



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**Plazma Değişimi Yapılan Çocuk Böbrek Hastalarında
Etiyoloji Ve İşlem Güvenliğinin Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU

Antalya, 2023



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PLAZMA DEĞİŞİMİ YAPILAN ÇOCUK BÖBREK
HASTALARINDA ETİYOLOJİ VE İŞLEM
GÜVENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Doğukan KALENDEROĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif ÇOMAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, çalışma ahlakı ve disiplini adına çok şey öğrendiğim, beraver çalışmaktan ve aynı mesleği yapmaktan onur duyduğum emeği olan tüm öğretim üyelerine,

Kıymetli bilgi, deneyim ve zamanını sabır ve ilgiyle benimle paylaşan, çabalarımı anlayışla karşılayan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Elif ÇOMAK' a,

İstatistik biliminin kapısını aralamamda desteklerini esirgemeyen ufku genişleten hocam Sayın Doç. Dr. Gülşah KAYA AKSOY' a,

Her yönü ile örnek olan, duruşu ile güven veren her zaman yanımda olduğunu hissettiğim pek değerli hocam Sayın Prof. Dr. Reha ARTAN' a,

Beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, sonsuz desteklerini sunan biricik fedakar annem ve babama,

Hayatıma renk katan, güler yüzü ile her zaman yanımda olan en büyük şansım sevgili eşim Emine Nur' a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Aferez ve Tarihçesi	3
2.2. Aferez Endikasyonları	4
2.3. Aferez Sınıflaması ve Tanımlamalar	9
2.4. Aferez Yöntemleri	12
2.4.1 Santrifügasyon.....	12
2.4.2 Filtrasyon	14
2.4.3 Adsorbsiyon	16
2.5. Aferez Matematiği	17
2.6. Vasküler Erişim	18
2.7. Aferezde Replasman Sıvıları	19
2.8. Aferezde Antikoagülan	21
2.9. Aferez Komplikasyonları.....	22
2.9.1. Alerjik Reaksiyonlar	24
2.9.2. Hipokalsemi ve Sitrat İntoksikasyonu	25
2.9.3. Tromboz	25
2.9.4. Düşük Akım Hızı ve Damar Yolu Problemleri.....	26
2.9.5. Enfeksiyon.....	26
2.9.6. TRALI (Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı).....	27
2.9.7. ACEİ İlişkili Reaksiyonlar	27

2.9.8.	Elektrolit İnbalansları	27
2.9.9.	Hipotansiyon	28
2.10.	Çocuklarda Aferez Kullanımı	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1.	Verilerin Toplanması	42
3.2.	Etik Onay	44
3.3.	İstatistiksel Analiz	45
4.	BULGULAR	46
4.1.	Aferez İşlemi Uygulanan Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi	46
4.2.	Aferez İşlemi Uygulanan Hastalarda Gözlenen Komplikasyonlar, Komplikasyon Gelişen Ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması	53
4.3.	Aferez Seanslarının Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi	59
4.4.	Aferez Seanslarının Komplikasyon Dağılımlarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi	67
4.5.	Komplikasyonların Ayrıntılı Değerlendirilmesi	73
4.6.	Komplikasyon Gelişimini Etkileyen Faktörler	82
5.	TARTIŞMA	85
6.	SONUÇ	107
7.	ÖZET	108
8.	ABSTRACT	110
9.	KAYNAKLAR	112
10.	EKLER	121
	EK – 1 Aferez Çalışma Formu	121
	EK – 2 Etik Kurul Onayı	124

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ab	Antikor
ACD	Asit – Sitrat – Dekstroz
ADEM	Akut Dissemine Ensefalomiyelit
Alb.	Albümin
AML	Akut Myeloid Lösemi
ANCA	Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
Antikoag	Antikoagülan
ASFA	Amerika Aferez Derneği
AVF	Arteriyovenöz Fistül
Cins.	Cinsiyet
DFPP	Double Filtrasyon Plazmaferez
EKEHY	Ekstrakorporeal Eritrosit Hacim Yüzdesi
EKF	Ekstra Korporeal Fotoferez
EKH	Ekstrakorporeal Kan Hacmi
EKKHY	Ekstrakorporeal Kan Hacmi Yüzdesi
EKMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyon
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	Glomerüler Bazal Membran
GBS	Guillain Barre Sendromu
Hct	Hematokrit
HELLP	Hemoliz, Yükselmiş Karaciğer Enzimleri, Düşük Platelet
HFS	Hemofagositik Sendrom
Hgb	Hemoglobin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IA	İmmunoadsorbsiyon
ICs	İmmun kompleks
IG	İmmunoglobulin
ITP	İmmuntrombositopeni

Kg	Kilogram
LA	Lipit Aferez
LDL – A	Düşük Yoğunluklu Lipit Aferezi
MISC	Multisistem İnflamatuvar Sendrom
MN	Membranoz Nefropati
MOYS	Multi Organ Yetmezlik Sendromu
MPGN	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
mTPE	Membran Terapötik Plazma Değişimi
NMDA	N Metil D Aspartat
PANDAS	Grup A Streptokokla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar
PLA2R	M – tipi fosfolipaz A2 reseptör
PR3	Proteinaz 3
RPGN	Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
RT	Renal Transplant
SLE	Sistemik Lupus Eritamatosuz
SRRT	Sürekli Renal Replasman Tedavisi
SS	Standart Sapma
sTPD	Santrifügasyon Terapötik Plazma Değişimi
STEC	Shiga Toksin E. Coli
TA	Terapötik Aferez
TDP	Taze Donmuş Plazma
TEH	Total Eritrosit Hacmi
THSD7A	Trombospondin Tip 1 Domain Protein 7 A
TKH	Total Kan Hacmi
TMA	Trombotik Mikroanjiyopati
TPD	Terapötik Plazma Değişimi
TPD-YV	Terapötik Plazma Değişimi – Yüksek Volüm
TPH	Total Plazma Hacmi
TRALI	Transfüzyona Sekonder Akut Akciğer Hasarı
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2-1 ASFA kategori ve kanıt düzeyi sınıflaması	5
Tablo 2-2 Aferez işlemleri için 2019 ASFA önerileri	5
Tablo 2-3 Renal hastalıklarda hedef patojenler	9
Tablo 2-4 Aferez sınıflaması ve tanımlamalar	10
Tablo 2-5 Aferez modalite karşılaştırmaları	12
Tablo 2-6 Aferez yöntemlerinin detayları.....	16
Tablo 2-7 Yaşa göre total kan hacmi.....	18
Tablo 2-8 Aferez işlemi için kullanılan hesaplamalar	18
Tablo 2-9 Replasman sıvılarının özellikleri	21
Tablo 2-10 Aferez komplikasyonları	24
Tablo 2-11 Çocuklarda aferez kullanımı ile ilgili çalışmalar	36
Tablo 4-1 Terapötik aferez uygulanan hastaların demografik ve antropometrik özelliklerinin dağılımı	48
Tablo 4-2 Hastaların tanı ve ASFA kategori dağılımları	50
Tablo 4-3 Hastaların işlem yeri, damar yolu ve cihaz kullanımları	51
Tablo 4-4 Hastaların işlem öncesi laboratuvar değerleri	51
Tablo 4-5 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların demografik ve antropometrik değerlendirilmesi	54
Tablo 4-6 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların servis, teknik özellik ve tanı dağılımlarının değerlendirilmesi	58
Tablo 4-7 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların laboratuvar değerlerinin değerlendirilmesi	59
Tablo 4-8 Hastaların ve işlemlerin sayısal seans dağılımları	59
Tablo 4-9 Seansların ASFA kategori dağılımları	61
Tablo 4-10 Seansların işlem yeri ve teknik özellikleri	64
Tablo 4-11 Replasman sıvıları ve kalsiyum uygulamaları	64
Tablo 4-12 Aferez işlemlerinin laboratuvar değerlendirilmesi.....	65
Tablo 4-13 Aferez işlemlerinin teknik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	66
Tablo 4-14 Aferez işlemlerinin komplikasyon değerlendirilmesi	66

Tablo 4-15 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların takip edildiği servis, teknik özellik ve tanı dağılımlarının değerlendirilmesi	70
Tablo 4-16 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen seansların laboratuvar değerlerinin değerlendirilmesi	71
Tablo 4-17 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen seansların teknik detaylarının değerlendirilmesi	72
Tablo 4-18 Komplikasyonların seans dağılımları	73
Tablo 4-19 Yaş gruplarına göre komplikasyon insidansları	75
Tablo 4-20 Kilo gruplarına göre komplikasyon insidansları	76
Tablo 4-21 Tanı gruplarına göre komplikasyon insidansları	77
Tablo 4-22 Damar yollarına göre teknik komplikasyonların dağılımları	79
Tablo 4-23 Komplikasyon gelişimi üzerine etkili olan faktörler	83
Tablo 4-24 Komplikasyon gelişimi üzerine etkili olan bağımsız faktörler	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2-1 Santrifügasyon tekniği ile aferez.....	14
Şekil 2-2 Filtrasyon tekniği ile aferez	15
Şekil 4-1 Tanı grupları ve seans sayıları	46
Şekil 4-2 Hastaların yıllara göre dağılımı	47
Şekil 4-3 Hastaların cinsiyet dağılımları (n;%).....	47
Şekil 4-4 Hastaların yaş dağılımları	48
Şekil 4-5 Hastaların kilo dağılımları	49
Şekil 4-6 Hastaların tanı ve ASFA dağılımları	50
Şekil 4-7 Hastaların medikal tedavi kullanımları	52
Şekil 4-8 Hastaların komplikasyon dağılımları.....	53
Şekil 4-9 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların cinsiyet dağılımı... 53	
Şekil 4-10 Hastaların yaş gruplarına göre komplikasyon dağılımları	55
Şekil 4-11 Hastaların kilo gruplarına göre komplikasyon dağılımları	55
Şekil 4-12 Yıllara göre aferez seanslarını dağılımı.....	60
Şekil 4-13 Aferez işlemlerinin tanı dağılımları.....	61
Şekil 4-14 Tanı grupları ve kullanılan damar yolu yüzdeleri	62
Şekil 4-15 Tanıların komplikasyon dağılımları.....	71
Şekil 4-16 Komplikasyon görülen seansların teknik özellikleri.....	80

1. GİRİŞ

Terapötik aferez veya plazmaferez, hasta kanındaki istenmeyen büyük molekül yapılı patojen maddelerin, sürekli veya aralıklı akım sistemleri ile hastadan uzaklaştırılarak çeşitli işlemlere uğradıktan sonra hastaya bir replasman sıvısı eşliğinde geri verildiği uygulamanın genel adıdır (1). Birçok farklı teknik ile hedefe yönelik tedaviler yapılmaktadır, bunlardan en yaygın olanları terapötik plazma değişimi (TPD) ve immunoadsorbsiyondur (IA).

TPD; plazmanın kanın diğer bileşenlerinden ayıran bir tıbbi cihazdan geçirildiği yerine replasman sıvısının konulduğu; IA ise hasta plazmasının, kandan filtrasyon veya santrifüj yoluyla ayrılmasından sonra, adsorber bir kolonun yüzeyindeki seçilmiş ligandlara bağlayarak immünglobulinleri uzaklaştırma kapasitesine sahip bir tıbbi cihazdan geçirildiği terapötik birer prosedürlerdir (2).

TPD işleminde amaç; çeşitli hastalıkların patogenezinin sorumlu olduğu bilinen, yüksek molekül ağırlıklı bazı bileşenlerini plazmadan ayrılması ile hastada sebep olduğu patolojik durumun şiddetini azaltmaktır. TPD işleminin endike olabilmesi için; hastalığın medikal tedavilere yanıtının düşük olduğu veya yeterli yanıtın olmadığı durumlarda veya hastalığa sebep olan patojenin normal biyolojik yollar ile vücuttan yeterli hızda uzaklaştırılamayacağı durumlarda veya zararlı molekülün diyaliz yöntemleri ile vücuttan yeteri kadar uzaklaştırılamayacak kadar büyük boyutlu olması gerekmektedir (3, 4).

Terapötik aferezin tedavi aralığı çok geniştir ve genişlemeye de devam etmektedir. Guillain Barre, Optik Nörit, Myastenia Gravis gibi nörolojik hastalıklar, Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), Goodpasture Sendromu, Hemolitik üremik sendrom (HÜS), renal trasnplant öncesi desensitizasyon veya sonrasında rejeksiyon gibi nefrolojik hastalıklarda, Trombotik trombositopenik purpura (TTP), trombotik mikroanjiyopati (TMA), hemofagositik sendrom (HFS) gibi hematolojik hastalıklarda, zehirlenmelerde, karaciğer yetmezliğinde, hereditör hemokromatozis gibi gastroenterohepatolojik hastalıklarda, sepsis nedenli trombositopeni ilişkili multi organ yetmezliğinde (TAMOF), multisistem inflamatuvar sendrom (MISC) gibi bir çok hastalıkta primer veya destek tedavi olarak kullanılmaktadır (2).

Özellikle son dekada çocuk hastalarda da kullanımı hızlı bir şekilde yaygınlaşmış olsa da çocuk hastaların verileri erişkin kaynaklı olmaya devam etmektedir. Mevcut sistemler erişkin hastalara uygun üretilmiş ve çocuklara modifiye edilerek uygun hale getirilmeye çalışılmaktadır ancak henüz tam uyumlu cihazlara geçilememiştir. Bu durum, çocuk hastaların vücut ağırlıkları ve yüzey alanlarının farklı olması, damar yapılarının fragil olması ve organ fonksiyonlarının yeterince gelişmemiş olması erişkin hastalardan farklılıklarından birkaçıdır (1). Terapötik aferez işlemi genel olarak güvenli ve etkili olsa da çocuklarda aferez işleminin uygulanması ve işlem güvenliği hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır (5).

Bu çalışmada, 1 Ocak 2007 ve 31 Ağustos 2022 tarihleri arasında terapötik aferez prosedürü uygulanan böbrek hastalığı olan 18 yaş ve altındaki çocuklarda prosedür sırasında karşılaşılan komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aferez ve Tarihçesi

Aferez; Yunanca ‘aphairesis’ sözcüğünden köken almaktadır ve uzaklaştırmak, ayırtırmak anlamına gelmektedir (6). Plazmaferez kelimesi de plazmayı uzaklaştıran her türlü aferez işlemi için kullanılan genel bir terimdir (7).

Aferezin medikal anlamda kullanımı ise; hasta kanının, santrifüj veya filtrasyon teknikleri ile birden fazla komponentine ayrıştırıldığı, ekstrakorporeal bir tedavi ile hastaya döndürülerek geri verildiği veya ayrıştırılan bileşenin taze donmuş plazma, albümin gibi sıvılar ile değiştirildiği bir işlemdir (8).

Sağlıklı kişiden kan bileşenleri toplanması ile “donör aferezi” ismi alırken hastalığı tedavi etmek amacıyla yapılır ise işleme “terapötik aferez” adı verilmektedir. Kandan uzaklaştırılması hedeflenen hücre tipine göre de farkı isimler almaktadır (9).

Aferezin tarihsel gelişimine bakıldığında, köpekler üzerinde yaptığı çalışmalar ile ilk kez 1666 yılında Dr. Richard Lower kan değişimi işlemlerinden bahsetmiştir (10). Plazma değişimi tabiri ise, ilk kez 1914 yılında John Hopkins Üniversitesinde donör olarak atların kullanıldığı çalışma ile literatüre girmiştir (11). Medikal olarak kullanımı ise yirminci yüzyılın ikinci yarısında olmuştur. 1960 yılında Dr. Schwab ve Dr. Fahey Makroglobulinemi tanılı bir hastanın tedavisinde terapötik plazmaferez uygulamış ve bu uygulama ilk deneme olarak kabul edilmiştir (12). Nefroloji dalında ilk kullanımı ise 1975 yılında Good Pasture Sendromu, 1976’ da Sistemik Lupus Eritematosuz (SLE) ve 1977’ de Trombotik Trombositopenik Purpura ile olmuştur (7, 13, 14). Birçok nörolojik, romatolojik, endokrinolojik, nefrolojik, hematolojik hastalıklarda, zehirlenmelerde ve pandemi sonrasında MISC gibi çoklu organ yetmezliği altındaki hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu geniş hastalıklar grubu için Amerikan Aferez Derneği (American Society for Apheresis, ASFA) ilk kez 1986 yılında plazma değişim endikasyonları ile ilgili bir kılavuz yayımlamış ve düzenli olarak da güncellemektedir.

Aferez uygulamasındaki ana hedef, kandan istenmeyen molekülleri uzaklaştırmaktır. Teknik olarak terapötik plazma değişimi erişkin, çocuk ve hatta seçilmiş yenidoğan hastalarda dahi yapılabilmektedir. Çocuk yaş grubunda erişkine göre damar yolu erişimi, kullanılacak filtre seçimi ve işlem görecektir volüm gibi teknik farklılıklar vardır; aynı zamanda aferez cihazlarının erişkin hastalar için dizayn edilmiş olması nedeniyle de ek problemler ortaya çıkabilmektedir. (8, 15-17). Pediatrik yaş grubunda tedavi seçimi için yetişkin hasta gruplarında yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilmeye çalışılmaktadır (18).

Ülkemizde aferez mevzuatı; 10 Mart 2010 tarihinde 27517 sayı ile ‘Terapötik Aferez Merkezleri Hakkında Yönetmelik’ başlıklı yazı ile Resmi Gazete’ de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. 31 Temmuz 2019 tarihinde 30848 sayı ile yeniden düzenlenmiş ve aferez merkezleri ve üniteleri hakkında eklemeler yapılmıştır.

2.2. Aferez Endikasyonları

Birçok farklı hastalıkta tercih edilebilen aferez işleminin tedavi olarak kullanılabilmesi için, uzaklaştırılmak istenen patojenin hemofiltrasyon veya hemodiyaliz ile arındırılmayacak bir boyutta veya geleneksel modalitelere karşı yeterli yanıtta olmaması gerekmektedir.

En son 2019 yılında yayımlanan ASFA kılavuzuna göre tedaviler, klinik etkinlik kanıtlarına dayalı olarak dört kategoriden ve kanıt düzeyinden birisindedir. Aşağıdaki tablolarda ASFA endikasyonları ve kategori önerileri bulunmaktadır (2):

Tablo 2-1 ASFA kategori ve kanıt düzeyi sınıflaması

Kategori	Tanım
Kategori I	Bağımsız bir tedavi olarak veya diğer tedavilerle beraber aferezin birinci basamak tedavi olarak kabul edildiği durumlar.
Kategori II	Aferezin bağımsız bir tedavi olarak veya diğer tedavilerle birlikte ikinci basamak tedavi olarak kabul edildiği durumlar.
Kategori III	Aferez tedavisinin optimum rolünün belirlenemediği durumlar
Kategori IV	Yayınlanmış kanıtların aferezin etkisiz veya zararlı olduğunu gösterdiği durumlar
Kanıt Derecesi 1	Güçlü Öneri
Kanıt Derecesi 2	Zayıf Öneri
Kanıt Kalitesi A	Yüksek Kaliteli Kanıt
Kanıt Kalitesi B	Orta Kaliteli Kanıt
Kanıt Kalitesi C	Düşük Kaliteli Kanıt

Tablo 2-2 Aferez işlemleri için 2019 ASFA önerileri

Hastalık	Modalite	Kategori	Kanıt
Akut Dissemine Ensefalomiyelit (ADEM): Steroid Refrakter	TPD	II	2C
Akut İnflamatuvar Demyelinizan Poliradikülönöropati (Guillain-Barré Sendromu): Birincil Tedavi	TPD IA	I I	1A 1B
Amiloidoz, Sistemik	TPD	IV	2C
Akut Karaciğer Yetmezliği	TPD TPD - V	III I	2B 1A
Antiglomerüler Bazal Membran Hastalığı (Goodpasture Sendromu), Diffüz Alveolar Hemoraji İle	TPD	I	1C
Otoimmün Hemolitik Anemi, Ciddi	TPD	II	2C
Kardiyak Neonatal Lupus	TPD	I	2C
Kronik Fokal Ensefalit (Rasmussen)	TPD	III	2C
Kronik İnflamatuvar Demyelinizan Poliradikülönöropati	TPD/IA	I	2C
Koagülasyon Faktör İnhibisyonu	TPD IA	III III	2C 2B
Kritoglobulinemi	TPD IA	II II	2A 2B
Kutanöz T Hücreli Lenfoma, Sezary Sendromu	EKF EKF	I III	1B 2C
Dilate Kardiyomyopati, İdiyopatik	IA TPD	II III	1B 2C

Ailesel Hiperkolesterolemi, • Homozigot • Heterozigot • Homozigot/Heterozigot	LA LA TPD	I II II	1A 1A 1B
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) • Renal Transplant Sonrası Tekrarlayan • Renal Transplant Sonrası Tekrarlayan/Natif Böbrek Steroid Dirençli • Nativ Böbrek Steroid Dirençli	TPD/IA LA TPD	I II III	1B 2C 2C
Graft Versus Host Hastalığı • Akut • Kronik	EKF EKF	II II	1C 1B
Hellp Sendromu, • Postpartum • Antepartum	TPD TPD	III IV	2C 2C
Hemofagositik Lenfositosis, HLH, MAS	TPD	III	2C
Hereditör Hemokromatozis	Eritrositoferezis	I	1B
Hiperlökositoz • Semptomatik • Profilaktik	Lökositoferezis Lökositoferezis	II III	2B 2C
Hipergamaglobulinemiye Sekonder Hiperviskozite, Semptomatik	TPD	I	1B
Iga Nefropatisi (Berger Hastalığı)	TPD	III	2B
İmmünotrombositopeni (ITP)	TPD/IA	III	2C
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları • Ülseratif Kolit/Chron Hastalığı • Chron Hastalığı	Adsorptif Sitaferes EKF	III III	1B 2C
Hiperlipoproteinemi	LA	II	1B
Lambert Eaton Myastenik Sendromu	TPD	II	2C
Hiperlipoproteinemi	LA	II	2A
Multiple Skleroz • Akut Atak/Relaps • Akut Atak/Relaps • Kronik • Kronik	TPD IA TPD IA	II II III III	1A 1B 2B 2B
Myastenia Gravis	TPD/IA	I	1B

Nefrojenik Sistemik Fibrozis	EKF/TPD	III	2C
Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalıkları			
• Akut Atak/Relaps	TPD	II	1B
• Akut Atak/Relaps	IA	II	1C
• İdame Tedavi	TPD	III	2C
NMDA Reseptör Antikor Ensefaliti	TPD/IA	I	1C
İntoksikasyonlar			
• Mantar Zehirlenmesi	TPD	II	2C
• İlaç İntoksikasyonu	TPD	III	2C
• Zehirlenmeler	TPD	III	2C
Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar	TPD/IA	III	2C
Grup A Streptokokla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar (PANDAS)			
• Alevlenme	TPD	II	1B
• Ciddi Sydenham Koresi	TPD	III	2B
Pemfigus Vulgaris	TPD	III	2B
Periferik Damar Hastalığı	LA	II	1B
Refsum Hastalığı	TPD/LA	II	2C
Polistemi Vera			
• Eritrositozis	Eritrositoferezis	I	1B
• Sekonder Eritrositozis	Eritrositoferezis	III	1C
Transfüzyon Sonrası Purpura	TPD	III	2C
Hepatobilier Hastalıklar Nedenli Kaşıntı	TPD	III	1C
Psöriazis			
• Yaygın Püstüler	EKF	III	2B
• Yaygın Püstüler	Adsorptif Sitaferes	III	2C
• Yaygın Püstüler	TPD	IV	2C
Skleroderma	TPD	III	2C
	EKF	III	2A
Multiorgan Etkilenimli Sepsis	TPD	III	2B
Orak Hücre Anemisi			
• Akut İnme	Kırmızı Kan Değişimi	I	1C
• Akut Göğüs Sendromu	Kırmızı Kan Değişimi	II	1C
• Diğer Komplikasyonlar	Kırmızı Kan Değişimi	III	2C
Hashimoto Ensefalopatisi	TPD	II	2C
Stiff – Person Sendromu	TPD	III	2C

Ani Sensorinöral İşitme Kaybı	LA/Reoferez/TPD	III	2A
Sistemik Lupus Eritematozis (SLE)	TPD	II	2C
Trombositozis	Trombositaferez	II	2C
Trombotik Trombositopenik Purpura	TPD	I	1A
Trombotik Mikroanjyopati; Koagülasyon Aracılı	TPD	III	2C
Trombotik Mikroanjyopati; Kompleman Aracılı • Faktor H Otoantikoru	TPD	I	2C
Trombotik Mikroanjyopati; STEC HÜS, Ciddi	TPD	III	2C
Trombotik Mikroanjyopati; TTP	TPD	I	1A
Trombotik Mikroanjyopati; Transplantasyon Aracılı	TPD	III	2C
Tiroid Fırtınası	TPD	II	2C
Toksik Epidermal Nekrozis	TPD	III	2B
Transplant, HLA Desensitizasyonu	TPD	III	2C
Transplant, Karaciğer; Akut Rejeksiyon	EKF	III	2B
Transplant, Renal; Antikor Aracılı Rejeksiyon	TPD/IA	I	1B
ANCA İlişkili Vaskulit	TPD	I	1A
Henoch – Schönlein Purpurası, RPGN	TPD	III	2C
Vaskulit, Diğer, Behçet	TPD	III	2C
Wilson Hastalığı, Fulminan	TPD	I	1C

Terapötik aferez işleminde patojen maddeler kandan uzaklaştırılmak istenmektedir; nefroloji hastalıklarında terapötik aferez işlemleri 2022 yılında yayınlanan bir derlemede primer, sekonder renal hastalıklar ve renal transplant grubu olarak endikasyon başlıkları altında incelenerek aferezin hangi molekülleri hedeflediğini göstermiştir (19):

Tablo 2-3 Renal hastalıklarda hedef patojenler

Gruplar	Hastalıklar	Patojen Maddeler
Primer Renal Hastalıklar	FSGS MN Anti – GBM Glomerülonefrit	Permabilite Faktörleri PLA2R Ab ve THSD7A Ab Anti – GBM Ab
Sekonder Renal Hastalıklar	ANCA ilişkili Vaskulit TTP aHUS SLE	Anti – MPO veya anti – PR3 Ab ADAMTS – 13 Ab, ICs Kompleman Düzenleyici Komponentler veya Otoantikorlar Anti – dsDNA Ab, anti – nüklear Ab, ICs
Renal Transplant	ABO – Uyumsuz RT HLA – Uyumsuz RT Antikor ilişkili Rejeksiyon	Kan grubu izoaglutininler HLA ve non – HLA otoantikorları HLA ve non – HLA otoantikorları

2.3. Aferez Sınıflaması ve Tanımlamalar

İşlemin yapıldığı kişiye göre ve yapılan işlem türüne göre 2 farklı başlık altında incelenebilir:

Donör aferezi, sağlıklı bireye yapılan işlemi ifade eder iken terapötik aferez hasta bireye yapılan işlemi ifade eder.

Donör aferezinde; plazmaferez, hücre komponentlerinin ayrıştırıldığı sitaferez ve periferik kök hücre aferezi başlıkları mevcut iken terapötik aferezde; sitaferez, komponent değişimi ve plazma immunmodülatör tedavi başlıklarına ayrılarak incelenebilir (20, 21).

Tablo 2-4 Aferez sınıflaması ve tanımlamalar

Uygulanan Kişiyeye Göre Sınıflama		
Donör Aferezi		Terapötik Aferez
Yapılan İşleme Göre Sınıflama		
Sitaferaz	Komponent Değişimi	İmmünoterapi
- Eritrositoferez - Trombositoferez - Lökoferez - Periferik Kök Hücre - Granülositoferez	- Terapötik Plazma Değişimi - Terapötik Eritrosit Değişimi	- İmmünoadsorbsiyon - LDL aferezi - Kaskad filtrasyon/Double Filtrasyon Plazmaferez - Fotoferez - Reoferez
Tanımlamalar (2)		
Adsorptif Sitaferaz	Hasta kanının, aktiveleştirilmiş monositleri ve granülositleri seçici olarak adsorbe eden ve kalan lökositleri ve diğer kan bileşenlerini hastaya geri verilmesini sağlayan bir kolon veya filtre içeren cihazdan geçirildiği bir uygulamadır.	
B2 Mikroglobulin Kolonu	Hastanın kanı seçici geçirgen porlar üzerinden geçerken β_2 mikroglobuline bağlanmak üzere özel tasarlanmış selüloz tanecikleri içeren kolonun kullanıldığı bir terapötik aferez uygulamasıdır.	
Double Filtrasyon Plazmaferez	Farklı gözenek boyutlarına sahip plazma filtreleri kullanılarak moleküler ağırlık ve üç boyutlu konfügurasyon ile belirlenen boyutlara göre patojenik molekülleri, ayrılmış plazmadan uzaklaştıran filtre tabanlı bir terapötik uygulamadır. İşlem filtre ile yapılırsa Double Filtrasyon Plazmaferez; santrifüj ile ayrılırsa Kaskad Filtrasyon olarak adlandırılır. Teknik açıdan birbirinden farklı olsalar da etki prensibi benzerlik gösterir.	
Eritrositaferaz	Hastanın veya donörün kanının, kırmızı kan hücrelerini kanın diğer bileşenlerinden ayıran tıbbi bir cihazdan geçirildiği bir prosedür. Polisitemia Vera ve sekonder eritrositozlarda kan viskozitesi azaltarak tromboemboli riski azaltılabilmekte veya orak hücreli anemide olduğu gibi oraklaşmış eritrositlerin kandan uzaklaştırılması sağlanabilmektedir (21).	
Ekstrakorporeal Fotoferez	Beyaz kan hücrelerinin, hastanın kanından ayrıldığı, ekstrakorporeal olarak bir fotoaktif bileşikle teması geçtiği, ultraviyole A ışığına maruz bırakıldığı ve daha sonra aynı prosedür sırasında hastaya yeniden verildiği terapötik bir uygulamadır. Kök hücre nakillerinden sonra görülebilen Graft Versus Host hastalığının tedavisinde kullanılabilmektedir (22).	
İmmünoadsorbsiyon	Hasta plazmasının, kandan membran bazlı veya santrifüj yoluyla ayrılmasından sonra, adsorber kolonun içindeki yüzeylerdeki ligandlara bağlayarak immünoglobulinleri uzaklaştırma kapasitesine sahip bir cihazdan geçirildiği terapötik bir uygulamadır. TPD ile kıyaslandığında, daha yüksek hacimlerde plazma işlenir ve bu sayede TPD' den daha verimli hale gelmektedir.	

		Otoantikörlerin temizlenmesi gereken özellikle akut humoral rejeksiyon gelişen böbrek nakillilerde, hiperimmünite hastalarında ve RPGN tanılı hastalarda tercih edilebilir (23).
Lökositoferez (Lökoferes)		Hasta kanını, beyaz kan hücrelerini ayıran, seçilen hücreleri toplayan ve hasta kanının geri kalanını kolloid ve/veya kristaloid solüsyon gibi ikame sıvısı eklenmiş veya eklenmemiş olarak geri veren bir uygulamadır. Aynı çalışma tekniği ile nötropenik hastaların tedavisinde granüloferez, lökostaz sendromlu hastaları için terapötik lökoferes ve kemik iliği nakil hastalarında periferik kök hücre aferezleri de yapılabilmektedir (24).
Lipoprotein Aferezi		Lipoprotein partiküllerinin, özellikle düşük yoğunluktaki lipoproteinlerin kandan arındırılması ve geri kalan bileşenlerin tekrar geri dönüşü ile kandan seçici olarak çıkarılması anlamına gelmektedir.
Reoferez		Hasta kanının, plazma viskozitesini ve kırmızı hücre agregasyonunu azaltmak için fibrinojen, α_2 – makroglobulin, düşük yoğunluklu lipoprotein, kolesterol ve IgM gibi yüksek molekül ağırlıklı plazma bileşenlerini ayıran bir uygulamadır. Bu prosedür, kan akışını ve doku oksijenlenmesini iyileştirmek için yapılır. Malaria ve Babesiyoziste uygun endikasyonlar eşliğinde parazit yükünü azaltmak, herediter hemokromatoziste fazla demirin uzaklaştırmak, sekonder eritrositoziste kan viskozitesini azaltarak tromboemboli riskini düşürmek için tercih edilebilir (21).
Terapötik Değişimi	Plazma	Hasta kanının, plazmayı kanın diğer bileşenlerinden ayıran bir tıbbi cihazdan geçirildiği yerine replasman sıvısının konulduğu terapötik bir prosedür. TPD geçmişte "terapötik aferez" ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır, ancak günümüzde ise, TPD özel olarak yalnızca plazma ile değişimi içeren yöntemlerde kullanılmaktadır. Plazma çıkarılır ve yerine kolloid solüsyon (örn. albümin ve/veya plazma) veya kristaloid/kolloid solüsyon kombinasyonu gibi bir ikame solüsyonu konur. Patolojik madde bir otoantikör, kriyoglobulin, endotoksin, kolesterol içeren lipoprotein veya diğer maddeler olabilir; ancak TPD' nin bir tedavi modalitesi olarak tercih edilebilmesi için bazı koşulların sağlanması gerekmektedir (3, 4): • Temizlenmek istenen maddenin yarı ömrünün uzun olması, • Uzaklaştırılacak maddenin akut toksik ve/veya mevcut medikal tedavilere yanıtız olması, • Hemodiyaliz gibi teknikler ile uzaklaştıramayacak boyutta olması gerekmektedir.
Trombositoferez		Hasta kanının, trombositleri uzaklaştıran ve kolloid ve/veya kristaloid solüsyon gibi replasman sıvısı eklenmiş veya eklenmemiş olarak hastanın kanının geri kalanını geri veren bir tıbbi cihazdan geçirildiği terapötik bir uygulamadır.

Renal hastalıklarda en çok kullanılan aferez tipleri; plazma değişimi, double filtrasyon plazmaferez, immunadsorbsiyon ve lipid aferezi sayılabilir. Her birinin birbirine üstün yanları mevcut olup hasta özelinde tercihler yapılması gerekmektedir (19):

Tablo 2-5 Aferez modalite karşılaştırmaları

	TPD	DFPP	IA	LDL – A
Seçicilik	Non Selektif	Semi Selektif	Semi Selektif	Semi Selektif
Plazma İşleme Hacmi	1 – 1.5 (çok kısıtlı)	1 – 2 (kısıtlı)	2 – 3 (teorik olarak sınırsız)	2 – 3 (teorik olarak sınırsız)
Replasman Sıvısı	Kristaloid/Kolloid (Albümin, TDP)	Albümin veya İzotonik	-	-
Uzaklaştırılan Moleküller	Tüm plazma komponentleri	Makromoleküller	Seçilmiş patojenik moleküller	LDL ve diğer lipoproteinler

2.4. Aferez Yöntemleri

Aferez uygulaması; damar yolu yardımıyla hemodiyaz yöntemi gibi vücut dışına alınan kanın birçok farklı teknik ile arındırılması temeline dayanır. Santrifügasyon, filtrasyon veya adsorbsiyon yöntemleriyle patojen molekül uzaklaştırılabilmektedir. Farklı fiziksel prensiplere dayanan santrifügasyon ve filtrasyon yöntemleri en çok kullanılan tekniklerdir (4).

2.4.1 Santrifügasyon

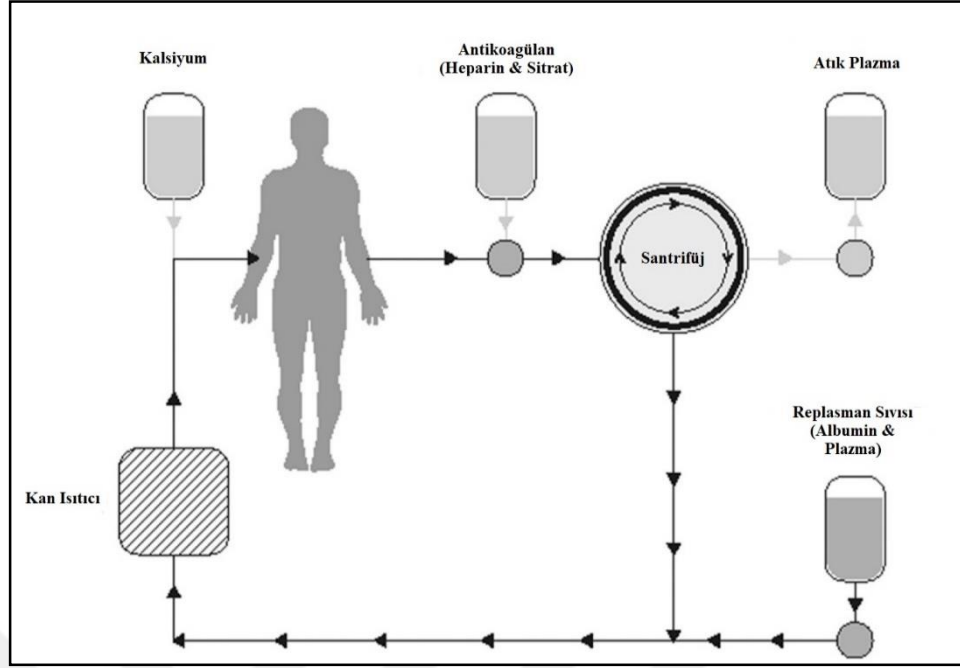
Dansite temelli bir teknik olan santrifügasyon, santrifüj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi sayesinde özgül ağırlıkları farklı olan moleküllerin, hücrelerin veya plazmanın birbirinden ayrılmasını sağlar (4). Santrifüj edilen kanda üstte plazma, ortada trombosit ve lökositler en altta ise eritrositler yer alır (25). Santrifüj tekniği ile aferez işlemi aralıklı akımlı ve sürekli akımlı olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır:

2.4.1.1 Aralıklı Akımlı Santrifüj Sistemi:

Modern aferez cihazlarının temelini oluşturan Cohn' un geliştirdiği tekniğe göre, kan bir hazne içine pompalanmakta ve sonrasında santrifüj edilerek ayrılmaktadır. Haznenin içine yaklaşık 70 – 100 ml/dk hızla kan gönderilmekte, hazne içinde santrifüj edilen kanın belirli bir düzeyde hematokrit seviyesine erişmesi sistemi durdurmaktadır. Ayırıştırılan kanın istenilen kısmı başka bir torbada toplanmakta ve geri kalan kısmı aynı yolla hastaya verilmektedir (26)

2.4.1.2 Sürekli Akımlı Santrifüj Sistemi:

Sürekli akımla çalışan santrifüj sistemindeki temel fark, uygulamanın süreğen olmasıdır. Biri alıcı, diğeri verici iki damar yolu kullanılarak hastadan alınan kan öncesinde antikoagülan eklenerek santrifüj edilecek hazneye ilerler ve bir yandan 2000 – 2500 rpm ile santrifüje uğrarken, diğeri yandan ayırıştırılmayan kan bileşenleri uygun replasman sıvıları ile birlikte hastaya iade edilmektedir, böylece işlem sürekli devam etmektedir (27). Santrifügasyon tekniği için santral venöz katater kullanımı aranmamaktadır, bu nedenle güvenli bir periferik yol ile işlemin yapılabilmesi avantaj sağlamaktadır (7). Sürekli akımlı sistemler ile daha az hacim ile işlem yapılabilir bu sayede özellikle kritik hastaların yönetiminde hemodinamik denge daha kolay sağlanabilmekte ve işlem süresi kısalmaktadır, şekil 2.1' de santrifüj tekniği şekil 2.2' de filtrasyon tekniği ile aferez şematize edilmiştir (4):



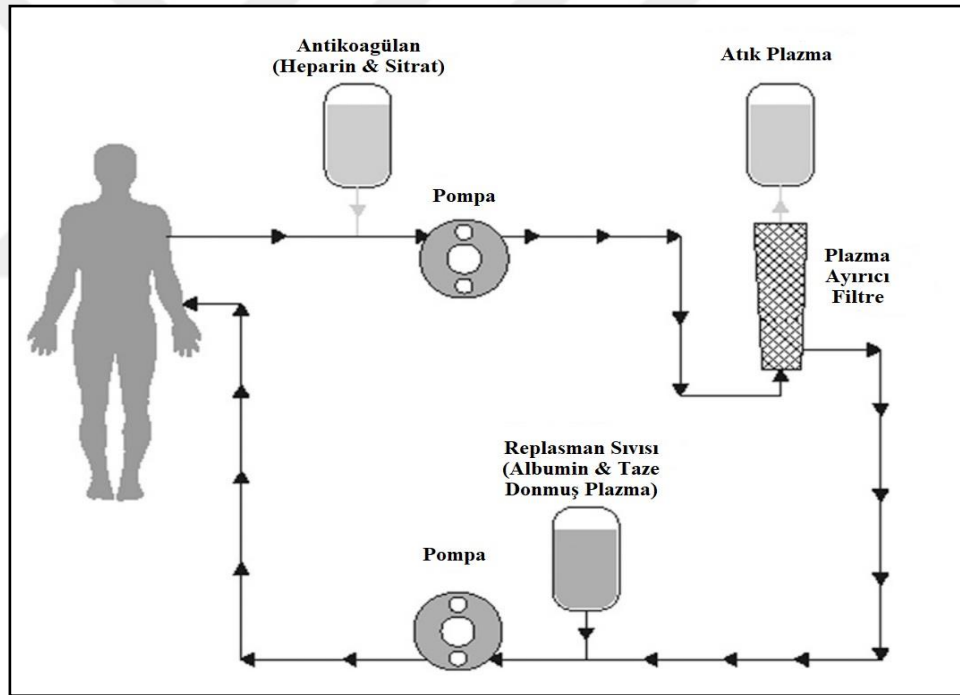
Şekil 2-1 Santrifügasyon tekniği ile aferez

2.4.2. Filtrasyon

Filtrasyon ile aferez işleminde kandaki farklı boyuttaki moleküllerin ve plazmanın bir membran aracılığı ile uzaklaştırılması hedeflenmektedir. mTPD (membran TPD) için kullanılan filtre, geleneksel hemofiltrasyon membranlarından daha büyüktür. Böylece gözeneklerden geçen plazmanın ayrılmasına ve dolaşımdaki faktörlerin uzaklaştırılmasına izin verir. Membran TPD, sürekli renal replasman tedavisi için mevcut makinelerle de gerçekleştirilebilir. Santrifügasyona göre daha az ekstrakorporeal hacimle işlem görmektedir. Genel olarak heparin kullanılması nedeniyle daha az sıklıkta hipokalsemi görülmektedir (28). Etkinlik olarak santrifügasyon ve membran filtrasyon modaliteleri benzerlik göstermektedir (29, 30). Filtrasyonun sağlanabilmesi için santral venöz katater gerekliliği bu modalitenin tercihini azaltabilmektedir. Konvansiyonel plazma değişimi artık tek prosedür olmayıp, double filtrasyon kaskadı ve immünoadsorpsiyon yöntemleri de alternatifler olarak ortaya çıkmaktadır. Double filtrasyon tekniğinde, ayrıştırılan plazma ikinci bir membran sisteminden daha geçirilerek ikinci bir ayrıştırmaya uğrar. Bu şekilde daha az replasman sıvısı gereksinimi ile yüksek volüm

kullanılmasının önüne geçilir ayrıca taze donmuş plazma kullanımı ile ortaya çıkan alerjik reaksiyonlar da azaltılmış olur (6, 7, 31, 32).

Filtrasyon tekniğinde, alınan kan öncesinde antikoagülan ile birleşir sonrasında bir pompa aracılığıyla yüksek bir basınca maruz bırakılır, bu basınç ile kan filtreden geçmeye zorlanır ve plazma filtreyi geçerken kanın şekilli elemanları filtratı aşamaz, hastaya geri verilmek üzere membranın iç kısmında kalır, plazma ise filtrenin dışında atık torbasında toplanır (4, 33). Sitaferaz yapılamayan bu filtreleme işleminde özellikle protein yapılı albümin, IgG ve total kolestrole tam geçirgenlik sağlar iken IgA ve IgM gibi moleküllere ise geçirgenlik tama yakın olacak seviyededir (34).



Şekil 2-2 Filtrasyon tekniği ile aferez

2.4.3. Adsorbsiyon

Yeni bir teknik olan immünoadsorbsiyon, spesifik kan grubu antikorlarını kandan uzaklaştıran bir uygulamadır. Diğer yöntemler gibi santrifügasyon veya filtrasyon işlemlerine uğrayan plazma sonrasında antikorların/immünglobulinlerin yakalandığı kolonlara ilerler. Bu kolonlar afinite kromatografisi mantığı ile çalışır. Bu kolonlarda istenmeyen moleküllere karşı afinitesi yüksek olan özel membranlar bulunmaktadır. Bu sayede plazma kolonu geçerken istenmeyen moleküller kolonda kalmış olur (7, 19).

Geleneksel plazmaferez yöntemleriyle kıyaslandığında immünoadsorbsiyon tekniği, proteine bağlı maddelerin filtrasyonu gibi klinik durumlarda avantaj sağlayabilir (35). Plazma bileşenlerinin uzaklaştırılmasında daha seçici olabilir. Kan yoluyla enfeksiyon yayılması ve/veya alerjik reaksiyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkarabilecek replasman sıvısı gerektirmez (36). İmmünoadsorbsiyon, patojenik immünglobulinlerin uzaklaştırılması için uygulanan bir plazma adsorbsiyon tekniği olması nedeniyle GBS, SLE, anti GBM Hastalığı (Good Pasture) gibi otoimmün patojen içeren hastalıklarda fayda göstermektedir (23). Son zamanlarda IA yöntemi pediatrik renal transplant hastalarında önemli bir yer edinmiştir. Birçok çalışmada immünoadsorbsiyonun faydalı olduğu gösterilmiştir (37-39).

Aşağıdaki tabloda santrifügasyon ve filtrasyon teknikleri karşılaştırılarak incelenmiştir (4, 40):

Tablo 2-6 Aferez yöntemlerinin detayları

	Santrifügasyon	Filtrasyon
Modalite	Plazmaferez ve Sitaferaz	Sadece Plazmaferez
Ayrıştırma Yüzdesi (%)	80 - 85	30 - 35
Kan Akımı (ml/dk)	100 – 150	150
Ekstrakorporeal Hacim	160 – 350 ml	120 – 150 ml
Moleküler Ağırlık Sınırı	NA	3 Milyon
Antikoagülan	Çoğunlukla Sitrata	Çoğunlukla Heparin
Replasman Sıvısı	Albümin, TDP	Albümin, TDP

2.5. Aferez Matematiği

Aferez uygulaması kararından sonra işlemin uygun yapılabilmesi için bilinmesi ve doğru hesaplanması gereken parametreler mevcuttur. Çocuk hastaların organ boyutları ve fonksiyonları ile toplam kan hacmi yaşla birlikte hızla değişmektedir. Aynı zamanda çocuk hastanın erişkin fizyolojisine göre farklılıkları pediatrik aferezin zorlukları arasında sayılmaktadır (5, 6).

TPD işleminin doğruluğunu ve güvenliğini etkileyen ana parametre total kan hacmidir (TKH). İlk olarak yapılması gereken bu değerin hesaplanmasıdır. Erişkin yaş grubunda Nadler' in total kan hacmi formülü kullanılsa da çocuk yaş grubunda uygun görülmemektedir. Total kan hacmi hesabından sonra total plazma hacmi (TPH), ekstrakorporeal kan hacmi yüzdesi (EKKHY), total eritrosit hacmi (TEH), ekstrakorporeal eritrosit hacim yüzdesi (EKEHY) ve işlem içi hematokrit yüzdesinin bilinmesi gerekmektedir.

Ekstrakorporeal kan hacmi (EKH) hesabına hastanın vücudunun dışında bulunan toplam kan hacmi dâhil edilmelidir. Buna aferez setinde bulunan kan hacmi, hastadan uzaklaştırılan hacim, ısıtıcı hattında bulunan kan hacmi de dâhildir. Hemodinamik olarak hastaya ek dolaşım problemi yaratmamak için EKH' nin en fazla TKH' nin %15' i kadar olması önerilmektedir. Daha yüksek miktarda EKH olması durumunda; hastada kaybı karşılamak için vücutta artan sempatik sistem bulgularına bağlı periferik damarlarda vazokonstriksiyon, taşikardi görülebilmekte ve uzun süre devam etmesi durumunda metabolik dengesizlik ve hemodinamik instabilite görülebilmektedir (41, 42).

Aferez tekniğine göre her aferezde değiştirilecek plazma volümü belirlenir. Genellikle plazma değişiminde; değiştirilecek plazma miktarı toplam plazma hacminin 1 – 1,5 katı olacak şekilde planlanır, immunoabsorbsiyon işleminde ise teorik olarak bu miktar sınırsız olarak kabul edilmektedir (19). Çalışmalar göstermiştir ki, 1 – 1,5 katın üzerinde yapılan işlemlerde etkinlik anlamlı düzeyde artmamakta aksine maliyeti artırmakta ve işlem süresini uzatmaktadır (43-46).

Ekstrakorporeal kan hacmi yüzdesi ile işlem esnasında hastadan uzaklaştırılan kan hacminin; ekstrakorporeal eritrosit hacim yüzdesi ile işlem esnasında hastadan uzaklaştırılan eritrosit miktarının; işlem içi hematokrit yüzdesi

ile de işlem esnasında hastanın hematokrit değerinin bilinmesi sağlanır. Ekstrakorporeal kan hacmi ve ekstrakorporeal eritrosit hacmi aferez makinesinin özelliklerine bağlıdır (47).

Pediyatrik hastalar için yaklaşık TKH hesaplamasında önerilen değerler ve formüller aşağıda belirtilmiştir (47-49):

Tablo 2-7 Yaşa göre total kan hacmi

Yaş	Yaklaşık Total Kan Hacmi (ml/kg)
Prematür Bebek	90 - 105
Term Bebek	80 - 90
3 Ay – 1 Yaş	80
1 – 3 Yaş	75
3 – 14 Yaş	70
Erkek Adolesan	70
Kadın Adolesan	65

Tablo 2-8 Aferez işlemi için kullanılan hesaplamalar

Total Kan Hacmi	Yaklaşık Total Kan Hacmi (ml/kg) x Vücut Ağırlığı (kg)
Total Plazma Hacmi	TKH x (1 - Hct)
Total Eritrosit Hacmi	Hct x TKH
Ekstrakorporeal Kan Hacmi Yüzdesi	EKH/TKH x 100
Ekstrakorporeal Eritrosit Hacim Yüzdesi	EEH/TEH x 100
İşlem Esnası Hematokrit	((TEH – EEH)/TKH) x 100

2.6. Vasküler Erişim

Aferez işleminde kan akışının düzgün sağlanabilmesi için uygun boyutta damar yolu kullanılması gereklidir. Damar yolu olarak çoğu zaman periferik venöz damarlar, geçici veya kalıcı santral venöz kataterler nadir de olsa port ve arteriyovenöz fistüller (AVF) kullanılabilmektedir (9, 49).

TPD işlemi için en az 2 ml/dk akış hızı sağlayabilen bir damar yolu gereklidir. Bu nedenle çocuk hastalarda genel olarak santral venöz kateter ihtiyacı olmaktadır. Hemodiyaliz için tasarlanmış çift lümenli sert yapılı kateterler aferez işlemi için de kullanılabilmektedir. Pediyatrik yaş grubunda en çok santral venöz kataterler kullanılmaktadır (48).

Hastanın vücut ağırlığına göre katater seçimleri yapılmaktadır:

7 – 15 kg olan hastalarda 8 Fr, 15 – 20 kg olan hastalarda 9 – 10 Fr, > 20 kg olan hastalarda ise 12,5 Fr çaplı kataterler tercih edilmelidir (50).

Filtrasyon tekniğinde mevcut kan birçok kez işlendiği için daha yüksek kan akış hızı kullanılır bu nedenle membran filtrasyon tekniklerinin neredeyse tamamında santral katater tercih edilmektedir (51).

Katater seçiminde enfeksiyona yatkınlık ve damar yolu erişimine kolaylıklar önem taşımaktadır. Örneğin, internal juguler kateterin subklavian katetere kıyasla enfeksiyon riski daha yüksekken mekanik problem riski daha düşüktür ve hasta konforu daha iyi sağlanabilmektedir. Acil durumlarda girişim kolaylığı ve radyolojik olarak teyit gerekliliği olmaması sebebiyle femoral kateter tercih edilebilir ancak femoral kateterler enfeksiyon ve trombüs açısından daha yüksek risk taşımaktadır (52, 53).

Periferik damar yolları ise özellikle 30 kg üstü hastalarda kullanılabilir. Yetişkinlerde 60 - > 80 mL/dk arasında değişen kan akış hızlarını sağlamak için 17 – 19 gauge iğneler kullanılır. Çocuklarda da 19 – 22 gauge iğneler kullanılır. İğnelerin boyutu küçük olsa da akış hızının düşük tutulması ile işlem devamlılığı sağlanabilir. Rutin olarak, bazilik veya sefalik damardan kan alınır ve replasman sıvısıyla ekstremitelerdeki daha küçük damarlara geri verilir. AV fistüller de özellikle hemodiyaliz yapılmakta olan hastalarda başarılı olarak kullanılabilir, Arteriyovenöz fistüller veya arteriyovenöz greftler terapötik plazma değişimi yapılan hastalar için uygun seçeneklerdir çünkü bu girişler hızlı kan akışı, düşük enfeksiyon riski ve uzun süreli açıklık sağlayabilmektedirler. Buna rağmen, genel olarak AV fistüller aferez işlemlerinin sadece %2 – 4' ünde kullanılmaktadır (54).

2.7. Aferezde Replasman Sıvıları

Aferez işlemi esnasında vücuttan uzaklaştırılan plazmanın yerine damar içi volümü sağlaması için replasman sıvıları kullanılmaktadır. Bu sıvılar ile aynı zamanda onkotik basınç desteği sağlanmakta ve elektrolit imbalansının önüne geçilmeye çalışılmaktadır. TPD işleminde kullanılan replasman sıvı seçimi,

tedavinin sonucunu etkileyen önemli bir etkidir. Replasman sıvısı tercihinde; mevcut hastalığın patofizyolojisi, değişim sıvısının elde edilebilirliği ve maliyeti, değiştirilecek plazma hacmi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (55).

Replasman sıvısı seçenekleri arasında elektrolit çözeltileri, taze donmuş plazma (TDP), jelatin, albümin ve hidroksietil – nişasta gibi sıvılar bulunmaktadır (56). Daha nadir olarak kriyopresipitat da tercih edilebilmektedir (57).

Yaygın olarak kullanılan elektrolit solüsyonları; düşük maliyetleri ve hipoallerjenik yapıları ile %0.9 NaCl veya ringer – laktat solüsyonlarıdır.

Albüminin farklı derişimlerde %5' lik ve %20' lik kullanımı tercih edilebilmektedir. %5 insan serum albümini, normal plazma ile benzer onkotik basınca sahip olacak şekilde hazırlanmıştır (58). Plazma değişiminde uzaklaştırılan plazmanın %4 – 5 insan serum albümini ile değiştirilmesi, plazma hacmini koruyacak ve hipotansiyon ve üçüncü boşluğa sıvı kaçışını önleyecektir (59). Viral taşıyıcılığın olmaması ve anaflaksi riskinin düşük olması büyük avantajları iken onkotik yapısının nispeten yüksek olması nedeniyle dilüsyonel anemi, düşük ihtimal olsa da aktif Hageman faktör varlığına bağlı bradikinine sekonder hipotansiyon oluşturması, pirojenik etki gösterebilmesi ve içeriğinde alüminyum olması nedeniyle çoklu işlemler sonrası alüminyum toksikasyonu ise dezavantajları olarak sayılabilmektedir (2, 43, 55).

Yaygın kullanılan bir diğer seçenek ise taze donmuş plazmadır. Ucuz olması ve ulaşılabilirliğinin kolay olması ve aynı zamanda içerisinde fibrinojeni, birçok antikoagülan faktörü, protein C ve S ihtiva etmesi avantajları sayılabilir. Buna karşılık, albümine kıyasla daha fazla komplikasyon riski taşıması nedeniyle de TDP' nin hasta tarafından toleransı albümine göre orta düzey kabul edilmektedir. TDP' nin içinde sitrat bulunması nedeniyle taze donmuş plazmanın yoğun ve tekrarlayan kullanımlarında yan etki olarak peroral uyuşma hissi gibi sitratın iyonize kalsiyuma bağlanması nedeniyle ortaya çıkan hipokalsemi semptomları; ürtiker, kızarıklık, kaşıntı ve nadir de olsa anaflaktoid reaksiyonlar ve ateş gibi klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir (60). Bu nedenle alerjik reaksiyonlardan korunmak için işlem öncesi difenhidramin ve/veya steroidlerle premedikasyon yapılmaktadır (54). Aşağıdaki tabloda replasman sıvıları kıyaslanmıştır (56, 57):

Tablo 2-9 Replasman sıvılarının özellikleri

	İzotonik	Albümin	Taze Donmuş Plazma
Avantajlar	- Toksik ürünlerin intravasküler alana akışını kolaylaştırır - Az maliyetlidir. - Kolay erişilebilir. - Hipoallerjendir.	- Onkotik basınç sağlar. - Hepatit riski yok	- Pıhtılaşma Faktörleri içerir. - İmmünolojik ve biyokimyasal bileşenler içerir. - Rölatif daha uygun maliyetlidir.
Dezavantajlar	- Pıhtılaşma faktörü içermez - Protein ihtiva etmez. - Onkotik basıncı düşüktür.	- Pıhtılaşma faktörü içermez. - Yüksek maliyetlidir.	- Sitrata bağlı hipokalsemi riski mevcuttur. - Hepatit – HIV riski mevcuttur. - Serolojik uygunluk aranmaktadır.

2.8. Afereze Antikoagülan

İşlem süresince ekstrakorporeal alanda kanın pıhtılaşp akımın durmaması için antikoagülan tedavi kullanılması gereklidir. Çocuk hastalarda yetişkinlere kıyasla daha küçük çaplı setlerin kullanılması ve kan akış hızının daha düşük olması nedeniyle sette tıkanma ihtimali daha yüksektir ve antikoagülana duyulan ihtiyaç daha fazladır (61). Antikoagülan tercihleri, yapılacak işlemin metoduna, eşlik eden komorbiditelere (karaciğer yetmezliği, trombositopeni vb.) ve diğer ek tedaviler (Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (EKMO), Sürekli reanl replasman tedavisi (SRRT)) için gereklilik durumuna göre yapılmaktadır. En sık kullanılan antikoagülanlar sitrat ve heparin solüsyonlarıdır (54).

Heparin antikoagülan olarak; antitrombine bağlanarak trombin ve Faktör Xa' nın inaktivasyonunu sağlayarak etki göstermektedir aynı zamanda ekstrakorporeal alanda gösterdiği etkinlik vücutta da devam etmektedir bu sebeple kanama diyatezine yatkınlığı olan hastalarda kanama olasılığını sitrata göre daha fazla artırmaktadır. Aynı zamanda heparine bağlı immün yan etkiler de görülebilmektedir, heparin ve otolog bir trombosit faktörü olan platelet faktör 4 içeren komplekslere karşı antikor üretimi ile heparin ilişkili trombositopeni riski mevcuttur. Artmış kanama riski, trombositopeni geliştirme ihtimali ve yakın izlem gerektirmesi sebebi ile heparin çocuk aferez uygulamalarında antikoagülan olarak

çok sık tercih edilmemektedir (62). Bununla birlikte, membran filtrasyon plazmaferaz, fotoferez ve LDL aferezi gibi belirli prosedürlerde, antikoagülan ajan olarak heparin kullanılması gerekebilmektedir (40, 63, 64).

1914 yılından beri antikoagülan olarak kullanılan Sitrat, asit – sitrat – dekstroz (ACD) adı verilen; sabit bir oranda karıştırılarak elde edilmiş bir solüsyon içerisinde bulunur. ACD, vücutta nötralize edildiği için hastada kanamaya eğilim yaratmaz ancak 15 – 24 mmol/L' lik sitrat konsantrasyonu iyonize kalsiyum iyonuna (iCa) bağlanarak 0,2 – 0,3 mmol/L' lik düşüşe neden olur böylece protrombinin trombine dönüşümünü inhibe eder. İki farklı ACD solüsyonu mevcuttur; ilki ACD – A olup daha sık kullanılmaktadır ve hipertonic bir solüsyondur. Diğer ise ACD – B olup izotonik konsantrasyondaki solüsyondur (54). Sağlıklı bireylerde ekzojen sitrat, böbrek, karaciğer ve iskelet kasında Krebs döngüsü tarafından hızla metabolize olur. Sitrat metabolizması ile kalsiyum iyonları salınır, hidrojen iyonları tüketilir ve bikarbonat ortama salınır böylece alkalemi ortaya çıkar. Sağlıklı bireylerde sitratın hepatik yarılanma ömrü 36 ± 18 dakikadır ve %18 – 20' si metabolize olmadan böbreklerden ekstrakte edilir. Kullanılacak ACD miktarı aferez tekniğine, işlemin türüne ve kullanılacak cihaza göre değişmektedir (64). Genel olarak kullanılacak sitrat miktarları, tam kan – antikoagülan oranları 10:1 – 14:1 şeklindedir (54).

ACD kullanımına bağlı görülen komplikasyonlar; hipokalsemiye bağlı olarak gelişen, disestezi, tetani, kardiyak aritmilerdir ve bu komplikasyonların görülme ihtimali hastanın renal ve hepatik durumuna, vücut ağırlığına, verilecek sitrat miktarı ve hızına bağlıdır (65). Düşük kilolu hastalarda sitrat intoksikasyonunun önüne geçmek için daha düşük akım hızı ile heparin ve ACD kombinasyonları da kullanılabilir (40).

2.9. Aferez Komplikasyonları

Terapötik aferezin temel amacı, belirli patolojik maddelerin veya hücrelerin uzaklaştırılması ile organ veya doku hasarını azaltmayı ve patolojik bir sürecin tersine çevrilmesini sağlamaktır. Aferez işleminin temelleri hem erişkin yaş grubunda hem çocuk yaş grubunda benzer olmakla birlikte damar yolu tercihleri ve

kan dağılımı gibi teknik farklılıkları mevcuttur. Çocuk yaş grubunda aferez işlemine bağlı daha fazla komplikasyon görüleceği düşünülmektedir. Son 30 yılda bunun üzerine detaylı çalışmalar yapılmasına rağmen çalışmaların çoğu erişkin yaş grupları ile yapılmıştır (8, 66, 67).

Terapötik plazma değişimi sırasında hacim azalmasını önlemek için, çıkarılan plazma; taze donmuş plazma, kolloid veya izotonik gibi replasman sıvıları ile değiştirilmektedir. Aferez işlemi genel olarak güvenli bir işlem olarak kabul edilse de; tercih edilen replasman ürününün çeşidine ve miktarına, damar yoluna, işlem süresince kullanılan antikoagülana ve cihazın kendisine bağlı olarak komplikasyonlar görülebilmektedir (68).

Hem erişkin hem de çocuk yaş gruplarındaki çalışmalarda komplikasyon insidansları farklılık göstermektedir. 2003 yılında Norda ve ark. (69) İsveç' te 20485 erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada komplikasyon insidansını %4.3 olarak kaydetmişlerdir. 2011 öncesi yayımlanan 9 geniş çaplı çalışmaları derleyen Mokrzycki ve ark. (67) erişkin komplikasyon insidansını %5 ile %12 arasında raporlamıştır.

Aferez işlemine bağlı mortalite hakkındaki çalışmalardan biri Huestis ve ark. tarafından 1983 yılında yapılmış ve 30' u TDP kullanılan terapötik plazma değişimi ile ilişkili toplam 42 ölüm olduğunu göstermişlerdir; başlıca ölüm nedenlerini kardiyovasküler, solunum ve anafilaktoid reaksiyon olarak sınıflamışlardır (70). Erişkin yaş grubunda özellikle taze donmuş plazma kullanılan hastalarda aritmiye bağlı ölümlerin görüldüğünü gösteren ancak sebep sonuç ilişkisini tam olarak açıklamayan çalışmalar mevcuttur (9).

Aşağıdaki tabloda farklı çalışmalara göre aferez komplikasyonları kategorize edilerek gösterilmiştir (55, 60, 68):

Tablo 2-10 Aferez komplikasyonları

Hasta İlişkili	Teknik Neden İlişkili
Ürtiker	Tromboz
Disritmi	Hemoraji
Şok/İskemi	Tromboflebit
Uyuşma Hissi	Enfeksiyon
Hipokalsemi	Pnömotoraks
Anaflaksi	Nöral Hasarlanma
Alkaloz	Obstruksiyon
Kramp	Set tıkanıklığı
Karın ağrısı, Bulantı, Kusma	Filtreleme hatası
Baş ağrısı	Cihaz arızası
Ateş	Erken ayrılma
Nöbet	
Hipotansiyon, Hipertansiyon	
Koagülopati	
Göğüs ağrısı/Çarpıntı	
Solunum Sıkıntısı/Pulmoner ödem	

2.9.1. Alerjik Reaksiyonlar

Alerjik reaksiyonlar, kullanılan kan ürününün plazmasındaki bir maddeye karşı alıcının gösterdiği Ig E aracılı tip 1 reaksiyonu olarak gerçekleşmektedir. Alerji reaksiyonlarının, mast hücrelerinin veya bazofilin ortama salgıladığı histamine sekonder olduğu görüşü hakimdir (71).

Kaşıntı, ürtikeryal döküntü ve mukozlarda şişme (anjioödem) ile karakterize olan klinik, en yaygın görülen alerjik reaksiyonlar olarak kabul edilmektedir ancak prevelansı muhtemelen yeterince bildirilmediği için net bilinmemektedir (72). Ürtiker, laringospazma ilerleyebilen hırıltılı solunum ve hipotansiyon ile karakterize hayatı tehdit eden anaflaksi kliniği ortaya çıkabilmekte ve buna ek ateş de görülebilmektedir (70, 73).

İşlem süresince kullanılan kan ürünleri alerjik reaksiyon gelişiminde önemli bir etkindir. Özellikle taze donmuş plazma kullanılan seanslarda daha fazla reaksiyon görülebilmektedir (60). Kanada’ da yapılan 5000’ den fazla tedaviyi inceleyen Sutton ve arkadaşları; yaygın ürtiker, kaşıntı ve solunum sıkıntısından oluşan şiddetli alerjik reaksiyonları olan sekiz hastanın tamamında taze donmuş plazma kullanıldığını kaydetmişlerdir (74).

2.9.2. Hipokalsemi ve Sitrat İntoksikasyonu

Genel olarak sitrat ile yapılan aferezler güvenilir sayılmaktadır ve yan etkiler nadir görülür. Birçok çalışmada, sitratla ilişkili hafif reaksiyonlar (genellikle perioral karıncalanma veya paresteziler) en sık görülen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir. Özellikle kök hücre toplanması için kullanılan büyük hacimli aferez işlemlerinde, son derece nadir olmakla birlikte hayatı tehdit eden hipokalsemi görülebilmektedir (64).

İşlem için kullanılan hem taze donmuş plazmanın içeriği olan hem de antikoagülan olarak kullanılan sitratın kalsiyuma bağlanarak kalsiyum düzeyinde azalma yaptığı bilinmektedir (67). Buna sekonder hipokalsemi klinikleri ortaya çıkabilmektedir: Chvostek ve Trousseau belirtisi, şiddetli kas krampları, şiddetli abdominal kramp, tremor, ölüm korkusu, bilinç kaybı, bulanık görme, EKG’ de uzun QT intervali ve buna sekonder disritmi (60).

Sitrata bağlı olarak gelişen hipokalsemi insidansını azaltmak için profilaktik olarak peroral veya intravevöz kalsiyum uygulaması faydalı olmaktadır (9, 64).

2.9.3. Tromboz

Trombüs oluşumunda temel patogenezi Virchow triadı olarak bilinen venöz staz, endotel hasarı ve koagülasyon kaskadında bozulma olarak sayılabilir.

Replasman solüsyonu olarak albümin tercih edilen işlemlerde, plazmadaki koagülan ve antikoagülan tüm koagülasyon proteinlerinde azalma meydana gelmektedir (60). Aynı zamanda santral venöz kateterlerin uzun süreli kullanımı ile de endotel yapısı tahrip olmakta ve trombüs formasyonu ortaya çıkabilmektedir (75). Hastalık tanısının getirdiği inflamatuvar yanıtlar ve trombofili yatkınlığı da trombüs oluşumunda etkili olmaktadır.

Aferez ile ilişkili olarak pulmoner emboli, serebral iskemi ve miyokard enfarktüsünün meydana geldiği bildirilse de insidansı düşüktür (76).

2.9.4. Düşük Akım Hızı ve Damar Yolu Problemleri

Yetersiz kan akış hızı, TPD işleminin kesintiye uğramasına neden olan, tedavinin en önemli kısıtlayıcı etmenlerinden biridir (77).

Düşük kan akımı, hak edilenden küçük katater tercihi ve yüksek basınçlı pompa/cihaz seçimi ile görülebilmektedir. Katater kullanımının olduğu kritik derecede yüksek akımlarda arteriyel ve venöz basınçlarda artış olması nedeniyle de işlemler sonlandırılabilir. Katater lümeni boyunca ve sette ve cihazda tıkanıklıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden antikoagülan kullanımı önemlidir ve seçilmiş hastalarda önerilmektedir, ancak antikoagülan kullanımı ile de yan etkiler görülebileceği unutulmamalıdır (78).

TPD için çoğu zaman tünelli kataterlere oranla daha yüksek enfeksiyon ve tromboz riski olan geçici tünelsiz kataterler kullanılmaktadır (79). Montreal olgu serisinde, çocuklarda hasta başına enfeksiyon ve tromboz insidansı aferez işlemlerinde %16,1 ve %12,4 gibi yüksek değerlerde sonuçlanmıştır (1). Özellikle renal transplant hastaları gibi sekonder immun yetmezlikli olgularda enfeksiyon riskinin arttığı unutulmamalıdır (78).

2.9.5. Enfeksiyon

Aferez işlemine bağlı gelişen enfeksiyonlar; 3 farklı kategori altında incelenebilir. Bunlar; özellikle albümin kullanımı ile gerçekleşen işlemler sonrası immünglobulinlerdeki azalmaya bağlı görülen durumlar, taze donmuş plazma kullanımı ile görülen viral bulaşlar ve son olarak damar yolu erişimi ilişkili enfeksiyonlar olarak sayılabilir (60).

Replasman sıvısı olarak albümin tercih edildiğinde, adeta edinsel immun yetmezlikte olduğu gibi immünoglobulinler ve komplemanlar azalmakta bunun sonucu olarak da hastaların enfeksiyon geçirme yatkınları artmaktadır.

Bir plazma hacmi değişimi ile serum immünglobulin seviyelerinde yaklaşık %60 ve toplam vücut immünglobulin depolarında ise yaklaşık %20 azalma olduğu gösterilmiştir (75). TDP ile plazma değişiminin yapıldığı

Çalışmalarda immünoglobulin ve kompleman seviyelerinin azalma olmadığı gösterilmiştir (60, 80).

Plazma değişimi sırasında viral bulaşma riski, TDP ile değiştirme ile doğrudan ilişkilidir, albümin ile yapılan değişimlerinde ise ürün ısı ile işleme tabi tutulduğu için virüs ihtiva etmediği varsayılmaktadır (60, 81).

2.9.6. TRALI (Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı)

Transfüzyona sekonder akut akciğer hasarı (transfusion-related acute lung injury; TRALI) çoğu zaman plazma ve plazmadan zengin kan ürünlerinin verilmesini takiben ilk birkaç saatte ortaya çıkan takipne, taşıkardi, siyanoz, dispne ve ateş ile karakterize bir klinikdir.

Tanı; akut akciğer hasarının transfüzyon sırası veya sonrasındaki 6 saat içinde başlamış olması, transfüzyon öncesinde akciğer hasarının bulunmaması ve bu tabloya yol açabilen diğer sebeplerin dışlanması ile konulmaktadır (82).

2.9.7. ACEİ İlişkili Reaksiyonlar

Birçok farklı klinikte kullanılabilen ACE inhibitörlerinin bradikininlerin bozulmasını bloke ettiği bilinmektedir ve aferez prosedürü kininlerin aktivasyonu ile sonuçlanırsa, ciddi anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir. Otörler, bu ciddi kliniklerin önünde geçebilmek için aferez işleminden en az 24 saat önce ACE inhibitörlerinin kesilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (60).

2.9.8. Elektrolit İnbalansları

%5 albümin preperatlarında sodyum seviyesi yaklaşık 145 meq/l ve potasyum seviyesi 2 meq/L' den dışıktır. Replasman olarak albümin tercih edildiğinde, aferez sonrası serum potasyum düzeylerinde %25' lik bir azalma meydana gelebilmektedir (83).

Metabolik alkaloz, fazla miktarda kullanılan sitrattan kaynaklanabilir. TDP volüm olarak yaklaşık %14 oranında sitrat içermektedir. Birçok hastada, aferez

sonrası bikarbonat seviyeleri değişmez (83) iken renal yetmezliği olanlarda, özellikle TDP tercih edildiğinde ve tekrarlayan kullanımlarda ciddi alkaloz ve buna sekonder hipokalemi meydana gelebilmektedir (84).

2.9.9. Hipotansiyon

Aferez sırasında görülebilen düşük kan basıncının birçok sebebi mevcuttur: Hastanın vücut ağırlığına, işlem öncesi kalsiyum ve hemoglobin değerlerinin düşük olmasına, vazovagal yanıtla, ozmotik basıncı düşük sıvı kullanılmasına, damar yoluna, kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (1, 60).

Hipotansif atak çoğu zaman, intravasküler alandan hızlı bir şekilde sıvı değişimine vücudun uyum sağlamasındaki güçlükten kaynaklanan vazovagal yanıtlardır (85). Azalmış volümü baroreseptörler düşük basınç olarak algılar ve sempatik sinir sistemini aktive eder, ancak vazovagal atak sırasında aktive olması gereken sempatik sistem yerine parasempatik mekanizmalar devreye girer, bu şekilde kalp tepe atımı ve vasküler tonus azalarak bradikardi ve hipotansiyon görülür (86).

TPD için ihtiyaç duyulan ekstrakorporeal volümün çocukların total kan hacminden daha fazla olmasından dolayı hipotansiyon görülme riski erişkinlere göre daha fazladır (8).

Aynı zamanda antikoagülanlardan dolayı kanamaya sekonder de hipotansiyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır (78).

2.10. Çocuklarda Aferez Kullanımı

Literatür incelendiğinde, çocuk yaş grubunda komplikasyon insidansları %3.59 ile %55 gibi geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir. 2003 – 2007 yılları arası Dünya Aferez Kayıtlarını inceleyen Witt ve ark. 21 yaşından küçük hastalarda yapılan toplam 612 seansın 22' sinde (%3.59) 39 komplikasyon geliştiğini ve en sık görülen komplikasyonun hipotansiyon olduğunu bildirmişlerdir (87). Kanada grubunun yaptığı çalışmada ise 18 yaş altı grupta 1632 aferez seansı değerlendirilmiş, %55 oranında komplikasyon geliştiği ve en sık %14 ile

hipotansiyon, %9.7 semptomatik hipokalsemi, %4.4 ile alerjik reaksiyonlar görüldüğü kaydedilmiştir (1).

2010 – 2012 yılları arasında Kara ve ark. Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aferez ünitesinde retrospektif yaptıkları çalışmalarında TPD uygulamalarındaki komplikasyon ve verimliliği değerlendirmişlerdir. Çalışmada 11' i erkek olan 14 hastaya, 6 seans lökodeplesyon ve 44 seans TPD işlemleri yapıldığı; hastaların yaş aralıklarının 20 ay ile 16 yıl, kilolarının ise 12 – 60 kg arasında değiştiğini kaydetmişlerdir. Prosüderlerin tamamı Fresenius marka cihaz ile ve her hastanın antikoagülan tercihi ACDA, replasman solüsyonu TDP ve vasküler erişimi santral venöz katater kullanılarak yapılmış. Komplikasyonlar incelendiğinde; 2 seansta ürtiker, 1 seansta karın ağrısı ve 1 seansta da yetersiz akım olmak üzere toplam 4 seansta (%8) komplikasyon geliştiğini bildirmişler (88).

2012 yılında Paglialonga ve ark. 12 Avrupa ülkesinin katılım sağladığı pediatrik nefroloji merkezlerinde yapılan geniş çaplı çalışmalarında; 738 seans TPD ve 349 seans IA/DFPP prosedürü ile ilişkili endikasyonlar, teknik özellikler ve komplikasyonları incelemişlerdir. TPD yapılan grup değerlendirildiğinde 29' u erkek olan 67 hastanın ortalama yaş değeri 10 yıl (min – max: 0.08 – 18) ortalama vücut ağırlığı ise 29 kg (min – max: 3.1-75) olarak hesaplanmış. Bu grupta hasta başına yapılan ortalama seans sayısı 6 (min – max: 1 – 43) iken işlem için Baxter BM25 ve Spectra Optia başta olmak üzere birçok farklı marka cihaz kullanılmış. İşlem için 59 hastada santral venöz katater geri kalan hastalarda AV fistül tercih edilmiş. Aferez işleminin tamamlanması için gereken sürenin ortalama değeri 2.4 saat (min – max: 0.7 – 8) olarak kaydedilmiş. Albümin %46.2 ile en çok uygulanan replasman sıvısı iken TDP kullanılan seans sayısı %31,3; Albümin + TDP karışımı %11.9; makromolekül %9 ve son olarak izotonik %1.5 oranında tercih edilmiş. TPD seanslarının %52.2' sinde heparin, %44.8' inde ACDA ve geri kalan %3' te heparin + ACDA karışımları antikoagülan olarak kullanılmış. İşlem komplikasyonları değerlendirildiğinde; %6.9 insidans ile 51 seansta komplikasyon gelişmiş. İşlemin planlanandan erken sonlandırılması %1.6 oranında en sık görülen komplikasyon iken ikinci sırada %1.4 ile hipotansiyon olduğu görülmüş. Kateter etrafında sızıntı %0.8 ve kaşıntı ise %0.9 ile diğer sık görülen yan etkiler olarak

kaydedilmiş. Diğer aferez grubu olan IA/DFPP seanslarında ise 5' i erkek olan 10 hastaya IA, 2' si erkek olan 3 hastaya DFPP işlemleri uygulanmış. IA/DFPP grubunun yaş ortancası 9 yıl (min – max: 2.6 – 17.7) iken ortanca vücut ağırlığı 35 kg (min – max: 10.7 – 69) olarak bulunmuş. Hasta başı ortanca aferez seans değeri ise 12 (min – max: 8 – 72) olarak hesaplanmış. Cihaz tercihinde IA grubunda Miltenyi LIE 18 ve Baxter BM25 + adsorb modeli en sık kullanılan cihazlar iken DFPP grubunda Infomed HF440 model kullanılmış. Vasküler erişim yolu olarak 11 hastada santral venöz katater, geri kalan 2 hastada ise AV Fistül kullanılmış. Ortanca işlem süresi 2 saat (min – max: 1.5 – 4) olduğu görülmüş. Heparin %69.9 ile en sık kullanılan antikoagülan olmuş ve %23.1' inde ACDA ve kalanında Heparin + ACDA kombinasyonu seçilmiş. Komplikasyonlara bakıldığında 34 seansta (%9.7) komplikasyon gelişmiş ve bu komplikasyonlardan en sık görüleni işlemin erken sonlandırılması olmuş. TPD grubuna benzer şekilde ikinci sırada %4 oranında hipotansiyon ve %0.9 ile sızıntı görülürken ardından %0.3' er oranlarla ürtiker, bulantı & kusma, baş ağrısı ve çarpıntı olarak sıralanmış (89).

Avusturya merkezli bir çalışmada ise Cortina ve ark. 2007 – 2014 yılları arasında pediatrik yoğun bakımda yapılan 244 TPD işleminin verilerini retrospektif olarak değerlendirmiş; 45 hastanın 23' ü erkek olan bu grubun yaş ortancası 11.8 yıl (min – max: 0.5 – 18), ortanca vücut ağırlığı ise 37.5 kg (min – max: 6.7 – 97) ve hasta başına ortanca aferez seans sayısı 2.5 (min – max: 1 – 34) olduğu görülmüş. İşlem modalitesi olarak tüm seanslarda filtrasyon tekniği uygulanmış ve cihaz seçiminde Kimal, Infomed markalar tercih edilmiş. İşlemlerin ortanca bitme süresi 5 saat (min – max: 0.5 – 200) olduğu ve antikoagülan olarak tamamında Heparin + ACDA kombinasyonları kullanılmış. Toplam komplikasyonlar ise 50 seansta (%21.2) görülmüş, komplikasyonların çoğu %15 oranında cihaz kaynaklı olup devre tıkanıklığı %7.3 ile en sık görülen komplikasyon olmuş. Hasta kaynaklı komplikasyon %6.2 oranında görülmüş ve en sık hasta kaynaklı komplikasyon %3.8 oranında hipotansiyon olarak kaydedilmiş. Sadece 1 seansta alerjik reaksiyon gelişmiş. Tüm işlemler değerlendirildiğinde komplikasyon nedeniyle prosedürün tamamlanamadığı 21 (%8.6) seans olduğu kaydedilmiş (90).

Avusturya' da 2005 – 2016 yılları arasında tek merkezli bir başka çalışma dizayn eden Cortina ve ark. terapötik plazma değişimi yapılmış 11' i erkek olan 18

hastanın seanslarını değerlendirmiş. Tüm hastalara santral venöz katater eşliğinde, Prismaflex cihazı ile heparin uygulanarak toplam 280 seans TPD uygulanmış. hastaların ortalama yaşı 8.5 yıl (min – max: 0,2 – 17), ağırlıkları 24.3 kg (min – max: 5.2 – 75) ve hasta başı aferez sayısı ise 5 (min – max: 1 – 152) olduğu görülmüş. Replasman solüsyonları olarak ise %72.5 ile ticari bir sıvı olan Octaplus (farmasötik lisanslı, prion ve viral yük azaltılmış insan plazması), %14 ile TDP, %11 ile albümin ve %2.5 oranında albümin + Octaplus kombinasyonu kullanılmış. Komplikasyonlar en sık sızıntı tarzında kanama (%6.2), damar yolu erişim problemi (%3,6), erken ayrılma (%2), hipotansiyon (%1.2), ürtiker ve kaşıntı (%1.2), bulantı ve kusma (%0.8) olarak görülmüş; ciddi komplikasyon olarak 1 seansta TRALI gelişmiş. Tüm seanslar içinde 31 işlemde (%11) komplikasyon izlenmiş (91).

2011 – 2018 yılları arasında Mazahir ve ark. Hindistan’ da 46 hastanın [30 Erkek, Ortanca Yaş: 96 ay (2 – 204), Ortanca Ağırlık: 24.3 kg (5.2 – 75)] 293 TPD seanslarını retrospektif olarak incelemişler. Bu çalışmada 24 hasta ile renal hastalıklar en çok tedavi uygulanan grup iken ikinci sırada nörolojik hastalıklar olduğu görülmüş. Tüm hastalarda kullanılan cihaz Fresenius, damar yolu erişimi santral venöz katater ve antikoagülan tedavi olarak heparin kullanılmış. Replasman sıvısı olarak %65.2’ sinde albümin kullanılırken geri kalan seanslarda albümin ve TDP karışımı kullanılmış. 21 seansta komplikasyon geliştiği insidansının %7.1 olduğu görülmüş; ciddi komplikasyon olarak sadece bir hastada pulmoner ödem gelişmiş, diüretik tedaviye yanıt alındığı ancak işleme devam edilmediği not edilmiş, 2 hastada trombüsün eşlik ettiği katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu geliştiği, antibiyotik tedavisi ve katater değişimi yapıldığı; 4 hastada ise hipotansiyon geliştiği ve geçici olarak diüretik tedavisinin kesilip sıvı desteği sağlandığı; 2 hastada anti – epileptik tedavi klirensindeki değişimden dolayı nöbet aktivitesinin görüldüğü ve ek doz tedavi yapıp işlemlere devam edildiği, 3 hastada ise işlemi sonlandırmayı gerektirmeyecek hipertansiyon görüldüğü kaydedilmiş (92).

Taylan ve ark. 2008 – 2018 yılları arasında 298 çocuk hastada yapılan 4004 seans aferez işlemlerini incelemişler. 298 hastanın yarısı erkek, ortalama yaş 11 yıl (min – max: 0 – 17.9) ve ortalama kilo 32.8 kg (min – max: 3 – 93) ve aferez

işlemlerinin 2287' si TPD geri kalan 1717' si IA olarak yapılmış. Damar yolu tercihlerinde ağırlıklı olarak santral venöz katater (%48.9) ikinci sırada ise fistül uygulaması (%13.8) ve periferik venöz damar yolu (%0.5) tercih edilmiş; 213 seansın verilerine ise ulaşılammış. İşlem süreleri birbirine yakın olmakla birlikte TPD işlem süre ortancası 120 dk (min – max: 15 – 350) iken IA işlem süre ortancası 130 dk (5 – 300) olduğu görülmüş. Replasman sıvıları olarak TPD işleminde TDP, albümin ve TDP + albümin karışımları kullanılmış. Antikoagülan tercihlerinde ise en sık %79.8 ile heparin tercih edilirken ACDA seansların %3.5' luk kesiminde kullanılmış. Komplikasyonların %11 oranında geliştiği; bunların 277' sinin TPD seanslarında 163' ünün IA seanslarında ortaya çıktığı görülmüş. En sık komplikasyon TPD grubunda %2.4 ile alerjik reaksiyonlar iken IA grubunda %3.7 ile katater disfonksiyonu olduğu saptanmış (93).

Bir başka çalışma Houston' da tek merkezli olarak Joseph ve ark. tarafından 2010 – 2018 yılları arasında TPD uygulanan böbrek hastalık tanılı çocukların aferez etkinliğini ve güvenliğini incelemişlerdir. Çalışmada 25' i erkek olan 47 hastanın yaş ortalaması 12.8 ± 5.9 yıl ve kilo ortalaması 49.8 ± 26.9 kg iken 16 hasta antikor aracılı rejeksiyon, 10 hasta TMA, 9 hasta glomerülonefrit, 5 hasta FSGS, 4 hasta TTP ve 3 hasta HÜS tanıları ile işleme alınmış. Toplam 335 seans aferez işlemi incelenmiş; vasküler erişim olarak %87.7 oranında santral venöz katater ve %12.2 oranında AV fistül kullanılmış, tüm işlemler Spectra Optia marka cihaz ile yapılmış; hasta başı aferez ortancası 6 (min – max: 5 – 12) iken total kan hacim ortancası 1100 (min – max: 1000 – 1300) ml olarak hesaplanmış. Replasman sıvı tercihi albümin, albümin + TDP ve TDP (%42, %34 ve %23.8, sırasıyla) iken tüm hastalarda antikoagülan olarak ACDA tercih edilmiş. Toplam 76 (%22.6) seansta komplikasyon görülmüş ve en sık komplikasyonun hipokalsemi (%12.2) sonrasında sırası ile alerjik reaksiyonlar (%7.7), kataterde sızıntı/kanama (%1.2), kateter disfonksiyonu (%1.2) ve son olarak katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (%0.3) olduğu görülmüş. Ciddi komplikasyon olarak 5 hastada anafilaksi gelişmiş, 4 hastanın replasman sıvısı TDP' den albümine geçildikten sonra işlemleri devam edilebilirken 1 hastanın işlemleri tamamen sonlandırılmış. En sık gelişen komplikasyon hipokalsemi olsa da semptomatik hipokalsemi gelişen sadece 1 hasta olduğu görülmüş (94).

Bir diğerk çalışma ise Lu ve ark. tarafından 2013 – 2018 yılları arasında Çin’ de yapılmış. 1201 TPD seansının incelendiğı bu çalışmada 198 erkek ve 237 kız hasta; ortanca yaş ve kiloları sırası ile 9.16 (min – max: 3 ay – 15 yıl) yıl ve 26 kg (min – max: 6.75 - 67) olarak hesaplanmış. İşlemler Prismaflex ve Fresenius marka cihazlarla yapılırken, damar yolu erişiminde santral venöz katater ve replasman sıvısı ve antikoagülan olarak sadece TDP ve heparin kullanılmış. Komplikasyon gelişen seans sayısının 152 ve insidansın %12.7 olduğu görülürken 90 hastada birden fazla komplikasyon ile karşı karşıya kalınmış. En fazla görülen yan etkiler kaşıntı ve ürtiker olmakla birlikte sadece 1 hastada anafilaksi gelişmiş. Diğersık görülen yan etkiler ise %1.92 ile hipertansiyon ve %1.17 ile hipotansiyon olmuş. Üç hastada kan dolaşım enfeksiyonu görülmüş; 2 hastanın anti - NMDA reseptör ensefalit tanılı olduğu ve kültüründe S. Aureus ürettiğı diğershastanın SLE tanılı olduğu ve C. Neoformans katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu geliştiğı görülmüş. Üç hastada toksik epidermal nekroz (TEN) ve 2 hastada ciddi solunum sıkıntısı ortaya çıkmış. (66).

Sık ve ark. 2015 – 2019 yılları arasında Acıbadem Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım hastalarında yapılan 635 TPD seanslarını incelemişler, %53’ ü erkek olan 135 hastanın ortanca yaşının 32 ay (min – max: 10 – 108) iken ortanca ağırlıklarının 14 kg (min – max: 9 – 25) olduğu görülmüş. Aferez işlemi en çok nöroloji tanılı hastalarda yapılmış. Hasta başı aferez ortancası ise 4 (min – max: 3 – 5) iken tüm işlemler Fresenius marka cihaz ile santrifügasyon yöntemi ve santral venöz katater kullanılarak yapılmış. Replasman ürünleri %90.4’ lük TDP ile yapılırken geriye kalanlar albümin ile yapılmış. ACDA seansların %79.3’ unda tercih edilmiş geri kalan seanslarda ise heparin kullanılmış; %16.3 insidans ile 104 seansta komplikasyon geliştiğı ancak hiçbir seansta ölüm görülmediğı kaydedilmiş. Plazma değişimi süresince en çok görülen komplikasyon %6.4 ile devre tıkanıklığı olduğu not edilmiş (95).

Şili’ de iki farklı çocuk yoğun bakım merkezinde 2011 – 2019 yılları arasında yapılan TPD seanslarını Bustos ve ark. retrospektif olarak değerlendirmiş ve 16’ sı erkek olan toplam 36 hastanın ortanca yaşının 6 yıl (min – max: 3 – 9) ve ortanca ağırlığının 22 kg (min – max: 17 – 38) olduğunu görmüşler; 167 seans TPD işlemi yapılmış ve hasta başına yapılan aferes seans ortancası 5 (min – max: 3 – 6)

olduğu görülmüş. Nörolojik hastalıklar %39 ile en çok işleme alınan grubu oluşturmuş. İkinci sırada ise %25 ile renal hastalık tanılılar olduğu görülmüş. İşlemlerde Spectra Optia ve Prismaflex model cihazlar kullanılmış. Tüm hastalar santral venöz katater ile işleme alınmış ve nörolojik hastalık ve intoksikasyonlarda albümin kullanılırken diğer hastalıklarda replasman sıvısı olarak TDP kullanılmış. Prosedürlerde hem santrifügasyon hem de filtrasyon yöntemleri kullanılmış ve santrifüj uygulanan işlemlerde antikoagülan ACDA iken membran filtrasyon uygulanan grupta heparin tercih edilmiş. Tüm seanslar incelendiğinde 29 seansta (%17.4) komplikasyon gelişmiş. Hipotansiyon %7.1 ile en sık, devre tıkanıklığı ve damar yolu erişim problemi ikinci sık görülen komplikasyon grubunu oluşturmuş. Ciddi yan etki olarak 1 hastada anafaksi ve 1 hastada ağır Transfüzyonu İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI) gelişmiş, ancak her iki hasta da medikal tedavilere yanıt sağlamış (96).

Hindistan’ da yapılan bir başka çalışmada ise, TPD uygulanan yarısı erkek olan 24 hastanın işlem güvenliği değerlendirilmiş. 2017 – 2019 yılları arasında 114 TPD seansı yapılmış ve hasta başına aferez ortalaması 4.7 ± 4.05 ve hastaların ortalama yaşı 8.77 ± 5.9 iken ortalama ağırlıkları 24.3 ± 17.27 kg olarak hesaplanmış. Cihaz tecihlerinde 31 seans MCS+ ve 83 seans Spectra Optia markalar seçilmiş ve sadece 1 hastada AV fistül geri kalanlarda santral venöz katater kullanılmış. En çok kullanılan replasman sıvısı %62.5 ile albümin + TDP karışımı iken ikinci sırada %29.1 ile TDP ve son olarak %8.3 oranıyla albümin olmuş. Bu çalışmada 4 hastada komplikasyon gelişmiş, 2 hastada katater ilişkili problemler diğer 2 hastada hipotansiyon gelişmiş (97).

Ülkemizde Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde yapılan tek merkezli bir çalışmada Özsoylu ve ark. 2018 – 2020 yılları arasında 105 seans TPD işlemlerinin etkinliği, teknik yönler ve güvenliğini değerlendirmişler; 15’i erkek olan 25 hastanın ortalama yaşı 84 ay (min – max: 10 – 160) ve ağırlığı 32 kg (min – max: 12 – 60) ve hasta başına ortalama aferez sayısı 4 (min – max: 1 – 8) olduğu görülmüş. En çok işlem yapılan gruplar %48 ile renal hastalıklar ve sepsis iken en çok işlem tanıları 7 hasta ile çoklu organ yetmezliği ve 5 hasta ile HÜS imiş. Tüm işlemler Fresenius marka cihaz ve santral venöz katater ile yapılmış ve antikoagülan olarak sadece ACDA kullanılmış. Çoğu işlemde taze

donmuş plazma (%70) replasman sıvısı olarak kullanılırken geri kalan seanslarda ise albümin kullanılmış. Seansların 1/3' ünde komplikasyon gelişmiş ve en sık görülen komplikasyon %7.6 ile bulantı olmuş. Diğer sık gelişen komplikasyonlar ise %6.7 ile kusma ve hipokalsemi iken hipotansiyon ise %5.7 oranında görülmüş. Geriye kalan komplikasyonlar ise %2.8 ile cihaz/damar yolu problemi olarak kaydedilmiş (98).

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışma ise İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2015 – 2020 yılları arasında Duyu ve ark. tarafından yapılmış; 37' si erkek 75 hastanın verilerinin incelendiği bu çalışmada 249 terapötik plazma değişimi yapıldığı görülmüş. Hastaların ortalama yaşları 47 ay (min – max: 21 – 124) iken ortalama ağırlıkları 16 kg (min – max: 12 – 34) ve hasta başına yapılan seansların ortancası 3 (min – max: 1 – 5) olduğu görülmüş. Prismaflex marka cihaz ile sadece santral venöz katater kullanılarak işlemler yapılmış. Replasman sıvıları olarak %95.2' sinde TDP kullanılmış, %4.8' inde ise albümin tercih edilmiş. Antikoagülan olarak ise %84.7 ile heparin ve geri kalan seanslarda ACDA kullanılmış. TPD işleminin uygulandığı en geniş grup 22 hasta ile sepsis ilişkili multiorgan disfonksiyon tanılılar iken ikinci sırada 17 hasta ile nöroloji hasta grubu olmuş. Toplam 48 seansta (%19.2) komplikasyon geliştiği belirtilmiş. Devre tıkanıklığının %7.2 oranıyla en çok görülen komplikasyon olduğu saptanmış. Hayatı tehdit eden klinik olarak sadece 1 seansta TRALI görülmüş (99).

1 **Tablo 2-11 Çocuklarda aferez kullanımı ile ilgili çalışmalar**

Yazar/Ülke/Yıllar	Yaş	Kilo kg (min – max)	Cins. (E/K)	İşlem Türü	Toplam Seans sayısı (n) Ortanca Seans Sayısı (n)	Cihaz Damar Yolu (n/%)	Replasman Sıvısı (n/%)	Antikoag. (n/%)	Komp. Oranı (n - %)	Komplikasyonlar (n/%)
Duyu/Türkiye/ 2015 – 2020 (99)	47 ay (21 – 124)	16 kg (12 – 34)	37/38	TPD	249 3 (1 – 5)	Prismaflex Katater	Albümin (12/4,8) TDP (237/95,2)	Heparin (211/84,7) ACDA (38/15,3)	48/19,2	Devre Tıkanıklığı (18/7,2) Damar Yolu Problemi (12/4,8) Hipotansiyon (9/3,66) Hipokalsemi (5/2) Bulantı, Kusma (2/0,8) Ürtiker, Kaşıntı (1/0,4) TRALI (1/0,4)
Özsoylu/ Türkiye/ 2018 – 2020 (98)	84 ay (10 - 160)	32 kg (12 – 60)	15/10	TPD	105 4 (1 – 8)	Fresenius Katater	Albümin (31/30) TDP (74/70)	ACDA	32/30,4	Bulantı (8/7,6) Hipokalsemi (8/7,6) Kusma (7/6,7) Hipotansiyon (6/5,7) Damar yolu erişim problemi (2/1,9) Devre Tıkanıklığı (1/0,9)
Chowdhry/ Hindistan/ 2017 – 2019 (97)	8.77 ± 5.9 yıl	24.3 ± 17.27 kg	12/12	TPD	114 4.7 ± 4.05	MCS+ Spectra Optia Katater (23/95.8) AVF (1/4.1)	Albümin (2/8.3) TDP (7/29.1) Albümin + TDP (15/62.5)	Veri Yok	4 hastada komplikasyon görölmüş. <i>Seans bilgisi mevcut değil.</i>	Hipotansiyon (2) Katater ilişkili problem (2)

Bustos/ Şili/ 2011 – 2019 (96)	6 yıl (4 – 9)	22 kg (17 – 38)	16/20	TPD	167 5 (3 – 6)	Cobe Spectra, Prismaflex Katater	Albümin TDP	ACDA Heparin	29/17.4	Hipotansiyon (12/7.1) Devre tıkanıklığı (9/5.4) Damar yolu erişim problemi (6/3.6) Anafilaksi (1/0.6) TRALI (1/0.6)
Sık/ Türkiye/ 2015 – 2019 (95)	32 ay (10 – 108)	14 kg (9 – 25)	72/63	TPD	635 4 (3 – 5)	Fresenius Katater	TDP (574/90.4) Albümin (61/9.6)	ACDA (107/79.3) Heparin (28/20.7)	104/16.3	Devre tıkanıklığı (41/6.4) Damar yolu erişim problemi (31/4.9) Hipotansiyon (9/1.4) Bulantı kusma (8/1.2) Ürtiker ve kaşıntı (6/0.9) Hipokalsemi (9/1.4)
Lu/ Çin/ 2013 – 2018 (66)	9.16 yıl (3 ay – 15 yıl)	26 kg (6,75 – 67)	198/ 237	TPD	1201 -	Prismaflex, Fresenius Katater	TDP	Heparin	152/12.7	Kaşıntı (85/7) Ürtiker (84/7) Hipertansiyon (23/1.92) Hipotansiyon (14/1.17) Titreme (9/0.75) Kusma (6/0.5) Karın Ağrısı (6/0.5) Siyanoz (3/0.25) TEN (3/0.25) Dispne (2/0.17) Devre Tıkanıklığı (2/0.17) Kanama ve Hematom (4/0.33) Tromboz (1/0.08) Katater ilişkili enfeksiyon (3/0.25) 2 S.aureus, (NMDA rcp ensefaliti) 1 Cryptococcus Neoformans (SLE)

Joseph/ ABD/ 2010 – 2018 (94)	12.8 ± 5,9 yıl	49.8 ± 26.9 kg	25/22	TPD	335 6 (5 – 12)	Cobe Spectra Katater (50/87.7) AVF (7/12.2)	Albümin (141/42.0) TDP (80/23.8) Albümin + TDP (114/34.0)	ACDA	76/22.6	Hipokalsemi (41/12.2) Allerjik Reaksiyon (26/7.7) Katater sızıntı/kanama (4/1.2) Katater disfonksiyonu (4/1.2) Katater ilişkili enfeksiyon (1/0.3) (MSSA)
Taylan/ Almanya/ 2008 – 2018 (93)	11 yıl (0 – 17.9)	32.8 kg (3 – 93)	149/ 149	TPD: 2287 IA: 1717	4004 3 (1 – 331) TPD: 3 (1 – 245) IA: 4 (1 – 331)	Veri Yok Katater (283/48.9) Fistül (80/13.8) Perifer (3/0.5) Veri Yok(213/36.8)	TDP, Albümin, Albümin + TDP	Heparin (462/79.8) ACDA (20/3.5) Diğer (7/1.2) Veri Yok (90/15.5)	440/11.0 TPD: 277/12.1 IA: 163/9.5	Allerjik (58/1.5) Kateter Disfonksiyonu (83/2.1) Tıkanma/Kanama (65/1.6) Non Spesifik/Non Allerjik (146/3.6) Diğer (114/2.8) TPD: Allerji (55/2.4) Kateter Disfonksiyonu (27/1.2) Tıkanma/Kanama (36/1.6) Non Spesifik/Non Allerjik (97/4.2) Diğer (82/3.6) IA: Allerji (3/0.2) Kateter Disfonksiyonu (56/3.7) Tıkanma/Kanama (29/1.7) Non Spesifik/Non Allerjik (49/2.8) Diğer (32/1.9)
Mazahir/ Hindistan/ 2011 – 2018 (92)	96 ay (8 – 204)	23.2 kg (17.8 – 35)	30/16	TPD	293 5 (1 – 21)	Fresenius Katater	Albümin (30/65.2) Alb. + TDP (16/34.8)	Heparin	21/7.1	Hipertansiyon (3) Hipotansiyon (4) Kateter ilişkili enfeksiyon (2) Nöbet (2)

Cortina/ Avusturya/ 2005 – 2016 (91)	8.5 yıl (0.2 – 17)	24.3 kg (5.2 – 75)	11/7	TPD	280 5 (1 – 152)	Prismaflex Katater	Octaplus (200/72.5) TDP (41/14) Albümin (29/11) Albümin + Octaplus (10/2.5)	Heparin	31/11	Damar yolu erişim problemi (10/ 3.6) Sızıntı (6/2) Erken Ayrılma (5/1.8) Hipotansiyon (3/1.2) Ürtiker ve Kaşıntı (4/1.2) Bulantı ve Kusma (2/0.8) TRALI (1/0,4)
Cortina/ Avusturya/ 2007 – 2014 (90)	11.8 yıl (0.5 – 18)	37.5 kg (6.7 – 97)	23/25	TPD	244 2.5 (1 – 34)	Kimal, İnfomed Katater	Albümin (23/9.5) TDP (54/22) %50 Replasman + %50 TDP (27/11) %75 Replasman + %25 TDP (140/57.5)	Heparin + ACDA	50/21.2	Devre Tıkanıklığı (18/7.3) Damar yolu erişim problemi (10/4) Sızıntı/Kanama (9/3.7) Hipotansiyon (9/3.8) Hipokalsemi (2/0.8) Bulantı Kusma (1/0.4) Alerji (1/0.4)
Paglialonga/ Avrupa/ 2012(89)	TPD: 10 yıl (0.08 – 18)	TPD: 29 kg (3.1 – 75)	TPD: 29/38	TPD: 738	1087 TPD: 6 (1 – 43) IA/DFPP: 12 (8 – 72)	TPD: Baxter BM25, Cobe Spectra, Cobe Spectra Optia, Fresenius, Comtec,	Albümin: (31/46.2) TDP (21/31.3) Albümin + TDP: (8/11.9)	TPD: Heparin: (35/52.2) ACDA: (30/44.8) Heparin + ACDA:	TPD: 51/6.9 IA/DFPP: 34/9.7	TPD: Erken Ayrılma (12/1.6) Hipotansiyon (10/1.4) Kaşıntı (7/0.9) Sızıntı/Kanama (6/0.8) Ürtiker (6/0.8) Bulantı, Kusma (4/0.5)

	IA/DF PP: 9 yıl (2.6 – 17.7)	IA/DFPP : 35 kg (10,7 – 69)	IA: 5/5 DFPP: 2 E, 1 K	IA/DF PP: 349		Prismaflex, Infomed, Asahi, Baxter Aquarius IA: Miltenyi, Baxter BM25 DFPP: Infomed TPD: Kateter: 59 AVF: 8 IA/DFPP: Katater: 11 AVF: 2	Makromole kül: (6/9) Saline (1/1.5)	(2/3) IA/DFPP: Heparin: (9/69.9) ACDA: (3/23.1) Heparin + ACDA: (1/7.7)		Hipokalsemi (2/0.3) Dispne (2/0.3) Hiponatremi (1/0.1) Kanama (1/0.1) IA: Erken Ayrılma (14/4) Hipotansiyon (13/3.7) Sızıntı (3/0.9) Ürtiker (1/0.3) Bulantı Kusma (1/0.3) Baş Ağrısı (1/0.3) Çarpıntı (1/0.3)
Kara/ Türkiye/ 2010 – 2012 (88)	20 ay – 16 yıl	12 – 60 kg	11/3	TPD: 44 Lökode plesyo n:6	50 1 – 8	Fresenius Katater	TDP	ACDA	4/8	Ürtiker (2/4) Karın Ağrısı (1/2) Yetersiz Akım (1/2)

Witt/ Global/ 2003 – 2007 (87)	14 yıl (1 – 21)	50 kg (6.7 – 160)	74/61	TPD (%33) Lökofe rez (%25) IA (%5)	612 -	Cobe Spectra Fenwal AMICUS Diğer Perifer: (305/50) Katater: (129/39) AVF: (2/0.33)	Albümin + TDP, TDP	ACDA: (421/71) Heparin: (106/18) ACDA + Heparin: (23/4) Diğer: (17/3)	22/3.59	Hipotansiyon (7/17.9) Bulantı Kusma (3/7.6) Karın Ağrısı (3/7.6) Ürtiker (3/7.6) Diğer
Michon/ Kanada/ 1994–2002 (1)	9.3 (5 ay – 18 yıl) yıl	33.6 kg (5.5 – 105)	186	TPD (%67) Kök Hücre Topla ma Lökode plesyo n IA	1632 -	Cobe Spectra Katater (1524/93.4) Perifer (107/6.6)	Albümin TDP	ACDA + Heparin	897/55	Hipotansiyon (125/14) Semptomatik Hipokalsemi (87/9.7) Allerjik Reaksiyon (39/4.4) Katater ilişkili Enfeksiyon (19/2.1) Katater ilişkili Tromboz (15/1.7)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 01 Ocak 2007 ile 31 Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından 18 yaş ve altındaki renal hastalık tanısı almış hastalara uygulanan terapötik plazma değişimi ve immunoabsorbsiyon işlemleri dâhil edilmiştir.

Renal hastalık tanısı dışında kalanlar, dosyalarına ulaşılamayanlar ve kritik bilgilerde eksik bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Veriler Aferez Ünitesi hemşireleri tarafından kayıt altına alınmıştır.

Hastaların bilgileri hastane kayıt sistemi ve aferez ünitesi dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik bilgileri, işlemin hangi endikasyonla yapıldığı, seans sayısı, kullanılan replasman sıvıları, uygulanan işlem süreleri, akım miktarları, vasküler erişim yolları, işleme bağlı ortaya çıkan komplikasyonları ve laboratuvar değerleri kayıt edilmiştir.

Replasman sıvı miktarı toplam plazma hacminin 1 – 1,5 katı olacak şekilde belirlenmiştir. Tahmimi Plazma Hacmi: Total Kan Hacmi $\times$ (1 – Hematokrit) formülüne göre hesaplanmıştır (40).

İşlem endikasyonları Amerikan Aferez Derneği (ASFA) kılavuzuna göre belirlenmiştir (2). Terapötik plazma değişimi işlemleri; Spectra Optia, Dideco, Fresenius, MCS+ ve Medika marka aferez cihazları ile yapılmıştır. Immunoabsorbsiyon işlemleri ise Jafron marka HA280 kolon ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalara uygun çapta santral venöz kateter veya damar uygunluğu varsa perifer venöz giriş yolu veya fistül açılmış toplam kan ve plazma hacmi hesaplanarak cihaza girilmiştir (100). Antikoagülan olarak TPD uygulamalarında asit – sitrat – deksroz (ACD – A) solüsyonu kullanılmıştır. Immunoabsorbsiyon uygulamalarında ise heparin kullanılmıştır. İşlem süresince replasman solüsyonu olarak taze donmuş plazma ve %20 konsantre albüminin %0,9 NaCl ile dilüe

edilmesi ile hazırlanan %4 konsantre albümin solüsyonu kullanılmıştır. İşlem öncesi profilaktik kalsiyum rutin olarak uygulanmamış, işlem öncesi alınan serum kalsiyum değerlerine göre uygulanmıştır. Kalsiyum düzeyi 8 mg/dl' den düşük değerler işlem öncesinde desteklenmiştir. İşlem süresince kan kalsiyum monitörizasyonu yapılmamıştır. Premedikasyon olarak rutin olarak intravenöz feniramin (1 mg/kg) ve metil prednizolon (1mg/kg) uygulanmıştır.

Kayıtlarda 3 farklı serviste tedavi gören hastaların verileri mevcuttur: pediatri servisinde pediatri hekimleri eşliğinde tedavisi düzenlenen ve aferez ünitesinde işleme alınan hastalar, organ nakli servisinde erişkin hasta hekimleri gözetiminde tedavi gören ihtiyaç halinde pediatri hekimi konsültasyonunda bulunan işlemlerin aferez ünitesinde yapıldığı hastalar ve kritik hasta takibinin yapıldığı yatak başı işleme alınan çocuk yoğun bakım servisi.

Komplikasyonlar; işlemin yapıldığı cihazdan kaynaklı ortaya çıkan problemler, damar yolu erişimi ile ilgili problemler, yetersiz/düşük akım/basınca bağlı problemler, damar yolu etrafında sızıntı tarzında kanama ve devrede tıkanıklığa (trombüs formasyonu) bağlı problemler olmak üzere teknik sorunlar olarak tanımlandı. Geri kalan tüm komplikasyonlar teknik neden dışı hasta bağımlı komplikasyonlar olarak alt başlıklar altında incelendi:

Vücutta basmakla solan deriden kabarıklık – ürtikeryal – lezyonlar, kaşıntı hissi, göz ve dudak mukozasında şişme – anjioödem – bulguları alerjik reaksiyon olarak tanımlandı. Anafilaksi ise şiddetli bir alerjik reaksiyon olmasına rağmen hayatı tehdit edici bir klinik olması nedeniyle ciddi komplikasyon kategorisinde ayrı incelendi.

Kalsiyum değerinde düşüklüğe sekonder ortaya çıkan sitrat intoksikasyonu literatürde hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır (64, 101). Çalışmamızda vücutta yaygın kasılma, kramp şikayetleri gibi orta – ağır klinikler sitrat intoksikasyonu açısından değerlendirilmeye alınırken; peroral uyuşukluk, sersemlik, huzursuzluk, lokal karıncalanma hissi gibi hafif şiddetli şikayetlerin kayıtları mevcut olmaması nedeniyle not edilmedi. Orta – ağır hipokalsemi semptomu olan ve kalsiyum yanıtı tedaviler sitrat intoksikasyonu olarak

kaydedildi. Şiddet farketmeksizin olası hipokalsemi kliniği ortaya çıkan her seansta ampirik kalsiyum infüzyonu uygulanmıştı.

İnotropik ajan kullanımının gerekmediği, yaşa göre -2 standart sapmanın üstünde olan tansiyon değerleri hipotansiyon, inotropik ajan ihtiyacının olduğu hipotansiyon değerleri ise ciddi komplikasyon olarak tarıflendi.

Hastanın cinsiyet, yaş ve boy persentillerine göre düzenlenen tablolarda %95 persentil değerinden yüksek olan tansiyon düzeyleri hipertansiyon olarak tanımlandı.

Bulantı hissi, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, göğüs ağrısı ve ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) gibi non - spesifik semptomlar; “diğer” olarak gruplandırıldı.

İşlem öncesi laboratuvar tetkikleri; hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, platelet sayısı, kalsiyum değerleri olarak not edilmişti. İşlem esnasında veya sonrasında herhangi bir laboratuvar değeri not edilmedi. İşlem öncesi hemoglobin değeri 8 g/dL olan durumlarda işlem öncesi eritrosit transfüzyonu yapılmış, sonrasında işleme alınmıştı.

ASFA kılavuz önerilerine göre hastanın klinik ihtiyacına uygun replasman sıvısı seçimi (TDP, albümin, izotonik) yapılmıştı.

İşlem sırasında ortaya çıkabilecek problemlerin önüne geçebileceği ve takibi zorlaştırabileceği için işlemlerde rutin sedasyon uygulaması yapılmamıştır.

3.2. Etik Onay

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 11/05/2022 tarihli 309 numaralı toplantıda, 331 karar numarası ile onay alınmıştır.

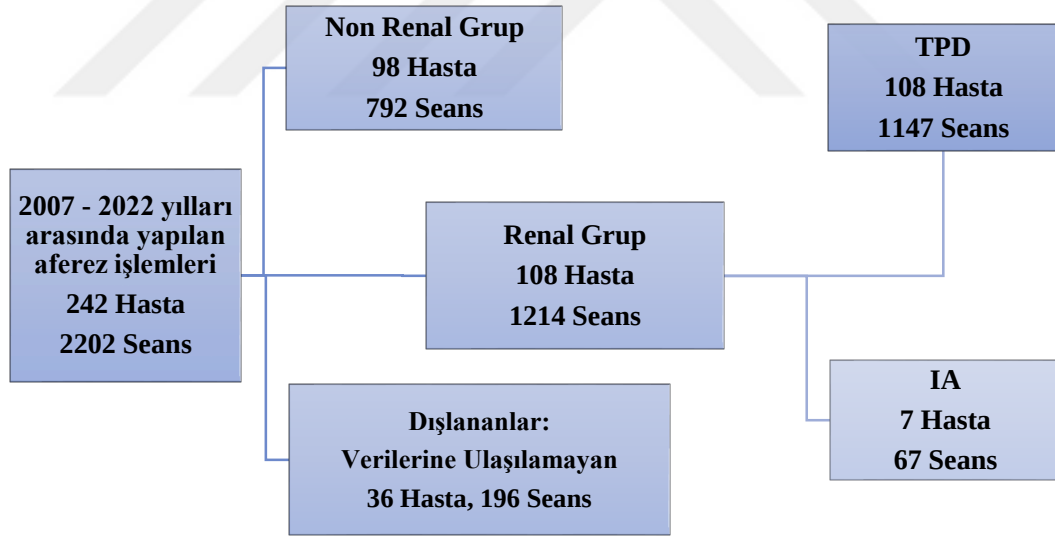
3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 23 © Copyright SPSS Inc. Programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişken verilerden parametrik varsayımları sağlayan değerler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), sağlamayanlar ise ortanca (min – max) değerleri ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise Pearson Ki Kare, Fisher Exact testleri ile değerlendirilmiş, Post Hoc Bonferroni ile düzeltmeler sağlanmıştır. Parametrik varsayımların sağlanamadığı bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

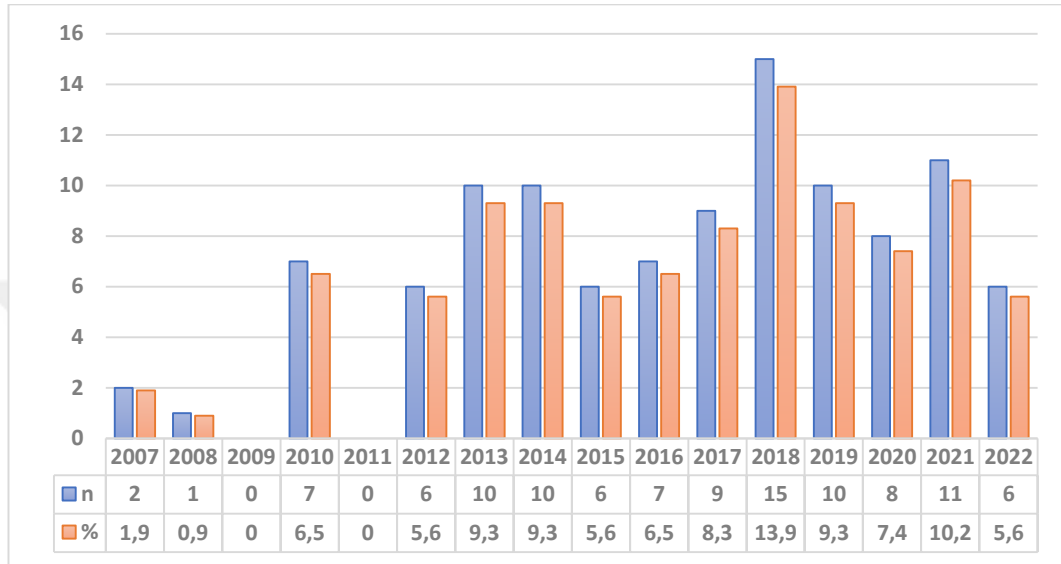
4.1. Aferez İşlemi Uygulanan Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

Çalışmamızda 01 Ocak 2007 ile 31 Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından renal hastalık tanısı almış 108 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Belirtilen tarihler arasında toplam 242 çocuk hastaya 2202 seans aferez işlemi uygulanmış, hastaların 108' i (%44.6) renal gruba oluşturmuş geri kalan 98' i (%40.4) non renal grup iken verilerine ulaşılabilen 36 (%14.8) hasta ise çalışmanın dışında tutuldu. Renal gruba toplam 1214 seans aferez uygulanmış, bu işlemlerin 1147 tanesi terapötik plazma değişimi geri kalan 67' si ise immunoabsorbsiyon grubunu oluşturdu (Şekil 4.1).



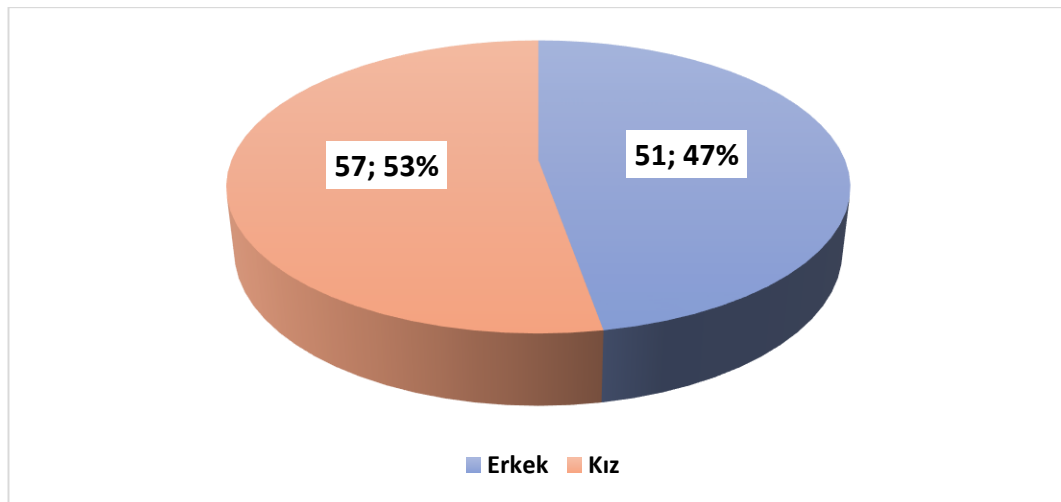
Şekil 4-1 Tanı grupları ve seans sayıları

2007 – 2022 yılları arasında renal nedenler ile aferez uygulanan hasta sayıları yıllara göre incelendiğinde 2012 öncesi data kaybına bağlı örneklemin az olduğu saptandı. 2012 yılı itibari ile yıllık en az 6 hastaya plazmaferez yapıldığı gözlemlendi. Çalışma süresi içerisinde en fazla hastaya plazmaferez tedavisi 2018 yılında uygulanmıştı (n=108) (Şekil 4.2).



Şekil 4-2 Hastaların yıllara göre dağılımı

İncelemeye dahil edilen 108 hastanın cinsiyetleri değerlendirildiğinde; hastaların 51' i erkek (%47.2) iken 57' si (%52.8) kız idi (Şekil 4.3)



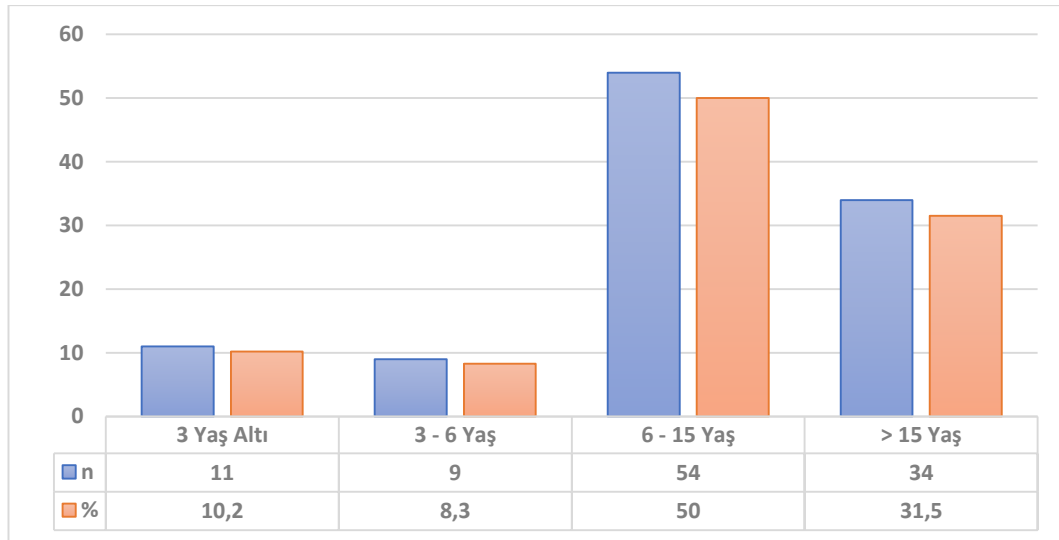
Şekil 4-3 Hastaların cinsiyet dağılımları (n;%)

Hastaların yaş ortalaması 11.81 ± 5.0 yıl, ortancası 14 (1 – 18) yılı. 108 hastanın 11' i (%10.2) 3 yaşından küçük, 9' u (%8.3) 3 – 6 yaş arasında, 54' ü (%50.0) 6 – 15 yaş arasında ve 34' ü (%31,5) 15 yaşından büyük idi.

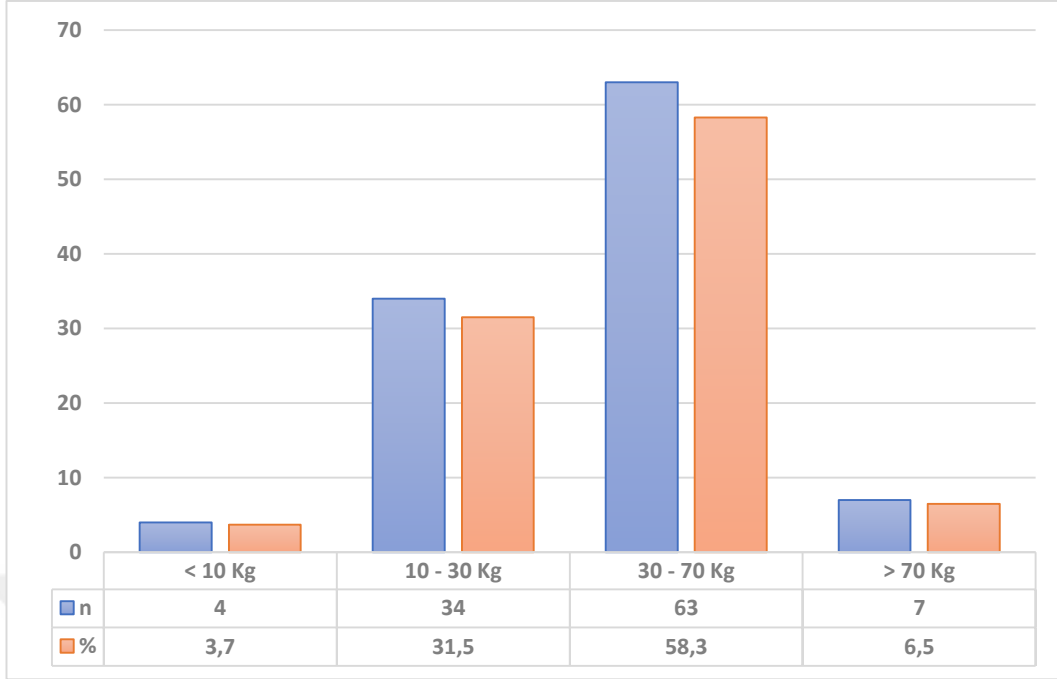
Antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde ortalama vücut ağırlıkları 40.43 ± 19.92 kg, ortalama boy uzunlukları 138.63 ± 27.61 cm ve ortalama BMI değerleri 19.67 ± 4.92 kg/m² olarak sonuçlandı (Tablo 4.1). Kilo dağılımlarında ise 4 (%3.7) hasta 10 kilogramdan düşük kilolu, 34' ü (%31.5) 10 – 30 kilogram arası, 63' ü (%58.3) 30 – 70 kilogram arası ve 7' si (%6.5) 70 kilogramdan fazla kiloluydu. Hastaların yaş ve kilo dağılımları şekil 4.4 ve 4.5 ile gösterilmiştir.

Tablo 4-1 Terapötik aferez uygulanan hastaların demografik ve antropometrik özelliklerinin dağılımı

Hastaların (n=108)	Ort $\pm$ SD	Ortanca (min – max)
Ortalama yaş (yıl)	11.81 ± 5.0	14 (1 – 18)
Ortanca kilo (kg)	40.43 ± 19.92	38 (6 – 90)
Ortalama boy (cm)	138.63 ± 27.61	143.50 (65 – 179)
Ortalama BMI (kg/m ²)	19.67 ± 4.92	18,65 (7.41 – 35.16)



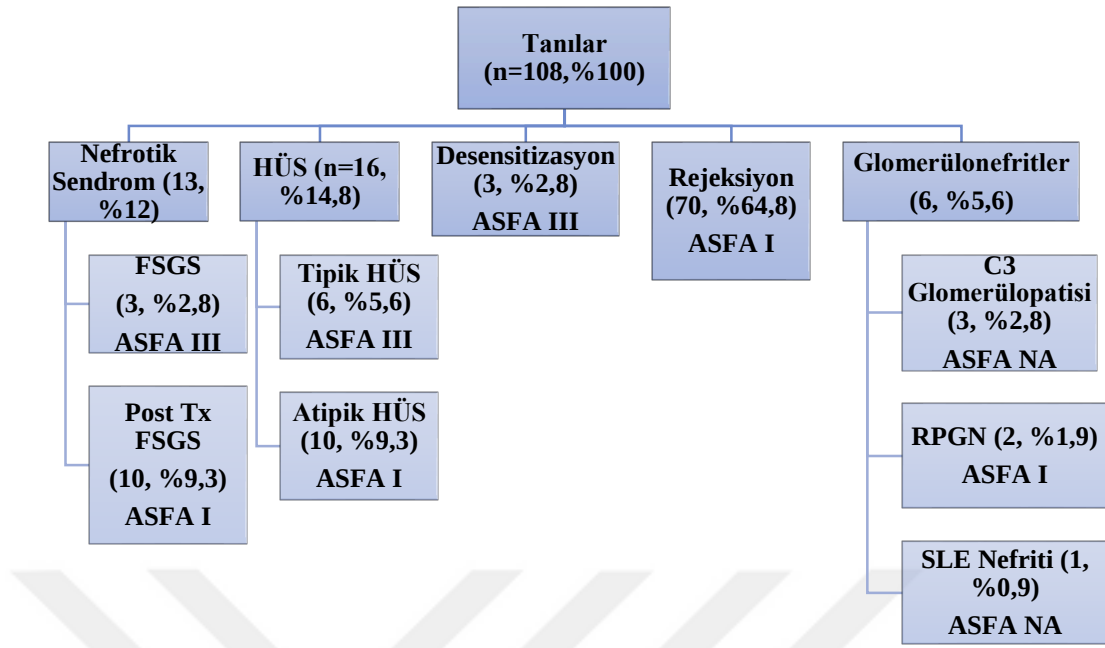
Şekil 4-4 Hastaların yaş dağılımları



Şekil 4-5 Hastaların kilo dağılımları

İşleme alınan 108 hastanın tanı endikasyon dağılımları 5 ana kategoride değerlendirildi; 13 (%12) hasta nefrotik sendrom, 16 (%14.8) hasta hemolitik üremik sendrom (HÜS), 3 (%2.8) hasta desensitizasyon, 70 (%64.8) hasta renal transplantasyon sonrası rejeksiyon ve son olarak 6 (%5.6) hasta glomerülonefrit tanıları ile uygulamaya alındığı görüldü.

Detaylı tanıları incelendiğinde ise fokal segmentel glomerüloskleroz tanısı ile 3 (%2.8) hastaya, transplantasyon sonrası gelişen FSGS ile 10 (%9.3) hastaya, klasik HÜS ile 6 (%5.6) hastaya, atipik HÜS ile 10 (%9.3) hastaya, C3 glomerülopatisi ile 2 (%2.8) hastaya, hızlı ilerleyen glomerülonefrit ile 2 (%1.9) hastaya ve SLE nefriti ile 1 (%0.9) hastaya aferez uygulandığı görüldü (Şekil 4.6).



Şekil 4-6 Hastaların tanı ve ASFA dağılımları

ASFA tanı kategorilerine göre endikasyonların dağılımı incelendiğinde; kategori 1’ de 92 (%85.2) hasta, kategori 3’ te 12 (%11.1) hasta ve son olarak sınıflandırılmamış 4 (%3.7) hasta olduğu görüldü. Kategori 2 ve 4 endikasyonları ile işlem yapılan hasta mevcut değildi (Tablo 4.2).

Tablo 4-2 Hastaların tanı ve ASFA kategori dağılımları

	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Kategori 1	92	85.2
Kategori 2	-	-
Kategori 3	12	11.1
Kategori 4	-	-
Sınıflandırılmamış	4	3.7
Toplam	108	100

Aferez uygulanan 108 hastanın takip edildiği klinikler incelendiğinde, 80’ i (%74.1) çocuk servisinde, 9’ u (%8.3) çocuk yoğun bakım servisinde ve geri kalan 19’ u (%17.6) organ nakli servisinde izlenmekteydi.

Vasküler erişim yolu olarak en sık 87’ inde (%79,8) santral venöz katater kullanılırken; 17’ inde (%15.6) periferik venöz yollar ve 5’ inde (%4.6) arteriyovenöz fistül (AVF) kullanılmış. Beş farklı marka cihaz ile işlem yapılmış;

72 hastada (%66.7) Spectra Optia, 16 hastada (%14.8) Fresenius, 16 Hastada (%14.8) MCS+, 3 hastada (%2.8) Medika ve 1 hastada (%0.9) Dideco marka. İmmunoadsorbsiyon uygulanan hastaların tamamında Jafron marka HA280 model kolon kullanılmıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4-3 Hastaların işlem yeri, damar yolu ve cihaz kullanımları

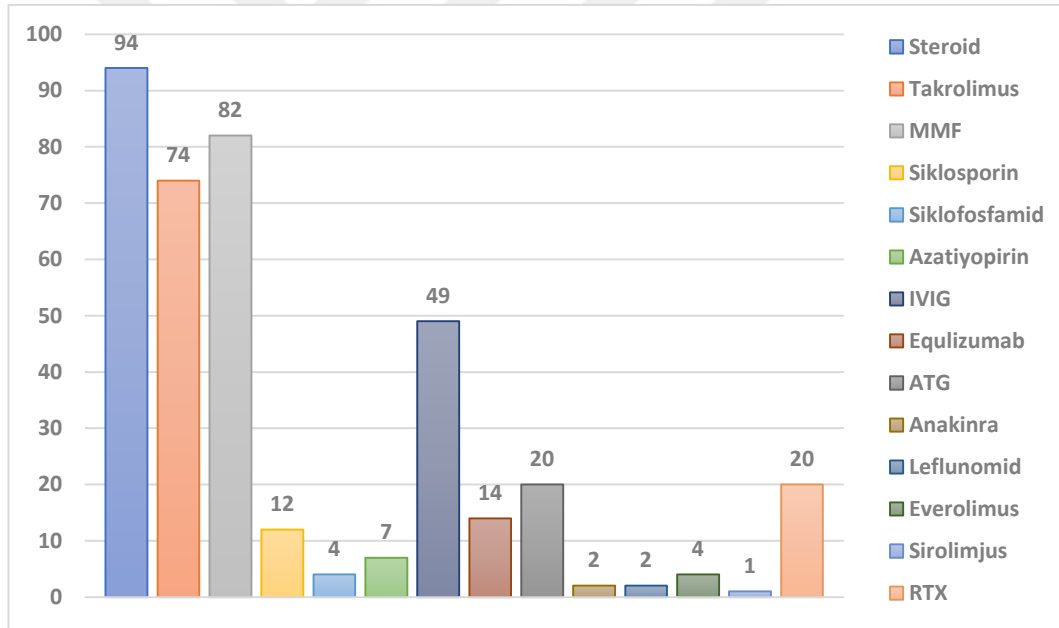
<u>Takibin yapıldığı servis n (%)</u>	
Pediatric servisi	80 (74.1)
Çocuk yoğun bakım	9 (8.3)
Organ Nakli Servisi	19 (17.6)
<u>Vasküler ulaşım yöntemi n (%)</u>	
Periferik ven	17 (15.6)
Santral venöz katater	87 (79.8)
AV Fistül	5 (4.6)
<u>Kullanılan Cihaz n (%)</u>	
Spectra Optia	72 (66.7)
Dideco	1 (0.9)
Fresenius	16 (14.8)
MCS+	16 (14.8)
Medika	3 (2.8)

Hastaların işlem öncesi alınan tam kan sayımı ve kalsiyum değerleri incelendiğinde; ortanca hemoglobin değeri 9.60 gr/dL (min – max: 6.50 – 15.30), hematokrit değeri %27.40 (min – max: 17.60 – 46.50); ortanca lökosit sayısı 8315 /mm³ (1600 – 25300), ortanca trombosit sayısı 202 bin/mm³ (min – max: 18 – 534) iken ortanca kalsiyum değeri 8.80 mg/dL (min – max: 6.20 – 12.49) olarak sonuçlanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4-4 Hastaların işlem öncesi laboratuvar değerleri

Değişken	Ort ± SD	Ortanca (min – max)
Ortalama Hemoglobin (gr/dL)	9.67 ± 1.90	9.60 (6.50 – 15.30)
Ortalama Hematokrit (%)	28.77 ± 6.02	27.40 (17.60 – 46.50)
Ortanca Lökosit Sayısı (/mm ³)	9533 ± 4613	8315 (1600 – 25300)
Ortanca Trombosit Sayısı (bin/mm ³)	220.44 ± 114.13	202.5 (18 – 534)
Ortalama Kalsiyum Düzeyi (mg/dL)	8.44 ± 2.18	8.80 (6.20 – 12.49)

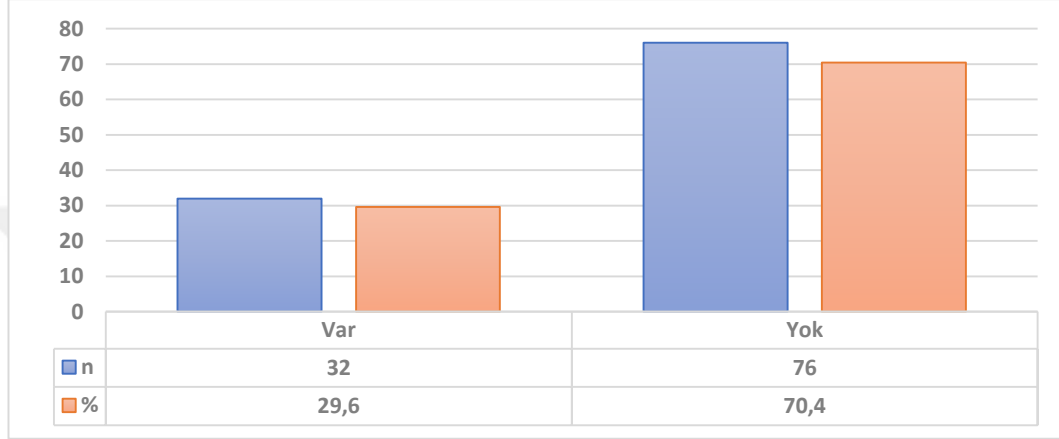
Hastaların aferez işlemi süresince kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde, 4 hasta immunsupresan tedavi kullanmazken (2 hasta hemolitik üremik sendrom, 1 hasta renal trasnplantasyon sonrası rejeksiyon, 1 hasta nefrotik sendrom/FSGS), geri kalan 104 (%96.3) hastanın immunsupresan ajan kullandığı ve en sık kullanılan immunsupresan tedavinin steroid (%87.3) olduğu görüldü. Hastaların yaklaşık yarısında IVIG tedavisi (%45.3) kullanılmış. 108 hastanın; 94' ü (%87) steroid, 74' ü (%68.5) takrolimus, 82' si (%75.9), 12' si (%11.1) siklosporin, 4' ü (%3.7) siklofosfamid, 7' si (%6.5) azatiyopirin, 49' u (%45.4) intravenöz immunglobulin (IVIG), 14' ü (%13) equlizumab, 20' si (%18.2) anti – timosit globulin (ATG), 2' si (%1.9) anakinra, 2' si (%1.9) leflunomid, 4' ü (%3.7) everolimus, 1' i (%0.9) sirolimus, 20' si (%18.5) rituksimab tedavisi aldığı görüldü (Şekil 4.7).



Şekil 4-7 Hastaların medikal tedavi kullanımları

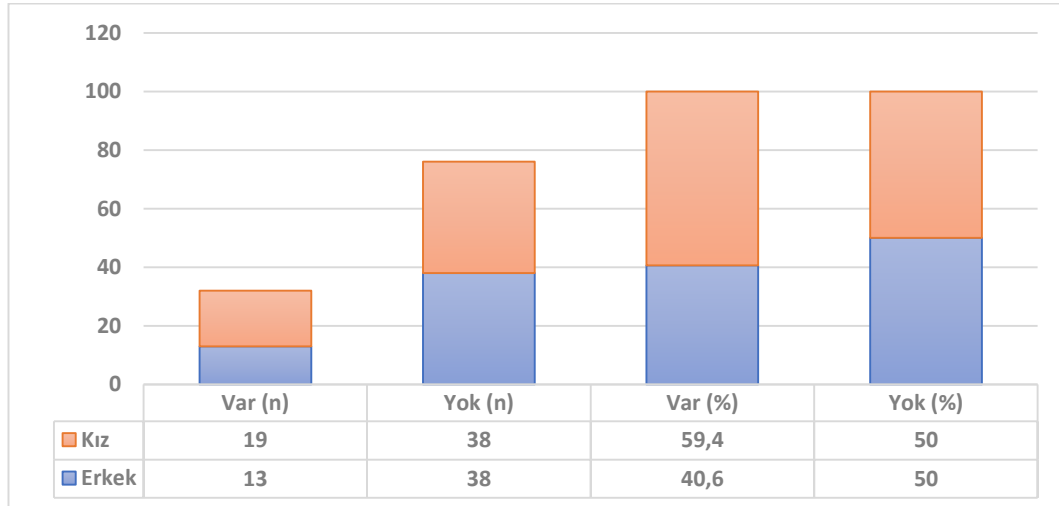
4.2. Aferez İşlemi Uygulanan Hastalarda Gözlenen Komplikasyonlar, Komplikasyon Gelişen Ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

108 hastanın 32' sinde (%29.6) komplikasyon ortaya çıktığı geri kalan 76' sında (%70.4) ise herhangi bir istenmeyen etki ile karşılaşmadığı görüldü (Şekil 4.8).



Şekil 4-8 Hastaların komplikasyon dağılımları

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet dağılımı benzerdi (n=13, %40.6 vs n= 38, %50.0; p=0.405, sırasıyla) (Şekil 4.9).



Şekil 4-9 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların cinsiyet dağılımı

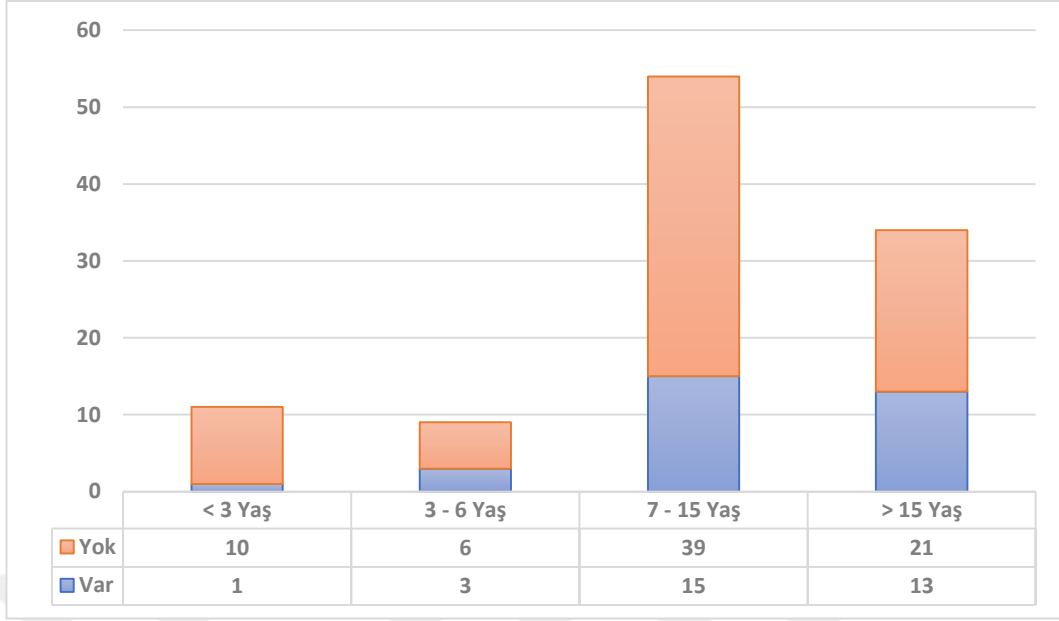
Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların ortalanca yaşları sırası ile 14.0 (min – max: 3 – 18) ve 14.0 (min – max: 1 – 18) yıl olduğu ve aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.324$) (Tablo 4.5). Yaş gruplarına göre komplikasyon gelişimi incelendiğinde ise 3 yaşından küçük 11 hastanın sadece 1’ inde (%10), 3 – 6 yaş arası 9 hastanın 3’ ünde (%33.3), 7 – 15 yaş arası 54 hastanın 15’ inde (%27.8) ve 15 yaşından büyük olan 34 hastanın 13’ ünde (%38.2) komplikasyon geliştiği izlenmiştir. Yaş gruplarına göre komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.320$) (Şekil 4.10)

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların ortalanca vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde sırası ile 43.0 kg (min – max: 11 – 90) ve 36.0 kg (min – max: 6 – 76) olduğu ve aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0.081$) (Tablo 4.5). Vücut ağırlıklarına göre komplikasyon gelişimi incelendiğinde; 10 kg’ dan küçük 4 hastanın hiçbirinde komplikasyon gelişmediği, 10 – 30 kg arası 34 hastanın 8’ inde (%23.5), 31 – 70 kg arası 63 hastanın 20’ sinde (%31.7) ve 70 kg’ dan daha ağır olan 7 hastanın 4’ ünde (%57.1) komplikasyon geliştiği görüldü. Kilo gruplarına göre komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0.197$) (Şekil 4.11).

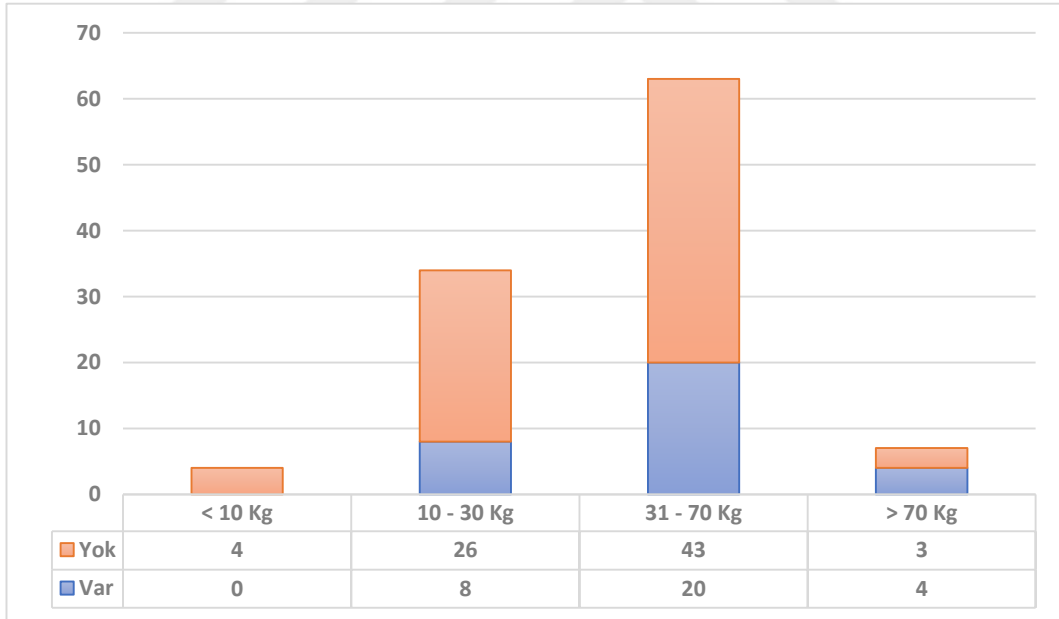
Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların boy uzunlukları ve vücut kitle indeksleri değerlendirildi. Ortanca boy uzunlukları 151.5 cm (min – max: 82 – 167) ve 141.0 cm (min – max: 65 – 179) ($p=0.244$); ortalanca vücut kitle indeksleri 19.24 kg/m² (10.88 – 35.16) ve 18.46 kg/m² (7.41 – 31.57) olduğu kaydedildi ($p=0.198$) (Tablo 4.5).

Tablo 4-5 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların demografik ve antropometrik değerlendirilmesi

Değişken		Komplikasyon gözlenen hastalar (n=32)	Komplikasyon gözlenmeyen hastalar (n=76)	p
Yaş (yıl)	Ort $\pm$ SD	12.59 $\pm$ 4.5	11.58 $\pm$ 5.25	0.324
	Ortanca (min – max)	14.0 (3 – 18)	14,0 (1 – 18)	
Vücut Ağırlığı (kg)	Ort $\pm$ SD	45.59 $\pm$ 21.55	38,26 $\pm$ 18.92	0.081
	Ortanca (min – max)	43.0 (11 – 90)	36.0 (6 – 90)	
Boy (cm)	Ort $\pm$ SD	144.03 $\pm$ 22.09	136.35 $\pm$ 29.46	0.244
	Ortanca (min – max)	151.5 (82 – 167)	141,0 (65 – 179)	
VKI (kg/m ²)	Ort $\pm$ SD	20.61 $\pm$ 5.73	19.27 $\pm$ 4.53	0.198
	Ortanca (min – max)	19.24 (10.88 – 35.16)	18,46 (7.41 – 31.57)	



Şekil 4-10 Hastaların yaş gruplarına göre komplikasyon dağılımları



Şekil 4-11 Hastaların kilo gruplarına göre komplikasyon dağılımları

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının tanı dağılımları incelendi:

Nefrotik Sendrom/FSGS tanısı ile 13 hastaya işlem uygulanmış ve 5' inde (38.5) komplikasyon geliştiği görülmüş. 3 hasta FSGS tanısı ile işleme alınmış ve 2' sinde (%66.7) geri kalan 10 hasta Post Transplant FSGS tanısı ile işleme alınmış ve 3' ünde (%30) komplikasyon gelişmiş.

HÜS tanısı ile afereze alınan 16 hastanın 3' ünde (%18.8) komplikasyon ortaya çıkmış. Hastaların 6' sına klasik HÜS tanısı ile işlem uygulanmış 1' inde (%16.7) diğer 10' una atipik HÜS tanısı ile işlem uygulanmış ve 2' sinde (%20) komplikasyon izlenmiş.

Rejeksiyon nedeniyle işleme alınan 70 hastanın 23' ünde (%32.9) komplikasyon ortaya çıkmış.

Glomerülonefrit nedeniyle aferez yapılan 6 hastanın 1' inde (%16.7) komplikasyon saptanmış. 3 hasta C3 Glomerülopatisi ile 2 hasta RPGN nedeniyle işleme alınmış ancak komplikasyon izlenmemiş. Komplikasyon izlenen tek hastanın tanısı SLE idi.

Desensitizasyon nedeniyle işleme alınan hiçbir hastada komplikasyon ortaya çıkmamış.

Komplikasyon ortaya çıkan hastalar ile çıkmayan hastalar arasında tanı dağılımlarına göre istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.480$) (Tablo 4.6).

İmmüsupresan tedaviler ve komplikasyon gelişimi incelendiğinde; ilaç kullanmayan 4 hastanın 1' inde komplikasyon gelişmezken, kullanan 76 hastanın 3' ünde komplikasyon izlenmemiştir. İlaç kullanımı ile komplikasyon gelişimleri arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=1.0$) (Tablo 4.6).

Gruplar ASFA endikasyon kategorilerine göre incelendiğinde, kategori 1' deki 93 hastanın 28' inde (%30.1), Kategori 3' teki 11 hastanın 3' ünde (%27.3) ve sınıflandırılmamış 4 hastanın 1' inde (%25) komplikasyon ortaya çıktığı ancak komplikasyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında ASFA kategorileri açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.99$) (Tablo 4.6).

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının takip ve tedavi izleminin yapıldığı servisler karşılaştırıldığında; pediatri servisinde yatışı devam ederken aferez işlemi uygulanan 80 hastanın 23' ünde (%28.7), organ nakli servisinde tedavisi devam ederken işleme alınan 19 hastanın 9' unda (%47.4) komplikasyon geliştiği ve çocuk yoğun bakım servisinde takip ve tedavisi devam ederken işleme alınan 9 hastanın ise hiçbirinde komplikasyon gelişmediği görüldü. Tedavi görülen servis yerlerine göre komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($p=0.141$) (Tablo 4.6).

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında tercih edilen damar yolları değerlendirildi: Periferik damar yolu tercih edilen 17 hastanın 8' inde (%47.1), santral venöz katater kullanılan 86 hastanın 23' ünde (%26.7) ve bir diğer vasküler erişim yolu olan AV fistül tercih edilen 5 hastanın 1' inde (%20) komplikasyon görüldüğü ve komplikasyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında tercih edilen damar yoluna göre anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.216$) (Tablo 4.6).

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında kullanılan cihazlar karşılaştırıldı: Spectra Optia marka cihaz ile işleme alınan 72 hastanın 21' inde (%29.1), MCS marka kullanılan 16 hastanın 8' inde (%50), Fresenius marka kullanılan 16 hastanın 2' sinde (%12,5), Medika marka kullanılan 3 hastanın 1' inde (%33.3) komplikasyon gelişirken Dideco kullanılan 1 hastada komplikasyon gelişmemiş. Komplikasyon gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında cihaz kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.136$) (Tablo 4.6).

Tablo 4-6 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların servis, teknik özellik ve tanı dağılımlarının değerlendirilmesi

Değişken	Toplam (n=108)	Komplikasyon Var (n=32)	Komplikasyon Yok (n=76)	p
<u>Takibin yapıldığı servis n (%)</u>				
Pediyatri servisi	80 (74.1)	23 (28.75)	57 (71.25)	0.141
Çocuk yoğun bakım	9 (8.3)	0 (0)	9 (100)	
Organ Nakli Servisi	19 (17.6)	9 (47.4)	10 (52.6)	
<u>Vasküler erişim yolları n (%)</u>				
Periferik ven	17 (15.6)	8 (47.1)	9 (52.9)	0.216
Santral Katater	87 (79.8)	23 (26.7)	63 (73.3)	
AV Fistül	5 (4.6)	1 (20)	4 (80)	
<u>Kullanılan Cihaz n (%)</u>				
Spectra Optia	72 (66.7)	21 (30.6)	51 (70.8)	0.136
Dideco	1 (0.9)	0	1 (100)	
Fresenius	16 (14.8)	2 (12.5)	14 (87.5)	
MCS	16 (14.8)	8 (50)	8 (50)	
Medika	3 (2.8)	1 (33.3)	2 (66.6)	
<u>ASFA Endikasyon Kategorileri</u>				
Kategori 1	93 (86.1)	28 (30.1)	65 (69.9)	0.999
Kategori 3	11 (10.2)	3 (27.3)	8 (72.7)	
Sınıflandırılmamış	4 (3.7)	1 (25)	3 (75)	
<u>İlaç Kullanımı n (%)</u>				
Var	104 (96.3)	31 (96.9)	73 (96.1)	1.0
Yok	4 (3.7)	1 (3.1)	3 (3.9)	
<u>Tanımlar n (%)</u>				
Nefrotik Sendrom/FSGS	3 (2.8)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.480
Post Tx FSGS	10 (9.3)	3 (30)	7 (70)	
Klasik	6 (5.6)	1 (31.67)	5 (86.3)	
Atipik HÜS	10 (9.3)	2 (20)	8 (80)	
Desensitizasyon	3 (2.8)	0	3 (100)	
Rejeksiyon	70 (64.8)	23 (32.9)	47 (67.1)	
C3 Glomerülopatisi	2 (2.8)	0	3 (100)	
RPGN	2 (1.9)	0	2 (100)	
SLE Nefriti	1 (0.9)	1 (100)	0	

Komplikasyon gelişen hastalar ve gelişmeyen hastaların ortalama hemoglobin değerleri sırası ile 9.40 gr/dL (min – max: 6.70 – 15.30) ve 9.60 gr/dL (min – max: 6.50 – 14.50) olduğu (p=0.721); ortalama hematokrit yüzdeleri 26.95 (min – max: 17,50 – 46,50) ve 27.55 (min – max: 19.4 – 45.4) olduğu (p=0.977); ortalama beyaz küre sayıları 8525/mm³ (min – max: 2900 – 20690) ve 8225 (min – max: 1600 – 25300)/mm³ olduğu (p=0.788); ortalama trombosit değerleri 244 bin/mm³ (min – max: 18 – 534) ve 197 bin/mm³ (min – max: 51 – 458) olduğu ve son olarak ortalama kalsiyum değerlerinin 8,9 mg/dL (min – max: 7.56 – 10.6) ve

8,86 mg/dL (min – max: 6.6 – 11.97) mg/dL olduğu görüldü (p=0.507). Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4-7 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların laboratuvar değerlerinin değerlendirilmesi

Değişken	Komplikasyon Var (n=32)		Komplikasyon Yok (n=76)		p
	Ort ± SD	Ortanca (min – max)	Ort ± SD	Ortanca (min – max)	
Hemoglobin (gr/dL)	9.78 ± 2.28	9.40 (6.70 – 15.30)	9.63 ± 1.74	9.60 (6.50 – 14.50)	0.721
Hemotokrit (%)	28.75 ± 7.11	26.95 (17.50 – 46.50)	28.78 ± 5.56	27.55 (19.4 – 45.4)	0.977
Beyaz Küre (/mm ³)	9626.56 ± 4436.02	8525 (2900 – 20690)	9494.34 ± 4714.49	8225 (1600 – 25300)	0.788
Trombosit (bin/mm ³)	244.56 ± 132.31	244 (18 – 534)	210.28 ± 104.86	197 (51 – 458)	0.254
Kalsiyum (mg/dL)	8.71 ± 1.75	8.9 (7.56 – 10.6)	8.32 ± 2.34	8.86 (6.2 – 11.97)	0.507

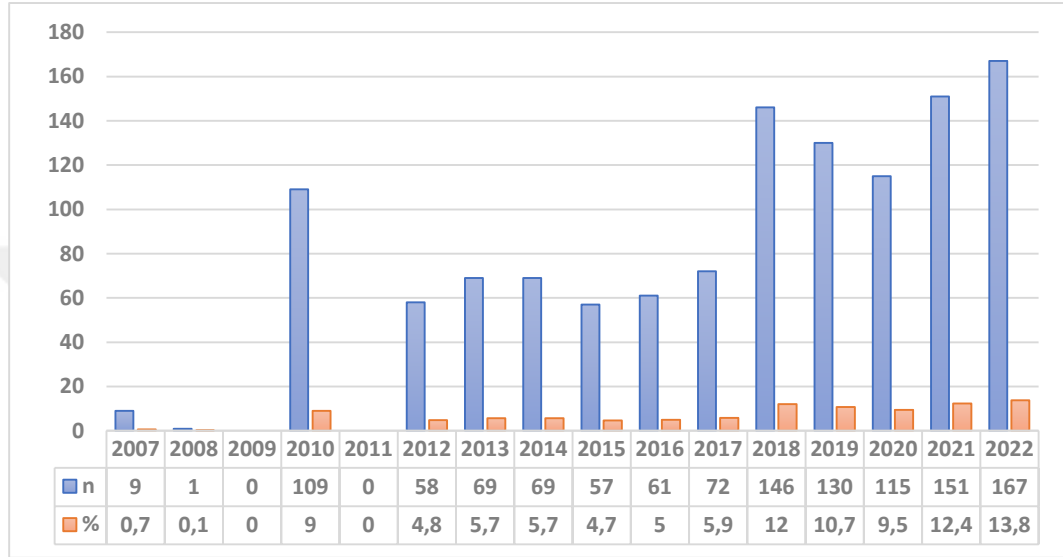
4.3. Aferez Seanslarının Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

108 hastaya toplam 1214 seans aferez işlemi yapılmış; hastaların tamamına terapötik plazma değişimi uygulanmış 7 hastaya tedavi devamında immunoabsorbsiyon işlemi de uygulanmış, seansların 1147 (%94.5) tanesine terapötik plazma değişimi, 67' sine (%4.5) ise immunoabsorbsiyon yapılmış ve hasta başına uygulanan ortalama seans sayısının 5 (1 – 62) olduğu görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4-8 Hastaların ve işlemlerin sayısal seans dağılımları

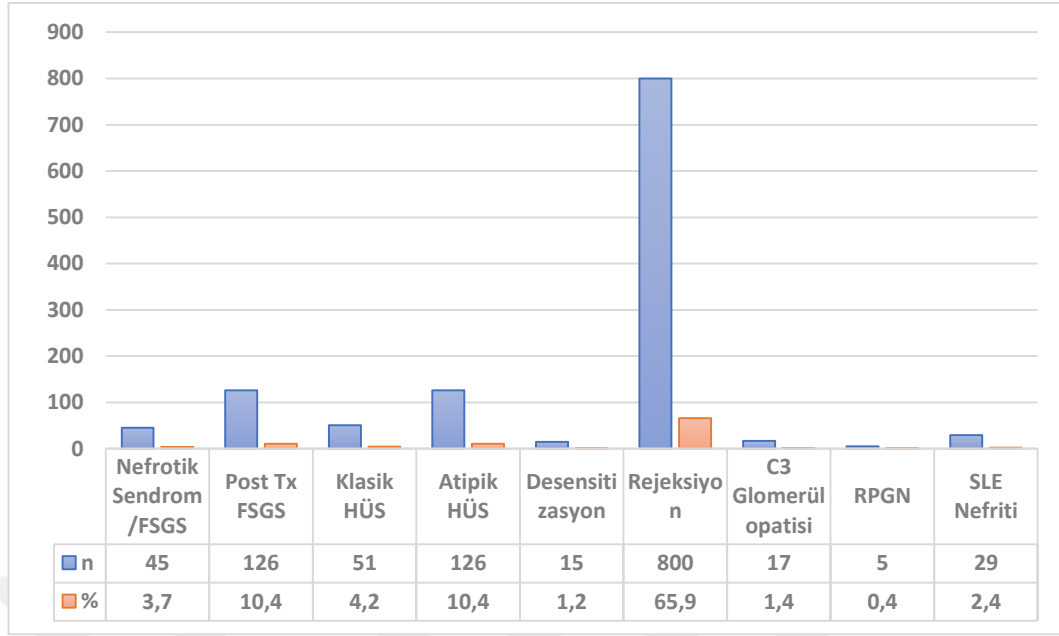
	Hasta Sayısı	Seans Sayısı
TPD	108	1147 (%94.5)
IA	7	67 (%4.5)
Toplam	108	1214
Kişi Başı Ortalama Seans Sayısı	5 (1 – 62)	

2007 – 2022 yılları arasında uygulanan 1214 seans incelendiğinde, kayıp veriler dışlandığında en az aferez yapılan sene 1 seans (%0.1) ile 2008 yılı; en fazla aferez yapılan hasta sayısı ise 167 (%13.8) ile 2022 yılı olduğu tespit edildi. İkinci sırada en çok aferez yapılan sene ise 151 (%12.4) seans ile 2021 yılı olduğu görüldü (Şekil 4.12).



Şekil 4-12 Yıllara göre aferez seanslarının dağılımı

1214 seansın tanı endikasyon dağılımları incelendiğinde; 171 (%14.1) seans nefrotik sendrom, 177 (%14.6) seans hemolitik üremik sendrom (HÜS) , 15 (%1.2) hasta desensitizasyon, 800 (%65.9) seans renal transplantasyon sonrası rejeksiyon ve son olarak 51 (%4.2) seans glomerülonefrit tanıları ile işleme alınmıştır. Detaylı tanıları incelendiğinde ise fokal segmentel glomerüloskleroz tanısı ile 45 (%3.7) seans, transplantasyon sonrası gelişen FSGS ile 126 (%10.4) seans, klasik HÜS ile 51 (%4.2) seans, atipik HÜS ile 126 (%10.4) seans, C3 glomerülopatisi ile 17 (%1.4) seans, hızlı ilerleyen glomerülonefrit ile 5 (%0.4) seans ve SLE nefriti ile 29 (%2.4) seans aferez prosedürü uygulanmıştı (Şekil 4.12). 7 hastanın terapötik aferez tedavisi immunoabsorbsiyon yöntemine geçilmiş ve 1' i (%14.2) SLE nefriti tanısı ile 8 seans (%12) işlem görürken geri kalan hastalar ise rejeksiyon tanısı ile işleme alınmıştı (Şekil 4.13).



Şekil 4-13 Aferez işlemlerinin tanı dağılımları

ASFA tanı kategorilerine göre endikasyonların dağılımı incelendiğinde; kategori 1’ de 1067 (%87.9) seans, kategori 3’ te 101 (%8.3) seans ve son olarak sınıflandırılmamış 46 (%3.8) seans olduğu görüldü. Kategori 2 ve 4 endikasyonları ile işlem yapılan seans mevcut değildi (Tablo 4.9).

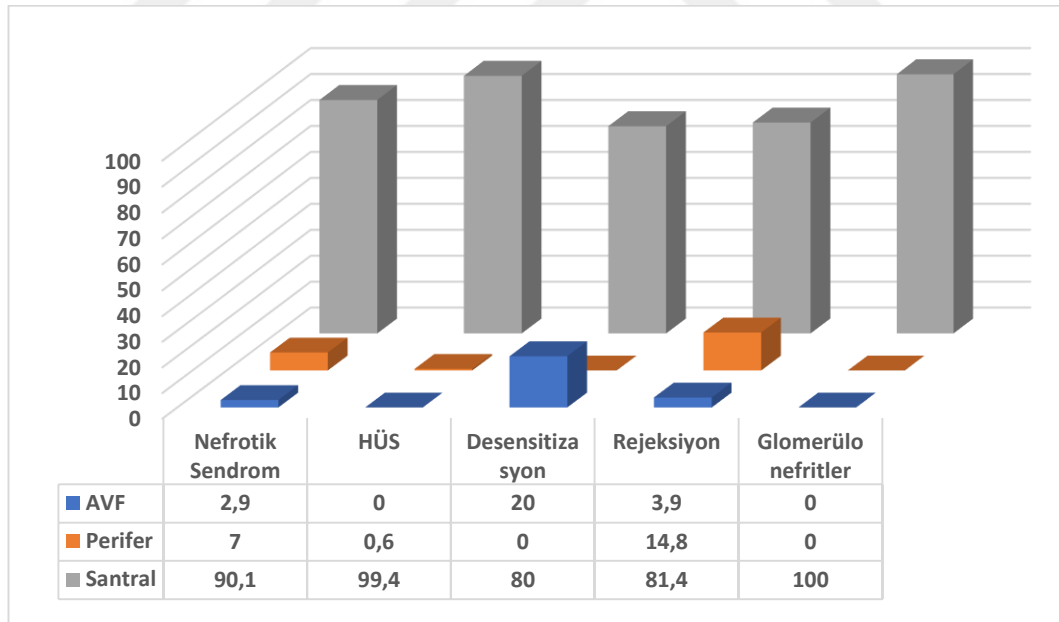
Tablo 4-9 Seansların ASFA kategori dağılımları

	Seans Sayısı	Seans Yüzdesi
Kategori 1	1067	87.9
Kategori 2	-	-
Kategori 3	101	8.3
Kategori 4	-	-
Sınıflandırılmamış	46	3.8
Toplam	1214	100

Servisler incelendiğinde; tüm seansların 1066’ sı (%87.8) çocuk servisinde, 47’ si (%3.9) çocuk yoğun bakım servisinde, geri kalan 101’ i (%8.3) ise organ nakli servisinde izlemi devam edilirken yapıldığı, IA grubu incelendiğinde ise 67 seansın tamamının çocuk servisinde yatışı devam ederken yapıldığı görüldü. İki prosedür arasında servis yatış yerlerine göre anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.007$) (Tablo 4.10).

Tercih edilen damar yolları kontrol edildiğinde; tüm aferez seansları içinde 1044 (%86) seansta santral venöz katater, 131 (%10.8) seansta periferik damar yolu ve 39 (%3.2) seansta AV fistül kullanıldığı; IA grubu incelendiğinde ise 67 seansın tamamının santral venöz katater aracılığı ile yapıldığı izlendi. İki prosedür arasında kullanılan damar yolu tercihinin göre anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.030$) (Tablo 4.10).

Tanılara göre kullanılan damar yolları değerlendirildi: nefrotik sendrom nedeniyle işlem yapılan 171 seansın 154'ünde (%90.1) katater, 12'inde (%) perifer damar yolu ve 5'inde (%2.9) AV Fistül kullanılmış. HÜS nedeniyle 177 seans aferez uygulanmış, sadece 1 seansta perifer damar yolu geri kalan 176 seansta (%99.4) katater kullanılmış. Desensitizasyon için işlem uygulanan 15 seansın 12'inde (%80) katater geri kalanın AV Fistül kullanılmış. Rejeksiyon nedeniyle 800 seans işlem uygulanmış. 651 seansta (%81.4) katater kullanılırken, 118'inde (%14.8) perifer damar yolu ve 31'inde (%3.9) AV Fistül kullanılmış. Glomerülonefrit seanslarının tamamında sadece katater kullanılmış (Şekil 4.14).



Şekil 4-14 Tanı grupları ve kullanılan damar yolu yüzdeleri

Cihaz seçimlerinde ise Spectra Optia marka cihaz 835 (%68.7) seansta, Fresenius marka cihaz 147 (%12.2) seansta, MCS marka cihaz 128 (%10.5) seansta, Medika marka cihaz 22 (%1.8) seansta ve Dideco marka cihaz 15 (%1.2) seansta ve geri kalan 67 (%5.5) seansta immunadsorbisyonlar için Jafron marka HA280 model kolon kullanıldığı kaydedildi (Tablo 4.10).

Uzaklaştırılan plazmanın yerine konularak işlem devam edebilmesi için gerekli olan replasman solüsyonları kontrol edildiğinde; replasman sıvılarının sadece 1147 seanslık terapötik plazma değişimi işlemlerinde kullanıldığı ve 1066 (87.8) seansta taze donmuş plazma geri kalan 81 (%6.7) seansta ise %4 albümin konsantresi kullanıldığı görüldü. İşlem gereği IA grubunda replasman sıvısı kullanılmamaktadır (Tablo 4.10).

TPD yapılan 1147 seansın 767' sinde (%66.9) kalsiyum replasmanı yapılmış. Taze donmuş plazma kullanılan seanslarda kalsiyum replasmanı yapılma oranı istatistiksel olarak albümin kullanılan seanslara göre daha fazla olduğu görüldü. (%70.5 vs %19.8, $p<0.001$, sırasıyla) (Tablo 4.11).

Antikoagülan tedavi olarak terapötik plazma değişimi uygulanan seanslarda ADCA, immunoadsorbisyon uygulanan seanslarda heparin tercihleri yapıldığı görüldü (Tablo 4.10).

Proflaktik kalsiyum işlem öncesi görülen kalsiyum değeri 8 mg/dl altında olan 120 seansa (%9.9) uygulanmış, işlemlerde süregelen kalsiyum infüzyonu açılmamış. Klinik ortaya çıkması halinde kalsiyum desteği sağlanmış. Kayıtlarda 123 seansın giriş kalsiyum değerlerine ulaşamadı ve işlem süresince veya sonrasında rutin kalsiyum değerleri kontrol edilmemişti (Tablo 4.10).

Tablo 4-10 Seansların işlem yeri ve teknik özellikleri

	TPD (n=1147)	IA (n=67)	p
<u>Takip edildiği servis n (%)</u>			
Pediyatri servisi	999 (87.1)	67 (100)	0.007
Çocuk yoğun bakım	47 (4.1)		
Organ Nakli Servisi	101 (8.8)		
<u>Vasküler ulaşım yöntemi n (%)</u>			
Periferik ven	131 (10.8)		0.030
Santral venöz katater	977 (86)	67 (100)	
AV Fistül	39 (3.2)		
<u>Kullanılan Cihaz n (%)</u>			
Spectra Optia	835 (68.7)	-	
Dideco	15 (1.2)	-	
Fresenius	147 (12.1)	-	
MCS	128 (10.5)	-	
Medika	22 (1.8)	-	
Jafron(IA)	-	67 (%5.5)	
<u>Replasman Sıvısı n (%)</u>			
Kullanılmamış (IA)	-	67 (%5.5)	
TDP	1066 (%87.8)	-	
%4 Albümin	81 (%6.7)	-	
<u>Antikoagülan tedavi n (%)</u>			
Heparin (IA)	-	67 (5.5)	
ACDA	1147 (94.5)	-	
<u>Ca Değeri n (%)</u>			
< 8 mg/dL		120 (9.9)	
≥ 8 mg/dL		971 (80.0)	
Veri Eksik		123 (10.1)	
<u>Hb Değeri n (%)</u>			
< 8 g/dL		203 (16.7)	
≥ 8 g/dL		1002 (82.5)	
Veri Eksik		9 (0.7)	

Tablo 4-11 Replasman sıvıları ve kalsiyum uygulamaları

	Total (n=1147)	%4 Albumin (n=81)	Taze Donmuş Plazma (n=1066)	p
<u>Ca Uygulaması</u>				
Evet	767 (66.9)	16 (19.8)	751 (70.5)	<0.001
Hayır	380 (33.1)	65 (80.2)	315 (29.5)	

TPD uygulanan grup ve IA uygulanan grubun ortanca hemoglobin ve hematokrit değerleri benzer sonuçlanmış ($p=0.626$; 0.500 ; sırasıyla); TPD grubunun ortanca beyaz küre değeri, IA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.011$). TPD grubunun ortanca trombosit değeri ise, IA grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4-12 Aferez işlemlerinin laboratuvar değerlendirilmesi

Değişken	Plazma Değişimi		İmmunoadsorbsiyon		p
	Ort $\pm$ SD	Ortanca (min – max)	Ort $\pm$ SD	Ortanca (min – max)	
Hemoglobin (gr/dL)	9.82 $\pm$ 1.90	9.60 (5.70 – 18.70)	9.5 $\pm$ 1.29	9.60 (7.40 – 12.40)	0.626
Hematokrit (%)	29.25 $\pm$ 5.93	28.30 (15.80 – 52.10)	29.04 $\pm$ 3.55	29.6 (22.2 – 35.7)	0.500
Beyaz Küre sayısı (/mm³)	10163,30 $\pm$ 6033.16	9010,0 (530 – 77300)	8344.32 $\pm$ 3402.90	7460 (4030 – 20730)	0.011
Trombosit sayısı (bin/mm³)	225.13 $\pm$ 114.52	213.0 (16.0 – 778.0)	291.86 $\pm$ 124.12	284 (79 – 594)	< 0.001

Seansların teknik özellikleri kıyaslandığında; plazma değişim işleminin ortanca işlenen hacmi 3466 ml (min – max: 51 – 12720) iken değiştirilen hacmin ortanca değeri 1839 ml (min – max: 6 – 4025) olarak sonuçlandı; kullanılan ACDA solüsyonunun ortanca miktarı 315 ml (min – max: 1 – 1000) iken hastaya giden ortanca ACDA miktarı 57 ml (min – max: 1 – 530) olarak görüldü. İmmunoadsorbsiyon grubundaki ortanca işlenen hacim 6000.0 ml (min – max: 3200 – 180000), antikoagülan solüsyonu olarak kullanılan heparinin ortanca değeri 2500 (min – max: 100 – 10000) IU olarak kaydedildi. TPD ve IA grubunun işlenen hacimleri istatistiksel olarak farklılık gösterdi ($p < 0.001$). İşlem süreleri ve akış hızları değerlendirildiğinde; TPD işleminin ortanca süresi immunoadsorbsiyon grubuna göre anlamlı olarak daha fazla ve immunoadsorbsiyon seanslarının ortanca akım hızları TPD grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p < 0.001$; < 0.001 , sırasıyla) (Tablo 4.13).

Tablo 4-13 Aferez işlemlerinin teknik özelliklerinin değerlendirilmesi

Değişken	Plazma Değişimi		İmmunadsorbsiyon		p
	Ort ± SD	Ortanca (min – max)	Ort ± SD	Ortanca (min – max)	
İşlenen hacim (ml)	3659.43 ± 1677.17	3466.0 (51 – 12720)	6696.25 ± 3280.70	6000.0 (3200 – 180000)	< 0.001
Değiştirilen hacim (ml)	1891.24 ± 819.75	1839.0 (6 – 4025)	-	-	-
Kullanılan ACDA (ml)	327.71 ± 139.24	315.0 (1 – 1000)	-	-	-
Hastaya Giden ACDA (ml)	114.48 ± 114.33	57 (1 - 530)	-	-	-
Hastaya Giden Heparin (iu)	-	-	3110.119 ± 206.09	2500 (100 – 10000)	-
Akış Hızı (ml/dk)	50.85 ± 18.36	50.0 (5 – 120)	125.22 ± 25.18	120.0 (100 – 160)	<0.001
Süre (dk)	84.019 ± 28.04	80.0 (5 – 255)	51.26 ± 18.77	50.0 (32 – 150)	<0.001

Seansların yan etki profili değerlendirildiğinde; TPD yapılan grubun 58' inde (%5.1) komplikasyon gelişmişken immunoadsorbsiyon grubunun hiçbir seansında komplikasyon gelişmediği bu iki grup arasında komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.07) ve immunoadsorbsiyon grubunda seanslar tamamlanabilmişken TPD grubunun 53' ünde (%4.6) seanslar gelişen komplikasyonlardan dolayı tamamlanamamış ancak gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p=0.113) (Tablo 4.14).

Tablo 4-14 Aferez işlemlerinin komplikasyon değerlendirilmesi

	Toplam n (%)	TPD n (%)	IA n (%)	p
Komplikasyon Sıklığı	58 (4.8)	58 (5.1)	0	0.070
Tamamlanamayan İşlem Sıklığı	53 (4.4)	53 (4.6)	0	0.113

4.4. Aferez Seanslarının Komplikasyon Dağılımlarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

Komplikasyon izlenen 58 seans (%4.8) ile gözlenmeyen 1156 (%95.2) seans değerlendirildi.

Komplikasyon gelişen seansların yaş ortancası 14 yıl (min – max: 1 – 18) ve gelişmeyen seansların yaş ortancası 14 yıl (min – max: 3 – 18) olduğu görüldü ($p=0.942$) (Tablo 4.15).

Yaş grupları değerlendirildiğinde; 3 yaşından küçük olan 11 hastaya 75 seans aferez uygulanmış 4 seansta (%5.6) komplikasyon gelişmiş; 3 – 6 yaş arasında olan 9 hastaya 74 seans (%6.1) aferez yapılmış 8 (%10.8) seansta komplikasyon görülmüş; 7 – 15 yaş arasında olan 54 hastaya 698 seans (%57.5) aferez uygulanmış 25' inde (%3.6) komplikasyon ortaya çıkmış ve 15 yaşından büyük yaş grubundaki 34 hasta 370 (%30.5) seans aferez uygulanmış; 21' inde (%5.7) komplikasyonla karşı karşıya kalınmış. 3 – 6 yaş arasında yapılan seanslarda daha fazla oranda komplikasyon görülürken, 7 – 15 yaş arasında yapılan seanslarda daha az oranda komplikasyon olduğu ve yaş gruplarına göre komplikasyon gelişimi arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.031$) (Tablo 4.15).

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen seansların ortalama vücut ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi [44 kg (min – max:11 – 90) vs 39 (min – max: 6 – 90); $p=0.398$; sırasıyla].

Kilo grupları değerlendirildiğinde, 10 kg altında 25 seans yapılmış ve hiç birinde komplikasyon gelişmemiş. 10 – 30 kg arasında 360 seans işlem yapılmış ve 18' inde (%5) komplikasyon izlenmiş. 31 – 70 kg arasında 720 seans aferez yapılmış ve 33' ünde (%4.6) komplikasyon ortaya çıkmış. 70 kg' dan üstünde 109 seans yapılmış ve 7' sinde (%6.4) komplikasyon saptanmış. Kilo gruplarına göre komplikasyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0.655$) (Tablo 4.15).

Tanı dağılımlarına bakıldığında; nefrotik sendrom nedeniyle yapılan 171 seans aferez işleminin 13 seansında (%7.6) komplikasyon gelişmiş. FSGS

nedeniyle 45 seans, post transplant FSGS nedeniyle 126 seans işlem yapılmış ve sırasıyla 5' inde (%11) ve 8' inde (%6.3) komplikasyon izlenmiş.

Hemolitik üremik sendrom tanısı ile 177 seans aferez işlemi uygulanmış ve 6' sında (%3.4) komplikasyon ortaya çıkmış. Klasik HÜS nedeniyle 51 seans işlem yapılmış, 1' inde (%2) komplikasyon izlenmiş. Atipik HÜS nedeniyle 126 seans işlem uygulanmış, 5' inde (%4) komplikasyon görülmüş.

Renal transplant sonrası gelişen rejeksiyon nedeniyle yapılan 800 seans işlemin 38' inde (%4.8) komplikasyon ortaya çıkmış.

Glomerülonefritler nedeniyle yapılan 51 seansın sadece 1' inde (%2) [SLE Nefriti nedeniyle aferez yapılan 29 seansın 1' i (%3.4)] komplikasyon görülmüş ve desensitizasyon nedeniyle aferez uygulanan 15 seansın hiçbirinde komplikasyon izlenmemiş. Komplikasyon ortaya çıkan seanslar ile çıkmayan seanslar arasında tanı dağılımlarına göre anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0.359$) (Şekil 4.15).

Gruplar ASFA endikasyon kategorilerine göre incelendiğinde; kategori 1 içinde seans uygulanan 1067 seansın 51' inde (%4,8), kategori 3' te bulunan 101 seansın 6' sında (%5.9) ve sınıflandırılmayan 46 seansın 1' inde (%2.2) komplikasyon ortaya çıktığı izlendi. İki grup arasında ASFA kategorilerine göre anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,643$) (Tablo 4.15).

Komplikasyon dağılımları, hastaların yatışlarının olduğu yerlere göre incelendiğinde; pediatri servisinde yatışı devam ederken yapılan 1066 seansın 44' ünde (%4.1) ve organ nakli servisinde yatışı devam ederken yapılan 101 seansın 14' ünde (%13.9) komplikasyon görülmüş ancak çocuk yoğun bakım servisinde tedavisi devam ederken yapılan 47 seansın hiç birinde komplikasyon görülmemiş. Organ nakli servisinde yatışı devam ederken yapılan seanslarda komplikasyon gelişme oranının daha fazla, pediatri servisinde tedavisi devam ederken yapılan seanslarda komplikasyon gelişme oranının daha az olduğu ve komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar için istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0.001$) (Tablo 4.15).

Kullanılan damar yollarına kıyaslandığında; 131 seansta periferik damar yolu kullanılmış ve bunların 10' unda (%7.6) ve 1044 seanslık santral venöz katater

kullanımının 47' sinde (%4.5) komplikasyon ortaya çıkmış ancak AV fistül kullanılan 39 seansın sadece 1' inde (%2.6) komplikasyon görülmüş. Tercih edilen damar yoluna göre komplikasyon gelişen ve gelişmeyen seanslar arasında anlamlı farka rastlanılmadı ($p=0.270$) (Tablo 4.15).

İşlemin yapıldığı cihazlar değerlendirildi: Spectra Optia marka cihaz kullanıldığında 835 seansın 40' unda (%4.8); Fresenius marka cihaz kullanıldığında 147 seansın 1'inde (%0.7), MCS marka ile aferez uygulanan 128 seansın 15' inde (%11.7); Medika marka cihazın kullanıldığı 22 seansın 2' sinde (%9.1) komplikasyon gelişmiş ancak Dideco marka cihaz kullanılan 15 seansın tamamı komplikasyonsuz tamamlanmış. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde, Fresenius marka cihaz kullanılan seanslarda daha az oranda komplikasyon görülürken MCS marka cihaz kullanıldığında daha fazla komplikasyon ortaya çıktığı görüldü ($p=0.001$). İmmunoadsorbsiyon için kullanılan Jafron marka cihaz ile herhangi bir komplikasyon gözlenmedi (Tablo 4.15).

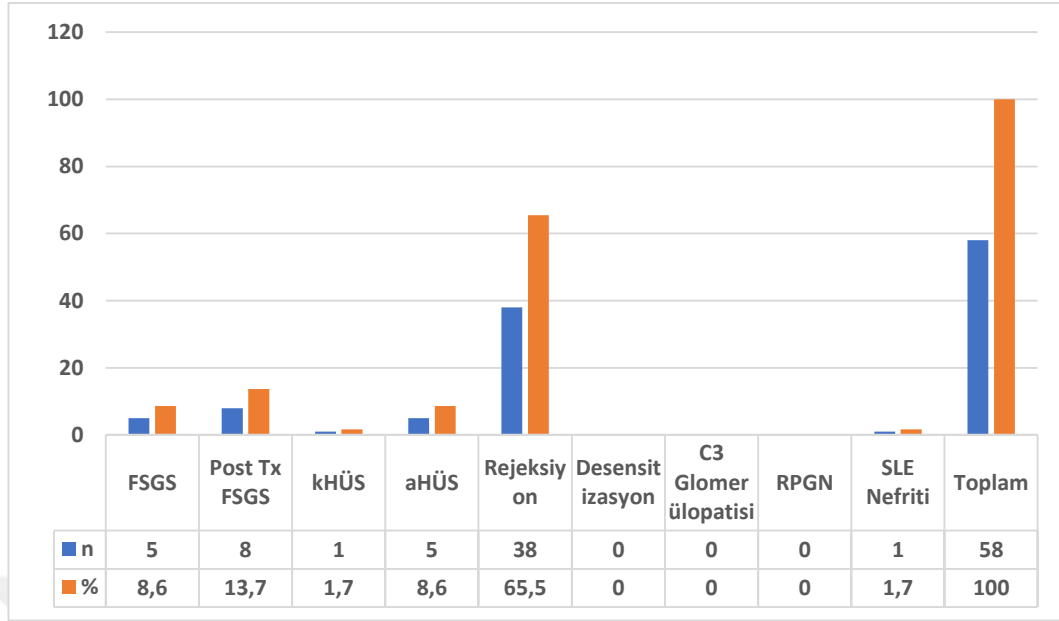
Kullanılan replasman sıvıları incelendiğinde; replasman sıvısı kullanılmayan 67 seanslık immuoadsorbsiyon grubu dışında geri kalan terapötik plazma değişiminde iki farklı replasman sıvısı tercih edilmiş ve 1066 seansta taze donmuş plazma kullanılmış bunun da 57' sinde (%5.3) komplikasyon ortaya çıkmış; geri kalan 81 seansta ise %4 albümin konsantresi kullanılmış ve sadece 1 seansta (%1.2) komplikasyon görülmüş. Komplikasyon görülme oranları açısından kullanılan replasman solüsyonları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0.118$) (Tablo 4.15).

Antikoagülan tedavilerden heparin sadece immuoadsorbsiyon grubunda kullanılmış; ACDA ise sadece TPD grubunda kullanılmış ve 1147 seansın 58' inde (%5.1) komplikasyon görülmüş ancak komplikasyon gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında kullanılan antikoagülana göre anlamlı fark ortaya çıkmadı ($p=0.070$).

İşlem süresince kalsiyum replasmanı alan hastalar ile almayan hastaların komplikasyon gelişimi incelendiğinde, aralarında istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=1.0$).

Tablo 4-15 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların takip edildiği servis, teknik özellik ve tanı dağılımlarının değerlendirilmesi

Değişken	Toplam (n=1214)	Komplikasyon Var (n=58)	Komplikasyon Yok (n=1156)	p
Ortalama Yaş	12.22 ± 4.47	12.01 ± 5.10	12.24 ± 4.44	0.942
Ortanca Yaş	14 (1 – 18)	14 (3 – 18)	14 (1 – 18)	
<u>Yaş Grupları</u>				0.031
< 3 Yaş	72	4 (5.6)	68 (94.4)	
3 – 6 yaş	74	8 (10,8)	66 (89.2)	
7 – 15 Yaş	698	25 (3.6)	673 (96.3)	
> 15 Yaş	370	21 (5.7)	349 (94.3)	
Ortalama Ağırlık	42.39 ± 19.46	44.84 ± 22.80	42.26 ± 19.28	0.398
Ortanca Ağırlık	39 (6 – 90)	44 (11 – 90)	39 (6 – 90)	
<u>Kilo Dağılımları</u>				0.655
< 10 Kilo	25	0	25 (100)	
10 – 30 Kg	360	18 (5.0)	342 (95)	
31 – 70 Kg	720	33 (4.6)	687 (95.4)	
> 70 Kg	109	7 (6.4)	102 (93.6)	
<u>ASFA Kategorileri</u>				0,643
Kategori 1	1067 (87.8)	51 (4.8)	1016 (95.2)	
Kategori 3	101 (8.4)	6 (5.9)	96 (94.1)	
Sınıflandırılmamış	46 (3.8)	1 (2.2)	45 (97.8)	
<u>Takip edildiği servis</u>				0.001
Pediatric servisi	1066 (87.8)	44 (4.1)	1022 (95.9)	
Çocuk yoğun bakım	47 (3.9)	0	47 (100)	
Organ Nakli Servisi	101 (8.3)	14 (13.9)	87 (86.1)	
<u>Vasküler erişim yolu</u>				0.270
Periferik ven	131 (10.8)	10 (7.6)	121 (92.4)	
Santral Katater	1044 (86)	47 (4.5)	997 (95.5)	
AV Fistül	39 (3.2)	1 (2.6)	38 (97.4)	
<u>Kullanılan Cihaz</u>				0.001
Spectra Optia	835 (68.7)	40 (4.8)	795 (95.2)	
Dideco	15 (1.2)	0	15 (100)	
Fresenius	147 (12.1)	1 (0,7)	146 (99.3)	
MCS	128 (10.5)	15 (11.7)	113 (88.3)	
Medika	22 (1.8)	2 (9.1)	20 (90.9)	
JAfron	67 (%5.5)	0	67 (100)	
<u>Replasman Sıvısı</u>				0.118
TDP	1066 (87.8)	57 (5.3)	1009 (94.7)	
%4 Albümin	81 (6.7)	1 (1.2)	80 (98.8)	0.070
<u>Antikoagülan tedavi</u>				
Heparin (IA)	67 (5.5)	0	67 (100)	
ADCA	1147 (94.5)	58 (5.1)	1089 (94.9)	1.0
<u>İşlemden Ca Desteği</u>				
Var	767 (63.2)	37 (63.8)	730 (63.1)	
Yok	447 (36.8)	21 (36.2)	426 (36.9)	



Şekil 4-15 Tanıların komplikasyon dağılımları

Seans öncesi laboratuvar değerleri kontrol edildi: komplikasyon gelişen seansların hemoglobin ve hematokrit değerleri gelişmeyen seanslara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.004$, $p=0.015$, sırasıyla). Ortanca Beyaz küre, trombosit ve kalsiyum değerleri ise her iki grupta benzer olduğu saptandı ($p=0.973$, $p=0.611$, $p=0.919$ sırasıyla) (Tablo 4.16).

Tablo 4-16 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen seansların laboratuvar değerlerinin değerlendirilmesi

Değişken	Komplikasyon Var (n=58)		Komplikasyon Yok (n=1156)		p
	Ort $\pm$ SD	Ortanca (min – max)	Ort $\pm$ SD	Ortanca (min – max)	
Hemoglobin (gr/dL)	10.73 $\pm$ 2.53	10.55 (6.6 – 15.2)	9.76 $\pm$ 1.82	9.6 (5.7 – 18.7)	0.004
Hemotokrit (%)	31.80 $\pm$ 7.98	30.5 (18.6 – 46.6)	29.11 $\pm$ 5.66	28.3 (15.8 – 52.1)	0.015
Beyaz Küre (/mm ³)	10895.0 $\pm$ 10126.94	8720 (1500 – 77300)	10021.16 $\pm$ 5644.53	8930 (530 – 53270)	0.973
Trombosit (bin/mm ³)	230.6 $\pm$ 108.68	238.5 (33 – 442)	228.72 $\pm$ 116.42	218.5 (16 – 778)	0.611
Kalsiyum (mg/dl)	7.96 $\pm$ 2.80	8.7 (7.51 – 10.6)	8.03 $\pm$ 2.67	8.77 (6.20 – 12.49)	0.919

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen seansların süresi, akış hızı, işlenen ve değiştirilen hacimler ve kullanılan antikoagülan miktarları değerlendirildi; aferez boyunca geçen süreler kıyaslandığında komplikasyon gelişen grubun ortalama süresi 70 dk (min – max: 5 – 197) iken gelişmeyen grubun ortalama süresi 80 dk (min – max: 21 – 255) olduğu görüldü ($p=0.002$) (Tablo 4.17).

Kan akış hızı incelendi, komplikasyon gelişen grubun ve gelişmeyen grubun ortalama akım hızlarının benzer olduğu görüldü ($p=0.509$) (Tablo 4.17).

Komplikasyon gelişen seansların ortalama işlenen ve değiştirilen hacim miktarları komplikasyon gelişmeyen seanslara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.005$, $p=0.001$, sırasıyla)

Kullanılan ve hastaya giden ACDA miktarları her iki grup için kıyaslandı; kullanılan ortalama ACDA miktarları komplikasyon gelişmeyen grupta anlamlı olarak daha fazla miktarda olduğu görüldü ($p=0.001$). Hastaya giden ACDA komplikasyon gelişmeyen grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p=0.078$) (Tablo 4.17).

Tablo 4-17 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen seansların teknik detaylarının değerlendirilmesi

Değişken	Komplikasyon Var (n=58)		Komplikasyon Yok (n=1156)		p
	Ort ± SD	Ortanca (min – max)	Ort ± SD	Ortanca (min – max)	
İşlenen Hacim (ml)	3186.31± 2177.20	2985.0 (51 – 9740)	3859.42 ± 1912.55	3532.0 (546 – 18000)	0.005
Değiştirilen Hacim (ml)	1296.39 ± 925.02	1474 (6 – 3500)	1778.67 ± 923.39	1750 (10 – 4025)	0.001
Kullanılan ACDA (ml)	222.88 ± 157.81	189.0 (1 – 625)	306.49 ± 159.09	307.0 (0 – 1000)	0.001
Hastaya Giden ACDA (ml)	90.24 ± 95.09	43.50 (1 – 357)	109.01 ± 115.01	53.5 (0 - 530)	0.078
Akış Hızı (ml/dk)	52.25 ± 26.89	50 (5 – 100)	55.09 ± 25.25	50 (10 – 160)	0.509
Süre (dk)	71.56 ± 30.95	70 (5 – 197)	82.74 ± 28.38	80 (21 – 255)	0.002

4.5. Komplikasyonların Ayrıntılı Değerlendirilmesi

108 hastaya toplam 1214 seans aferez işlemi yapılmış ve 32 hastada (%29.6) 58 seansta (%4.8) 17 farklı komplikasyon ortaya çıktığı görüldü. Tablo 4.18' de komplikasyonların detaylı ve kategorize edilmiş sıralı listesi mevcuttur.

1214 seansın %2' sinde teknik problemler, %1.2' sinde alerjik reaksiyonlar, %1.2' sinde diğer, %0.2' sinde sitrat intoksikasyonu ve %0.2' sinde hayatı tehdit edici ciddi komplikasyon olduğu görüldü.

En sık görülen komplikasyon, 58 seans içinde 11 seansta (%19) görülen ürtiker ikinci sıra da ise 9 seansta (%15.5) görülen yetersiz akım olduğu görüldü. Semptomları teknik sorunlar (cihaza bağlı problemler ve damar yoluna bağlı problemler), sitrat intoksikasyonu, alerjik reaksiyonlar, ciddi komplikasyonlar ve diğerleri olarak sınıflandırdığımızda; teknik nedenlerden kaynaklı durumlar olarak cihaz/damar yolu hatası 58 seansın 24' ünde (%41.4), sitrat intoksikasyonu 3' ünde (%5.2), alerjik reaksiyonlar 15' inde (%25.9), ciddi komplikasyonlar 2' sinde (%3.4) ve diğerleri ise 14' ünde (%24.1) görüldü.

Tablo 4-18 Komplikasyonların seans dağılımları

Kategori	Seans (n=58) (%100)	Komplikasyon	Seans n (%)
Teknik Problemler	24 (41.4)	Yetersiz Akım	9 (15.5)
		Cihaz Hatası	5 (8.6)
		Sızıntı/Kanama	5 (8.6)
		Damar Yolu Erişim Problemi	4 (6.9)
		Trombüs	1 (1.7)
Alerjik Reaksiyonlar	15 (25.9)	Ürtiker	11 (19)
		Kaşınıtı	2 (3.4)
		Anjioödem	2 (3.4)
Diğerleri	14 (24.1)	Karın Ağrısı	4 (6.9)
		Hipertansiyon	3 (5.2)
		Bulantı/Kusma	2 (3.4)
		Hipotansiyon	2 (3.4)
		Göğüs Ağrısı/Çarpıntı	1 (1.7)
		Baş Ağrısı	1 (1.7)
		Ateş	1 (1.7)
Sitrat İntoksikasyon	3 (5.2)	Kasılma	3 (5.2)
Ciddi Reaksiyonlar	2 (3.4)	Anafilaksi	2 (3.4)

Şikayetler yaş gruplarına göre detaylandırıldığında; 3 yaşından küçük olan 11 hastaya 75 seans aferez uygulanmış, 4 seansta (%5.6) komplikasyon gelişmiş ve bunlardan 3' ü (%75) yetersiz akım iken 1' i (%25) kataterde trombüs formasyonu oluşumu olduğu görüldü.

3 – 6 yaş arasında olan 9 hastaya 74 seans (%6.1) aferez yapılmış, 8 (%10.8) seansta komplikasyon görülmüş; 4 seansta (%50) katater yerinde sızıntı/kanama, 2 seansta (%25) kasılma, 1 seansta (%12.5) yetersiz akım ve yine 1 seansta (%12.5) hipertansiyon geliştiği görüldü.

7 – 15 yaş arasında olan 54 hastaya 698 seans (%57.5) aferez uygulanmış, 25' inde (%3.6) komplikasyon ortaya çıkmış ve bu komplikasyonların 5' i (%20) cihaz hatası, 6' sı (%24) ürtiker, 3' ü (%12) damar yolu erişim problemi, 3' ü (%12) yetersiz akım, 3' ü (%12) karın ağrısı, 1' i (%4) sızıntı/kanama, 1' i (%4) kaşıntı, 1' i (%4) anjioödem, 1' i (%4) hipertansiyon ve 1' i (%4) kasılma idi.

15 yaşından büyük 34 hastaya 370 (%30.5) seans aferez uygulanmış; 21' inde (%5.7) komplikasyon görülmüş. Komplikasyonlar incelendiğinde; 5 seansta (%23.8) ürtiker, 2 seansta (%9.5) yetersiz akım, 2 seansta (%9.5) anaflaksi, 2 seansta (%9.5) bulantı/kusma, 2 seansta (%9.5) hipotansiyon, 1 seansta (%4.8) damar yolu erişim problemi, 1 seansta (%4.8) kaşıntı, 1 seansta (%4.8) anjioödem, 1 seansta (%4.8) karın ağrısı, 1 seansta (%4.8) göğüs ağrısı/çarpıntı, 1 seansta (%4.8) baş ağrısı, 1 seansta (%4.8) ateş ve 1 seansta (%4.8) hipertansiyon geliştiği görüldü (Tablo 4.19).

Tablo 4-19 Yaş gruplarına göre komplikasyon insidansları

	< 3 Yaş	3 – 6 Yaş	7 – 15 Yaş	>15 Yaş
Hasta Sayısı (n=108)	11 (10.2)	9 (8.3)	54 (50)	34 (31.5)
Seans Sayısı (n=1214)	72 (5.9)	74 (6.1)	698 (57.5)	370 (30.5)
Komplikasyon Gelişen Seans n(%)	4 (5.6)	8 (10.8)	25 (3.6)	21 (5.7)
Komplikasyon Türü:				
<i>Cihaz Hatası</i>	0	0	5 (20)	0
<i>Damar yolu Erişim Problemi</i>	0	0	3 (12)	1 (4.8)
<i>Yetersiz Akım</i>	3 (75)	1 (12.5)	3 (12)	2 (9.5)
<i>Trombüs</i>	1 (25)	0	0	0
<i>Sızıntı/Kanama</i>	0	4 (50)	1 (4)	0
<i>Anaflaksi</i>	0	0	0	2 (9.5)
<i>Ürtiker</i>	0	0	6 (24)	5 (23.8)
<i>Kaşıntı</i>	0	0	1 (4)	1 (4.8)
<i>Anjioödem</i>	0	0	1 (4)	1 (4.8)
<i>Bulantı/Kusma</i>	0	0	0	2 (9.5)
<i>Karın Ağrısı</i>	0	0	3 (12)	1 (4.8)
<i>Göğüs Ağrısı/Çarpıntı</i>	0	0	0	1 (4.8)
<i>Baş Ağrısı</i>	0	0	0	1 (4.8)
<i>Ateş</i>	0	0	0	1 (4.8)
<i>Hipotansiyon</i>	0	0	0	2 (9.5)
<i>Hipertansiyon</i>	0	1 (12.5)	1 (4)	1 (4.8)
<i>Kasılma (Sitrak İntox)</i>	0	2 (25)	1 (4)	0

Şikayetler kilo gruplarına göre incelendiğinde; 10 kg’ dan düşük kilolu 4 hastaya 25 seans (%2) aferez uygulanmış, herhangi bir komplikasyon görülmemiş.

10 – 30 kg arasındaki 34 hastaya 380 seans (%29.7) işlem uygulanmış, 18’ inde (%5) komplikasyon ortaya çıkmış; komplikasyonlar 4 seansta (%22.2) sızıntı/kanama, 3 seansta (%16.7) ürtiker, 4 seansta (%22.2) yetersiz akım, 2 seansta (%11.1) cihaz hatası, 1 seansta (%5.6) trombüs, 1 seansta (%5.6) karın ağrısı, 1 seansta (%5.6) hipertansiyon ve 2 seansta (%11.1) kasılma görülmüş.

31 – 70 kg arasındaki 63 hastaya 720 seans (%59.3) aferez yapılmış ve 33’ ünde (%4.6) komplikasyon görülmüş; 8’ i (%24.2) ürtiker 5’ i (%15.2) yetersiz akım, 3’ ü (%9.1) cihaz hatası, 3’ ü (%9.1) damar yolu erişim problemi, 2’ si (%6.1) anjioödem, 2’ si (%6.1) karın ağrısı, 2’ si (%6.1) hipotansiyon, 2’ si (%6.1) hipertansiyon, 1’ i (%3.0) baş ağrısı, 1’ i (%3.0) sızıntı/kanama, 1’ i (%3.0)

anaflaksi, 1' i (%3.0) kaşıntı, 1' i (%3.0) bulantı/kusma ve 1' i (%3.0) göğüs ağrısı/çarpıntı şeklinde kliniğe yansımış.

70 Kg' dan ağır olan 7 hastaya ise 109 seans afarez uygulanmış 7' sinde (%4.8) komplikasyon gelişmiş, komplikasyonların 1' i (%14.3) damar yolu erişim problemi, 1' i (%14.), 1' i (%14.3) anaflaksi, 1' i (%14.3) kaşıntı, 1' i (%14.3) bulantı/kusma, 1' i (%14.3) karın ağrısı, 1' i (%14.3) ateş ve 1' i (%14.3) kasılma olduğu görüldü (Tablo 4.20).

Tablo 4-20 Kilo gruplarına göre komplikasyon insidansları

Komplikasyon	<10 Kg	10 – 30 Kg	31 – 70 Kg	>70 Kg
Hasta Sayısı	4 (3.7)	34 (31.5)	63 (58.3)	7 (6.5)
Seans Sayısı	25 (2)	380 (29.7)	720 (59.3)	109 (9.0)
Komplikasyon Gelişen Seans n(%)	0	18 (5.0)	33 (4.6)	7 (4.8)
Komplikasyon Türü:				
<i>Cihaz Hatası</i>		2 (11.1)	3 (9.1)	0
<i>Damar yolu Erişim Problemi</i>		0	3 (9.1)	1 (14.3)
<i>Yetersiz Akım</i>		4 (22.2)	5 (15.2)	0
<i>Trombüs</i>		1 (5.6)	0	0
<i>Sızıntı/Kanama</i>		4 (22.2)	1 (3.0)	0
<i>Anaflaksi</i>		0	1 (3.0)	1 (14.3)
<i>Ürtiker</i>		3 (16.7)	8 (24.2)	0
<i>Kaşıntı</i>		0	1 (3.0)	1 (14.3)
<i>Anjioödem</i>		0	2 (6.1)	0
<i>Bulantı/Kusma</i>		0	1 (3.0)	1 (14.3)
<i>Karın Ağrısı</i>		1 (5.6)	2 (6.1)	1 (14.3)
<i>Göğüs Ağrısı/Çarpıntı</i>		0	1 (3.0)	0
<i>Baş Ağrısı</i>		0	1 (3.0)	0
<i>Ateş</i>		0	0	1 (14.3)
<i>Hipotansiyon</i>		0	2 (6.1)	0
<i>Hipertansiyon</i>		1 (5.6)	2 (6.1)	0
<i>Kasılma (Sitrak İntox)</i>		2 (11.1)	0	1 (14.3)

Şikayetler tanı gruplarına göre kontrol edildiğinde, nefrotik sendrom nedeniyle 170 seans afarez uygulanmış ve bunların 13' ünde (%7.6) komplikasyon görülmüş. En sık komplikasyon 3 seansta (%23.1) cihaz hatası olmakla birlikte 2 seansta (%15.4) yetersiz akım, 2 seansta (%15.4) ürtiker, 2 seansta (%15.4) karın ağrısı, 2 seansta (%15.4) hipotansiyon, 1 seansta (%7.7) damar yolu erişim problemi ve 1 seansta (%7.7) anjioödem olduğu görülmüş.

Hemolitik üremik sendrom tanısıyla işlem yapılan 177 seansın 6' sında (%3.4) yan etki görülmüş; 2' sinde (%33.3) karın ağrısı, 1 seansta (%16.7) damar yolu erişim problemi, 1 seansta (%16.7) ürtiker, 1 seansta (%16.7) kaşıntı ve 1 seansta (%16.7) kasılma izlenmiş.

Böbrek nakli sonrası gelişen rejeksiyon nedeniyle yapılan 800 seans aferezin 38' inde (%4.8) komplikasyon ortaya çıkmış, en fazla görülen komplikasyonlar 8 seansta (%21.1) ürtiker ve 7 seansta (%18.4) yetersiz akım iken sonrasında 2' şer seansta (%5.3) cihaz hatası, damar yolu erişim problemi, anafilaksi, bulantı/kusma, hipertansiyon, kasılma, 1' er seansta (%2.6) trombüs, kaşıntı, ajioödem, göğüs ağrısı/çarpıntı, baş ağrısı ve ateş olarak sıralandığı görüldü.

Glomerülonefrit kliniği nedenli yapılan 51 seans aferez işleminden sadece 1' inde (%2) hipertansiyon kliniği ortaya çıkmış. Desensitizasyon nedeniyle yapılan 15 aferez işleminin hiçbirinde komplikasyon görülmemiş (Tablo 4.21).

Tablo 4-21 Tanı gruplarına göre komplikasyon insidansları

	Nefrotik Sendrom	Hemolitik Üremik Sendrom	Renal Tx Rejeksiyon	Glomerülo nefritler
Hasta Sayısı (n=108)	13 (12)	16 (14.8)	70 (64.8)	6 (5.6)
Seans Sayısı (n=1214)	171 (14.1)	177 (14.6)	800 (65.9)	51 (4.2)
Komplikasyon Gelişen Seans n(%)	13 (7.6)	6 (3.4)	38 (4.8)	1 (2.0)
Komplikasyon Türü:				
<i>Cihaz Hatası</i>	3 (23.1)	0	2 (5.3)	0
<i>Damar yolu Erişim Problemi</i>	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (5.3)	0
<i>Yetersiz Akım</i>	2 (15.4)	0	7 (18.4)	0
<i>Trombüs</i>	0	0	1 (2.6)	0
<i>Sızıntı/Kanama</i>	0	0	5 (13.2)	0
<i>Anafilaksi</i>	0	0	2 (5.3)	0
<i>Ürtiker</i>	2 (15.4)	1 (16.7)	8 (21.1)	0
<i>Kaşıntı</i>	0	1 (16.7)	1 (2.6)	0
<i>Anjioödem</i>	1 (7.7)	0	1 (2.6)	0
<i>Bulantı/Kusma</i>	0	0	2 (5.3)	0
<i>Karın Ağrısı</i>	2 (15.4)	2 (33.3)	0	0
<i>Göğüs Ağrısı/Çarpıntı</i>	0	0	1 (2.6)	0
<i>Baş Ağrısı</i>	0	0	1 (2.6)	0
<i>Ateş</i>	0	0	1 (2.6)	0
<i>Hipotansiyon</i>	2 (15.4)	0	0	0
<i>Hipertansiyon</i>	0	0	2 (5.3)	1 (2.0)
<i>Kasılma (Sitrat İntox)</i>	0	1 (16.7)	2 (5.3)	0

Hastaların tedavilerinin devam ettiği servislere göre komplikasyon dağılımları incelendiğinde, çocuk yoğun bakım servisinde komplikasyon görülmezken, pediatri servisinde 44 seansta komplikasyon gelişmiş ve 3 seansta (%6.8) cihaz hatası, 4 seansta (%9.1) damar yolu erişim problemi, 9 seansta (%20.5) yetersiz akım, 1 seansta (%2.3) trombüs, 5 seansta (%11.4) sızıntı/kanama, 2 seansta (%4.5) anafilaksi, 5 seansta (%11.4) ürtiker, 1 seansta (%2.3) kaşıntı, 2 seansta (%4.5) anjioödem, 4 seansta (%9.1) karın ağrısı, 1 seansta (%2.3) ateş, 2 seansta (%4.5) hipotansiyon, 2 seansta (%4.5) hipertansiyon ve 3 seansta (%6.8) kasılma ortaya çıkmış (Şekil 4.16 – A).

Organ nakli servisinde tedavisi devam ederken işleme alınan 14 seansta komplikasyon gelişmiş: 2 seansta (%14.3) cihaz hatası, 6 seansta (%42.9) ürtiker, 1 seansta (%7.1) kaşıntı, 2 seansta (%14.3) bulantı/kusma, 1 seansta (%7.1) göğüs ağrısı/çarpıntı, 1 seansta (%7.1) baş ağrısı ve 1 seansta (%7.1) hipertansiyon olacak şekilde sayılabilir

Kullanılan damar yolları incelendiğinde; fistül kullanılan bir seansta göğüs ağrısı/çarpıntı ortaya çıkmış, işlem sonlandırılmış, görülen elektrokardiyografisinde ve kardiyak enzimlerinde anlamlı patolojiye rastlanılmamış ve şikayet spontan gerilemiş.

Periferik damar yolu kullanılan 10 seansta komplikasyon görülmüş, bunların 2' sinde (%20) damar yolu erişim problemi, 2' sinde (%20) karın ağrısı, 1' inde (%10) anafilaksi, 1' inde (%10) ürtiker, 1' inde (%10) kaşıntı, 1' inde (%10) anjioödem, 1' inde (%10) bulantı/kusma ve 1' inde (%10) baş ağrısı şikayetleri gelişmiş.

Santral venöz katater kullanılan 47 seansta komplikasyon ortaya çıkmış ve en çok görülen komplikasyon 10 seansta (%21.3) ortaya çıkan ürtiker olmuş. Sonrasında 9 seansta (%19.1) yetersiz akım, 5 seansta (%10.6) cihaz hatası, 5 seansta (%10.6) sızıntı/kanama, 3 seansta (%6.4) hipertansiyon, 3 seansta (%6.4) kasılma, 2 seansta (%4.3) hipotansiyon, 2 seansta (%4.3) karın ağrısı, 2 seansta (%4.3) damar yolu erişim problemi, 1 seansta (%2.1) trombüs, 1 seansta (%2.1) anafilaksi, 1 seansta (%2.1) kaşıntı, 1 seansta (%2.1) anjioödem, 1 seansta (%2.1) bulantı/kusma ve 1 seansta (%2.1) ateş ortaya çıkmış (Şekil 4.16 – B).

Aşağıdaki tabloda komplikasyonlar, teknik nedenler ve diğerleri olarak iki grupta incelenmiş ve katater kullanılan seanslarda teknik nedenlere bağlı komplikasyonlar daha sık görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.337) (Tablo 4.22).

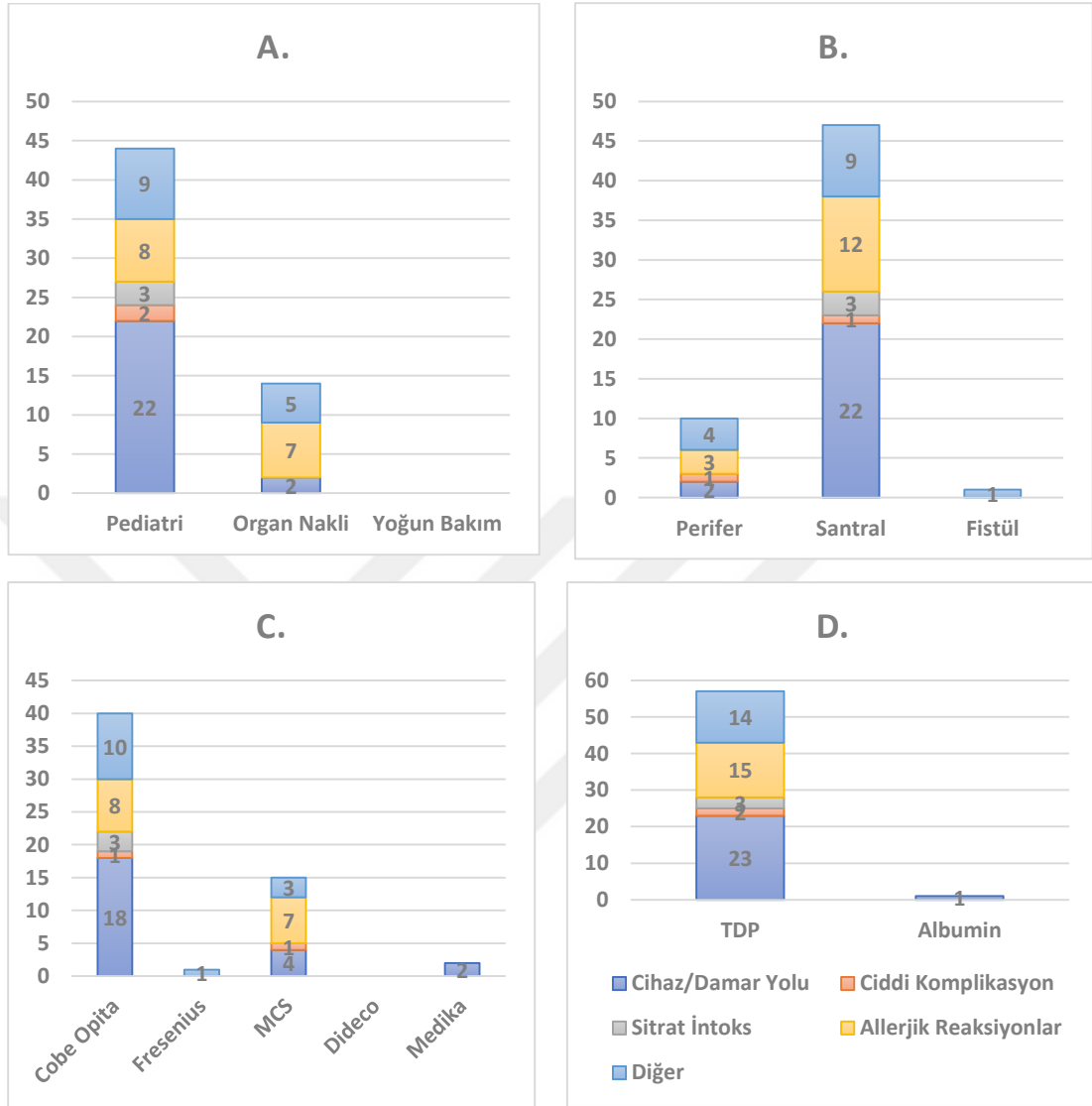
Tablo 4-22 Damar yollarına göre teknik komplikasyonların dağılımları

	Toplam	Teknik Problemler	Diğerleri	p
Periferik Damar Yolu	10 (100)	2 (20)	8 (80)	0.337
Santral Venöz Katater	47 (100)	22 (46.8)	25 (53.2)	
AV Fistül	1 (100)	0	1 (100)	

Kullanılan cihazlardaki komplikasyon dağılımları incelendiğinde; Spectra Optia marka cihazda görülen 40 seans komplikasyonunun 7' si (%17.5) yetersiz akım, 4' ü (%10) sızıntı/kanama, 3' ü (%7.5) cihaz hatası, 3' ü (%7.5) damar yolu erişim problemi, 1' i (%2.5) trombüs, 6' sı (%15) ürtiker, 3' ü hipertansiyon (%7.5) ve 3' ü (%7.5) kasılma, 2' si (%5) hipotansiyon, 2' si (%5) kaşıntı, 2' si (%5) karın ağrısı, 1' i (%2.5) göğüs ağrısı, 1' i (%2.5) anafilaksi, 1' i (%2.5) baş ağrısı, 1' i (%2.5) ateş olarak ortaya çıkmış.

Fresenius kullanılan sadece 1 işlemde bulantı/kusma komplikasyon olarak görülmüş. MCS kullanılan 15 seansta komplikasyon kaydedilmiş, 2 seans (%13.3) cihaz hatası iken 1' i (%6.7) damar yolu erişim problemi, 1' i (%6.5) sızıntı/kanama, 1' i (%6.5) anafilaksi, 5' i (%33.3) ürtiker, 2' si (%13.3) anjioödem, 1' i (%6.7) bulantı/kusma ve 2' si (13.3) karın ağrısı olarak not edilmiş. Medika marka cihazlarda ise 2 seansta komplikasyon görülmüş ve ikisi de yetersiz akım iken Dideco marka cihazlarda herhangi bir komplikasyon ortaya çıkmamış (Şekil 4.16 – C).

Replasman solüsyonları incelendiğinde; %4 albümin kullanılan 1 seansta komplikasyon olarak yetersiz akım ortaya çıkmış; geri kalan 57 seansın tamamı TDP kullanılan grupta ortaya çıkmış (şekil 4.16 – D).



Şekil 4-16 Komplikasyon görülen seansların teknik özellikleri

A. Hastanın yatışının olduğu servise göre komplikasyon dağılımları (p=0.007)

B. Kullanılan damar yollarına göre komplikasyonları dağılımı (p=0.242)

C. Kullanılan cihaz markalarına göre komplikasyonları dağılımı (p=0.335)

D. Kullanılan Replasman sıvılarına göre komplikasyonların dağılımı (p=1.0)

Ortaya çıkan komplikasyonlara yapılan müdahaleler incelendiğinde;

Damar yolu erişim problemi yaşanan seanslar sonrası 2 hastada katater revizyonu yapılmış, diğer hastaların tedavileri ise medikal olarak devam edilmiş.

Yetersiz akım nedeniyle işlemleri tamamlanamayan 3 hastanın katateri revize edilmiş, TPD işlemlerine devam edilmiş, 1 hastanın kataterinde trombüs formasyonu olduğu görülmüş ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlanılmış. Diğer hastanın verisine ulaşılamadı.

Katater etrafında sızıntı tarzında kanama olan hastaların 2' sinde lokal tedaviler sonrası seanslara devam edilmiş, 1 hastanın katateri çekilmiş ve medikal tedaviler ile izlemine devam edilmiş.

1 hastada işlem sonrası ateş reaksiyonu görülmüş, alınan katater kan kültüründe MSSA üremesi görülmüş, uygun antibiyotik tedavisi ile işlemlere devam edilmiş.

3 hastada hipertansiyon görülmüş ve üç seans da sonlandırılmış, 2 hastanın tansiyonu spontan regrese olur iken 1 hastaya amlodipin uygulanması sonrası normal aralığa geldiği görülmüş. 2 hastada hipotansiyon ortaya çıkmış ve inotrop gereksinimi olmaksızın sadece sıvı replasmanı uygulanarak normal tansiyon aralığına ulaşılmış.

Sitrat intoksikasyonu gelişenlerden biri 14 yaşında erkek hastaymış ve işlem sonuna yakın tüm vücutta yaygın kasılma, titreme ortaya çıkması ile görülen iyonize kalsiyum değeri 0.77 mmol/L olması üzerine 1 ml/kg iv kalsiyum glukonat uygulanmış ve şikayetlerin gerilediği görülmüş. Bir diğer 3 yaşındaki kız hastanın seanslarında gözlerde kayma ve boyunda kasılma olması nedeniyle iyonize kalsiyum görülmeksizin 1 ml/kg iv kalsiyum glukonat uygulanmış ve şikayetlerin kaybolduğu görülmüş. Diğer hastada yaygın abdominal kramp ortaya çıkmış, iyonize kalsiyum değeri 0.27 mmol/L görülmüş ve kalsiyum replasmanı yapılmış. 3 hastada da taze donmuş plazma kullanıldığı görüldü.

Hayatı tehdit eden komplikasyonlar 2 renal transplant sonrası rejeksiyon nedeniyle TPD uygulan 2 hastada işleme başladıktan sonra döküntü ve solunum sıkıntısının eşlik ettiği anafilaksi kliniği ortaya çıkmış ve IM Adrenalin uygulaması

ile kliniğin gerilediği görülmüş, bu hastaların seansları sonlandırılmış ve bir hastanın seanslarına IA ile devam edilirken diğer hastanın tedavilerine medikal olarak devam edilmiş. Diğer alerjik reaksiyonlardan ürtiker, kaşıntı ve anjioödem kliniklerinde seanlar kesilmiş spontan regresyon görülmeyen hastalara antihistaminik ve sistemik steroid iv uygulanmış. Diğer non – spesifik şikayetlerde işlem sonlandırılmış ve şikayetleri devam eden hastalara semptomatik tedaviler uygulanmış.

4.6. Komplikasyon Gelişimini Etkileyen Faktörler

Hastaların cinsiyet, ortalanca yaş, kilo, boy ve BMI değerlerinin komplikasyon gelişimi üzerine etkili olmadığı görüldü.

Yaş gruplarının ise komplikasyon gelişimi üzerine etkili olduğu özellikle 3 – 6 yaş aralığındaki hastalara uygulanan seanslarda 7 - 15 yaş aralığına göre komplikasyon görülme riskinin 3.26 kat arttığı görüldü ($p=0.006$).

İlaç kullanım ile komplikasyon riskinde değişim saptanmadı.

Organ nakli servisinde yatışı devam ederken uygulanan seanslarda diğer servis yatışlarının olduğu yerlere göre komplikasyon riskinin 3.91 kat daha fazla olduğu saptandı ($p <0.001$).

Kullanılan damar yollarına göre komplikasyon riskinde değişim saptanmazken MCS marka cihaz ile aferez uygulanan seanslarda diğer cihazlara göre komplikasyon riski 3.22 kat arttığı görüldü ($p <0.001$).

İşlem öncesi Hb değerinin yüksek olması komplikasyon riskini 1.26 kat artırdığı görüldü ($p <0.001$).

Tablo 4.23' te aferez seanslarında komplikasyon gelişimi üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları verilmiştir:

Tablo 4-23 Komplikasyon gelişimi üzerine etkili olan faktörler

Değişken	OR	%95 CI	p
Yaş	0.989	0.933 – 1.048	0.703
Yaş Dağılımları			
Referans: (7 – 15 yaş arası)			
< 3 yaş	1.584	0.535 – 4.684	0.406
3 – 6 yaş	3.263	1.415 – 5.523	0.006
> 15 yaş	1.620	0.894 – 2.935	0.112
Organ Nakli	3.910	2.062 – 7.414	0.000
Katater	0.681	0.346 – 1.342	0.267
Hb	1.266	1.120 – 1.431	0.000
MCS	3.220	1.734 – 5.979	0.000
Değiştirilen Hacim	0.999	0.999 – 1.000	0.001
İnlet	0.995	0.984 – 1.007	0.405
Süre	0.984	0.973 – 0.995	0.003
Kullanılan ACDA	0.997	0.995 – 0.999	0.001
Hastaya Giden ACDA	0.998	0.996 – 1.001	0.225

Komplikasyon gelişimini etkileyen faktörlerle bağımsız çok değişkenli modelleme yapıldı: model değişkenlerine yaş grupları, hastanın tedavi gördüğü servis ve Hb değeri dahil edildi. Değiştirilen hacim, kullanılan ACDA miktarı ve işlem süresi komplikasyonun ortaya çıkışı ile doğrudan ilişkili olduğu için modele dahil edilmedi. Cihaz kullanımı çıkar çatışmasının önüne geçilmesi amacıyla modele dahil edilmedi

Çoklu regresyon analizinde organ nakli servisinde takibin yapılması seanslarda komplikasyon görülme ihtimalini artıran bir risk faktörü olduğu görüldü (OR 4.75, %95 CI 2.299 – 9.843, $p < 0.001$).

Artan Hb değerinin komplikasyon görülme riskini artıran bir diğer faktör olduğu görüldü (OR 1.307, %95 CI 1.139 – 1.500, $p < 0.001$). Komplikasyon gelişiminde risk faktörü olan hemoglobin için kestirim değeri bulundu. İşlem öncesi hemoglobin değeri 9.75 mg/dL’ nin üzerinde olan seanslarda %59.1 sensitivite ve %57.2 spesifite ile komplikasyon riskinde artış olduğu görüldü (AUC: 0.576, CI: 0.50 – 0.64, $p=0.015$).

Yaş grupları arasında komplikasyon riskini artıran bir yaş aralığı olmadığı görüldü (Tablo 4.24).

Tablo 4-24 Komplikasyon gelişimi üzerine etkili olan bağımsız faktörler

Değişken	β	OR	%95 CI	p
Referans (7 – 15 Yaş)				
< 3 Yaş	-0.277	0.758	0.233 – 2.469	0.646
3 – 6 Yaş	-0.044	0.957	0.499 – 1.837	0.895
> 15 yaş	0.524	1.688	0.689 – 4.133	0.252
Organ Nakli	1.560	4.757	2.299 – 9.843	<0.001
Hb	0.268	1.307	1.139 – 1.500	<0.001

5. TARTIŞMA

Aferez işlemi birçok farklı hastalıkta veya sağlıklı vericide ana tedavi veya destek tedavi olarak kullanılmaktadır. Böbrek hastalıkları için de Amerika Aferez Derneği tarafından yapılan öneriler doğrultusunda adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Özel bir işlem olan aferezin güvenle yapılabilmesi için çalışmalar devam etmektedir, mevcut bilgilerimiz daha çok erişkin ve hematoloji hastalarına dayanmaktadır (91). Çocuk hastaların verilerinin incelendiği çalışmalarda da örneklem kümesinin azlığı, retrospektif ve tek merkezli olması nedeniyle çocuk hastalardaki bilgimiz kısıtlıdır.

Çalışmamızda 108 çocuk hastaya yapılan 1214 seans aferez işlemi değerlendirilmiş ve 58 seansta %4.8 oranında komplikasyon geliştiği görülmüştür. Bu oran %4 ile %55 arasında geniş bir komplikasyon aralığı olan literatür verileri ile örtüşmektedir (1, 66, 87-93, 95).

Çalışmamızda, sadece renal hastalık tanılı çocuklar incelendi ve en çok işleme alınan hastalıkların antikör ilişkili rejeksiyon ve hemolitik üremik sendrom olduğu görüldü. Hemolitik üremik sendrom bazı kaynaklarda hemotoloji hastalığı olarak kabul edilmektedir (99). Çalışmalarda, daha çok işlem yapılan hastalık gruplarının sepsis, nörolojik hastalıklar ile nefrolojik hastalıklar olduğu görülmektedir.

Paglialonga ve ark. 2012 yılı boyunca 14 farklı merkezin pediatrik nefroloji ünitelerinde aferez endikasyonları, tekniği ve sonuçları üzerine yaptıkları geniş çaplı çalışmalarında 80 hastanın 56'sı renal tanılı iken geri kalan hastaların çoğu otoimmün nörolojik hastalık ve karaciğer yetmezliği tanılıydı (89).

Taylan ve ark. tarafından Almanya' da 2008 – 2018 yılları arasında 5 farklı pediatrik nefroloji merkezinde çocuk ve adolesanlarda terapötik aferezin güvenliği üzerine çalışma yapılmıştır. Çalışmada 298 hastaya 4004 seans aferez işlemi uygulanmış, 79 hasta ile nefroloji ve 67 hasta ile nöroloji hastalıkları en sık işlem yapılan gruplar olmuş (93).

Lu ve ark. Çin merkezli yaptıkları çalışmada 435 çocuk hastanın 1201 seans verilerini retrospektik olarak incelemiş, en çok işlem yapılan grupların 105 hastada 374 seans ile romatolojik hastalıklar ve 146 hastada 289 seans ile akut zehirlenme olduğunu görmüşler. Renal hastalıklar için 70 hastada 181 seans işlem uygulanmış (66). Bu nedenle literatürdeki verilerde renal hastalıklar için de bilgi sağlanmaktadır, ancak sadece renal hastalıklar için aferez işleminin güvenliğini kontrol eden geniş hasta sayılı çalışma yeterli sayıda değildir.

Joseph ve ark. çocuk böbrek hastalarında tek merkezli bir çalışma dizayn etmiş ve çalışmalarında 2010 – 2018 yılları arasında 21 yaşından küçük hastaların verilerini incelemişler. İşlem endikasyonlarında; TTP (n=4), otoantikör ilişkili renal rejeksiyon (n=16), glomerülonefrit (n=9), faktör H ilişkili HÜS (n=3), sekonder TMA (n=10) ve post transplant FSGS (n=5) olduğu görülmüş ve toplam 47 hastanın 641 seans terapötik plazma değişimini incelemişler. Geniş yaş aralığı ve farklı çalışmalarda hematolojik hastalık tanısı olarak kabul edilen TTP ve sekonder TMA' nın da çalışmaya dahil edilmiş olmasına rağmen hasta ve seans sayısı çalışmamıza göre düşük kalmaktadır (94).

Renal hastalar ile yapılan bir başka çalışma ise 2009 – 2013 yılları arasında Hindistan' da Reddy ve ark. tarafından dizayn edilmiş. Çalışmada 12 hasta aHÜS, 2 hasta anti – GBM, 1 hasta Lupus nefriti ve 1 hasta da membranoglomerülonefrit tanısı ile işleme alınmış (102).

Çalışmamızda immunoabsorbsiyon seanslarına alınan 7 hastanın tanıları ise renal transplantasyon sonrası rejeksiyon ve lupus nefriti idi. Fucks ve ark. 2013 – 2018 yılları arasında 6 farklı Alman sağlık merkezinde yaptıkları erişkin çalışmasında immunoabsorbsiyon işleminin etkilerini prospektif olarak incelemişlerdir. 81 hastaya 599 seans IA uygulanmış, işlemde çoğunlukla santrifügasyon ve ACDA kullanılmış. En sık işlem yapılan grup nörolojik hastalıklar olmuş, renal hastalıklardan sadece renal transplantasyon sonrası rejeksiyon nedeniyle 2 hastaya 7 – 8 seans işlem yapılmış, toplam 36 hastada 143 komplikasyon görülmüş; en sık komplikasyon hipokalsemi ve hipokalemi olarak not edilmiş (103). Bizim çalışmamızda ise IA grubunda herhangi bir komplikasyon gelişmediği görüldü. Tüm komplikasyonlar TPD işlemlerinde ortaya çıkmış ve iki

yöntem arasında istatistiksel fark olmadığı görülmüş. Toplam 67 seans işlem ile örneklem kümesi küçük olan IA yönteminde veriler kısıtlı olsa da sonuçlar IA' nın TPD' ye göre daha güvenli olduğunu düşündürmektedir.

Taylan ve ark. 4004 terapötik aferez seansını inceledikleri çalışmalarında, %11 oranında komplikasyon ortaya çıktığını ve IA grubunda, TPD grubuna göre daha az komplikasyon geliştiğini kaydetmişlerdir (%9.5 vs %12.1, $p<0.001$, sırasıyla). İşlem olarak IA seçiminin komplikasyon riskini azaltan bir faktör olduğunu göstermişlerdir (OR:1.3 CI:1.06 – 1.59, $p=0.01$). Her iki yöntemde de işlem tanılarının benzer olması nedeniyle komplikasyon gelişiminin hastalığın kendisiyle değil, TA yöntemi ile ilişkili olduğunu ifade etmişler (93).

Pabliolonga ve ark. TPD uygulanan 738 seansın 51' inde (%6.9) IA uygulanan 349 seansın 34' ünde (%9.7) komplikasyon ortaya çıktığını ancak IA grubunda komplikasyon oranı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığını kaydetmişlerdir ($p=0.090$) (89).

18 farklı merkezden verilerin toplandığı 2005 yılı boyunca yapılan aferez işlemlerinin incelendiği İtalyan Aferez Kayıtlarında 355 pediatrik hastaya 1693 seans aferez işlemi uygulanmış; seansların %46.7' si ekstrakorporeal fotoferez, %17.2' si periferik kök hücre toplama işlemi, %15.7' si LDL aferezi, %12.9' u TPD, %2.8' i IA ve geri kalanları sitaferez olarak dağılım göstermiş. Her farklı aferez merkezinin ortalama yaş aralığı 3 – 15, ortalama kilo aralığı ise 12 – 41.3 kg olarak görülmüş. En küçük hasta 6 aylık ve 4000 gram imiş. Çoğunlukla antikoagülan olarak ACDA, damar yolu olarak santral venöz katater kullanılmış. Toplam 94 seansta (%5.6) komplikasyon izlenmiş, komplikasyonların yarısında yetersiz akım olması nedeniyle işlemler sonlandırılmış; %24.4' ünde de semptomatik hipokalsemi görülmüş (77). IA grubunda herhangi bir komplikasyon gelişmemesi ve görülen komplikasyonların yarısını teknik nedenli olması yönüyle çalışmamıza benzer sonuçlar olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %53' ü kız (1:1.1) ve hasta cinsiyetleri arasında komplikasyon gelişim oranları benzer idi. Literatürde komplikasyon gelişimi üzerine cinsiyetin etkisini de inceleyen Taylan ve ark. cinsiyetin komplikasyon gelişimi üzerine anlamlı bir farklılık oluşturmadığını göstermişlerdir (93).

Çalışmamızın ortanca yaş değeri 14 yıl (1 – 18) olup literatürdeki en yüksek ortanca yaş değerine sahip olan Dünya Aferez Kaydı ile benzerdir ancak kayıtlarda en çok nörolojik hastalıklarına işlem uygulanmış olması ve renal hastalık olarak sadece HÜS tanısı ile işlem yapılmış olması nedeniyle çalışmamızın tanı grupları ile arasında farklılıklar mevcuttur (87). Sık ve ark. tarafından 2015 – 2019 yılları arasında Acıbadem Üniversitesi çocuk yoğun bakım servisinde tedavi gören hastaların verilerinin incelendiği çalışmada 135 hastaya 635 seans TPD uygulanmış ve hastaların medyan yaşı 34 ay (10 – 108) olduğu görülmüş, bu ortanca yaş değeri literatürdeki en düşük ortanca yaş değerlerindendir (95).

Komplikasyon gelişimi düşük kan hacmi ve immatür organ fonksiyonları nedeniyle düşük yaş grubunda daha fazla olması beklenmektedir (104). Çalışmamızda da benzer şekilde, 6 yaş altında özellikle 3 – 6 yaş arasında diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak komplikasyonlar daha sık görülürken, 6 yaş üzerinde komplikasyon görülme oranı azalmaktadır. 3 – 6 yaş arasında komplikasyon görülme oranı daha fazla olmasına rağmen bağımsız değişken risk analizinde anlamlı görülmemiştir.

Lu ve ark. çalışmasında ise çalışmamızın aksine, 6 – 15 yaş arasında daha sık komplikasyon görüldüğünü göstermişlerdir. Komplikasyonlar da yine anlamlı olarak sıklıkla kaşıntı ve ürtiker reaksiyonları olarak not edilmiş. Çalışmamızda ve Lu ve ark. çalışmasında ağırlıklı olarak replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılmış (66). Çalışmamızda 6 yaş üstünde gelişen komplikasyonlar alerjik reaksiyonlar olarak daha fazla olsa da istatistiksel anlam ifade etmemektedir. Buna rağmen oyun çocuğu ve adolesan yaş grubunda alerjik reaksiyonların daha sık görülmesi, plazma miktarının daha fazla kullanılması ile ilişkilendirilebilir. Birçok farklı çalışmada küçük yaş gruplarında beklenenin aksine artan komplikasyon oranına rastlanmamıştır (89, 91, 92).

Taylan ve ark. daha ileri yaştaki çocuklarda komplikasyon görülme ihtimalinin daha yüksek olduğunu istatistiksel olarak göstermiş ancak katater ilişkili komplikasyonların genç hastalarda daha fazla olduğunu da kaydetmişlerdir ($p=0.003$ ve $p=0.030$) (93).

Michon ve ark. da 186 hastanın 1632 seanslık verilerini incelemişler ve %55 oranında komplikasyon geliştiğini; komplikasyon gelişiminde bağımsız risk etmenleri olarak ise küçük yaş, yoğun bakım hastaları ve aferez öncesi düşük hemoglobin düzeyleri olduğunu göstermişler ($p<0.05$, $p=0.047$ ve $p<0.05$, sırasıyla) (1).

Teknik dışı nedenlerin daha ileri yaşta görülüyor olması hastaların işlem esnasında ortaya çıkan kliniği daha iyi tanımları ve daha iyi ifade edebilmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Görüldüğü gibi yaş gruplarına göre komplikasyon gelişimi üzerine etki değişebilmektedir. Küçük hastaların takibinin daha dikkatli yapılması nedeniyle komplikasyon görülme oranı azalabilse de sitrat intoksikasyonuna daha az volümle maruz kalabilmeleri, damar yoluna zorlu erişim ve ekstrakorporeal hacimdeki değişimlerden hızlı etkilenmeleri nedeniyle küçük hastalarda komplikasyon beklenenden fazla görülebilir.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre komplikasyon görülme oranları anlamlı farklılık ortaya çıkarsa da kilo gruplarına göre komplikasyon görülme oranlarının benzer olduğu görüldü.

Literatürde aferez işlemi ve medikal tedavilerin hastalık üzerine etkileri incelenmiştir. ACEI gibi ilaçların aferez işleminde yan etki profilini değiştirdiği bu sebeple işlemde en az 24 saat önce alımın kesilmesi önerilmektedir. İlaç yan etki profili amacıyla immunsupresan tedavilerin olası komplikasyon gelişimi üzerine etkileri ise net değerlendirilmemiştir (94). Bu sebeple çalışmamız immunsupresan tedaviler ve aferez komplikasyonları arasında ilişkinin kontrol edildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda en sık kullanılan immunsupresan/immunomodülatör tedavi steroid iken hastaların yarısında IVIG, %20' sinde rituksimab ve ATG kullanımı mevcut idi. Çalışmamızda işlem süresince kullanılan immunsupresan/immunomodülatör tedaviler ve komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. Bu nedenle immunsupresan tedavilerin ön planda komplikasyon gelişiminde güvenli olduğunu düşündürse de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Aferez işlemi farklı merkezlerde farklı ünitelerde farklı prosedürlerle yapılmaktadır. Birçok merkezde kayıtlar aferez hemşireleri tarafından alınmaktadır

(1, 66). Farklı merkezlerde pediatrik nefroloji hemşireleri ve teknisyenleri ile de kayıtlar tutulmaktadır. Birçok merkezde aferez yönetimi hematoloji sorumluluğunda olsa da benzer şekilde nefroloji dışı hastalıkların yönetiminde pediatrik nefrologların da rol aldığı bilinmektedir (89, 91, 93).

Çalışmamızda hastalarının gözetimi aferez ünitesi hemşireleri tarafından yapılmış; işlem öncesi prosedürleri ve işlem süresi boyunca takipleri kayıt altına alınmıştır. Olası komplikasyon durumlarında aferez tedavisinin düzenlenmesi, komplikasyonun yönetilmesi için hastanın tedavisinin devam ettiği servis hekimi ile iletişime geçilmiştir. Çalışmamızda 3 farklı serviste tedavi gören hastalara işlemler yapılmıştır. Çocuk yoğun bakım servisinde yatak başı işlemler yapılırken, geri kalan organ nakli ve pediatri servislerinde işlemler aferez ünitesinde yapılmıştır. Çocuk yoğun bakım servisinde işleme alınan hastaların hiç birinde komplikasyon gelişmemişken, en fazla komplikasyon görülen seanslar istatistiksel olarak anlamlı şekilde organ nakli servisinde yatışı devam ederken aferez ünitesinde işlem gören hastalarda ortaya çıkmış, organ nakli servisinde erişkin hasta ekipleri ile takip edilmenin bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Literatürde komplikasyon gelişimi üzerine ekiplerin etkisi doğrudan incelenmemiş olsa da çalışmamız göstermiştir ki çocuk hastanın yönetimi ve takibinde pediatri ekibinin olması önem arz etmektedir.

İşlemin sürdürülebilirliği için uygun hastaya uygun damar yolu kullanımı gereklidir. Damar yolu tercihi; hasta kilosu, tanı endikasyonu ve hastanın komorbiditeleri, damar yapısı, işlem prosedürü gibi nedenlere bağılı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Hızlı progresyon ve/veya uzun süreli tedavi ihtiyacı gösteren hastalıkların tedavisinde santral katater kullanılırken, kronik süreçte ortaya çıkmış hastalıkların tedavisinde uygun çocuk hastalarda perifer damar yolu veya AV Fistül tercih edilebilmektedir. Çalışmamızda çoğunlukla santral venöz katater kullanılmıştır. HÜS, glomerülofrit ve nefrotik sendrom gibi hızlı progresyonlu hastalıklarda katater kullanımı daha fazla iken perifer damar yolu ve AVF kullanılan işlemlerin ağırlıklı olarak rejeksiyon nedeniyle yapıldığı görüldü.

Pabliolonga ve ark. çalışmasında TPD için kullanılan santral venöz katater tercihleri ile çalışmamızda kullanılan katater oranları benzer idi (%88 vs %80,

sırasıyla). Çalışmalarında periferik damar yolu kullanılmamış ve terapötik aferez işlemleri için çalışmamıza göre daha fazla AVF kullanıldığı görüldü (TPD: %11 vs %3.2 ve IA: %15 vs %0) (89). Taylan ve ark. çalışmasında da %48.9 ile santral venöz katater en çok kullanılan damar yolu iken periferik damar yolu %0.5 ile en az kullanılan erişim yolu olmuş (89). Benzer şekilde 47 hasta ile yapılan USA merkezli bir başka çalışmada %87.7 oranında santral venöz katater geri kalanında ise AV Fistül kullanılmış, Michon ve ark. çalışmasında da %93.4 oranında santral venöz katater geri kalanında ise perifer damar yolu kullanılırken AV Fistül kullanılmamış (1, 94). Literatürün aksine perifer damar yolu kullanımının fazla olduğu Witt ve ark. derlemesinde %50 oranında perifer damar yolu %39 oranında ise santral venöz kateter %0.33 oranında da AV Fistül kullanıldığı görüldü (87).

Literatürdeki çalışmaların çoğunda sadece katater kullanılmış ve kullanılan damar yollarına göre çocuk hastalarda komplikasyon gelişimleri incelenmemiştir (66, 88, 90, 91, 95, 96, 98, 99). Dünya Aferez Kayıtlarında komplikasyonların sadece %1.6' sı teknik nedenli olarak kaydedilmiş. Öte yandan Michon ve ark. çalışmasında teknik kaynaklı komplikasyonların yüzdesi 24.6 olarak bildirilmiş (1). Taylan ve ark. çalışmasında teknik komplikasyonlar %3.6 ve benzer şekilde Pabliolonga ve ark. çalışmasında %3.2 olarak görülmüş (89). Bizim çalışmamızda ise teknik nedenli komplikasyonların %2 oranında olduğu görüldü.

Erişkin çalışması olarak Coirier ve ark. kullanılan damar yolu ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş, enfeksiyon dışı katater ilişkili komplikasyonları %10.7 oranında saptamış ve en çok düşük akım/basınca bağlı damar yolu problemleri olduğunu ve en fazla periferik damar yolu kullanımlarında komplikasyonlar ortaya çıktığını kaydetmişler ($p < 0.0001$) (105). Çalışmamızda da kullanılan damar yolu ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki arandı, periferik damar yolu kullanılan seanslarda daha fazla komplikasyon görülse de damar yollarına göre komplikasyon görülme oranları arasında istatistiksel fark yoktu. Aynı zamanda komplikasyon gelişen seanslarda kullanılan damar yollarına göre, teknik komplikasyon gelişimi arasında da istatistiksel fark görülmedi. Periferik damar yolu kullanımının literatüre göre daha yoğun olduğu merkezimizde görülen komplikasyon yüzdesi fazla olmasına rağmen perifer damar yolu kullanılan hastalarda ortaya çıkan komplikasyonların, teknik nedenler haricinde daha fazla

olması, komplikasyon gelişiminde damar yolu tercihinin yanında hasta kaynaklı nedenlerin de akılda tutulması gerektiğini düşündürmektedir. Aynı şekilde santral katater kullanımı ile daha fazla teknik komplikasyon görüleceği düşünülse de teknik dışı komplikasyonların daha fazla görülmesi işlem güvenliğinde tercih edilen damar yolu kadar diğer nedenlerin de önemli olduğunu göstermektedir.

Terapötik plazma değişimi iki farklı teknik ile yapılmaktadır: Santrifügasyon ve membran filtrasyon. ABD merkezli ünitelerde daha çok santrifügasyon yöntemi tercih edilirken; Almanya ve Japonya’ da daha çok membran filtrasyon tekniği kullanılmaktadır (106). Ülkemizde de farklı merkezlerde farklı yöntemler tercih edilmektedir.

Teknik yöntemlerin komplikasyonlar üzerine etkilerini inceleyen Webb ve ark. 2012 – 2019 yılları arasında Alabama Çocuk Hastanesinde aferez yapılan 105 hastanın verilerini değerlendirmiş, 1003 seansın 72’ sinde komplikasyon geliştiğini görmüşlerdir. İşlemlerin 357’ si membran filtrasyon ile geri kalan 646’ sı ise santrifügasyon yöntemi ile yapılmış. Komplikasyonlar; kaşıntı, ürtiker, hipokalsemi, hipotansiyon, hipertansiyon gibi hasta ilişkili ve devre tıkanıklığı, cihaz hatası, düşük kan akımı, sızıntı gibi makine ilişkili komplikasyonlar olarak iki grupta incelenmiş. mTPE ve sTPE yöntemlerine göre hasta ilişkili komplikasyon yüzdeleri benzer sonuçlanmış (%5.9 vs %7.9, p=0.25, sırasıyla). Makine ilişkili komplikasyonlar arasında ise mTPE’ de daha fazla komplikasyon izlenmiş (%17.4 vs %7.1, p<0.005) (28). Bizim çalışmamızdaki tüm terapötik plazma değişimi işlemlerinde santrifügasyon tekniği uygulanmıştır. Bu nedenle farklı teknikler arası komplikasyon ilişkileri incelenememiştir.

Çalışmamızda işlemler 5 farklı cihaz ile yapılmıştır. MCS+ marka cihaz aralıklı akım santrifügasyon tekniği ile çalışırken geri kalan cihazlar sürekli akım santrifügasyon ile çalışmaktadır. Literatürde cihazların etkinliği ve yan etkileri üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. Spectra Optia sisteminin avantajları arasında belgelenmiş daha yüksek plazma değişimi yapması ve daha düşük platelet kaybı ve güvenlik profilinin daha iyi olması nedeni ile en çok tercih edilen cihazlar olduğu ifade edilmektedir (107, 108). Lambert ve ark. yaptıkları çalışmada kronik hastalığı olan 16 hastada Spectra Optia ve MCS+ cihazları ile yapılan TPD

seanslarının özelliklerini kıyaslamış ve Spectra Optia' nın daha kısa sürede daha fazla plazma değişimi yaptığını göstermiştir. Yan etki profili açısından da MCS+ kullanılan seanslarda herhangi bir yan etki görülmemişken, Spectra Optia cihazlarda 16 hastanın 3' ünde hipokalsemi izlenmiş, 2 hastada da spontan gerileyen vazovagal semptomlar görülmüş ancak bunlar işlemde ziyade damar yolu erişimine sekonder olarak değerlendirilmiş. Spectra Optia kullanılan seanslarda hipokalsemi belirtilerinin MCS+ a göre daha yüksek olma nedeni hastaya sürekli olarak sitrat infüzyonunun yapılması ve biriken sitrat konsantrasyonu ile açıklanabilir (109). Bizim çalışmamızda en sık kullanılan cihaz Spectra Optia iken en az kullanılan model Dideco idi. Komplikasyon oranları olarak en çok komplikasyon gelişen cihaz MCS+ en az gelişenler ise Dideco ve Fresenius idi. Cihazın kendisinden dolayı ortaya çıkan komplikasyonlar 5 (%0.4) seansta görülmüş ve tüm seanslar içinde orantısız olarak MCS+ %1.6 ile en fazla orana sahip olan cihazdı. MCS+ cihazlarında daha fazla komplikasyon gelişmesinin nedeni işlemlerin tek lümen ile aralıklı akım ile yapılması olabilir. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da ortaya çıkan sitrat intoksikasyonlarının tamamı Spectra Optia cihazlarında görülmüş. Ancak tercih edilen cihaz sayılarının dağılımındaki dengesizlikten dolayı, bu ilişkiyi sadece sürekli akım ile daha yüksek sitrat kullanımı ile açıklamak yanıltıcı olabilir.

Ekstrakorporeal bir işlem olan terapötik plazma değişiminde, hemodinaminin korunabilmesi için uzaklaştırılan plazmanın yerine kolloid/kristaloid sıvılar ile sistem desteklenmelidir. En çok tercih edilen replasman solüsyonları TDP, albümin ve serum fizyolojiktir, bazı merkezlerde özelleştirilmiş plazma konsantreleri (Octaplas vb.) de kullanılabilmektedir (91). Replasman sıvısının seçiminde, aferez endikasyonunun yanı sıra enfeksiyon ve kanama riskleri de göz önünde bulundurulmaktadır (54). Çalışmamızda terapötik plazma değişimi yapılan seansların %87.8' inde taze donmuş plazma geri kalanında %4 albümin kullanılmıştır. Komplikasyon görülen 58 seansın sadece birinde %4 albümin kullanıldığı görülmüş ve replasman sıvıları ile komplikasyon gelişimleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Albümin kullanılan seansta gelişen komplikasyonun da yetersiz akım olduğu görülmüştür. İşlem süresince kalsiyum desteklerinin anlamlı olarak TDP kullanılan seanslarda daha fazla yapıldığı

görülmüş ve bu durum TDP kullanılan seanslarda daha sık hafif şiddette hipokalsemi klinikleri görülebileceğini düşündürmektedir.

Prospektif bir erişkin çalışması dizayn eden Shemin ve ark. 2000 – 2005 yılları arasında 174 hasta ile yapılan 1727 seans aferez işleminde gelişen komplikasyonları değerlendirmişler ve toplam 614 seansta (%36) komplikasyon geliştiğini kaydetmişler. İşlem tanılarının çoğu renal hastalıklar iken en sık komplikasyonlar %7.7 ateş, %7.4 ürtiker ve %7.3 ile hipokalsemik semptomlar olmuş. Albümin ve salin kullanılan replasman sıvılarının %56.5' i iken, geri kalanı taze donmuş plazma imiş. Genel olarak en yaygın komplikasyon olan ateş, her iki tedavi grubunda da yaklaşık olarak eşit oranda görülmüş (% 7.1 albümin/NS ve %8.5 TDP). Ürtiker ve kaşıntı ise, replasman sıvısı olarak TDP ile işlem gören hastalarda albümin – salin kullanılanlara göre en sık gelişen komplikasyon olmuş (%16.8 vs %0.2 ürtiker, $p<0.005$; %13 vs %0.3 kaşıntı, $p<0.005$). Hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi gibi klinikler albümin – salin grubunda istatistiksel olarak daha fazla izlenmiş ($p<0.005$). Hipokalsemik yan etki insidansı açısından her iki replasman sıvısı arasında anlamlı fark saptanmamış (110).

Benzer şekilde bir başka erişkin çalışmasında Coirier ve ark. 185 hastanın 1895 seans TPD işlemlerini incelemişler ve en sık seansların trombotik mikroanjiopati nedeniyle (%25.8) yapıldığını kaydetmişlerdir. Replasman sıvısı olarak TDP, %4 albümin ve albümin + TDP karışımını kullanmışlar (%31.5, %49.2 ve %19.3, sırasıyla). Tüm işlemler santrifügasyon yöntemiyle ACDA antikoagülasyonu kullanılarak yapılmış. Toplam 805 seansta (%42.5) komplikasyon ortaya çıkmış. 288 seansta hipotansiyon gelişmiş, kullanılan replasman solüsyonuna göre komplikasyon oranlarında istatistiksel fark saptanmış (%19.8 Albumin; %8.9 TDP ve %13.7 Albümin + TDP; $p<0.0001$). Her iki replasman ürününde ozmolarite benzer olduğu için hipotansiyon ilişkisi net açıklanamamış. Hipokalsemi en sık görülen komplikasyon olmuş (%19.6) ve TDP kullanılan seanslarda albümin + TDP ve albümin kullanılan seanslara göre daha fazla oranda hipokalsemi izlenmiş (%28, %26 ve %11.7, sırasıyla $p<0.0001$). Alerjik reaksiyonlar 56 seansta görülmüş (%30), albümin kullanılan seanslarda alerjik reaksiyon gelişmemişken TDP kullanılan seanslarda %6.9; albümin + TDP kullanılan seanslarda %4.1 oranında reaksiyon gelişmiş ($p<0.0001$). Litre başına

kullanılan TDP miktarındaki artışın alerjik reaksiyon görülme riskini artırdığı gösterilmiş (OR: 1.34 (1.11 – 1.63), p=0.003) (105). Çalışmamızda da 15 seansta alerjik reaksiyon gelişmiş 2 seansta da anafilaksi ortaya çıkmış; teknik nedenler dışında kalan komplikasyonların yarısını alerjik reaksiyonlar oluşturmuştur. Bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomların hem hipokalsemi semptomu olabileceği aynı zamanda alerjik reaksiyonların gastrointestinal manifestasyonu olabileceği düşünülürse çalışmamızda alerji reaksiyonların oranı daha yüksek olabilir. Lu ve ark. çalışmasında da en sık kullanılan replasman sıvısı TDP olması ve komplikasyonların en çok kaşıntı ve ürtiker (%7) olarak görülmesi ve 1 hastada anafilaksi gelişmesi, alerjik reaksiyon gelişiminde TDP kullanımının albümin kullanımına göre ön planda olduğunu düşündürmektedir (66).

Terapötik aferez ekstrakorporeal alanda yapılan bir işlem olması nedeniyle sette tıkanıklık oluşma ihtimali yüksektir, bu sebeple işlemin devamlılığı için antikoagülan kullanımı gereklidir. Antikoagülan olarak en çok sitrat ve heparin tercih edilmektedir. Membran filtrasyon tekniği ile yapılan plazma değişiminde yaygın olarak heparin kullanılmaktayken santrifügasyon tekniğinde daha çok ACDA tercih edilmektedir. Santrifügasyon yönteminde sitrat toksisitesi görülme ihtimali düşüktür çünkü %80 plazma ile uzaklaştırılır, membran filtrasyonda ise daha yüksek kan akış hızları kullanılmaktadır ve sitratın sadece %20 – 30' u temizlenebilmektedir böylece daha fazla sitrat yan etkileri ortaya çıkabilmektedir (54).

Heparin kullanılan bir çalışmada antikoagülan ilişkili komplikasyonlar incelenmiş ve %0.25 oranında ekstremitelerde uyuşukluk hissi ve %0.17 oranında sette tıkanıklık görülmüş. Damar yolu ile de ilişkilendirilebilecek kanama & hematoma; %0.33 oranında görülürken 1 seansta da tromboz izlenmiş (66).

Duyu ve ark. çocuk yoğun bakımda tedavisi süren 75 hastanın 249 seans TPD işlemleri incelenmiş, işlemlerin %84.7' sinde antikoagülan olarak heparin geri kalanında ACDA kullanılmış, komplikasyonlarda değerlendirildiğinde hipokalsemi 5 seansta ortaya çıkmış.

Sigler ve ark. yaptıkları çalışmada, aferez işleminde sitrat kullanımı ve kalsiyum seviyelerini incelemek üzere 2012 – 2014 yılları arasında 206 hastaya

uygulanan EKMO, SRRT ve TA (%56.7) işlemlerinin olduğu 1176 prosedürü değerlendirmişlerdir. 63 seansta (%5.3) hipokalsemi gelişmişken sadece 2 seansta semptom görülmüş (%0.17), semptomlardan biri ağız kenarında kayma iken diğeri karında kramp/acı hissi olmuş. TA işlemleri süresince hemodinamik instabilite görülmemiş (111). Çalışmamızda da sitratla doğrudan ilişkili komplikasyonlar incelendiğinde 3 seansta (%0.2) semptomatik hipokalsemi görüldü. Semptomlar: ekstremitelerde kasılma, karında kramp hissi ve gözlerde kayma idi.

Joseph ve ark. pediatrik böbrek hastalarının terapötik plazma değişimi işlemlerini incelediği çalışmasında 335 seansın tamamı santrifügasyon yöntemiyle ACDA eşliğinde yapılmış, %42' sinde albümin replasmanı kullanılırken geri kalanında TDP veya albümin + TDP solüsyonları kullanılmış. Komplikasyonlar incelendiğinde %22.6 oranında komplikasyon ortaya çıktığı ve ilk sırada %12.2 ile hipokalseminin olduğu saptanmış, bu seanslardan sadece birinde semptom geliştiği görülmüş. Hastaların tamamının böbrek fonksiyonlarında değişiklik olduğu düşünülürse komplikasyon oranı yüksek gözükse de semptom veren hastanın az olması çalışmamızla benzer görünmektedir (94).

Çalışmamızda terapötik plazma değişimi ve immunoabsorbsiyon olmak üzere iki farklı aferez yöntemi uygulanmıştır, immunoabsorbsiyon yapılan hasta sayısının az olma nedeni merkezimizde son yıllarda seçili olgulara tercih edilmesinden kaynaklanmaktadır. Terapötik plazma değişimi yapılan tüm işlemlerde santrifügasyon yöntemi ve antikoagülan olarak ACDA kullanılmıştır. İmmunoabsorbsiyon işleminde ise heparin kullanılmıştır. 67 seanslık IA işlemlerinde herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. TPD işlemlerinde ise 58 seansta komplikasyon gelişmiştir, ancak bu komplikasyon gelişimini sadece antikoagülanla ilişkilendirmek; yöntem farklılığı, hastalıkların farklılığı, gruplardaki kümelenmelerden dolayı yanıltıcı olabilir.

Avrupa çalışmasında ise 738 seans TPD ve 349 seans IA/DFPP işlemlerinin verileri incelenmiş. TPD grubunda 51 seansta (%6.9) komplikasyon; IA/DFPP grubunda ise 34 seansta (%9.7) komplikasyon izlenmiş ($p=0.09$). Her iki grupta da en sık görülen komplikasyon işlemin hedeflenen süreden erken sonlanması ve hipotansiyon olarak kaydedilmiş (%1.6 & %4, sırasıyla ve %1.4 & %3.7, sırasıyla).

Taylan ve ark. nın çalışmasında 2287 seans TPD işlemlerinin 277' sinde (%12.1) ve 1717 seans IA işlemlerinin 163' ünde (%9.5) komplikasyon gelişmiş ($p<0.001$). TPD işlemlerinde en sık görülen komplikasyonlar non – spesifik/non – alerjik klinikler olarak görülmüş, ikinci sırada ise alerjik reaksiyonlar ve diğer komplikasyon gelmekteymiş. Bu komplikasyonların tamamı istatistiksel olarak IA' ya kıyasla daha sık görülmüş ($p<0.05$). IA grubunda ise en sık ortaya çıkan komplikasyon kateter disfonksiyonuymuş ve TPD grubuna göre daha sık görülmüş ($p<0.001$).

TPD grubu ile IA grubunun tam kan değerleri incelendiğinde; TPD grubunda istatistiksel olarak daha yüksek beyaz küre ve daha düşük platelet sayısı olduğu saptandı. Bunun nedenleri, TPD grubundaki yoğun immunsupresan kullanan hastaların enfeksiyona daha yatkın olması düşünülebilirken, platelet sayısının daha düşük olması hem kullanılan immunsupresan tedavilere sekonder hem de hemolitik üremik sendrom gibi hastalıkların doğasından kaynaklanıyor olabilir. Hastaların işlem öncesi tam kan sayımlarındaki parametreler ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, komplikasyon gelişen hastaların istatistiksel olarak medyan Hb değerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Literatürde aferez başlangıcında düşük hemoglobin değerinin komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Çalışmamızda yüksek Hb değerinde daha fazla komplikasyon görülmesi, işlem öncesi Hb değeri < 8 g/dL olan hastaların transfüze edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. İşlem öncesi Hb değeri yüksek olanlar aslında transfüzyon edilen gruba göre daha düşük olabilir, bu nedenle aslında literatürle zıt görülen bu sonuç, literatürü destekleyici olabilir. Hastalık gruplarına göre incelendiğinde en sık komplikasyonun nefrotik sendrom grubunda olduğu görülmektedir. Bu nedenle hemolitik üremik sendrom veya renal transplant rejeksiyon gibi hastalıklarda hastalığın doğası ve kullanılan ilaçlara sekonder ortaya çıkan aneminin orantısız olarak diğer hastalık gruplarına göre fazla olması da; düşük Hb değerlerinde daha az komplikasyon görüldüğünü düşündürülebilir. Diğer tam kan parametrelerinden beyaz küre ve platelet sayısının komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda, işlem boyunca ortaya çıkan en sık komplikasyonlar teknik nedenlerden kaynaklanan problemler iken ikinci sırada alerjik reaksiyonlar ve non spesifik (diğer) reaksiyonlar gelmekteydi. Daha nadir olarak, 3 seansta sitrat intoksikasyonu ve 2 seansta anafilaksi geliştiği görüldü. Komplikasyon izlenen seansların neredeyse tamamında işlemler tamamlanmadan sonlandırıldı. Uygun medikal tedaviler sonrası şikayetlerin gerilemesi ile işlemlere devam edilen komplikasyonlar: baş ağrısı, karın ağrısı, anjiödem, ürtiker ve kaşıntı idi. Hiçbir seansta kronik sekel ortaya çıkaracak komplikasyon ve ölüm izlenmedi.

Literatür incelendiğinde Duyu ve ark. çalışmasında 48 seansta (%19.2) komplikasyon görülmüş; en sık komplikasyon çalışmamıza benzer şekilde devre tıkanıklığı (%7.2) ve damar yolu erişim probleminin (%4.8) olduğu teknik nedenler iken; ürtiker ve kaşıntı gibi kliniklerin ise %0.4 gibi düşük bir oranda olduğu görülmüş (99). Çalışmamızda transfüzyon ilişkili herhangi bir ağır klinik görülmezken Duyu ve ark. çalışmasında ise bir seansta transfüzyon ilişkili akciğer hasarı ortaya çıktığı kaydedilmiş.

Özsoylu ve ark. yoğun bakımda tedavi gören 25 hasta üzerinde yaptıkları incelemede 105 seans TPD işleminin 32' sinde (%30.4) komplikasyon izlenmiş; en sık komplikasyon bulantı (%7.6), kusma (%6.7) ve hipokalsemi (%7.6) iken teknik nedenler nadir görülmüş (98).

Bir başka yoğun bakım hastalarının verilerinin incelendiği çalışmada, 135 hastanın 635 seans TPD işlemlerinin 104' ünde (%16.3) komplikasyon geliştiği görülmüş. En sık komplikasyonlar; devre tıkanıklığı (%6.4) ve damar yolu erişim problemi (%4.9) iken teknik nedenler dışında en sık görülen komplikasyon ise hipotansiyon (%1.4) ve hipokalsemi (%1.4) olarak not edilmiş. Ürtiker ve kaşıntı (%0.9) ise en az görülen komplikasyonlar olmuş (95).

Bustos ve ark. Şili' de yaptıkları çalışmada, çocuk yoğun bakımda tedavi gören 36 hastanın 167 seanslık TPD verileri incelemiş, 29 seansta (%17.4) komplikasyon ortaya çıktığını ve en sık komplikasyonun %7.1 oranı ile hipotansiyon olduğunu kaydetmişlerdir. Devre tıkanıklığı (%5.4) ve damar yolu erişim problemi (%3.6) daha az oranda görülür iken bir seansta anafilaksi ve bir seansta da TRALI gelişmiş (96). Ülkemiz yoğun bakımlarında yapılan aferez

alışmalarında gelişen komplikasyon oranları çalışmamıza göre daha fazla olduğu görülmektedir, özellikle ocuk yoğun bakımımızda az sayıda işlem yapılmış olsa da komplikasyon görülmemesi önemlidir; yoğun bakımlarda görülen komplikasyon sayıları arasındaki farklılık nedeni çalışmamızda sadece böbrek hastalarının olması iken diğer çalışmalarda tanı genişliğinin ve eşlik eden komorbiditelerin fazla olması gibi etkenler sayılabilir.

Literatürde en fazla komplikasyonun kaydedildiği Michon ve ark. alışmasında 186 ocuk hastanın 1632 seans TPD, kök hücre toplama, eritrosit değişimi, lkodeplezyon ve immunoabsorpsiyon işlemleri incelenmiş. Tüm işlemlerin yaklaşık yarısında komplikasyon gelişmiş, sırası ile komplikasyonlar hipotansiyon (%48.4) (sıvı replasmanı gereken hipotansiyon %26.9), semptomatik hipokalsemi (%28.5), alerjik reaksiyonlar (%5.9), kateterle ilişkili tromboz (%12.4), kateterle ilişkili enfeksiyon (%16.1) ve şiddetli anemi (Hb <7 g/dL; %17.2) yer almaktaymış (1). Çalışmamızda tüm komplikasyonların daha az oranda ortaya çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızın en sık görülen komplikasyon grubu olan teknik nedenler incelendiğinde, ilk sırada yetersiz kan akımı/düşük basınç (%0.7) olduğu görülmektedir. Bu durum, hastadan uzaklaştırılacak kanın cihaz tarafından çekim gücünü gösteren bir parametredir. Akım; sette tıkanıklık, damar yolunun uygunsuzluğu veya hastanın kliniği gibi birçok nedenden etkilenebilmektedir. Birçok çalışmada yetersiz akım nedeniyle işlemlere devam edilememiş, damar yolu, antikoagülan veya cihaz değişimi sonrası işlemlere devam edilmeye çalışılmıştır.

Kara ve ark. Ankara niversitesinde yaptıkları çalışmada 2010 – 2012 yılları arasında 14 hastanın 50 seanslık (44 TPD, 6 Lkodeplezyon) aferez işlemlerini incelemiş, toplam 4 seansta (%8) komplikasyon ortaya çıktığı görülmüş. Seanslardan biri yetersiz akım nedeniyle sonlandırılmış, mevcut katateri değiştirildikten sonra işleme devam edilmiş.

Cortina ve ark. Avusturya merkezli yaptıkları çalışmalarında; 280 seanslık TPD işlemlerinin 31' inde (%11) komplikasyon ortaya çıktığını ve ilk sırada 10 seans (%10.6) ile damar yolu problemi olduğunu kaydetmişler (91). Bir başka

yoğun bakım servisinde tedavi gören hastalar üzerine yapılan çalışmada en sık görülen komplikasyonların devre tıkanıklığı (%7.2) ve damar yolu problemi (%4.8) olduğu görülmektedir (99). Benzer şekilde Sık ve ark. çocuk yoğun bakımda yaptıkları çalışmalarında en sık ortaya çıkan komplikasyonların 41 seans (%6.4) ile devre tıkanıklığı ve 31 seans (%4.9) ile damar yolu problemi olduğunu göstermişler (95).

Çalışmamızda akım yetersizlikleri ortaya çıktığında setler incelenmiş ancak setlerde tıkanıklık olmadığı görülmüş ve damar yollarında olası trombüs formasyonu için USG tetkikleri yapılmış; sadece bir hastanın kataterinde trombüs formasyonu olduğu saptanmış. Damar yolu erişim problemi 4 seansta görülmüş (%0.3) ve 2' sinde katater revizyonu yapılırken diğer 2 hastanın tedavilerine medikal olarak devam edilmiş. Çalışmamızın 5 seansında (%0.4) katater giriş yerinde sızıntı tarzında kanama görülmüş; bir hastanın katateri çekilmiş ve medikal tedavilerle devam edilmiş diğer hastalarsa lokal bakımlar yapıldıktan sonra aferez işlemlerine devam edilmiş. Birçok çalışmada antikoagülan olarak heparin tercih edilmesi ile ACDA' ya oranla daha fazla oranda kanama ortaya çıkabileceği gösterilmiş (91). ACDA kullanımında kanama riski heparine oranla azalsa da kendine has problemlerinin olduğu unutulmamalıdır. Teknik problemleri önlemek için hastaların işlem öncesi hem klinik hem de laboratuvar olarak detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda uygun damar ve damar yolu tercihi ile uygun replasman sıvısı ve antikoagülan kullanımı önem arz etmektedir.

Damar yolu ilişkili sayılabilecek bir diğer komplikasyon ise katater ilişkili kan enfeksiyonudur. Çalışmamızda renal transplant sonrası rejeksiyon nedeniyle işlem gören bir hastada metisilin duyarlı Staf. Aureus enfeksiyonu görülmüş, uygun antibiyotik tedavisi sonrası işlemlere devam edilmiştir.

Lu ve ark.'nın çalışmalarında ise 3 hastada katater ilişkili enfeksiyon görülmüş, anti NMDA reseptör ilişkili ensefalit tanılı 2 hastada Staf. Aureus, SLE tanılı bir hastada Cryptococcus Neoformans üremesi görülmüş. Michon ve ark. çalışmasında ise %16.1 oranda katater ilişkili enfeksiyon ve %12.1 oranında da trombüs geliştiği kaydedilmiş. Pabliolanga ve ark. da 1087 seans aferez uygulamasında görülen enfeksiyon oranlarını incelendiklerinde santral venöz

katater ilişkili enfeksiyonların 5 seansta (%0.4) ortaya çıktığını; TPD yapılan seanslarda katater ilişkili enfeksiyon insidansının 1.48/1000 tedavi günü ve IA/DFPP yapılan seanslarda da 1.59/1000 tedavi günü olduğunu hesaplamışlardır (89).

Shemin ve ark. 1727 seans erişkin TPD işlemlerini inceledikleri çalışmalarında en sık komplikasyonun ateş (%7.7) olduğunu kaydetmişlerse de etkenler hakkında bilgi verilmemiş. Çalışmamızda katater ilişkili enfeksiyon oranı hastaların neredeyse tamamında yoğun immunsuprese tedavi kullanılmasına rağmen düşüktü. Özellikle primer veya sekonder immun yetmezlik tanıları olan hastalarda katater ilişkili enfeksiyon riskinin arttığı unutulmamalı, kullanılacak replasman sıvısı, damar yolu ve yeri dikkatle seçilmelidir.

Kan ürünleri ile yapılan bir işlem olan terapötik plazma değişiminde alerjik reaksiyon görülmesi beklenen bir durumdur. Çalışmamızda en sık görülen komplikasyonlar teknik nedenlerden sonra alerjik reaksiyonlar (n=15, %1.2) olmuştur. Tüm komplikasyonlar içinde ise 11 seans ile en sık ürtiker (%1) geliştiği görülmektedir. Renal transplantasyon sonrası rejeksiyon nedeniyle işlem gören 2 hastada da anafilaksi kliniği gelişmişti. Benzer şekilde Lu ve ark. çalışmasında da en sık görülen komplikasyon %7 ile kaşıntı ve ürtiker olmuş, anti NMDA reseptör ensefaliti olan bir hastada da ise anafilaksi gelişmiş. Taylan ve ark. plazma değişimi yapılan seanslarda immunoabsorbsiyon yapılan seanslara oranla daha fazla alerjik ve non spesifik komplikasyon geliştiğini göstermişlerdir ($p<0.001$). Bu durumu da IA işlemlerinde potansiyel alerjik yabancı plazma proteini kullanılmaması ile açıklamışlardır. Aynı zamanda taze donmuş plazma kullanılması ile de albümine oranla daha fazla komplikasyon geliştiğini not etmişlerdir ($p<0.001$) (93).

Pablialonga ve ark.'nın çalışmasında da 738 seanslık TPD işlemlerinin 7' sinde (%0.9) kaşıntı ve 6' sında (%0.8) ürtiker görülmüşken; 349 seanslık IA/DFPP grubunda sadece 1 seansta (%0.39) ürtiker not edilmiştir (89).

Joseph ve ark.'nın çalışmasında da 335 seanslık TPD 141' inde %5 albümin ile replasman yapılmış ve hiçbir seansta alerjik reaksiyon görülmemiş iken 80 seansta TDP, 114 seansta da TDP ve %5 albümin karışımı kullanılmış, TDP ile teması olan 194 seansın 26' sında (%13.4) alerjik reaksiyon gelişmiş; bunların 5'

inde de anafaksi gözlenmiş. Bir hastanın tüm TPD tedavisi sonlandırılmış. Geri kalan 4 hastanın ise TPD işlemleri sadece %5 albüminle yapılacak şekilde düzenlenmiş.

Shemin ve ark. yaptıkları erişkin çalışmasında en sık görülen komplikasyon olan ateşi (%7.7); ürtiker, hipokalsemi ve kaşıntı takip etmiş. Kullanılan replasman solüsyonlarına göre alerjik reaksiyon ilişkisi de incelendiğinde, taze donmuş plazma kullanılan seanslarda en yaygın görülen komplikasyonlar ise ürtiker (%16.8) ve kaşıntı (%13.0) olarak kaydedilmiş; albümin + izotonik ile replasman uygulanan seanslardaysa neredeyse ürtiker (%0.2) ve kaşıntı (%0.3) izlenmemiş ($p<0.0001$) (110).

Runowski ve ark. 59 pediatrik renal transplant hastasının 389 seans TPD işlemlerini incelemiş, tüm işlemlerde filtrasyon tekniği uygulanmış ve %74.7' sinde taze donmuş plazma geri kalanında %4 albümin replasman sıvısı olarak kullanılmış, antikoagülan olarak heparin ve türevleri tercih edilmiş. Seansların %9' unda komplikasyon gelişmiş, %1' nde alerjik reaksiyon izlenmiş. Bu hastaların tamamında TDP kullanıldığı görülmüş. Alerjik reaksiyonlar basit bir kaşıntıdan ölümcül olabilen anafaksiye kadar geniş bir skalada semptom verebilmektedir. Bu nedenle özellikle taze donmuş plazma kullanılan işlemlerde olası alerji semptomlarının ortaya çıkabileceği bilinmeli, hızlı müdahale edilmez ise ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır. İşlem öncesi hastanın her hangi bir kan ürününe karşı alerji durumu detaylı sorgulanmalıdır.

Terapötik aferez işlemlerinde görülen bir diğer komplikasyon hipokalsemidir. Literatüre bakıldığında hipokalsemi çoğu çalışmada görülmektedir (1, 89, 105, 112). Çalışmamızda, işlem öncesinde kalsiyum değerleri kontrol edilmiş; 8 mg/dl altında olması halinde önce replase edilmiş sonrasında işleme alınmıştır. İşlem boyunca kalsiyum değerleri kontrol edilmemiştir. Sitrata kullanılan seanslarda işlem süresi boyunca kalsiyum replasmanı sağlanan seanslar yaklaşık 2/3 oranında iken, komplikasyon gelişimi üzerine anlamlı fark oluşturmadığı görüldü. Sitrata sekonder komplikasyonlar, işlemin kesilip kesilmemesine göre hafif ve orta – ağır olarak iki grupta incelenmişti. İşlemin devam ettiği ancak peroral uyusukluk, hissizlik, metalik tat, huzursuzluk gibi kliniklerin olması halinde

ampirik kalsiyum uygulanmış, bu şekilde kalsiyum replasmanı yapılan ancak ciddi komplikasyon olmadığı için not edilmeyen seansların oranı %63.1 olduğu görüldü. Komplikasyon gelişen 58 seansın 37' sine aynı şekilde ampirik kalsiyum uygulanmış 3 seansta yanıt alınmış, bu 3 seans ciddi sitrat intoksikasyonu olarak kabul edildi. Kalsiyum replasmanına yanıtsız olması ve işlemin sonlandırılması nedeniyle geri kalan 34 seans sitrat intoksikasyonu dışında kalan klinikler olarak ayrı not edildi.

Joseph ve ark. 355 seansın 41' inde (%12.2) hipokalsemi (iyonize $Ca < 1$ mmol/L) geliştiğini ancak sadece birinde semptom geliştiğini kaydetmiştir. Kalsiyum değerlerini işlem öncesi, işlem ortası ve işlem bittikten sonra olmak üzere not etmişler, hipokalsemi gelişen tüm seanslarda TDP kullanıldığını ve albümin kullanılan seanslarda hipokalsemi gelişmediğini görmüşler (94). Özellikle taze donmuş plazma ve antikoagülan olarak ACDA tercih edilen işlemlerde sitrat ilişkili hipokalsemi görülme oranı %9' a kadar çıkabilmektedir (75). Coirier ve ark.' nın çalışmasında 1895 seansın %42.5' inde komplikasyon gelişmiş, 370 seansın (%19.6) hipokalsemi olduğu görülmüş, 270' i asemptomatik, 73' ü hafif, 25' i orta şiddette olarak kategorize edilmiş. İki vakada bradikardi ve hipotansiyonun eşlik ettiği ciddi komplikasyonlar izlenmiş. Özellikle taze donmuş plazma kullanılan seanslarda albümin kullanılanlara göre anlamlı olarak daha fazla komplikasyon görülmüş ($p < 0.0001$) (105). Çalışmamızda da benzer şekilde antikoagülan olarak ACDA ve replasman sıvısı olarak çoğunlukla TDP kullanılmış, aynı zamanda hastaların tamamının renal hastalık tanılı olması nedeniyle de kalsiyum replasmanı yapılan seansların sayısı mevcut sonuçlara göre daha fazla olabilir.

Bazı erişkin çalışmalarında ise kullanılan replasman sıvıları ile hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı bir fark görülmemiş (110). Terapötik aferez yapılan işlemlerde hipokalsemi yan etkileri açısından hazırlıklı olunmalı, hayatı tehdit edici komplikasyonlar açısından yakın takip edilmeli, özellikle renal hastalarda tekrarlayan TPD işlemi yapılacak ise klinik uygunluk mevcut olması halinde albümin ile veya daha düşük sitrat oranlı plazma konsantreleri ile işlemlerin yapılması düşünülebilir. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda sitrat klirensinin de azalmış olması ve elektrolit balansının düzenlenmesindeki zorluklar düşünülecek olursa daha fazla semptom görülebilir. Bu nedenle böbrek hastalarında

özellikle sitrat kullanılırken, kalsiyum monitörizasyonun da yapılması ve iyonize kalsiyum değerinin normal aralıkta olması hedeflenmelidir.

Terapötik aferez işlemlerinde volüm değişimlerinden dolayı hipotansiyon sık görülebilmektedir (1, 87, 96, 98, 99). Düşük onkotik basınçlı replasman sıvıları kullanılması, yetersiz volüm ile işlem yapılması, kullanılan ilaçlara sekonder bradikinin reaksiyonu (ACEI), hipokalsemi, vazovagal ataklar ve anafoksi gibi bir çok predispozan faktör hipotansiyon gelişiminde etkili olabilmektedir (60). Çalışmamızda 16 yaş erkek hastanın post transplant FSGS endikasyonu ile uygulanan işlemlerinin 2 farklı seansında (%0.2) gözlerde kararmanın ortaya çıktığı hipotansiyon görülmüş, kalsiyum replasmanı uygulanmasına rağmen yanıt alınmaması nedeniyle işlem sonlandırılıp, inotropik ajan ihtiyacı olmaksızın sıvı replasmanı yapıldıktan sonra tansiyon normal aralıkta izlenmiş. Her iki seansta da kullanılan replasman sıvısı taze donmuş plazma olsa da hipotansif atak, hastanın antihipertansif tedavi kullanımı ve işlem öncesi volüm durumunun bilinmemesi nedeniyle doğrudan sadece plazma kullanımı ile ilişkilendirilemedi. Hipotansiyonun sık görüldüğü bir çalışmada, hipotansiyon gelişimini artıran nedenler: düşük vücut ağırlığı, küçük yaş, yoğun bakım yatışı, lökodepleksyon ve periferik kök hücre toplama işlemleri, solid tümör veya renal hastalık tanıları, eritrosit ile priming yapılmaması ve hipokalsemi olarak bulunmuş (1).

1727 seanslık prospektif bir çalışmanın sonuçlarında asemptomatik hipotansiyon ve ciddi hipotansiyon gelişen seansların albümin + izotonik karışımında taze donmuş plazma kullanılan seanslara göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmış ($p<0.01$). Bu durum, albüminin izotonik sıvılarla hedeflenenden daha fazla dilüe edilmesi ile de ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (60).

Aferez işlemlerinde görülebilen bir diğer istenmeyen durum hipertansiyondur. Çin’ de yapılan geniş çaplı bir çalışmada 1201 seans TPD işleminin %1.19’ unda hipertansiyon ikinci sırada en sık görülen komplikasyon olarak gözlenmiş (66). Hindistan’ da yapılan bir çalışmada 46 hastanın 293 seans TPD işlemleri incelenmiş ve 21 seasta (%7.1) komplikasyon geliştiği görülmüş, 2 hastada nöbet, 3 hastada hipertansiyon, 2 hastada hipotansiyon ve 2 hastada katater

ilişkili enfeksiyon ve trombüs izlenmiş (92). Çalışmamızda da 3 hastanın birer seansında hipertansiyon (%0.3) gelişmiş, işlemler durdurulduktan sonra 2 hastanın yüksek tansiyonu spontan gerilerken bir hastanın yüksek basıncı amlodipin tedavisi sonrası gerilemiş. Ortaya çıkan tansiyon yüksekliği vasküler sıvı değişimi sonrası adaptif mekanizma olarak görülebileceği gibi işlem sırasında ortaya çıkabilecek anksiyeteye sekonder de gelişebilir. Plazma değişimi işlemlerinde ne kadar hipokalsemi ve hipotansiyon konusunda hassas olunması gerekse de özellikle birçok tedavi kullanan böbrek hastalarında hipertansiyon gelişimi açısından da azami dikkatli olunmalıdır.

Erişkin çalışmalarında hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonların insidansı incelendiğinde prosedürlerin %0.025 – 4.75 arasında olduğu görülmektedir (113-115). Szczeklik ve ark. Polonya merkezli çalışmalarında 54 erişkin hastanın 370 TPD işlemlerini incelemiş, %11.1 oranında komplikasyon geliştiğini ve en sık komplikasyonun hipotansiyon olduğunu kaydetmişlerdir. Dört seansta (%1.08) vazopressör ajan kullanımının gerektiği, 27 seansta (%7.3) ise vazopressör ajan ihtiyacının olmadan hipotansiyon geliştiği görülmüş. Hayatı tehdit edici bir diğer komplikasyon ise 3 seansta (%0.81) görülen farmakolojik ajan kullanımının gerektiği aritmi olmuş. Bizim çalışmamızda ise sadece bir seansta göğüs ağrısı ortaya çıkmış ancak kardiyak patoloji görülmemiştir. Literatür verilerinde çocuk hastalarda medikal tedavi uygulanması gereken disritmi hakkında veriye rastlanılmadı. Pediatri çalışmalarında hayatı tehdit edici reaksiyonlar incelendiğinde TRALI, anafilaksi, TEN, konvülsiyon gibi komplikasyonların nadir de olsa izlenebildiği görülmektedir (1, 66, 91, 96, 99).

Çalışmamızda hayatı tehdit edici reaksiyon olarak sadece 2 seansta anafilaksi gelişmiş, işlem sonlandırılmış tek doz IM adrenalin ile tedavi yanıtı alınmıştır. Seanslar incelendiğinde her iki seansta da taze donmuş plazma kullanıldığı görüldü. Literatürde çocuk hastalarda doğrudan aferez ile ilişkilendirilen ölüm bildirilmemiştir (66, 89, 93). Michon ve ark.'nın çalışmasında 2 hastada aferez esnasında ve hemen sonrasında eksitusların görüldüğü kaydedilse de bu ölümler aferezle doğrudan ilişkilendirilememiş.

Erişkin çalışmaları incelendiğinde Huestis ve ark. 1983 yılında yaptıkları derlemede TPD ilişkili toplam 42 ölüm geliştiğini ve bunların 30' unun taze donmuş plazma ile ilişkili olduğunu kaydetmiştir. Huestis yaptığı hesaplamalar ile her 10.000 işlem başına 3 ölüm görülebileceğini kaydetmiştir (70).

Bir başka erişkin çalışmasında, 6200 seans TPD incelenmiş ve toplam 7 ölüm bildirilmiş, ölüm sebepleri TDP' ye sekonder pulmoner ödem, aritmi ve emboli olduğu görülmüş (116). Bir başka geniş seride ise 15000' den fazla seans incelenmiş. Toplamda 8 ölüm görülmüş ve %0.05 insidans hesaplanmış (75). Çocuklarda aferez işleminde riskli durumlar çok fazla görülmese ve ölümler izlenmese de olası yan etkiler ve tedavi yöntemleri iyi bilinmeli, olası kritik durumların önüne geçilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; kalsiyum değerlerinin kontrolünün sağlanmadan kalsiyum replasmanın uygulanması ve işlemin sonlandırılmasına neden olmayan ancak kalsiyum replasmanı sağlanan seanslarda ortaya çıkan şikayetlerin not edilmemiş olması, hasta gruplarının tedavi gereği homojen dağılmaması ve retrospektif dizaynı sayılabilir.

Terapötik aferez işlemlerinde görülen komplikasyon oranları kullanılan replasman sıvısına, antikoagülana, damar yoluna, altta yatan hastalığa, hastanın yaş aralığına, işlem öncesi laboratuvar değerlerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Son yıllarda aferez işleminin daha da yaygınlaşması ve özellikle de nefroloji hasta gruplarında kullanımının artması bu yöntemlerin tedavi etkinliği kadar hasta konfor ve güvenliğinin de önemli olduğunu, bu sebeple de daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmamız ile literatüre katkı hedeflenmektedir.

6. SONUÇ

- 108 hastaya toplam 1214 seans aferez işlemi yapılmış; 1147 seans terapötik plazma değişimi (TPD) ve 67 seans immunoadsorbsiyon. 32 hastada (%29.6) 58 seansta (%4.8) 17 farklı komplikasyon ortaya çıktığı görüldü. En sık görülen komplikasyonlar teknik nedenli idi.
- Tüm komplikasyonlar TPD seanslarında görülmüş ancak hiçbir işlemde ölüm veya sekel bırakan komplikasyon izlenmedi. Çoğunlukla hafif – orta klinikte komplikasyonlar görülse de ciddi komplikasyonlar görülebileceği unutulmamalıdır.
- Terapötik aferez işlemleri güvenilir olarak değerlendirilebilse de çalışmanın retrospektif olması homojen dağılmayan grupların olması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Hastaların cinsiyet, ortalanca yaş, kilo, boy ve BMI değerlerinin komplikasyon gelişiminde etkili olmadığı ancak; 3 - 6 yaş aralığındaki hastalarda komplikasyon görülme ihtimalinin arttığı görüldü. Küçük yaş grubunun daha yakın takip edilmesi ve olası yan etkiler açısından dikkatli olunması gerekmektedir.
- En sık komplikasyon gelişen hastalık grubunun nefrotik sendrom olduğu görüldü ancak hastalık grupları ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Böylece işleme başlamak için hastalık tanısı önemli olsa da işlem güvenliğini belirleyen ana faktörün sadece tanı olmadığı görülmektedir.
- TDP kullanılan işlemlerde daha fazla kalsiyum desteğine ihtiyaç olduğu görüldü, TDP kullanılan seanslarda hipokalsemi yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Yoğun kullanımlarda sitrat intoksikasyonu ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.
- Yüksek hemoglobin değerleri ile işleme alınan hastalarda daha sık komplikasyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır.
- Sonuçlar çocuk hastaların takibinin pediatri ekiplerince yapılmasının işlem güvenliği ve devamlılığını daha fazla sağlayabileceğini düşündürmektedir.

7. ÖZET

Plazma Değişimi Yapılan Çocuk Böbrek Hastalarında Etiyoloji Ve İşlem Güvenliğinin Değerlendirilmesi

Terapötik aferez (TA), kan dolaşımındaki zararlı maddeleri veya hücreleri seçici olarak uzaklaştıran bir ekstrakorporeal tedavidir. Birçok farklı hastalıkta kullanıldığı için böbrek hastalıklarında da etkili bir tedavidir, ancak yan etkilerle ilgili bilgimiz yetersizdir. Bu çalışmada, terapötik aferez prosedürü uygulanan böbrek hastalığı olan çocuklarda prosedür sırasında karşılaşılan komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: 1 Ocak 2007 ve 31 Ağustos 2022 tarihleri arasında bölümümüzde terapötik aferez tedavisi uygulanan böbrek hastalığı olan (≤ 18 yaş) çocukların tıbbi kayıtları hastane tıbbi kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Verileri eksik olanlar ve nefrolojik olmayan hastalıkları olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular: Çalışmaya, ortalanca yaşı 14 yıl (1-18) ve ortalanca beden ağırlığı 38 kg (6-90), 51' i erkek (%47,2) olan toplam 108 çocuk dahil edildi. Bu hastalara toplam 1214 aferez seansı uygulandı; bunların 1147' si terapötik plazma değişimi (TPD), 67' si immünadsorpsiyon (IA) seanslarıydı. Bu hastalar, tanılarına göre şu şekilde gruplandırıldı: böbrek nakli sonrası akut humoral rejeksiyon (%65.9), hemolitik üremik sendrom (%14.6), nefrotik sendrom (%14.1), glomerulonefrit (%4.2) ve böbrek nakli öncesi desensitizasyon (%1.2).

Toplam 1214 seansın 58'inde (%4.8) 17 farklı komplikasyon ortaya çıktı ve bu komplikasyonlar nedeniyle 53 seans (%4.6) tamamlanamadı.

Plazma değişimi grubundaki hastalarda, IA grubuna göre daha fazla komplikasyon görüldü (5.1% vs. 0%, $p=0.070$). Komplikasyon insidansı, diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında 3 – 6 yaş arası hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0.031$).

Altta yatan hastalık ile komplikasyon geliştirme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Komplikasyon oranları, periferik venöz vasküler yol ve santral kateter veya fistül kullanımı arasında benzerdi (7.6% vs. 4.4%, $p=0.125$). Taze donmuş plazma veya albumin kullanılan seanslar arasında komplikasyon sıklığı benzerdi

(5.3% vs. 1.2%, $p=0.118$). Yaş ve hemoglobin değerleri üzerine modellenen multivaryant analizde, artan hemoglobin (Hb) değeri ile komplikasyon riski arasında bir ilişki buldu (OR 1,250, %95 CI 1.093-1.429, $p<0.001$); Komplikasyon geliştirme için Hb kesim değeri %59.1 sensitivite ve %57.2 spesifisite ile 9.75 g/dL olarak hesaplandı (AUC: 0.576, %95 CI: 0.50-0.64, $p=0.015$).

En sık görülen komplikasyonlar teknik problemlerdi, bunu allerjik reaksiyonlar izledi.

Sonuç: Çalışmamız, araştırma popülasyonunda terapötik aferez işlemlerine bağlı görülen en sık komplikasyonun teknik problemlerden kaynaklandığını göstermiştir. Komplikasyon riskinin; 3 – 6 yaş arası hastalarda ve 9.75 g/dL'nin üzerinde Hb seviyesine sahip hastalarda arttığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelime: Terapötik Plazma Değişimi, İmmunoadsorbsiyon, Komplikasyon

8. ABSTRACT

Evaluation of Etiology and Procedure Safety in Paediatric Renal Patients Undergoing Plasma Exchange

Therapeutic apheresis (TA) is an extracorporeal treatment that selectively eliminates harmful substances or cells in the blood. It is an effective treatment in renal diseases as it is used in many different diseases, but information about side effects is insufficient. In this study, it was aimed to evaluate the complications encountered during the procedure in children with kidney disease who underwent therapeutic apheresis procedure.

Method: The medical records of children with kidney disease (≤ 18 years old) who were treated with therapeutic apheresis between January 1th 2007 and August 31th 2022 in our department were reviewed retrospectively from the hospital medical record system. Those with missing data and non-nephrological diseases were excluded from the study.

Results: 108 children, 51 boys (47.2%) with a median age of 14 years (1–18) and median body weight of 38 kg (6–90) were included in the study. These patients underwent a total of 1214 sessions of apheresis, including 1147 sessions of therapeutic plasma exchange (TPE) and 67 sessions of immunoadsorption (IA). They were grouped according to their diagnosis as acute humoral rejection after kidney transplantation 65.9%, hemolytic uremic syndrome 14.6%, nephrotic syndrome 14.1%, glomerulonephritis 4.2% and desensitization before renal transplantation 1.2%. Of the total 1214 sessions, 58 4.8% developed 17 different complications and 53 sessions (%4.6) could not be completed due to these complications.

The patients with plasma exchange group had more complications than that of IA group (5.1% vs. 0%, $p=0,070$). The incidence of complications was higher in patients aged 3–6 years compared to other age groups ($p=0,031$).

No significant relationship was found between the underlying disease and the frequency of developing complications. Complication rates were similar between

the peripheral venous vascular tract and using central catheters or fistulas (7.6% vs. 4.4%, $p=0.125$). The frequency of complications was similar between sessions using fresh frozen plasma and those using albumin (5.3% vs. 1.2%, $p=0.118$). Multivariate analysis modeled on age and hemoglobin values found increased risk of complications with increased hemoglobin (Hb) value (OR 1.250, 95% CI 1.093–1.429, $p<0.001$); The cutoff value of Hb for development of complications was calculated as 9.75 g/dL with a sensitivity of %59.1 and specificity of %57.2 (AUC: 0.576, CI: 0.50 – 0.64, $p=0.015$).

The most common complications were technical problems, followed by allergic reactions.

Conclusion: Our study has shown that the most frequent complication related to therapeutic apheresis procedures in the research population is due to technical problems. The risk of complications has been observed to increase in patients aged between 3 and 6 years and in patients with hemoglobin levels above 9.75 g/dL.

Keywords: Therapeutic Plasma Exchange, Immunoabsorption, Complication

9. KAYNAKLAR

1. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion*. 2007;47:1837-42.
2. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, 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 Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34:171-354.
3. Hanafusa N. Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis. *Ther Apher Dial*. 2011;15:421-30.
4. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:181-90.
5. Kasprisin DO. Techniques, indications, and toxicity of therapeutic hemapheresis in children. *J Clin Apher*. 1989;5:21-4.
6. Hong G, Lee E, Yerigeri K, Sethi S, Cavagnaro F, Raina R. Advances in Apheresis Techniques and Therapies in the Pediatric Setting. *Current Pediatrics Reports*. 2022;10:214-26.
7. Alamartine E, Maillard N. Therapeutic plasma exchange in nephrology. Where it applies? *Transfus Apher Sci*. 2019;58:262-5.
8. Goldstein SL. Therapeutic apheresis in children: special considerations. *Semin Dial*. 2012;25:165-70.
9. Fridey JL, Kaplan, A. A. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Indications and technology Uptodate: Online; 2022 [updated 18.02.2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-apheresis-plasma-exchange-or-cytapheresis-indications-and-technology#H1>.
10. Donovan AJ. Richard Lower, M.D., physician and surgeon (1631-1691). *World J Surg*. 2004;28:938-45.
11. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. *Transfus Sci*. 1990;11:166-77.
12. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med*. 1960;263:574-9.

13. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, Simpson IJ, Peters DK. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J*. 1975;2:252-4.
14. 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;1:711-5.
15. Vidal E, Garzotto F, Parolin M, Manenti C, Zanin A, Bellettato M, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Neonates and Infants: Successful Use of a Miniaturized Machine. *Blood Purif*. 2017;44:100-5.
16. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:41-9.
17. Meyer EK, Wong EC. Pediatric Therapeutic Apheresis: A Critical Appraisal of Evidence. *Transfus Med Rev*. 2016;30:217-22.
18. Kim YA, Sloan SR. Pediatric therapeutic apheresis: rationale and indications for plasmapheresis, cytappheresis, extracorporeal photopheresis, and LDL apheresis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:1569-80.
19. Chen YY, Sun X, Huang W, He FF, Zhang C. Therapeutic apheresis in kidney diseases: an updated review. *Ren Fail*. 2022;44:842-57.
20. Lozano M, Cid J, Areal C, Romon I, Muncunill J. Apheresis activity in Spain: a survey of the Spanish Apheresis Group. *Transfus Apher Sci*. 2013;49:560-4.
21. Poullin P, Lefèvre P. Therapeutic erythrocytapheresis: technical aspects and clinical applications. *Rev Med Interne*. 2008;29:290-6.
22. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:236.
23. Stummvoll G, Aringer M, Handisurya A, Derfler K. Immunoabsorption in Autoimmune Diseases Affecting the Kidney. *Semin Nephrol*. 2017;37:478-87.
24. Berber I, Kuku I, Erkurt MA, Kaya E, Bag HG, Nizam I, et al. Leukapheresis in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: A single center experience. *Transfus Apher Sci*. 2015;53:185-90.
25. Wehrli G. Therapeutic apheresis instrumentation. *J Clin Apher*. 2011;26:286-90.
26. Tullis JL, Tinch RJ, Gibson JG, 2nd, Baudanza P. A simplified centrifuge for the separation and processing of blood cells. 1967. *Ther Apher*. 2000;4:81-90.

27. Buckner D, Eisel R, Perry S. Blood cell separation in the dog by continuous flow centrifugation. *Blood*. 1968;31:653-72.
28. Webb TN, Bell J, Griffin R, Dill L, Gurosky C, Askenazi D. Retrospective analysis comparing complication rates of centrifuge vs membrane-based therapeutic plasma exchange in the pediatric population. *J Clin Apher*. 2022;37:263-72.
29. Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:133-8.
30. Redant S, De Bels D, Ismaili K, Honoré PM. Membrane-Based Therapeutic Plasma Exchange in Intensive Care. *Blood Purif*. 2021;50:290-7.
31. Hirano R, Namazuda K, Hirata N. Double filtration plasmapheresis: Review of current clinical applications. *Ther Apher Dial*. 2021;25:145-51.
32. Lyu RK, Chen WH, Hsieh ST. Plasma exchange versus double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher*. 2002;6:163-6.
33. Malchesky PS. Membrane processes for plasma separation and plasma fractionation: guiding principles for clinical use. *Ther Apher*. 2001;5:270-82.
34. Stegmayr BG. A survey of blood purification techniques. *Transfus Apher Sci*. 2005;32:209-20.
35. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL. Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:112-20.
36. Yang KS, Kenpe K, Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H. Plasma adsorption in critical care. *Ther Apher*. 2002;6:184-8.
37. Torres DD, Fontò G, Guastamacchia L, Santangelo L, Carbone V, Piscopo G, et al. Therapeutic Approach for Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Blood Purif*. 2022;51:847-56.
38. Issitt R, Booth J, Crook R, Robertson A, Molyneux V, Richardson R, et al. Intraoperative anti-A/B immunoabsorption is associated with significantly reduced blood product utilization with similar outcomes in pediatric ABO-incompatible heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40:1433-42.
39. Tiwari AK, Aggarwal G, Arora D, Bhardwaj G, Jain M, Bansal SB, et al. Immunoabsorption in ABO-incompatible kidney transplantation in adult and pediatric

patients with follow-up on graft and patient survival: First series from India. *Asian J Transfus Sci.* 2020;14:13-8.

40. Shah S, Joseph C, Srivaths P. Role of therapeutic apheresis in the treatment of pediatric kidney diseases. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:315-28.

41. Schiller AM, Howard JT, Convertino VA. The physiology of blood loss and shock: New insights from a human laboratory model of hemorrhage. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242:874-83.

42. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC. Hemodynamic study of serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2002;17:33-7.

43. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher.* 2013;28:3-10.

44. Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity.* 2002;35:51-6.

45. Kaplan AA, Halley SE. Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney Int.* 1990;38:160-6.

46. Safarova Y. Terapötik Plazmaferaz Tedavisinin Nefroloji Hastalıklarında Kullanılması [Uzmanlık Tezi]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; 2022.

47. Akdoğan A. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Bankası Aferez Ünitesi'nde Gerçekleştirilen Tedavi Amaçlı Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; 2002.

48. Alhasan KA. Therapeutic plasma exchange for children with kidney disorders: Definitions, prescription, indications, and complications. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30:291-8.

49. Kalantari K. The choice of vascular access for therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2012;27:153-9.

50. Donaldson JS. Pediatric vascular access. *Pediatr Radiol.* 2006;36:386-97.

51. Okafor C, Kalantarina K. Vascular access considerations for therapeutic apheresis procedures. *Semin Dial.* 2012;25:140-4.

52. Ares G, Hunter CJ. Central venous access in children: indications, devices, and risks. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29:340-6.

53. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion*. 2018;58 Suppl 1:580-9.
54. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 2023;81:475-92.
55. Tutun B. Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde 2018-2021 Yılları Arasında Terapötik Plazmaferez Uygulanan Pediatrik Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana; 2022.
56. Nydegger UE. Choice of the replacement fluid during large volume plasma-exchange. *Ric Clin Lab*. 1983;13:103-9.
57. Aydın T. Farklı Plazmaferez Yöntemlerinin Tedavi Üzerindeki Etkileri [Uzmanlık Tezi]: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; 2019.
58. Matejtschuk P, Dash CH, Gascoigne EW. Production of human albumin solution: a continually developing colloid. *Br J Anaesth*. 2000;85:887-95.
59. McLeod BC. Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19:157-67.
60. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial*. 2012;25:152-8.
61. Davenport A. Anticoagulation options for pediatric hemodialysis. *Hemodial Int*. 2003;7:168-76.
62. Schinzel H, Berghoff K, Beuermann I, Sauer O, von Mach MA, Weilemann LS. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin (dalteparin) in plasmapheresis therapy: initial experience. *Transfusion*. 2006;46:624-9.
63. Hanazay Y. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2007-2019 Yılları Arasında Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]: Türkiye Cumhuriyeti Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli; 2021.
64. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apher*. 2012;27:117-25.
65. Evers J, Taborski U. Anticoagulation, bleeding, and clotting at donor plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2018;33:538-40.

66. Lu J, Zhang L, Xia C, Tao Y. Complications of therapeutic plasma exchange: A retrospective study of 1201 procedures in 435 children. *Medicine*. 2019;98:e18308.
67. Mokrzycki MH, Balogun RA. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *J Clin Apher*. 2011;26:243-8.
68. Dierickx D, Macken E. The ABC of apheresis. *Acta Clin Belg*. 2015;70:95-9.
69. Norda R, Stegmayr BG. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:159-66.
70. Huestis DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet*. 1983;1:1043.
71. Savage WJ, Tobian AA, Savage JH, Hamilton RG, Borge PD, Kaufman RM, et al. Transfusion and component characteristics are not associated with allergic transfusion reactions to apheresis platelets. *Transfusion*. 2015;55:296-300.
72. Kracalik I, Mowla S, Basavaraju SV, Sapiano MRP. Transfusion-related adverse reactions: Data from the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module - United States, 2013-2018. *Transfusion*. 2021;61:1424-34.
73. Bambauer R, Jutzler GA, Albrecht D, Keller HE, Kohler M. Indications of plasmapheresis and selection of different substitution solutions. *Biomater Artif Cells Artif Organs*. 1989;17:9-26.
74. Sutton DMC, Nair RC, Rock G, Group CAS. Complications of plasma exchange. *Transfusion*. 1989;29:124-7.
75. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:817-27.
76. Ziselman EM, Bongiovanni MB, Wurzel HA. The complications of therapeutic plasma exchange. *Vox Sang*. 1984;46:270-6.
77. 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.
78. Parolin M, Vidal E. Complications of therapeutic apheresis in pediatric kidney transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2017;56:510-4.
79. Nahum E, Levy I, Katz J, Samra Z, Ashkenazi S, Ben-Ari J, et al. Efficacy of subcutaneous tunneling for prevention of bacterial colonization of femoral central venous catheters in critically ill children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1000-4.

80. Keller AJ, Chirnside A, Urbaniak SJ. Coagulation abnormalities produced by plasma exchange on the cell separator with special reference to fibrinogen and platelet levels. *Br J Haematol.* 1979;42:593-603.
81. Echelard Y, Lewis Howe J, Destrempe M, Koster J, Overton S, Pollock D, et al. Production of recombinant albumin by a herd of cloned transgenic cattle. *Transgenic research.* 2008;18:361-76.
82. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet.* 2013;382:984-94.
83. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood.* 1980;56:1055-9.
84. Pearl RG, Rosenthal MH. Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med.* 1985;79:391-3.
85. 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;22:265-9.
86. Philip J, Sarkar RS, Pathak A. Adverse events associated with apheresis procedures: Incidence and relative frequency. *Asian J Transfus Sci.* 2013;7:37-41.
87. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG, et al. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci.* 2008;39:255-60.
88. Kara A, Turgut S, Çağlı A, Sahin F, Oran E, Tunç B. Complications of therapeutic apheresis in children. *Transfus Apher Sci.* 2013;48:375-6.
89. Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C, Watson AR, et al. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:103-11.
90. Cortina G, McRae R, Chiletto R, Butt W. Therapeutic Plasma Exchange in Critically Ill Children Requiring Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19:e97-e104.
91. Cortina G, Ojinaga V, Giner T, Riedl M, Waldegger S, Rosales A, et al. Therapeutic plasma exchange in children: One center's experience. *J Clin Apher.* 2017;32:494-500.
92. Mazahir R, Anand K, Pruthi PK. Therapeutic Plasma Exchange in Children - Experience From a Tertiary Care Center. *Indian Pediatr.* 2021;58:1151-4.
93. Taylan C, Schaaf A, Dorn C, Schmitt CP, Loos S, Kanzelmeyer N, et al. Safety of Therapeutic Apheresis in Children and Adolescents. *Front Pediatr.* 2022;10:850819.

94. Joseph C, Siddiqui S, Shah S, Solomon CH, Srivaths PR. Therapeutic plasma exchange: single-center experience in children with kidney disorders. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:621-9.
95. Sık G, Demirbuga A, Annayev A, Akcay A, Çıtak A, Öztürk G. Therapeutic plasma exchange in pediatric intensive care: Indications, results and complications. *Ther Apher Dial.* 2020;24:221-9.
96. Bustos BR, Hickmann OL, Cruces RP, Díaz F. Therapeutic plasma exchange in critically ill children: experience of the pediatric intensive care unit of two centers in Chile. *Transfus Apher Sci.* 2021;60:103181.
97. Chowdhry M, Mutjhukamaravel PJ, Agrawal S, Gajulapali SP, Thakur UK. Assessing safety and efficacy of therapeutic plasma exchange in pediatric patients: A single-center experience. *Asian J Transfus Sci.* 2022;16:61-6.
98. Özsoylu S, Dursun A, Çelik B. Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Intensive Care Unit: A Single-center Experience. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25:1189-92.
99. Duyu M, Turkozkan C. Therapeutic plasma exchange in the pediatric intensive care unit: A single-center 5-Year experience. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102959.
100. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Estimation and prediction of blood volume in infants and children. *Eur J Pediatr.* 1977;125:227-34.
101. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apher.* 1994;9:1-5.
102. Reddy SK, Jahan A, Chaturvedi S, Agarwal I. Plasma exchange for paediatric kidney disease-indications and outcomes: a single-centre experience. *Clin Kidney J.* 2015;8:702-7.
103. Fuchs K, Rummeler S, Ries W, Helmschrott M, Selbach J, Ernst F, et al. Performance, clinical effectiveness, and safety of immunoadsorption in a wide range of indications. *Ther Apher Dial.* 2022;26:229-41.
104. Özkale M, Erol I, Özkale Y, Kozanoğlu İ. Overview of therapeutic plasma exchange in pediatric neurology: a single-center experience. *Acta Neurol Belg.* 2018;118:451-8.
105. Coirier V, Lesouhaitier M, Reizine F, Painvin B, Quelven Q, Maamar A, et al. Tolerance and complications of therapeutic plasma exchange by centrifugation: A single center experience. *J Clin Apher.* 2022;37:54-64.
106. Ahmed S, Kaplan A. Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1364-70.

107. Tormey CA, Peddinghaus ME, Erickson M, King KE, Cushing MM, Bill J, et al. Improved plasma removal efficiency for therapeutic plasma exchange using a new apheresis platform. *Transfusion*. 2010;50:471-7.
108. Lopert P, Abdelrahman S, Graybill CA, Rhodes J, Dierickx D, Schäfer R, et al. Safety and performance of the Spectra Optia apheresis system for white blood cell depletion in patients with elevated white blood cell counts. *J Clin Apher*. 2023.
109. Lambert C, Gericke M, Smith R, Hermans C. Plasma extraction rate and collection efficiency during therapeutic plasma exchange with Spectra Optia in comparison with Haemonetics MCS+. *J Clin Apher*. 2011;26:17-22.
110. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher*. 2007;22:270-6.
111. Sigler K, Lee J, Srivaths P. Regional citrate anticoagulation with calcium replacement in pediatric apheresis. *J Clin Apher*. 2018;33:274-7.
112. Her SM, Lee KH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, Shin JI. Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Kidney Disease: 23-year Experience at the Severance Children's Hospital in Korea. *Child Kidney Dis*. 2017;21:81-8.
113. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: an update. *J Clin Apher*. 2011:261-8.
114. Seck SM, Bertrand D, Boucar D. Current indication of plasma exchanges in nephrology: a systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:219-24.
115. Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, Segal A, Nowak I, Seczyńska B, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013;45:7-13.
116. Aueuvre JP, Mortin-Hertel F, Cohen-Solal M, Lefloch A, Baudelot J. Clinical Tolerance and Hazards of Plasma Exchanges: A Study of 6200 Plasma Exchanges in 1033 Patients*. 1982 [cited 5/31/2023]. In: *Plasmapheresis in Immunology and Oncology: Symposium, Göttingen, December 1980* Joint Event of Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Göttingen, December 1980: Proceedings [Internet]. S.Karger AG, [cited 5/31/2023]. Available from: <https://doi.org/10.1159/000430655>.

10. EKLER

EK – 1 Aferez Çalışma Formu

Dosya No:	Cinsiyet:	Yaş:	Kilo:	Boy:	BMI:
İşlemin yapıldığı tarih:					
Kullanılan İlaçlar:	a: Steroid; b: Takrolimus; c: MMF; d: Siklosporin; e: Siklofosfamid; f: AZA; g: Everolimus; h: Rituximab; i: Leflunomid j: IVIG k: Eculizumab l: Anakinra				
Primer Tanısı:					
ASFA Kategorisi:					
Aferez Tanısı:	Renal		Non - Renal		
Hastanın Tedavi Gördüğü Servis	1: Pediatri Servisi 2: Pediatri Yoğun Bakım 3: Organ Nakli Servisi				
Aferez Yöntemi	1: TPD		2: IA	3: DFPP	
Pre-Aferez Hb (g/dL):					
Pre-Aferez Htc(%):					
Pre-Aferez WBC(/mm³):					
Pre-Aferez PLT(bin/mm³):					
Pre-Ca (mg/dL):					
İşlemin yapıldığı cihaz:	1: COBE		OPTİKA		
	2: DİDECO				

	3: FRESENIUS 4: MCS+ 5: MEDİKA 6: JAFRON
İşlenen hacim (ml):	
Değiştirilen hacim (ml):	
Akış Hızı (ml/dk):	
Süre (dk):	
Kullanılan ACDA (ml):	
Hastaya Giden ACDA (ml):	
Hastaya Giden Heparin (iu):	
Venöz ulaşım yolu:	1: Perifer Damar Yolu 2: Santral Venöz Katater 3: AV Fistül 4: Diğer
Ca replasmanı yapıldı mı?	1: Verildi 2: Verilmedi
Replasman Sıvısı:	1: TDP 2: Albümin ve TDP 3: Albümin ve izotonik 4: Kryopresipitat
Komplikasyon Gelişti mi?	1: Evet 2: Hayır
Komplikasyon Grubu	1: Teknik Nedenler 2: Alerjik Reaksiyonlar 3: Non Alerjik/Non Spesifik Reaksiyonlar (Diğer) 4: Sitrat İntokikasyonu

	5: Hayatı Tehdit Edici Reaksiyonlar (Ciddi Rx)
Komplikasyonlar:	1: Yetersiz Akım/Düşük Basınç 2: Cihaz Hatası 3: Katater etrafında Sızıntı/Kanama 4:Damar Yolu Erişim Problemi 5: Kataterde Trombüs 6: Ürtiker 7: Kaşıntı 8: Anjioödem 9: Karın Ağrısı 10: Baş Ağrısı 11: Göğüs Ağrısı 12: Hipertansiyon 13: Hipotansiyon 14: Bulantı & Kusma 15: Ateş 16: Kasılma 17: Anafilaksi 18: Solunum Sıkıntısı 19: Diğer 20: Ölüm
Sonuç:	1: Tamamlandı 2: Tamamlanamadı