı hipokalsemi ve protein içeren replasman sıvılarının kullanımı sonucu meydana gelen ürtiker reaksiyonlarıdır (79).

Plazmaferez komplikasyonları (80)

1. Hipovolemi: Senkop, hipotansiyon, bulantı-kusma, diaforez (aşırı terleme),
2. Venöz giriş yeri: Hematom, sinir hasarı, tromboflebit, lokal enfeksiyon,
3. Vazovagal etkiler: Bradikardi, senkop, diaforez, solukluk,
4. Sitrat toksisitesi: Hipokalsemi
5. Alerjik reaksiyonlar
6. Hava embolisi
7. Mekanik hemoliz
8. Trombosit sayısında azalma: Trombositopeni, tromboz, eksiklik koagulopatisi
9. Lenfosit sayısında azalma
10. Replasman sıvılarının içeriğine karşı reaksiyonlar
11. Hipotansiyon, ilaç uzaklaştırılması, enfeksiyon

2.10.1.Sitrata bağlı hipokalsemi (Sitrat Toksisitesi)

Sitrat hem antikoagulan hem de replasman sıvısı olarak kullanılıp taze donmuş plazma içeriğinde bulunur ve hipokalsemiye neden olur (81). Replasman sıvısı olarak kullanılan TDP ve human albüminde oluşan sitrat toksisitesi, TDP kullanılan hastalarda daha fazladır (82). Çünkü TDP içeriğinde bulunan antikoagülan madde olan sodyum sitrat kalsiyum iyonlarını bağlayarak hipokalsemiye neden olur (83). Bu durumun sonucu olarak kardiyak toksisite ciddi bir problem olabilmektedir. Sitrata bağlı hipokalsemide QT intervali uzayıp kardiak aritmilerin uzadığı ve çok çeşitli elektrokardiyografik değişikliklerin gözlemlendiği belirlenmiştir (84). Sitrat toksisitesi hastaya oral olarak verilen kalsiyum tabletleri ile kontrol altına alınır fakat hastada meydana gelen parestezileri önemli miktarda azaltmak için intravenöz olarak verilen kalsiyum daha etkilidir ve 10 dk da 1 gr gidecek şekilde infüzyon yapılmalıdır (85).

2.10.2.Koagulasyon bozuklukları

Tüketim koagulopatisi, replasman sıvısı olarak albumin kullanıldığında fibrinojen ve antitrombin III (AT) içeren pıhtılaşma faktörlerinin yaklaşık %60'ının azalması ile ortaya çıkar. Uygun bir tedaviden 24 saat sonra fibrinojen seviyesi yaklaşık %50 ve AT III seviyesi %85 oranında başlangıç miktarına döner fakat her iki faktöründe yerine gelmesi 48-72 saat arasında olmaktadır (86).

Trombositopeni, uzaklaştırılan plazmada bulunan proteinlerin kaybı sonucu oluşur. Plazmaferez işleminden hemen sonra yaklaşık %30 oranında trombosit sayısı azalır. Ayrıca plazma filtresi içinde meydana gelen bir trombozun hiperonkotik replasman sıvısının hafif dilüe edilmesinin bir sonucu olarak da meydana gelebilir. Heparin kullanılması da trombositopeniye neden olabilir (87).

Uzun süre kullanılan kalıcı kateterler tromboza sebep olur. Pulmoner emboli, serebral iskemi, miyokard enfarktüs gibi hastalıkların aferez işleminden sonra ortaya çıktığı belirlenmiştir (88).

2.10.3.Hipotansiyon

TPD sırasında hipotansiyon meydana gelmesinin temel nedeni hastaların hızlı sıvı geçişlerine uyum sağlayamamalarıdır (89). Ayrıca vazovagal olaylar, hipoonkotik replasman sıvıları, gecikmiş ya da yetersiz sıvı replasmanı, anaflaksi, kardiak aritmi gibi çeşitli nedenlerden dolayı da hipotansiyon ortaya çıkabilir (90). TPD ekstrakorporeal bir işlem olduğu için vücutta dolaşan kan hacminin azalması sebebi ile hipotansiyon meydana gelir (91). İşlem başlatıldığında hipotansiyona engel olmak için hastaya kolloid sıvılar (%4-%5 human albumin) ya da kristaloid sıvılar (serum fizyolojik) verilmelidir (92). ACE inhibitörü kullanan hastalara yapılan TPD işlemi sırasında replasman sıvısı olarak albumin kullanıldığında hipotansiyon riski daha fazladır (93). Ayrıca koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı olarak kanama riskinin artması da hipotansiyona neden olur (94).

2.10.4.Enfeksiyon

Plazmaferez işlemiyle ilişkili olarak enfeksiyonun birkaç sebebi olabilir. Replasman sıvısı olarak albumin kullanıldığında IgG miktarı azalır ve enfeksiyon ortaya çıkar. Replasman sıvılarında viral enfeksiyon bulaş riski olabilir (genellikle TDP kullanıldığında), vasküler erişim sırasında da enfeksiyon oluşabilir.

2.10.5.Replasman Sıvılarının İçeriğine Karşı Reaksiyonlar

Plazmaferez işlemi sırasında albumin kullanılan hastalarda TDP kullanılan hastalara göre daha az alerjik reaksiyonlar oluşur. Kullanılan replasman sıvılarının türüne göre ürtiker, hırıltılı solunum, deride kızarıklık, hipotansiyon, laringospazm gibi reaksiyonlar meydana gelir (95).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih:21.11.2018,karar no:2018/581 ve tarih:15.01.2020, karar no:2020/03). Katılımcılardan ve hasta yakınlarından kendi rızalarıyla çalışmaya katıldıklarını teyit eden imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı. Temmuz 2018 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan, yaşı 18'den büyük olan ve TPD endikasyonu ilgili bölüm tarafından konulmuş 31 hasta alındı.

Çalışmaya dâhil edilmesi planlanan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi.

3.2. ÇALIŞMA PLANI VE VERİ TOPLAMA

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde prospektif gözlemsel olarak yapıldı.

İlk yatışta hastaların yaşı, protokol numarası, cinsiyeti, APACHE II Skoru, yoğun bakıma yatış endikasyonu, yatış sırasında ki Glaskow Koma Skoru, TPD endikasyonu, hastanın acilden mi ya da hangi iç hastalıkları servisinden geldiği kayıt edildi. Hastaların günlük takiplerinde, TPD işlem öncesi ve sonrası günlerdeki Glaskow Koma Skoru, SOFA Skoru, TPD işleminde kullanılan TDP veya albümin miktarı, tam kan

sayımı, biyokimya ve koagülasyon testleri kayıt edildi. Hastalar işlem sırasında yan etki açısından gözlemlendi. Gözlemlenen yan etkiler kayıt edildi. Sonuçta hastaların TPD işlemleri tamamlandıktan sonra hastanın toplamda kaç kez TPD'ye alındığı, işlem sırasında toplamda ne kadar TDP veya albümin kullanıldığı, yoğun bakımda kaldığı gün sayısı ve hastanın son durumu kayıt edildi.

Hastaların laboratuvar verileri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesindeki Merkez Laboratuvarında rutin yapılan testlerden alınmıştır.

3.3.PLAZMAFEREZ CİHAZI

TPD İşlemi Temmuz 2018 den Mart 2019 a kadar Fresenius-COMTEC 204, Mart 2019'dan sonra SpectraOptia® ApheresisSystem cihazları ile yapılmıştır.

3.4.İSTATİSTİK

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki oranlarda anlamlı farklılıklar belirlemek için χ^2testi kullanıldı. Veriler normal dağılım gösteren parametreler için ortalama (standart sapma, SD) veya normal dağılım göstermeyenler için medyan (range) olarak rapor edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 31 hasta alındı. Bu hastalara toplamda 207 seans TPD uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 46±18 yıl olarak bulundu. Hastaların %52' si kadın %48' i erkek cinsiyetteydi. Bu hastaların %45'i Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Dâhili Müdahale Bölümünden, %32'si Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Servisinden gelmişti. Hastaların en sık hastaneye yatış nedenleri %35 solunum yetmezliği, %16 şuur bulanıklığıydı. En sık yoğun bakıma yatış nedenleri incelendiğinde %42 solunum yetmezliği, %26 şuur bulanıklığı olarak tespit edildi. Hastaların yatış Glaskow Koma Skoru 11(min-max:3-15), yatış SOFA skoru 8 (min-max:2-16), APACHE II skoru 20 (min-max:5-40)'idi (Tablo11).

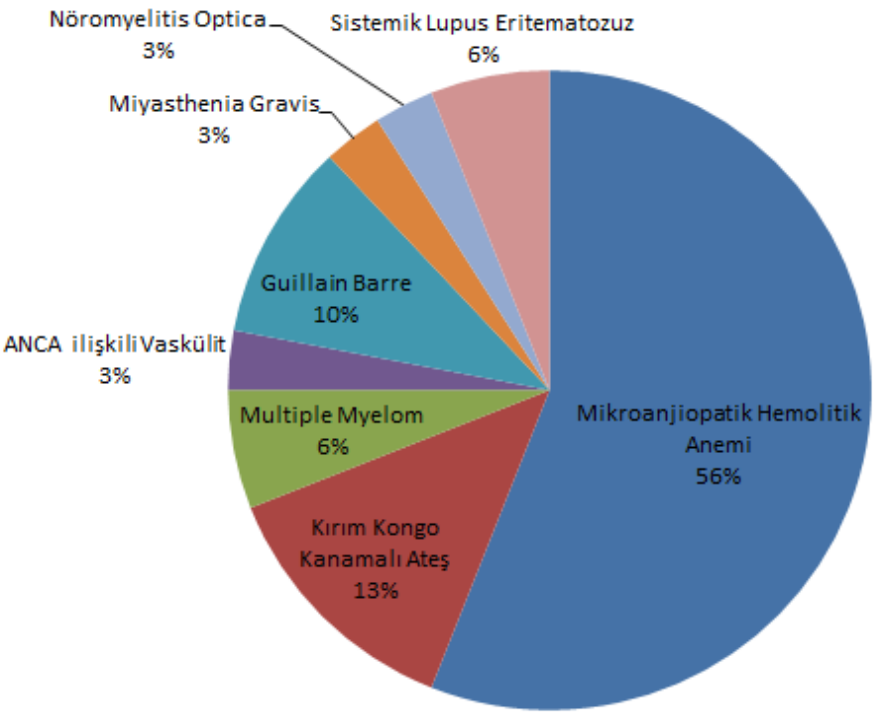
Hastalarda plazmaferez sırasında kullanılan replasman sıvıları %84 TDP ve %16 albümindi. Hastaların yoğun bakımda kaldığı gün 12(min-max:1-86) olup çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım mortalitesi %48 olarak bulundu. Detaylı sonuçlar Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	**Genel N=31**
Yaş, ±SD, yıl	46±18
Cins, n(%) Erkek Kadın	 15(48) 16 (52)
Yoğun Bakıma geldiği yer, n (%)	
• Acil	14 (45)
• Hematoloji	10 (32)
• Nefroloji	3 (10)
• Gastroenteroloji	2 (7)
• Genel cerrahi	1 (3)
• Diğer	1 (3)
Hastane yatış nedenleri, n(%)	
• Solunum yetmezliği	11 (35)
• Şuur Bulanıklığı	5 (16)
• KKKA	4 (13)
• Akut Böbrek Yetmezliği	3 (10)
• Sepsis	3 (10)
• MAHA	3 (10)
• Pnömoni	2 (7)
Yoğun bakım yatış nedenleri,n (%)	
• Solunum Yetmezliği	13(42)
• Şuur Bulanıklığı	8 (26)
• Pnömoni	3 (10)
• KKKA	3 (10)
• Çoklu Organ Yetmezliği	2 (6)
• Karaciğer Yetmezliği	1 (3)
• Akut Böbrek Yetmezliği	1 (3)
Yatış GKS,(min-max)	11(3-15)
Yatış SOFA skoru,(min-max)	8 (2-16)
Yatış APACHE II skoru,(min-max)	20 (5-40)
Plazmaferezde de kullanılan replasman, n(%)	
• TDP	26(84)
• Albümin	5 (16)
Yoğun Bakımda kaldığı gün sayısı, gün(min-max)	12 (1-86)
Yoğun Bakım mortalitesi, n (%)	15 (48)

KKKA:Kırım Kongo Kanamalı Ateş, MAHA: Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi, GKS:Glaskow Koma Skoru,TDP:Taze Donmuş Plazma

Hastalar yoğun bakımdaki TPD endikasyonları açısından değerlendirildiğinde, en sık nedenler arasında toplam hastaların %56'sı Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi (MAHA), %13'ü Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) olarak bulundu. Ayrıntılı sonuçlar şekil 3'dedir.



Şekil 3.TPD endikasyonlarının dağılımı

TPD endikasyonlarını ayrıntılandırdığımızda ise toplam hastaların %56'sı MAHA (TTP n=4(%13), aHÜS n=3 (%10), diğer n=10(%33)) olarak tespit edildi ve 121 seans TPD uygulandı. KKKA ile TPD uygulanan hastalar çalışmaya alınan toplam hastaların %13' ü (n=4) olarak tespit edildi. Bu hastalara toplamda 32 seans TPD uygulandı. Hastalardan biri DİK tablosuna girdi ve kaybedildi.

Guillen-Barre Sendromu(GBS) ile TPD uygulanan hastalar çalışmaya alınan toplam hastaların %10'u (n=3) dur. Bu hastaların 2'si de kaybedildi.

Ayrıntılı sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 12)

Tablo 12.TPD uygulama endikasyonları, hasta sayısı, ASFA kategorisi mortalite

Endikasyonlar	**Hasta sayısı**	**Kategori**	**Mortalite**	**Ölüm nedeni**
1-MAHA	17			
• TTP	4	I	0	
• aHÜS	3	III	n=1(%33)	Sepsis 1
• Diğer	10	III	n=6(%60)	Sepsis 3 KVS 3
2-KKKA	4		n=1(%25)	DİK tablosu
3-GUİLLEN BARRE	3	I	n=2(%67)	Sepsis 2
4-SLE	2			
• Nefrit	1	IV	n=0	
• Alveolar hemoraji	2	II	n=0	
5-M.MYELOM	2	I	n=2(%100)	Sepsis 2
6-ANCA ilişkili vaskülit				
• Alveolar hemoraji	1	I	n=1(%100)	Sepsis 1

TTP ; Trombotik trombositopenik purpura, aHÜS; Atipik hemolitik Üremik Sendrom, MAHA;Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi, SLE; Sistemik Lupus Eritematozuz, ANCA; Anti nötrofilik sitoplazmik antikor

Yoğun bakımda hastaların ilk yattığı gün laboratuvar tetiklerine bakıldı. Tam kan sayımı: Beyaz Küre(10^3/µL): 9,68(range:0,56-22,5), Hemoglobin(gr/dl): 9,18±2,13, Platelet(10^3/µL): 116,65(range:5-858) biyokimya testleri: AST(µ/L): 210,69 (range:11-2316), ALT(µ/L): 141,86(range:8-1371), Albümin(g/dl): 3,09±0,67, koagülasyon testleri: PT (SN): 15,06 ± 4,15, aPTT (SN): 37,45 ± 15,64, INR (INR): 1,29 ± 0,37, olup son plazmaferez sonrası tam kan sayımında: Beyaz Küre (10^3/µL): 9,85 (range: 0,04-18,40), Hemoglobin (gr/dl): 9,05±1,35, Platelet (10^3/µL) 116,87(range:3-467), biyokimya testlerinde: AST(µ/L): 183,45(range:14-1986), ALT(µ/L): 86,30 (range:11-470), Albümin(g/dl): 3,33±0,61 koagülasyon testlerinde: PT (SN): 14,33±6,15, aPTT(SN): 38,88 (range:22-117), INR(INR): 1,26±0,51 olarak tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların yoğun bakım yatış ve takip laboratuvar değerleri

PARAMETRE	**YATIŞ**	**1.PLAZMAFEREZ SONRASI**	**SON PLAZMAFEREZ SONRASI**
BK (10^3/ µL) (range)	9,68 (0,56-23)	10,17 (0,9-22,5)	9,85 (0,04-18,40)
HGB (g/dL) ±SD	9.18 ±2.13	8,97 ±2,02	9,05 ±1,35
PLT (10^3/µL) (range)	116.65 (5-858)	102,14 (5-722)	116,87 (3-467)
Kreatinin (mg/dL) (range)	2,10 (0,12-7,44)	2,02 (0,12-6,97)	2,24 (0,1-7,7)
Albümin (g/dL) ±SD	3,09 ±0,67	3,32 ±0,36	3,33 ±0,61
Kalsiyum (mg/dL) ±SD	8.06 ±0,9	8,18 ±0,84	8,16 ±0,75
Kalsiyum(mg/dL) ±SD	8.81 ±0,71	8.72 ±0.69	9,13 ±1,67
AST (µ/L) (range)	210,69 (11-2316)	257.22 (14-2396)	183,45 (14-1986)
ALT (µ/L) (range)	141,86 (8-1371)	104,21 (11-748)	86,30 (11-470)
T.Bil (mg/dL) (range)	3.71 (0,28-36,2)	3,45 (0,31-28,06)	4,19 (0,31-31,43)
D.Bil (mg/dL) (range)	2.71 (0,04-29,1)	2,58 (0,08-26,7)	3,43 (0,11-30,63)
PT (SN) ±SD	15,06 ±4,15	13,79 ±1,96	14,33 ±6,15
aPTT (SN) ±SD	37,45 ±15,64	32,78 ±9,42	38,88 (22-117)
INR (INR) ±SD	1,29 ±0,37	1,18 ±0,19	1,26 ±0,51

BK: Beyaz küre, HGB:Hemoglobin, PLT:Platelet , D.Kalsiyum :Düzeltilmiş kalsiyum, AST:AspartatAminotransferaz, ALT: AlaninAminotransferaz, T.Bil:Total billuribin, D.Bil:Direk billuribin, PT:Protrombin Zamanı , aPTT:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, INR:International Normalized Ratio

Hastalar yaşayan ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrıldı**.** GKS Skoru açısından incelendiğinde yaşayan hastaların medyan GKS 12(range:3-15), ölen hastaların medyan GKS 8(range:3-15) olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.008).

Hastalar yaşayan ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrıldı**.** APACHE II Skoru açısından incelendiğinde yaşayan hastaların ortalama APACHE II skoru 17±7, ölen

hastaların ortalama APACHE II skoru 25±9 olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02). Yaşayan ve ölen hastaların yaş ortalamasına

bakıldığında yaşayan hastaların yaş ortalaması yaş 43±17; ölen hastaların yaş ortalaması yaş 50±18 olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Yaşayan ve ölen hastaların cinsiyet durumu incelendiğinde yaşayan hastaların % 62'si kadın; ölen hastaların %60'ı erkek olarak saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

SOFA skoru açısından incelendiğinde yaşayan hastaların SOFA skoru 7(min-max :3-12), ölen hastaların SOFA skoru 10(min-max:2-16) tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Yaşayan ve ölen hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı incelendi. Yaşayan hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı 13(min-max:4-40), ölen hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı 8(min-max:1-86) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05)(Tablo 14).

Tablo 14. Yaşayan ve ölen hastaların klinik sonuçları

	Yaşayan N=16	**Ölen N=15**	***p***
Yaş, ±SD, yıl	43±17	50±18	0.342
Cins, n(%) Erkek Kadın	 6(38) 10 (62)	 9(60) 6(40)	 0.210
Yatış GKS,(min-max)	12(3-15)	8(3-15)	**0.008**
Yatış Sofa skoru,(min-max)	7(3-12)	10(2-16)	0.064
Yatış Apache II skoru, ±SD	17±7	25±9	**0.020**
Yoğun Bakımda kaldığı gün sayısı, gün(min-max)	13(4-40)	8(1-86)	0.470

Toplam 31 hasta TPD girmiş olup 4 hasta da plazmaferez sırasında yan etki olmuştur. İki hastada anafilaksi, bir hastada hipotansiyon ve bir hasta da kanama olmuştur. Bu hastalardan birinde TPD sırasında anafilaksi gerçekleşmiş olup hayatını kaybetmiştir.

5. TARTIŞMA

Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde TPD yapılan hastalar prospektif ve gözlemsel olarak incelendi. Bu hastalar içerisinde TPD endikasyonunun en sık nedeni olarak MAHA görüldü. MAHA içerisinde değerlendirdiğimiz TTP hastalarında TPD'nin etkin bir tedavi olduğu gözlemlendi. Yoğun bakımda TPD yapılan hastaların yaş ortalamasının yoğun bakımda takip edilen hastaların yaş ortalamasından düşük olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların yatış GKS düşük olup yatış APACHE II skoru yüksek olanların mortalitesinin yüksek olduğu tespit edildi.

Bizim çalışmamızda Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde 31 hastaya 207 seans TPD uygulanmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması 46±18 yıl olarak bulundu. 2011' de aynı ünitede Gündoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 61±19 olarak saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının düşük olması, TPD yapılan hastalıkların otoimmün hastalık olmasına ve otoimmün hastalıkların orta yaşta görülmesine bağlandı. Hastaların %52' si kadın %48 'i erkek cinsiyetteydi. 2017'de Hindistan'da Ranganathan ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı başka bir çalışmada TPD ihtiyacı olup çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 43.08±16.84 yıl olarak bulunmuştur ve bu çalışmada hastaların %59'u erkek, %41'i kadındır (97). Demografik bilgiler açısından bizim çalışmamızla uyumludur.

2014 yılında Paton ve arkadaşları tarafından Avusturalya'da Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan 10 yıllık geriye dönük bir çalışmada toplam 30 hastaya 135 TPD işlemi uygulamıştır. TPD endikasyonları, 11(%36,7) hastada TTP, 4(%13,3) hastada karaciğer

nakli sonrası rejeksiyon, 3(%10) hastada MG, 2(%6,7) hastada GBS, 3 (%10) hastada anti-GBM hastalığı, 2 (%6,7) hastada ANCA ilişkili vaskülit ve 5 hasta diğer hastalıklar olarak belirtilmiş (98). Lemaire ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan (99) diğer bir çalışmada, Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 50 hastaya 260 TPD işlemi yapılmıştır. TPD işlemi 29 (%58) hastaya MAHA [TTP n=18 (%36), aHÜS n=10 (%20) ve ilaç ilişkili TMA n=1(%2)], 12 (%24) hastaya hiperviskozite sendromu, 4 (%8) hastaya ANCA ilişkili vaskülit, 3 (%6) hastaya böbrek nakli sonrası humoral rejeksiyon, 1 (%2) hastaya şiddetli kriyoglobulinemi ve 1(%2) hastaya Katastrofik antifosfolipid sendrom endikasyonları nedeniyle uygulanmış. Bizim çalışmamızda ise TPD endikasyonları değerlendirildiğinde, %56' sı mikroanjiyopatik hemolitik anemi, %13'ü Kırım Kongo Kanamalı Ateş, %10 Guillain Barre Sendromu, %6 Multiple Myelom, %6 Sistemik Lupus Eritematozuz, %3 ANCA ilişki vaskülit, %3 Myasthenia Gravis, %3 Nöromyelitis Optica olarak görüldü. Bu iki çalışma ile karşılaştırıldığında bizim deneyimimizde de TPD endikasyonları açısından bakıldığında MAHA nedeniyle TPD uygulanmasının daha sık olduğu tespit edilmiştir ve literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) spektrumlarından sıklıkla görülen Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ile ilgili olarak Fransa ve Kanada kayıt raporları, son yıllarda özellikle hematolojik hastalıklarda TPD kullanımın arttığını ve bunun nedeninin de TTP için TPD'nin daha fazla kullanılması olduğunu göstermektedir (100-101). TTP: Ateş, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve nörolojik bulguların görüldüğü bir hastalıktır (102-104). Mortalite oranları 1960'lara kadar yaklaşık % 100 iken, plazma infüzyonu ve plazma değişimi, immünsüpresif tedavi, antiplatelet ajanların tedavide kullanılmasıyla mortalite oranlarında belirgin gerileme görülmüştür (105,106). Literatürde, TPD'nin TTP için etkili bir tedavi yöntemi olduğu ve hastalığa bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %56'sı Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi (TTP n=4(%13), aHÜS n=3 (%10), diğer n=10(%33)) olarak tespit edildi ve 121 seans TPD uygulandı. TTP hastalarını incelediğimizde 4 hasta ya toplam 48 TPD uygulanmış olup 4'ündende tedaviye yanıt alındı. Hastalar yoğun bakımdan servislere devir edildi. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamız da gösteriyor ki TTP' de TPD etkin bir tedavidir.

Birçok çalışma, yüksek interlökin-10, interlökin-6, gama interferon ve tümör nekroz faktörü alfa düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir(108). TPD'nin, Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA)'li hastalarda sitokinler ve toksik bileşenleri azalttığı bilinmektedir. Ciddi sepsisli kritik hastalarda ve bağışıklık etiyolojisinin bilindiği veya şüphelenildiği çeşitli bozukluklarda TPD'nin sağ kalım üzerine yararı gösterilmiştir (75,110). Bizim çalışmamızda hastaların %13 (n=4)'ü KKKA tanısıyla Ribavirin tedavisi eşliğinde 32 seans plazmafereze alındı. 1 hasta DİK tablosuyla kaybedildi. 3 hasta ise tedavi yanıtı alınarak taburcu edildi. Kaybedilen hastanın yoğun bakıma yatışındaki APACHE II skoru ve SOFA skoru yüksek olup hasta vasopressör almaktaydı. Bu hastaya altı kez TPD yapılmış olup son işlemden birgün sonra hasta kaybedildi. Literatürde az çalışmada TPD'nin KKKA'da kullanımı gösteren çalışma vardır. Bu çalışmalarda ise KKKA'da TPD'den etkin şekilde faydalanılmıştır. TPD'nin olumlu sonuçları bizim çalışmamızda da görüldü.

Hastaların 3(%10)'ü Guillain-Barre Sendromu (GBS) ve 1(%3)'i Myasthenia Gravis olup bu hastalara yoğun bakımda 26 seans TPD yapıldı. Dört hastadan üçü hayatını kaybetti. Bu hastaları incelediğimizde hastaları yoğun bakım yatış süreleri uzundu ve ek hastalıkları mevcuttu. Hastaların ikisi sepsisden kaybedildi. Bir hastada ise koledokolitiazis sebebiyle Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP) işlemi sırasında solunum yetmezliği ve kalp durması olmuştur. 2008 yılında Kaynar ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli geriye dönük bir çalışmada 41 adet GBS tanılı hasta ve 11 adet Myasthenia Gravis tanılı hasta TPD öncesi ve sonrası prognozun belirlenmesinde kullanılan Hughes skoru ile değerlendirilmiştir (75). TPD sonrası GBS tanılı hastalarda belirgin iyileşme tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise GBS tanılı hasta sayısının az olması ve mevcut hastaların mortalite skorlarının yüksek olması (APACHE II) nedeni ile sonuçlar literatür ile uyumlu değildi.

Lewis ve arkadaşları tarafından yapılan 86 SLE hastasının dâhil edildiği prospektif bir çalışmada 46 hastaya ilaç tedavisi uygulanmış ve 40 hastaya ise 4 hafta boyunca haftada 3 defa olmak üzere TPD uygulanmıştır (111). İki grubun mortalite oranları karşılaştırıldığında ilaç tedavisi yapılan grupta %13 iken TPD tedavisi yapılan grupta ise %20 olarak bulunmuştur. Serum kreatinin oranlarındaki düşüş her iki grupta benzer olmasına rağmen antikor seviyesindeki düşüşün TPD uygulanan grupta daha hızlı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise %6 (n=2) SLE hastası mevcuttu. Hastalar

alveolar hemoraji nedeniyle yoğun bakımda 12 seans TPD'ye alındı. TPD sonrası hastaların hemoglobin düşüşü durdu. Yoğun bakım endikasyonları ortadan kalkan hastalar servise devir edildi. Servis den de taburcu oldu. Hastalarda SLE ve alveolar hemoraji mortalitesi yüksek olan bir tablodur. Bizim hastalarımız bu tablo ile yoğun bakıma kabul edilmiştir. Hastalar TPD ve immünsüpresif tedaviden fayda görmüşler ve taburcu edilmiştir. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi SLE' si olan hastada alveolar hemoraji tablosunda TPD etkin bir tedavidir.

Tıp dünyasında uzun yıllardır bilinç düzeyini ve hastaların cevabını değerlendirmede kullanılan bir skorlama sistemi olan GKS 1974 yılında Graham Teasdale ve Bryan Jennett tarafından geliştirilmiştir (112). Bu skorlama sisteminin en sık kullanıldığı yerlerden biri yoğun bakımdır. GKS: 13-15 arasında iyi prognoz GKS: 3-8 arasında olduğunda kötü prognozun güçlü bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda hastalar yaşayan ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrıldı**.** GKS Skoru açısından incelendi. Yaşayan hastaların ortalama GKS 12 (3-15),ölen hastaların ortalama GKS 8 (3-15) olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.008).

Bir başka skorlama sistemi olan APACHE (Acute Physiologyand Chronic Health Evaluation) skorlaması YBÜ'de mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistemlerden biridir. 1985'den beri bu sistemin başka bir versiyonu olan APACHE II skoru kullanılmaktadır.12 farklı fizyolojik değişkenin ilk 24 saate ait en kötü değerleriyle mortalite ve morbidite değerlendirilmektedir (113,114).

Bu bağlamda: yaşayan ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrılan hastalar APACHE II Skoru açısından incelendi. Yaşayan hastaların ortalama APACHE II skoru 17±7, ölen hastaların ortalama APACHE II skoru 25±9 olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02). Bu iki skorlama sistemi birlikte değerlendirildiğinde TPD uygulanacak hastaların işlem öncesi mortalite skorlarıyla değerlendirilmesi prognoz açısından önemli bir ipucu verdiği görüldü. Hastaların TPD uygulanmadan önce endikasyon ve prognoz değerlendirilmesine katkıda bulunacağı görüldü.

2014 yılında Paton ve arkadaşları tarafından Avusturalya'da Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan 10 yıllık geriye dönük bir çalışmada toplam 30 hastaya 135 TPD işlemi uygulamıştır (97). Yoğun Bakım ortalama yatış süreleri 9,5 (3-17)gün ve mortalite %20

(n=6) olarak bulunmuş. Lemaire ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise Yoğum Bakım Ünitesine yatırılan 50 hastaya 260 TPD işlemi yapılmış, ortalama yatış süreleri 6(3-9) gün ve mortalite %6 (n=3) olarak bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda ise 31 hastaya 207 seans plazmaferez yapılmış olup yoğun bakım ortalama yatış süresi 12(1-86) gün ve mortalite %48 (n=15) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamız yoğun bakımda yapılan 2 çalışmayla karşılaştırıldığında hem yoğun bakımda kalış süreleri daha uzundur hem de mortalite daha yüksektir. Hasta sayısının az olması ve mevcut hastaların yatış mortalite skorlarının yüksek olması (APACHE II), vakaların yoğun bakıma geç gelmesi ve TPD'nin geç başlanılması olarak değerlendirildi.

TPD işlemi hastalar tarfından iyi tolere edilebilen, yan etki sıklığı çok olmayan bir işlemdir. Yan etki olarak en sık sitrat kullanımına bağlı hipokalsemi, parestezi, kramp olmaktadır ve bunlar minör yan etkilerdir. Ancak düşük ihtimalle mortal seyreden yan etkiler de olmaktadır. Dünya çapında 1978 ile 1983 arasında TPD ile yaklaşık 50 ölümcül reaksiyon bildirilmiştir (115). Bunlardan 16'sı kardiyak ve 14'ü solunumla ilişkilidir. Mortalite: anafilaksi, sepsis ve DIC ile ilişkilendirilmiştir. 2017'de Ranganathan ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı 56 hastanın olduğu çalışmada 3 hastada TPD tamamlanmadan önce işlem sonlandırılmış (96). Sonlandırma nedenleri transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI), klinik olarak anlamlı hipotansiyon ve kalp durması idi. Kaydedilen komplikasyonlar Myasthenia Gravis'li bir hastada TRALI, muhtemelen vaskülitli bir hastada alerjik reaksiyona bağlı hipotansiyon ve karışık bağ dokusu hastalığı olan bir hastada kalp durması nedeniyle işlemin durdurulmasıydı. Bizim çalışmamızda ise toplam 31 hasta plazmafereze girmiş olup 4 hasta da TPD sırasında yan etki olmuştur. İki hastada anafilaksi, bir hastada hipotansiyon ve bir hasta da kanama olmuştur. Bu hastalardan ikisinde TPD sırasında gerçekleşen anafilaksi ve solunum yetmezliğine bağlı olarak TPD yarıda kesilmiştir. Hastalardan birinde işlem sırasında vasopressör almamasına rağmen, hipotansiyon ve sonrasında kalp durması olmuştur. Müdahaleye rağmen hasta kaybedilmiştir. Bu hastanın kalp kapak hastalığı, pulmuner hipertansiyon ve kalp yetmezliği olup bir hafta önce gebelik terminasyonu yapılmıştır. Gebelik sonlandırıldıktan sonra MAHA olması nedeniyle TPD planlanan hasta, ilk işlem sırasında hipotansiyon ve solunum yetmezliği gelişmiştir, sonrasında hasta kaybedilmiştir. Çalışmamızda ki yan etkiler literatür ile uyumludur.

Plazma değişimi yoğun bakım ünitesinde güvenli ve genellikle iyi tolere edilen bir işlemdir.

6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde bir yılda (Temmuz 2018 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında) prospektif olarak, terapötik plazma değişimi yapılan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını incelemek amacıyla yapılan çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir

1. Toplam 31 hastaya 207 seans TPD uygulandı. Hastaların %52' si kadın %48'i erkek cinsiyetteydi. Hastaların yaş ortalaması 46±18 yıl olarak bulundu.
2. Yoğun bakımda TPD uygulanan hastaların yaş ortalamasının, yoğun bakıma yatan diğer hastaların yaş ortalamasından düşük olduğu görüldü.
3. Hastaların İç Hastalıkları Yoğun Bakıma en sık geldiği yerler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil ve Hematoloji servisdir.
4. Hastaların İç Hastalıkları Yoğun Bakıma en sık yatış nedeni solunum yetmezliği ve şuur bulanıklığıdır.
5. Hastaların İç Hastalıkları Yoğun Bakıma yatış GKS 11(min-max:3-15), yatış SOFA skoru 8(min-max:2-16), APACHE II skoru 20(min-max:5-40)' idi.
6. TPD kullanım endikasyonlarına bakıldığında en sık olarak %56'sı Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi(TTP n=4(%13), aHÜS n=3 (%10), diğer n=10(%33)) olarak saptandı.
7. TPD işlemi yapılan hastaların %13 ü KKKA olup KKKA' da TPD'nin olumlu sonuçları bizim çalışmamızda da görüldü.
8. Bizim çalışmamızda GBS olan hastalarda mortalite %67 idi. GBS tanılı hasta

sayısının az olması ve mevcut hastaların mortalite skorlarının yüksek olması(APACHE II) nedeni ile sonuçlar literatür ile uyumlu çıkmadı.

9. Bizim çalışmamızda SLE hastası %6 (n=2) olup alveolar hemoraji ile yoğun bakıma kabul edilmişler ve tedaviden etkin fayda görmüşlerdir.

10. Hastalar yaşayan ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrıldı**.** GKS Skoru açısından incelendiğinde yaşayan hastaların medyan GKS 12 (3-15),ölen hastaların medyan GKS 8 (3-15) olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

11. APACHE II Skoru açısından incelendiğinde yaşayan hastaların ortalama APACHE II skoru 17±7, ölen hastaların ortalama APACHE II skoru 25±9 olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu

12. Yaşayan hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı 13(min-max:4-40), ölen hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı 8(min-max:1-86) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

13. Çalışmamızda yoğun bakım mortalitesi %48 olarak bulundu.

14. Toplam 31 hasta plazmafereze girmiş olup 4 hasta da plazmaferez sırasında yan etki olmuştur. İki hastada anafilaksi, bir hastada hipotansiyon ve bir hasta da kanama olmuştur. Bu hastalardan birinde plazmaferez sırasında anafilaksi gerçekleşmiş olup hayatını kaybetmiştir.

15. Çalışmamızda görüldü ki TPD endikasyonu çeşitlilik arz etmekle beraber otoimmün hastalıklarda daha sık kullanılmaktadır. Yoğun bakımda TPD uygulanan hastaların yaş ortalamasının, yoğun bakıma yatan diğer hastaların yaş ortalamasından düşük olduğu görüldü. Kadın cinsiyetin daha fazla olduğu göze çarpmıştır.

16. TPD uygulanacak hastaların işlem öncesi mortalite skorlarıyla değerlendirilmesi prognoz açısından önemli bir ipucu verdiği görüldü. Hastaların TPD uygulanmadan önce morbidite, mortalite, prognoz açısından değerlendirilmesine katkıda bulunacağı görüldü.

17. Plazma değişimi yoğun bakım ünitesinde güvenli ve genellikle iyi tolere edilen bir işlemdir.

KAYNAKLAR

1. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plazma exchange. British Journal of Haematology, 2014, 164:342-351.
2. Zarkovic M, Kwaan HC. Crrection of hyperviscosity by apheresis. Seminars thromb hemost, 2003, 29:535-542.
3. Heuft HG, Fischer E, Weingand T, Burkhardt T, Leitner G, Baume H, Schmidt JP, Buser A, Fauchald G, Voigt UR, Taleghani BM. Donor safety in haemapheresis: Development of an internet-based registry for comprehensive assesment of adverse events from healthy donors. Transfus Med Hemother, 2017, 44:188-2000.
4. Gürlevik E. Aferezin İlkeleri. 1. Ulusal Hemaferez Kongresi Kongre Kitabı. İstanbul, Ekim, 2003,20-22.
5. Arslan Ö. Aferez prensipleri. 1. Hemaferezis Atölye Çalışması. Mayıs 2002:1-5.
6. Pineda AA, Taft EG. Indications for hemapheresis pprocedures in hematologic disorders. Hematology: Clin Laborat Pract, 1993, 1681-1689.
7. Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. Semin Thromb Hemost, 2007,33:350-354.
8. Grima K. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. J Clin Apher, 2000,15:28-52.
9. Alanoğlu G. Erythrocytapheresis. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2005,1:25-30.
10. Sestrienkova ER, Nieman FHM, Essers BAB, Van Noord PAH, Janssen MCH, Bos LP, Rombout F, Van Den Break R, De Leeuw P, Koek GH. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients:results from a randomized tria. Transfus, 2012, 52:470- 477.
11. Sarmiento JF, Varela MA, Pinzon CE, PhD. Frequency of hemorragic complications in plasmapheresis without extracorporeal circuit anticoagulation, in children. Transfus Apher Sci, 2016; 55:136-140.

12. Kaynar L. Terapötik aferezde prosedür ve komplikasyonlar. 2015, 5: 325-334.

13. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragono T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. Clin Exp Nephrol, 2014;18: 41-49.

14. Eren G, Çukurova Z, Kucur E, Kendir V, Gezmiş C, Kozanhan B, Hergünsel O, Bor E. Our experience on therapeutic plasmapheresis performed for a variety of clinical indications in our intensive care unit. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010; 30:1683-1689.

15. Ward DM. Conventional apheresis therapies: A review. J Clin Apher, 2011, 26:230-238.

16. Rozga J. Selective plasma exchange therapy. Paten applic public, 2006;1-7.

17. Ertorer ME, Guvenc B, Haydardedeoğlu B, Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: A safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. Ther Apher Dial, 2008;12:396-400.

18. Mineshima M, Akiba T. Double filtration plasmapheresis in critical care. Ther Apher, 2002;6:180-183.

19. Klingel R, Mausfeld P, Fassbender C, Goehlen B. Lipidfiltration safe and effective methodology to perform lipid- apheresis. Trans Apher Sci, 2004; 30:245- 254.

20. Hirata N, Kuriyama T, Yamawaki N. Immusorba Tr and Ph. Ther Apher Dial, 2003; 7:85.

21. Sarı İ. Ulusal terapötik aferez rehberi. 6. Ulusal aferez kongresi kongre kitabı. KKTC, 2011;100-106.

22. Koss MJ, Kurz P, Tsobanelis T, Lehmacher W, Fassbender C, Klingel R, Koch FHJ. Prospective, randomized, controlled clinical study evaluating the efficacy of rheoapheresis for age-related macular degeneration. Graef Arch Clin Ophthal, 2009; 247:1297-1306.

23. Kiki İ. Terapötik aferez endikasyonları. 37. Ulusal hematoloji kongresi kongre kitabı, 2011;106-110.

24. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. Transfus Apher Sci, 2003; 28:51-61.

25. Adışen E, Gürer MA. Extracorporeal photochemotherapy: Mechanism of action, side effects, dermatological indications. TÜRKDERM, 2008; 42:39-44.

26. Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. Japan Society Hepatology, 2007; 37:701-710.

27. Barnes A. Hemapheresis perspectives. In: Kolins J, Jones JM (eds). Therapeutic Apheresis. Arlington. Virginia: American Association of Blood Banks 1983;1-13.

28. Volkin RL, Starz TW, Winkelstein A, Shadduck RK, Lewis JH, Hasiba U, Spero JA. Changes in coagulation factors, complement, immunglobulins, and immune complex concentration with plasma exchange. Transfusion 1982;22:54-58.

29. Arslan Ö. 26th National Congress of Hematology. Scientific meeting of congress. Therapeutic plasma exchange. October Ankara; 1998;197-203.

30. Levy J, Pusey CD: Plasma Exchange. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds), Comprehensive Clinical Nephrology (4th edition). USA: Elsevier, 2010;1108-1116

31. Kaplan AA: Plasmapheresis with hemodialysis equipment. In: Uptodate. Schwab SJ (ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014

32. Giraud CG, Korach JM, Andreu G, Lacaze C, et al. Principles of seperating blood elements. Transfus clin biol 2002; 9: 179-185.

33. Clark WF, Rock GA, Buscard N ve ark. Therapeutic plasma exchange: Update from the Canadian Apheresis Group. Ann Int Med 1999; 113:453-62.

34. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. N Engl J Med 1979; 300:524-30.

35. Hehmke B, Salzsieder E, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Immunoadsorption of immunoglobulins alters intracytoplasmic type 1 and type 2 T cell cytokine production in patients with refractory autoimmune diseases. Ther Apher 2000; 4:296-302.

36. Fauvelle F, Petitjean O, Tod M, Guillevin I. Clinical pharmacokinetics during plasma exchange. Therapie 2000; 55:269-75.

37. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari P, Vari R, Tarzia A, Mosiello A, Cantafora A. Acute and long-term effects of lowdensity lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. Clin Sci 2001; 100:191-8.

38. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillian-Barre Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillian-Barre Syndrome: Role of replacement fluids. Ann Neurol 1987; 22:753

39. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement. Removal and recovery of normal plasma constituents. Blood 1980;56:1055-1059.

40. Kaplan AA: A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. ASAIO Trans 1990;36(3):M597-599

41. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA et al. Introduction and overview of therapeutic apheresis. J Clin Apher 2010;25:240–9.

42. Fridey JL, Kaplan AA: Prescription and technique of therapeutic plasma exchange In: UpToDate. Silvergleid AJ (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2009

43. 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.

44. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical guideline to transfusion medicine. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001, pp.293 – 311.

45. Chirnside A, Urbamiak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. Br j Haematol 1981,48:627-634.

46. 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.

47. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui C, 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 eigth special issue. J Clin Apher 2019; 34: 173-177

48. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidencebasedapproach from theapheresis applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2010; 25:83–177.

49. Rajkumar SV, Kaplan AA, Leung N: Treatment of renal failure in multiple myeloma In: Uptodate. Glassock RJ, Kyle RA (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2010

50. Drew MJ: Plasmapheresis in the dysproteinemia. Ther Apher 2002;6:45-52

51. Kaplan AA: Towards a rational prescription of plasma exchange: The kinetics of immunoglobulin removal. Semin Dial 1992; 5:227.

52. Bloch KJ, Maki DG: Hyperviscosity syndrome associated with immunoglobulin abnormalities. Semin Hematol 1973;10:113-124.

53. 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

54. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988;11:449-464.

55. 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

56. Kaplan AA, Appel GB, Pussey CD: Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease In: Uptodate. Glassock RJ (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2010.

57. Flamm S, Chopra S, Kaplan AA, Appel GB: Treatment of essential mixed cryoglobulinemia In: Uptodate. Glassock RJ (eds),UpToDate, Waltham, MA,

2010.

58. 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.

59. Madore F, Lazarus JM, Brady HR: Therapeutic plasma exchange in renal diseases. J Am Soc Nephrol 1996;7:367-386.

60. Campise M, Tarantino A: Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinaemia: What treatment? Nephrol Dial Transplant 1999;14:281-283.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. Berden JH: Lupus nephritis. Kidney Int 1997;52:538-558.

65. 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.

66. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB: Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998;41:414-420.

67. Falk RJ, Schur PH, Apel GB: Therapy of diffuse or focal proliferative lupus nephritis In: Uptodate. Glassock RJ (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2010

68. Szczepiorkowski 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: Evidencebased approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2007;22:106-175.

69. George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. Blood 2000;96:1223-1229.

70. George JN: Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006;354:1927-1935.

71. 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.

72. 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.

73. Kaplan AA, George JN: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults In: Uptodate. Leung LLK (eds), UpToDate, Waltham, MA, 2009.

74. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome: Oneyear follow-up. Ann Neurol 1992;32:94-7.

75. Kaynar L, Altuntas F, Aydogdu I, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. Transfus Apher Sci 2008;38: 109– 15

76. Greenwood RJ, Newsom-Davis J, Hughes RA, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. Lancet 1984;1:877-9.

77. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. J Clin Apher 2000;15: 74-128.

78. Jukic NB, Kes P, Boras SG, Brunetta B, Filipi LB, Puretic Z.Complications of therapeutic plasma exchange: Experience with 4857 treatments.Ther Apher Dial, 2005, 9:391-395.

79. Kaplan A. Complications of apheresis. Ther Apher Nephrol, 2012, 25:152-158.

80. Bilgen H. Donör aferez komplikasyonları.37. Ulusal hematoloji kongresi. Ankara Ekim 2011:111-116.

81. Mokrzycki M, Kaplan A. Therapeutic plasma exchange: complications and management. Am J Kidney Dial, 1994, 23:817-827.

82. Shemin D, Briggs D, Grenan M. Complications of therapeutic plasma excahange: a prospective study 1,727 procedures. J Clin Apher, 2007;22:270-276.

83. Hanafusa N. Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis. Ther Apher. Dial, 2011; 15: 421-430.

84. Zingsem J, Moog R. Preparative haemapheresis and donor safety. Transfus Med Hemother, 2004; 31:5-6.

85. Winters JL. Complications of donor apheresis. J Clin Apher, 2006; 21:132-141.

86. Chrinside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma Exchange on the cell seperator. Br J Haematol, 1981; 48: 627-634.

87. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. J Clin Apher, 2012; 27:117-125.

88. Ziselman EM, Bongiovanni MB, Wurzel HA. The complications of therapeutic plasma exchange. Vox Sang, 1984; 46: 270-276.

89. Kankirawatana S, Huang ST, Marques MB. Continuous infusion of calcium gluconate in %5 albumin is safe and prevents most hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange. J Clin Apher, 2007;22: 265-269.

90. Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis related hypotension. Artif Organs, 2000, 24:705-709.

91. Carter CE, Benador NM. Therapeutic plasma Exchange fort he treatment of pediatric renal diseases in 2013. Pediatr Nephrol, 2014, 29:35-5

92. De Silvestro G, Tison T, Vicarioto M, Bagatella P, Stefanutti C, Marson P. The Italian registry of pediatric therapeutic apheresis: a report on activity during

2005. J Clin Apher, 2009, 24:1–5.

93. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. Transfus, 1994, 34:891–894.

94. Parolin M, Vidal E. Complications of therapeutic apheresis in pediatric kidney transplantation. Transfus Apher Sci, 2017, 56: 510-514.

95. Kaplan AA, MD. Therapeutic plasma exchange: Core curriculum 2008. Am J Kidney Diseases, 2008, 52:1180-1196.

96. Gündoğan K, Coşkun R, Güven M ve ark. Yoğun Bakımda Endotrakeal Entübasyon Komplikasyonları: Yoğun Bakım Derg 2011;2:39-43.

97. Ranganathan L, Menon R,Ramakrishnan N, et al. Therapeutic Plasma Exchange practises in Intensive Care Unit: Indian journal of Critical Care Medicine 2019; 23(7): 336–338.

98. Emily Paton, RN, Grad. Dip (Crit Care Nurs), ACCCN, Ian C. Baldwin, RN, PhD, (ICU Cert), ACCCN 1 Plasma exchange in the intensive care unit: A 10 year retrospective audit Australian Critical Care27(2014)139–144

99. Lemaire A, Parquet N, Galicier L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit:Technical aspects and complications. J Clin Apher.2017;00:1–8.

100. Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger Ph et al. Plasma exchange in France: Epidemiology 2001. Transfus Apher Sci 2003;29:153–7.

101. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med1999;131:453–62

102. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med 1991;325:398–403.

103. Moake JL. Thrombotic microanjiopathies. N Engl J Med2002;347:589-600.

104. Drew MJ. Therapeutic plasma exchange in hematologic diseases and dysproteinemias. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R editors. Apheresis: principles and practice. 2nd ed. Bethasda, MD: AABB Press; 2003. p.345–73.

105. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood2000;96:1223-9

106. George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med2006;354:1927-35.

107. Gürkan E, Başlamışlı F, Güvenç B. Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single center experience of 29 cases Clin lab haematol 2005; 27:121-5.

108. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Cikim K, Sari I et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. Transfus Apher Sci2007;36(1):57-67.

109. Weber F, Mirazimi A. Interferon and cytokine responses to Crimean Congo hemorrhagic fever virus; an emerging and neglected viral zonoosis. Cytokine Growth Factor Rev 2008;19: 395–404

110. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. Intensive Care Med 2002;28: 1434– 9

111. Pagnoux C. Plasma Exchange for systemic lupus erythematosus. Trans ApherSci,2007, 36:187-193.

112. Dünser MW, Dankl D,Petros S, Mer M, eds. Clinical Examination Skills in the Adult Critically III Patient. Springer International Publishing; 2018 doi:10.1007/978-3-319-77365-0.

113. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.

114. Moreno R, Morais P. Outcome prediction in intensive care: Results of a prospective, multicenter, Portuguese study. Intensive Care Med 1997;23:177-86.

115. Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barre syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. Ther Apher Dial. 2004;8:409-412.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Mustafa ÇALIŞKAN'a ait ''İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Terapötik Plazma Değişimi Yapılan Hastaların Prospektif Olarak Değerlendirilmesi''adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 10/03/2020

Danışman: Doç Dr.Kürşat GÜNDOĞAN .....

Üye: Prof.Dr.Leylagül KAYNAR .....

Üye: Doç.Dr.Oğuzhan Sıtkı DİZDAR .....