



Terapötik Plazmaferez ve Sık Karşılaşılan Sorunlar

Mustafa ÖZGÜL

Kasım 2016 – İstanbul

Aferez

Hastanın ya da gönüllü vericinin kanının,tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile bir veya birden fazla bileşenine ayrıldığı ve kanının ekstrakorparel bir tedavi ile veya tedavisiz geriye döndürüldüğü veya ayrıştırılan bileşenin değiştirildiği bir işlemdir.



Aferez Tipleri

Donör aferezi

- Plazmaferez
- Sitaferaz
(Trombositaferaz)
(Granülositaferaz)

Terapötik Aferez

- Sitaferaz
- Terapötik plazmaferez
- Ekstrakorporel fotoferaz (EKP)
- Adsoritif Sitaferaz

Periferik Kök Hücre Aferezi

- Otolog
- Allojeneik



Aferez Tipleri

Terapötik Aferez

-Sitaferrez

Lokoferez
RBC (Eritrosit) Değişimi
Trombositaferez

-Ekstrakorporeal Fotoferez (EKP)

-Adsorbtiif sitaferrez

-TerapötikPlazmaferrez

Terapötik Plazma Değişimi TPD
Selektif plazma Değişimi SPD
Kaskad filtrasyon CF

Duble filtrasyon Plazmaferrez DFPP

Reoferez

İmmunadsorbsiyon (IA) IgG aferezi

Viral Eradiksyon / Uzaklaştırma

Adsorbsiyon (AA)

Lipid Aferezi



Tanımlar

- **Plazmaferez** Hastanın ya da gönüllü vericinin kan plazmasının , kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı ; plazmanın toplam plazma hacminin %15 inden daha azının değişim sıvısı kullanılmadan uzaklaştırıldığı bir işlemdir.
- **Terapötik Plazmaferez** Hastanın kan plazmasının , kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı ; plazmanın uzaklaştırıldığı veya işlenmek sureti ile içerisinden bir takım bileşenlerinin uzaklaştırıldığı ve hastaya geri verildiği ; gerektiğinde yerine kolloid solüsyonu albumin ve/veya plazma gibi değişim sıvısı ya da kristalloid / kolloid solüsyonu birleşimini verildiği aferez e dayalı bütün işlemleri (TPD , SPD , DFPP , CF , IA , AA , Reoferez gibi) kapsayan genel bir terimdir.



Total Kan Hacmi

Gilcher'in 5'ler kuralı

	<u>Erkek (ml/kg)</u>	<u>Kadın (ml/kg)</u>
Şişman	60	55
Zayıf	65	60
Normal	70	65
Kaslı	75	70

Ekstrakorporeal dolaşımında bulunan hacim işlem sırasında hiçbir zaman %15'i geçmemelidir.

Kan ve Komponentlerinin Hacimleri (70 kg'lık bir şahısta ortalama...)

- Total kan volümü = 5000 ml
- Total eritrosit volümü = 2250 ml
- Total plazma volümü = 2750 ml
- Total lokosit volümü = 10 ml
- Total trombosit volümü = 7 ml



Tanımlar

- **Plazma Değişimi (TPD)** Hastanın kan plazmasının , kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı ; plazmanın uzaklaştırıldığı ve yerine kolloid solüsyonu (albumin ve/veya plazma) gibi değişim sıvısı ya da kristalloid /kolloid solüsyonu birleşiminin verildiği terapötik bir işlemdir
- **Selektif Plazma Değişimi** Hastanın kan plazmasının düşük moleküler ağırlığa sahip fraksiyonunun , kanının uzaklaştırılmak istenen bileşene uygun bir filtreden tıbbi bir cihaz vasıtası ile geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı ; plazma fraksiyonunun uzaklaştırıldığı ve yerine albümin ve bikarbonat tamponlu solüsyon gibi değişim sıvısı verildiği terapötik bir işlemdir.



Tanımlar

KASKAD FİLTRASYON CF / DUBLE FİLTRASYON PLAZMAFEREZİ DFPP

- Temelinde 'filtrasyon selektif ayırma' işlemlerinden olan CF ve DFPP , birer terapötik plazmaferes işlemi olup , birbirinden işleme tabi tutulacak plazmanın filtre veya santrifüj ile ayrılmasına göre farklılık gösterir.
- _Plazma filtre ile ayrılırsa işlem DFPP , santrifüj ile ayrılırsa CF olarak adlandırılır.
- Etki olarak birbirlerine yakın olmak ile beraber hasta ihtiyacına ve/veya endikasyona ve/veya teknik ve aferez merkezi cihaz alt yapısına göre uygun olan metod kullanılabilir.



Tanımlar

REOFEREZ Hastanın kanından ayrılmış plazmasını kan reolojisini olumsuz etkilediği düşünölen bileşenleri fibrinojen, fibronektin, vWF, dolaşımdaki immün-kompleksler , LDL gibi uzaklaştırmak / arındırmak için tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile tekrar dolaşıma döndüröldüğü terapötik bir işlemdir.

İMMUNADSORPSİYON (IA) Hastanın kanından ayrılmış plazmasını , immunglobulinleri uzaklaştırmak için tıbbi bir cihazdan geçirmek sureti ile aktif bileşenine stafilokok, protein A, poliklonal antikorlar, triptofan & fenilalenin, immobilize polivinilalkol, jel spesifik olarak bağlayarak uzaklaştırma kapasitesi olan bir işlemdir.

VİRAL ERADİKASYON / UZAKLAŞTIRMA Hastanın kanından ayrılmış plazmasını , uzaklaştırılmak istenen virüse uygun bir filtreden tıbbi bir cihaz vasıtası ile geçirmek sureti ile dolaşımdaki virüs yükünün azaltıldığı ve tekrar dolaşıma döndüröldüğü terapötik bir işlemdir.



Tanımlar

FİLTASYON TEKNİĞİ Filtrasyon tekniğinde delikli bir membrandan geçirilen hücreler ve plazma, membrandaki porların çaplarına göre birbirlerinden ayrılırlar.

- Kan komponentleri birbirlerinden büyüküklerine (**boyutlarına**) göre ayrılırlar.

AFEREZ , ADSORBİSYON (AA) Bioaktif membranlar kullanılarak istenilen elamanlar plazmadan ayrılır.Daha çok immünoadsorbsiyon işlemleri için kullanılan bir uygulamadır.

ADSORBTİF SİTOFEREZ Hastanın kanının , hastalığa sebep olduğu veya rol oynadığı düşünölen aktifleşmiş lokositlerinin (granölosit , monosit , lenfosit) ve gerektiğinde trombositlerinin tıbbi bir cihazdan selöloz asetat boncuk ya da silindirik dokumasız polyester kumaşdan mamul kolondan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden adezyon ve/veya filtrasyon yöntemi ile ayrılararak uzaklaştırıldığı terapötik bir işlemdir.



Tanımlar

- **EKSTRAKORPORELFOTOFEREZ:**Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerin ultraviyole-A ile ışınlanmasıdır.
- Pekçok bitkiden elde edilen ve özellikle pigmentasyonla giden hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır.

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



Tanımlar

FİLTRASYON SELEKTİF AYIRMA

- Kandan filtre kullanarak bileşenlerini boyutlarına bağlı olarak uzaklaştıran bir sistemdir.
- Kullanılan filtrenin gözeneklerinin boyutlarına bağlı olarak farklı bileşenler uzaklaştırılabilir.
- Filtrasyon temelli araçlar terapötik plazmaferez (plazma değişimi , selektif plazma değişimi , duble filtrasyon plazmaferezi DFPP , kaskad filtrasyon CF , Reoferez , lipid aferezi) için kullanılabilir.
- Daha sonra işlenmesi ya da tranfüzyon için plazma toplama maksatlı gönüllü plazmaferez uygulamalarında da kullanılabilir .



Tanımlar

LDL AFEREZİ Kandaki düşük yoğunluklu lipoproteinlerin seçilerek uzaklaştırılması ve kalan bileşenlerin tekrar geri verilmesidir. LDL kolestrolünü uzaklaştırabilen yüke bağlı (dekstan sülfat ve/veya poliakrilat) , boyut (double membran filtrasyonu DFPP) , düşük pH da çökelti oluşumu (HELP) veya anti-Apo B-100 antikoru ile immuno-adsorpsiyon gibi çeşitli araçlar mevcuttur.

LÖKOSİTAFEREZİ (LA) Hastanın ya da gönüllü vericinin kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile kanındaki beyaz kan hücrelerinin (ör: lökositler veya granülositler) ayrıldığı ; seçilmiş hücrelerin toplanarak kolloid ve/veya kristalloid solüsyon gibi değişim sıvısı eklenerek ya da eklenmeden tekrar dolaşıma döndürüldüğü bir işlemdir. Bu işlem terapötik olarak kan bileşenleri hazırlamada kullanılabilir.



Terapötik - Lökoferrez

Hastalık

Endikasyonlar

- AML Lökostaz; >100.000/mL
- ALL Lökostaz;>200.000/mL
- KML Lökostaz;>300.000/mL
- KLL Lökostaz;>400.000/mL;
tedaviye direnç



Tanımlar

RBC DEĞİŞİMİ (Eritrosit Aferez) Hastanın kanındaki kırmızı kan hücrelerinin , kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrılarak uzaklaştırıldığı ve yerine sadece gönüllü vericinin kırmızı kan hücreleri ve kolloid solüsyonunun verildiği terapötik bir işlemdir.

TERAPÖTİK TROMBOSİTAFEREZİ Hastanın kanından , kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile trombositlerinin ayrılarak toplandığı ve hastanın kalan kanının kolloid ve / veya kristalloid solüsyon gibi değişim sıvısı eklenerek / eklenmeden tekrar geri verildiği terapötik bir işlemdir.



Aferez Yöntemleri

MANUEL YÖNTEM

- Tam kan
- Plazmaferez
- Granülosit aferez

OTOMATİK YÖNTEMLER

- Santrifügasyon
(devamlı akım)
(aralıklı akım)
- Filtrasyon
- Adsorpsiyon



Santrifüj Tekniği

- Santrifüj tekniğinde hücreler birbirlerinden **özgöl ağırlıklarına göre** ayrılırlar: En içten dışa doğru:

Plazma

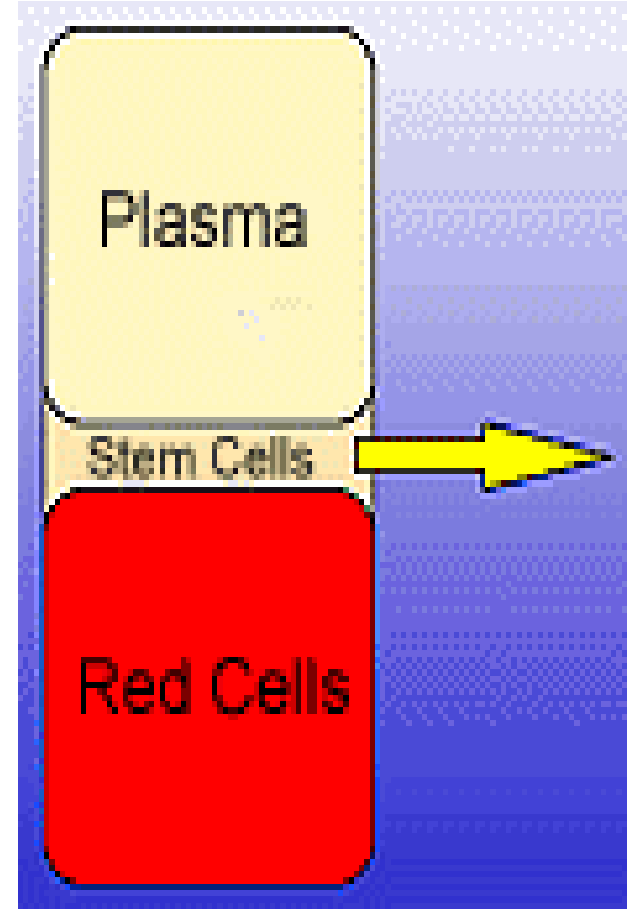
Trombositler

Mononükleer hücreler

Granüositler

Eritrositler şeklinde sıralanır

- Bu yöntem özellikle sitaferez işlemleri için uygundur.



Replasman Sıvıları Karşılaştırması

Replasman solüsyonu	Avantajı	Dezavantajı
Albumin	İzo-onkotik infilamatuvar mediatörlerle kontamine olmaz hepatit riski yok	Pahalı , Koagülasyon faktörü ve immunglobulin içermez
Plazma protein fraksiyonu	Albüminden daha ucuz	Hipotansif reaksiyonları uyarabilir
Kristalloidler	Düşük maliyet hipoallerjik hepatit riski yok	2-3 volüm gerektirir , Koagülasyon faktörü ve immun globulin içermez
Taze Donmuş Plazma	İmmunglobulinler , kompleman,anti trombin ve öteki proteinler normal seviyelerini korur	Hepatit-HIV riski, sitrat yükü ABO riski, allerjik reaksiyonlar , sensitizasyon



Terapötik Plazma Exchange Değişimi ile Plazmadan Uzaklaştırılan Maddeler

Patolojik Madde	Hastalık
İmünoglobolinler	Hiperviskosite send , Waldenstrom's Makroglobulinemi , Multipl Myelom
Otoantikolar	Myastenia Gravis , Anti – GBM antikor hastalığı , SLE , Sistemik vaskülitler , Faktör VIII inhibitörleri , Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
Lipoproteinler	Hiperkolesterolemiler
Dolaşan immün kompleksler	İmmün kompleks glomerülo nefritleri,SLE sistemik vaskülitler,akut greft rejeksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi , Amanita Phalloides Toksinleri



Plazma Değişim İşlemlerinde Hedef ve Süreleri

Bileşen	Tedavi hacmi (ml/kg)	Tedavi aralığı (saat)	Sonlandırma kriterleri
Otoantikolar	40-60	24-48	4-6 siklus
İmmünkompleksler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Paraproteinler	40-60	24	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Toksinler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
TTP HUS	40	24	Remisyona kadar
İmmunolojik rebound	40-60	24-48	2-3 seans sonrası immünsüpresif tedavi



Plazma Değişimi İşlemlerinde Teorik Etkinlik

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



Plazma Değişimi Sonrası Kan Bileşenlerindeki Değişiklikler

Bileşen	Bazal Değerden % Azalma	48 Saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	60-100
Fibrinojen	63	65
İmmunoglobülinler	63	45
Paraproteinler	30-60	Değişken
Karaciğer Enzimleri	55-60	100
Bilirubin	45	100
C3	63	60-100
Trombositler	25-30	75-100



Antikoagulasyon= Sitrat

- Negatif yüklü pıhtılaşma faktörleri pozitif yüklü kalsiyum iyonlarını bir köprü olarak kullanarak negatif yüklü membrana adhere olur ve pıhtı oluşur.
- Eğer kalsiyum olmazsa pıhtılaşma görülmeyebilir.
- Kalsiyumun negatif yüklü sitrata bağlanması ile (şelasyon) pıhtı oluşumuna katılması önlenir.
- Eğer kalsiyum olmazsa pıhtılaşma görülmeyebilir.
- Dolaşımdan hızla temizlenir.



Aferez Komplikasyonları

Sitrat Toksisitesi ve Hipokalsemi belirtileri

- Hafif

Ağız çevresi parestezisi-ağız çevresi ve yüzde uyuşukluk

Hapşırma

Dudakları çiğnemek

- Orta

Eller , ayaklar ve/veya göğüse ilerleyen parastezi

Bulantı-kusma,abdorminal kramp

Baş dönmesi ve hafif hipotansiyon

Huzursuzluk

- Ağır

Kas krampları

Tremor

Mesane inkontinansı

Ölüm korkusu

Bulanık veya çift görme

Bilinç kaybı



Plazma Değişimi ile ilişkili Komplikasyonlar

Santral venöz kateter

Sepsis
Tromboz
Pnömotoraks
Hematom
Hava embolisi
Arter Yaralanması

Aferez İşlemi

Sıvı Dengesizliği
Hipotansiyon (ACE inhibitörü)
Anemi
Aferez cihazının bozulması

Replasman solüsyonları

Alerjik reaksiyonlar
Ateş
Hemoliz
Hipokalsemi
Koagülopati
Plazma proteinlerinde azalma
Transfüzyon ile ilişkili
Anafilaktoktoid reaksiyon



American Society for Apheresis (ASFA), tarafından en son 2010 da gncellenen kılavuzlara gcre terapötik aferez endikasyonları 4 kategori altında toplanmıştır;

- **Kategori I:** Terapötik aferezin ya başlı başına primer tedavi olarak ya da diğer başlangıç tedavi modellerinin ilk sıra tamamlayıcısı olarak standart ve kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olduğu hastalıklar
- **Kategori II:** Terapötik aferezin ya tek başına veya diğer tedavi modelleriyle birlikte ikinci sıra tedavi olarak kabul edildiği hastalıklardır.

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

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



Sonuç

- Plazmaferez tekniğini kısaca özetlemek.
- Gelecekte başka hastalıklarda da plazmaferezin etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermek (Hellp...)
- Double filtrasyon ve adsorbsiyon gibi daha seçici yöntemlerin plazmaferezden farklarını göstermek.

