



Plazmaferez

Dr. Mehmet ORAL, Dr. Ali Abbas YILMAZ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Plazmaferez son yıllarda giderek uzayan bir endikasyon listesine sahip ve hızla gelişmekte olan bir tedavi yöntemidir. Plazmaferez bir zaman periyodunda kanın plazmasının tam kandan ayrılması işlemi tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Plazmaferez, plazma değişimi ve plazma filtrasyonu şeklinde uygulanabilir. Plazmaferez tedavi edici etkinliğini patolojiye yol açan otoantiklorları ve diğer istenmeyen maddeleri plazmadan uzaklaştırarak gösterir. Sepsis mediyatörlerinin kandan uzaklaştırılması amacı ile plazmaferez veya sürekli renal replasman tedavileri gibi birtakım ekstrakorporal teknikler uzun süredir kullanılmaktadır. Bu yazıda plazmaferez ile ilgili genel kavramlar, endikasyonları ve bu yöntemin sepsiste kullanımı gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: plazmaferez, sepsis, tedavi yöntemleri

SUMMARY

Therapeutic plasmapheresis is a rapidly developing therapeutic modality that has a growing indications. Plasmapheresis a period term used for describing a process which separating blood plasma from complete blood. Plasmapheresis is applied as two different ways; exchange of plasma and filtration of plasma. The therapeutic effect of plasmapheresis is to remove autoantibodies and other mediators from plasma. The removal of the sepsis mediators from the bloodstream by means of extracorporeal techniques, including plasmapheresis is one of the promising treatments used in the treatment of sepsis. In this article the general principles of plasmapheresis, indications and its sepsis will be reviewed.

Keywords: plasmapheresis, sepsis, therapy

Plazmaferez, yani plazmanın uzaklaştırılarak şekilli elemanların tekrar hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi, ilk defa 1902'de Fransa'da ve 1914'te Rusya'da uygulanmıştır. Yine 1914 yılında John Hopkins Üniversitesinden Rountree ve Turner, yapay böbrek araştırmalarının bir parçası olarak plazmaferezi kullanmışlardır (1). Plastik torbaların kullanıma girmesi ve

bağlantılı tüp sistemlerinin gelişmesi ile pratik kullanım alanı bulmuştur. 1960 yılında Solomon ve Fahey'in plazmaferezi 'Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde kullanması terapötik plazmaferezin başlangıcı olarak kabul edilmektedir.

"Plazmaferez" ve "plazma değişimi"nin sıklıkla benzer anlamda kullanılmasına rağmen bu iki teknik birbirinden farklıdır. Plazmaferez iki basamaklı bir işlemdir, ilk basamağında kan santrifuj pompası veya filtre ile hücreler ve plazma komponentlerine ayrılır. Sonra, ayrılmış plazmanın değişik adsorbanlar içeren kolonlarda akması sağlanır, seçilmiş bileşenler ayrılır ve işlenmiş plazma hastaya geri verilir. Bununla beraber plazmaferezde replasman sıvısı ya hiç gerekli olmaz ya da minimal gerekli olur. Plazma değişimi ise tek basamaklı bir işlemdir ve kan benzer olarak filtre veya santrifuj pompalarıyla hücre ve plazmaya ayrılır ve hücreler hastaya geri verilirken plazma donör plazması veya albumin ile değiştirilir.

Plazmaferez ile alınan venöz kandan plazma santrifuj veya membran filtrasyon yöntemi ile ayrılır ve kan şekilli elemanları otolog plazma veya replasman sıvısı ile geri verilir. Santrifuj tekniği ile tam kan özgül ağırlıklarının farkları esasına göre farklı bileşkenlerine ayrılır. Tek bir damar yolu ile basit olarak uygulanabilen ve sıklıkla banka kanları için kan şekilli elemanlarının ayrılması için kullanılır. Ancak işlemin uzun sürmesi (>4 saat) ve gerekli olan ekstrakorporal kan hacminin rölatif olarak fazla olması (>225ml) gibi dezavantajları vardır. Membran filtrasyon tekniğinde ise hastanın geniş bir damar yolu (tercihen santral kateter ile) ile venöz kan 50-200ml/dakika hız ile bir filtreye (paralel-yüzey veya hollow-fiber) pompalanır. Bu membranlar sadece plazmanın geçişine izin veren 0.2-0.6 µ çapa sahiptir. Gerekli donanım azlığı nedeni ile santrifuj işlemine göre yoğun bakımlarda kullanılma kolaylığı vardır. Plazmaferez işlemi sırasında ekstrakorporal dolaşım koagülasyon sisteminin aktive olmaması için antikoagülasyon gerekmektedir. Bu amaçla en sık sitrat kullanılmaktadır. İşlem süresince asit-sitrat-dekstroz (ACD) solüsyonunun, ACD:kan akım hızı oranı 1:10 ile 1:25 hedeflenerek infüzyonu yapılır. Bir başka yöntem ise heparin (40 U/kg yükleme ve 20 U/kg infüzyon) kullanılmasıdır.



Başarılı bir plazmaferez işlemi her şeyden önce uygun bir damar yolu gerektirir. Bu nedenle uygulanacak olan hastanın yeterince büyük periferik venlere sahip olması veya hastaya çift lümenli bir santral venöz yol yerleştirilmesi gerekir. Eğer hastaya santral kateter takılmış ise işleme başlamadan önce, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü plazmaferez sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitratın atrioventriküler düğümüne yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

Plazmaferez işlemi sırasında değiştirilen plazmanın yerini tutabilmek amacıyla çeşitli sıvılar kullanılmaktadır (%5 albümin, taze donmuş plazma (TDP), hidroksietilstarch (HES) veya bunların karışımları gibi). Seçilecek sıvılara genelde hastanın albümin seviyesine, koagülasyon profiline ve altta yatan hastalığa göre karar verilmektedir. Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Koagülasyon faktörleri ve immünglobulinler azalmaz. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Bununla beraber komplikasyon sıklığı albüminden daha fazladır. Komplikasyonlara örnek olarak; rölatif olarak yüksek enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı parestezi oluşması (sitratın serbest kalsiyumu bağlaması nedeniyle), kas krampları, ürtiker, ender olarak anaflaktoid reaksiyon riski sayılabilir. Ayrıca plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanımı sakıncalıdır.

Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Genel bir kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, vasküler boşluk ve interstisyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetik ile hesaplanabilir. Buna göre, tek bir plazma değişim işlemi makromolekül seviyesini plazmada %60 oranında azaltır. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinin sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto ve/veya alloantikörler ve toksinler verilebilir. Plazmaferezin muhtemel etki mekanizmaları; 1.eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması, 2.inflamatuar mediyatörlerin ortamdaki uzaklaştırılması, 3.immün regülasyonun güçlendirilmesi, 4.retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının düzenlenmesidir.

Bir plazma hacmi TPD işlemi sonrası kan proteinlerinde meydana gelecek değişiklikler ile bunların ortalama işlemden 48 saat sonraki toparlanma oranları ise tablo 1'de özetlenmiştir. TPD uygulanacak hastanın toplam kan hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır:

TOPLAM KAN HACMİ=[70 ml] x [Vücut Ağırlığı(kg)]
TOPLAM PLAZMA HACMİ=[1-Hematokrit] X [Toplam Kan Hacmi]

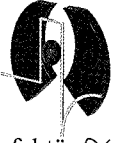
Tablo 1. Bir plazma hacmini TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler

Bileşen	Bazal Değerlerde % Azalma	48 Saat Sonra % Toparlanma
Pıhtılaşma Faktörleri	25-50	60-100
Fibrinojen	63	65
İmmünglobulinler	63	45
Paraproteinler	30-60	Değişken
KC Enzimleri	55-60	100
Bilirubin	45	100
C3	63	60-100
Trombositler	25-30	75-100

American Association of Blood Banks (AABB)'nin TPD işlemi gereken durumlar için genel önerisi prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır(2). Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır;

- İşlenen kan hacmine,
- Her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine,
- Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına,
- Hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilmeye, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına.

Plazmaferez kelimesi Latince kökeni ile "plazmadan almak, uzaklaştırmak (aferez)" anlamındadır. Günümüzde plazmaferez ve plazma değişimi modern literatürde eş anlamlı olarak kullanılmaktadır ancak bu iki teknik arasında belirli farklılıklar vardır. Plazma değişimi tek basamaklı bir işlemdir. Temel olarak bir filtre aracılığı ile kanın plazma ve şekilli elemanlarına ayrıştırılmasıdır. Şekilli elemanlar yani hücreler uzaklaştırılan plazma kadar kristaloit, %5 albümin veya taze donmuş plazma (TDP) kullanılarak tekrar hastaya verilir bu şekilde yeterli sıvı koagülasyon faktörleri veya immünglobulinler verilmiş olur. Buna karşılık plazmaferez iki basamaklı bir işlemdir, belirli plazma bileşenlerinin seçici olarak uzaklaştırılmasını sağlar. Burada santrifüj yöntemi ile veya membranlar ile filtre edilen plazma hastaya geri verilmektedir. Hem plazma değişiminin hem de plazmafiltrasyonunun klinik sonuçları tatmin edici değildir. Bunun sebepleri: 1.Hedeflenen plazma komponentinin yeteri kadar uzaklaştırılamaması, 2.Bu yöntemlerin uygulandığı patolojilerin yeterli tecrübe sağlayacak kadar sık olmaması, 3.Bu tekniklerin uygulandığı hastalıklarda çoğunlukla kendiliğinden klinik remisyon gözlenebildiğinden sonucun değerlendirilmesi güç olmaktadır. Tüm bu nedenlerle günümüzde plazma değişiminin veya plazma filtrasyonunun uygulandığı hastalık sayısı geçmiş yıllardan daha azdır. Bunlar arasında sepsisteki uygulamaları ümit verici görülmektedir.



Sepsiste plazmaferez

Sepsis, özellikle yaşlı, immun sistemi baskılanmış veya yanıtızsız kritik hasta grubunda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Tanı ve tedavide gelişmelere karşın ciddi sepsis mortalitesi % 20 ile % 60 arasında olmaktadır. Özellikle yoğun bakımlarda en önde gelen ölüm nedenlerinden biri sepsisdir (3). Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde akut böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğinin de en sık nedenidir. Pek çok yolağın katıldığı karmaşık bir patogenezi olan sepsiste sağkalımı arttırmak için bu yollardaki spesifik hedeflere yönelik çeşitli çalışmalar çoğunlukla yetersiz olmaktadır. Denenen yöntemler arasında bu karmaşık yolağın köreltilmesi-inhibisyonu veya stimülasyonuna yönelik olan ve immünolojik stabiliteyi sağlamak amacı ile uygulanan immünomodülasyon stratejileri daha iyi sonuçlar vermektedir. Sepsiste immünomodülasyon tedavisindeki yoğunlaşmalar tüm inflamasyon cevabını, baskılamaksızın nonspesifik olarak etkileyen metodlara doğru kaymıştır.

Son yıllarda sepsis tedavisinde kliniğe neden olan inflamatuvar mediyatörlerin etkisini nöralize etmek amacı ile farklı stratejiler geliştirilmektedir. Sepsis mediyatörlerine karşı spesifik antikorları, mediyatör-hücre etkileşimini inhibe edebilen inhibitörleri veya antagonistleri elde etmeye çalışan genetik mühendisliği teknikleri klinik uygulamada henüz yeterli olumlu kanıt oluşturmaya da yakın zamanlarda etkinliği kanıtlanmış, doğal bir antikoagülan ve güçlü bir anti-inflamatuvar olan aktive rekombinant protein C'nin (rAPC) septik hastaların sağkalımında olumlu etkisi gösterilmiştir. Sepsisin pek çok pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar mediyatörleri henüz keşfedilmemişken, bildiklerimizin de tamamının fonksiyonları hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Bu nedenle bilinen veya henüz bilinmeyen tüm zararlı ve/veya toksik pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar mediyatörlerin seçici olmayan yöntemlerle dolaşımdan temizlenmesi fikri güncel bir konu olmaktadır.

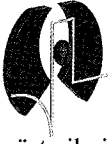
Sepsis mediyatörlerinin kandan uzaklaştırılması amacı ile plazmaferez veya sürekli renal replasman tedavileri (CRRT) gibi bir takım ekstrakorporal teknikler uzun süredir kullanılmaktadır. Plazmaferezde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılması ile tüketilmiş olan plazma faktörleri yerine konabildiğinden opsonik kapasitenin sağlanması ve koagülasyon anormalliklerinin düzeltilmesinde çok etkili olmaktadır. 1979'dan bu yana sepsis tedavisinde çoğu klinik deneyim olmak üzere plazmaferez ve tam kan değişimi ile ilgili yayınlar çıkmaktadır (4,5,6,7,8,9). Ancak az sayıda hasta gruplarında ve uygun kontrol grubu olmayan sepsis olgularında yapılan bu çalışmalar ile plazmaferezin etkili olup olmadığı ya da tedavide sağlanan faydanın plazmaferezden kaynaklandığı tartışma konusu olmuştur. Ayrıca sepsis ve septik şok tedavisi için yapılan hayvan çalışmaları da plazmaferez için çelişkili sonuçlar vermektedir (10,11). Hem klinik hem de deneysel çalışmaların ortak olarak ortaya koyduğu önemli bir sonuç ise plazmaferez ile

dolaşımdaki endotoksinlerin ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin 1 β (IL-1 β) düzeylerinde belirgin azalmanın sağlandığıdır (12,13). Çoğu yazar plazmaferezin mediyatörlerin uzaklaştırması ile yarar sağladığı konusunda hemfikirdir. Ancak sadece toksik mediyatörlerin uzaklaştırılması ile fayda sağladığını öngörmek yanlış olacaktır. Plazmaferezin taze donmuş plazma ile yapılması IgM ve IgA gibi immunglobinleri, protein C, protein S veya antitrombin III gibi koagülasyon faktörleri ve inhibitörleri gibi pek çok eksik yerine konmaktadır.

Toksik mediyatörlerin ve kaskad sistemi agreve eden bileşenlerin dolaşımdan uzaklaştırılması sepsis tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu amaçla yapılan hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun farklı tipleri ile sınırlı-az etki elde edilirken aferez-plazmaferez gibi yöntemler ile toksinlerin ve artık ürünlerin daha etkili uzaklaştırılması sağlanabilmektedir (6). Temel olarak aferez kanın temizlenmesinde seçici olmayan (santrifüleme veya tekli filtrasyon ile plazma değişimi) ve seçici (kaskad filtrasyonu veya farklı adsorbsiyon teknikleri) olan teknikler olarak ayrılabilir. Selektif adsorbsiyon veya kaskad filtrasyonu konusunda çok veri olmamasına karşılık çoğu klinik deneyim seçici olmayan plazma değişimi ile elde edilmiştir. Burada ise plazma değişimi daha çok plazmanın santrifüjlenmesi veya filtrasyonu (plazmaferez) ile plazma değiştirilmesi ve yerine albumin veya plazma konması ile olmuştur. 1999'da Avustralya'da yapılan; 30 hastalık, çok merkezli randomize çalışmada klasik-konvansiyonel tedavi yöntemi en az 24 saat süre ile uzun dönem sürekli plazmafiltrasyonu yapmışlar. Tedavi grubunda sağkalım %57 iken kontrol grubunda %50 bulunmuş, ancak çok farklı olay bu sonucu önemli yapan tedavinin 24 saat kesintisiz plazmafiltrasyonu ile yapılmış olmasıdır. Çünkü plazma değişimi için filtre kullanılarak uzun süreli plazmafiltrasyon yapmak bile tek başına kompleman sistemini aktive edebilmektedir.

İnflamatuvar cevabı değiştirmek için plazmaferez veya plazma değişimi ile yapılan erken hayvan çalışmalarının tartışmalı sonuçları vardır (15,16). Erken insan çalışmaları da, plazma değişiminin değişik sepsis mediyatörlerinin azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir. Ancak bu mediyatörlerin uzaklaştırılmasında birçok varyasyon vardır. Garland ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, septik hastalardaki plazma değişim tedavisinin TNF- α sitokin düzeyinde azalmaya yol açtığı ama diğer sitokinlerde azalmaya yol açmadığı gösterilmiş (17). Tam tersi bir şekilde Reeves ve ark. tarafından septik hastalarda plazma değişimi ile akut faz proteinleri C₃ kompleman fragmanı etkili bir şekilde uzaklaştırılmıştır (12). Ancak bu çalışmada plazmafiltrasyonu IL-6, granülosit koloni stimule edici faktör, tromboksan B₂, toplam beyaz hücre sayısı, nötrofil sayısı veya trombosit sayısını etkilememiştir. Ayrıca bu çalışmada sağkalımda bir artış sağlanamamıştır.

Bazı klinik çalışmalarda plazma değişim tedavisinin uzaklaştırılan spesifik mediyatörlerden bağımsız olarak hemodinamik değişikliklerde iyileşmeyle ilgili olduğu



gösterilmiştir. Ancak bütün bu çalışmalar az sayıda hastada yapılmıştır ve kontrollü değildir. Berlot ve ark. septik hastalarda (n=12), tüm hacmi ile birlikte plazma değişiminden sonra kardiyak indeksin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (18). İlginç olarak kardiyak indeksteki bu değişiklik preload veya afterload ile ilişkili değildir. Bununla beraber, hemodinamik iyileşmeler geçicidir ve bu hastalarda sonucu etkilememiştir. Dahası, çalışmada plazma replasmanı alan hastalarda, hemodinamik durumdaki bu değişikliklerin mediyatörlerin uzaklaştırılmasından mı yoksa donör plazmasındaki replasman maddelerinden mi olduğunu anlamak zordur. Septik şoktaki hastalarda Ronco ve ark plazmafiltrasyon-adsorbsiyonun hemodiyaliz ile kombinasyonunun sürekli venö-venöz hemofiltrasyon ile karşılaştırıldığında hemodinamik iyileşme ve lökosit cevabında artma konusunda daha iyi olduğunu göstermişlerdir (19). Son olarak, son zamanlarda yapılan retrospektif gözleme dayalı bir çalışmada (n=7), Ataman ve ark. plazmaferezden sonraki ilk 24 saatte kardiyovasküler parametrelerde anlamlı bir iyileşme göstermede başarısız olmuşlardır (20).

Plazma değişimi uygulanan sepsisteki hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, Barzilay ve ark plazma değişimi ile ilişkili hemodiyafiltrasyon uygulanan hastalarda sağ kalımın plazma değişimi olmadan yapılan konvansiyonel hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon uygulanan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (21). Hiçbir kan arındırıcı tedavi almayan kontrol hasta grubu ise en kötü verilere sahiptir. Bazı araştırmacılar plazma tedavisinin, muhtemelen trombotik mikroanjyopatiyi hedef alarak, şokun erken stabilizasyon döneminde uygulanmasının daha etkili olduğunu belirtmektedir. Örneğin Busund ve ark. septik şoktaki erişkin hastalarda parsiyel plazma değişimi uygulayarak sonuçta iyileşme eğilimi olduğunu göstermişlerdir (22).

Sepsiste kan arındırıcı uygulama geniş kabul görmesine, umut verici, yeni bakış açıları getirmesine rağmen, klinik uygulamada bu tekniklerin zamanlaması, süresi ve frekansını içeren birçok cevaplanmamış soru hala vardır. Bununla beraber, bu tekniklerin iyi tolere edildiği ve sepsiste plazmadan mediyatörleri etkili bir şekilde temizlediği ve genellikle fizyolojik parametreleri iyileştirdiği güvenle söylenebilir.

Septik hastalarda görülen ortak metabolik ve kardiyorespiratuar semptomların geniş dağılımı enfeksiyona neden olan mikroorganizma ve konak arasındaki ilişkinin tetiklediği mediyatör oluşumu ve salınımı ile belirlenmektedir. Bu süreçte nötrofil, lenfosit, dolaşımdaki ve dokudaki makrofajlar ve endotelial hücreler yer almaktadır. 1990'ların başlarında bu mediyatörler yaygın inflamatuvar yanıtın sorumlu oldukları düşünülmekte iken, daha sonraları bu durumda güçlü antiinflamatuvar reaksiyona neden olan pek çok mediyatörün oluştuğu, bunların inflamasyonun yayılımını sınırlandırmayı ve karşılamayı

hedeflediği anlaşılmıştır. Geçmiş yıllarda, proinflamatuvar sepsis mediyatörlerinin farklı etki mekanizmalarını açıklayan iki strateji geliştirilmiştir. Birincisi, maddelerin eklenmesi ile teorik olarak bunların etkisinin önleyebildiğidir. Bunlar monoklonal antikolar ile endotoksin ve tümör nekroz faktörün inaktivasyonunu, sepsis mediyatörlerinin hücre yüzeyindeki spesifik antagonistler ile blokajını veya mediyatörlerin reseptörleri ile adezyonunu içerir. Beklenen deneysel sonuçlara rağmen, sonuçları ispatlanan veya multiple organ MODS'dan iyileşen seçilmiş hasta alt gruplarında bazı marjinal sonuçlar gösterilmiş olsa da klinik çalışmaların sağ kalımda olumlu etkisi gösterilememiştir. İkinci yaklaşım, akut böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan hemofiltrasyon ve benzer tekniklerin kullanılarak mediyatörlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasına dayanmaktadır. Kullanılan tekniğe bağlı olarak uzaklaştırılan sepsis mediyatörlerinin bazı kriterleri klinik olarak anlamlı olması için tamamlaması gerekir. İlk olarak, mediyatörlerin moleküler ağırlığı ve boyutları kullanılan filtre membranını ile uyumlu olmalıdır veya alternatif olarak, fizikokimyasal yapılarının filtre yüzeyinden adsorbsiyonuna uygun olması gerekmektedir. İkinci olarak, işlem sırasında uzaklaştırılması planlanan maddelerin dolaşımda bulunmaları gerekir. Çok erken veya çok geç uygulamalar tetikleyici mediyatörlerin oluşmaması nedeni (erken) ile veya hedef organda hasar gerçekleşmiş (geç) olduğundan etkisiz olacaktır.

Terapötik plazma değişimi (TPD)'nin amacı, otomatik hücre ayırma cihazının kullanımı ile büyük hacimlerdeki hasta plazmasının vücut dışına alınması ve bunun yerine replasman sıvısı konması işlemidir (23). İşlem etkili olduğunda, dolaşımda var olan ve hastalık patogenezinde rol oynayan patojenler veya toksik maddelerin plazma seviyelerinde düşüş sağlanmış olur. TPD'nin esas olarak amacı çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir.

Komplikasyonlar

Plazmaferez işlemi sırasında ve işlem sonrasında bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Sıklık sırasına göre bu değişiklikler; Hipotansiyon; TPD işlemi intravasküler hacimde azalma yapması nedeniyle kan basıncında düşmeye neden olabilmektedir. Sürekli akım teknolojisi kullanılan işlemlerde vücut dışına alınan hacim genellikle %15'i geçmez. Bununla beraber, bu teknolojinin kullanılmadığı işlemlerde daha büyük hacimler vücut dışında bulunmakta ve özellikle aralıklı akım cihazlarında hipotansiyon daha sık görülmektedir.

Solunum sıkıntısı; işlem sırasında nefes darlığı veya hava açılığının ortaya çıkması, hacim yükü nedeniyle pulmoner ödem gelişmesinin bulguları olabilir. Kan komponenti hastaya geri verilirken yeterli antikoagülan kullanılmazsa masif pulmoner emboliye neden olabilir. Günümüzde hücre



ayırıcı cihazların antikoagulan hacimlerini monitörize edebilmesi nedeniyle, bu komplikasyon çok nadir görülmektedir.

Hipokalsemi; Sitrat, hem antikoagulan, hem de TDP ile birlikte replasman sıvısı olarak kullanılır. Serbest kalsiyuma bağlanarak çözünebilen kalsiyum-sitrat bileşiğini oluşturur. Total kalsiyum miktarını değiştirmeyen sitrat, serbest kalsiyum miktarında azalmaya neden olur. Sitrata bağlı metabolik alkaloz; sitrat uygulamasının bir diğer komplikasyonu da eşlik eden böbrek yetmezliği durumlarında metabolik alkaloz gelişmesidir. İşlem sırasında aşırı olarak kullanılan sitrat metabolize olarak ortama bikarbonat salınmasına neden olur (24). Renal ekskresyonu iyi olmayan hastalarda bu durum metabolik alkalozu neden olur.

Koagülasyon anormallikleri; plazmaferez ile pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı spontan kanama beklenenin aksine nadirdir. Yine de ideal olanı elektif cerrahi girişimin plazmaferezden 48 saat sonrasına kadar ertelenmesidir(25). Replasman sıvısı olarak albümin kullanılan TPD işlemi, pıhtılaşma faktörlerinde önemli ölçüde azalmaya neden olarak kanamaya predispozisyon yaratabilir. Örnek olarak, tek bir plazma değişimi işlemi sonrasında protrombin zamanı %30, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ise %100 artar. Fakat bu değişiklikler 4 saat içinde tekrar eski halini alır(26). Flaurn ve ark., trombosit sayımı, fibrinojen, antitrombin III, FV, VII, IX, X, VIII, prokoagulan antijen ve ristosetin kofaktör aktivitelerinin de önemli derecede azaldığını göstermişlerdir. FIX, FVII prokoagulan ve ristosetin kofaktör dışındaki parametreler plazma değişiminden 4 saat sonra anormal değerlerde kalmışlar, 24 saat sonra ise tümü normal değerlerine dönmüştür (27). Bir seans plazmaferez ile fibrinojen %58 azalır. Replasmanda sadece taze donmuş plazma kullanılmış ise fibrinojen ve APTT değişmez. Yalnız albümin verilmişse fibrinojen %75 azalır. Değişimler arasındaki intervaller azaldıkça ve işlem süresi artıkça PT ve APTT anormallikleri progresif olarak artar.

Enfeksiyon; İşlem sırasında immünglobulinlerin ve komplemanların da plazmadan uzaklaştırılması, enfeksiyona yatkınlık yaratan akkiz immün yetmezlik durumu oluşturur. Anafaksi; replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanımına sekonder ortaya çıkan anafaktoid reaksiyonlar, hem plazmaferezin en ciddi komplikasyonu, hem de plazmafereze bağlı ölümlerin önde gelen sebebidir. Bu reaksiyonlar hastaların yaklaşık olarak %20'sinde ortaya çıkmakta ve kendini ateş, titreme, ürtiker, wheezing ve hipotansiyon ile göstermektedir.

Hipokalemi; albümin replasmanı, aferez sonrası dönemde plazma potasyum konsantrasyonunda %25'e varan azalmaya neden olmaktadır. Bu komplikasyon ve hipokaleminin indükleyeceği aritmi insidansını minimuma indirmek için, albüminin litresi başına 4 mEq potasyum eklenmesi

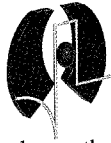
önerilmektedir. İlaçların uzaklaştırılması; proteinlere yüksek oranda bağlanan ve dağılımı intravasküler kompartman ile sınırlı olan ilaçlar plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılır.

SONUÇ

7 yılda bir tekrar gözden geçirilen ve terapötik aferezin endikasyonları ve bu endikasyonların sınıflandırılması için yönerge yayınlayan Amerikan Aferez Cemiyeti'nin (ASFA; American Society for Apheresis) 2007 yılı Mart ayında yayınladığı son yönergede sepsis tedavisinde plazmaferezin yeri "Tip I" kanıt derecesi düzeyinde III. kategori olarak belirtilmiştir (28). Yani yeterli kanıtın olmamasına rağmen faydalı olduğu için önerilmektedir. Klasik tedavi yaklaşımları ile yeterli cevap alınamayan hastalarda terapötik aferez kullanılabilir. Kategori III olmasının yanı sıra en az bir randomize kontrollü klinik çalışma ile elde edilen veriler kanıtı dayalı yaklaşımda kanıt derecesini "Tip I" olarak belirlemektedir. Tedavide önerilen ise plazma hacminin 1-1.5 katı plazma veya albumin ile günlük plazma değişimlerinin yapılmasıdır. Tedavi süresi için önerilen kesin bir kriter olmamakla birlikte esas alınan klinik düzelmenin gözlenmesidir. Klinik düzelmede ise hemodinamik desteğin azalması, dissemine intravasküler koagülopatinin gerilemesi, çoklu organ yetmezliklerinin geri dönmesi ve laboratuvar değerlerinin düzelmesi gibi kriterler kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Huestin DW, Bove JR, Busch S. Practical blood transfusion. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co. 1981:315-372
2. Barnes A. Hemapheresis perspectives. In: Kolins J, Jones JM, (eds.). Therapeutic Aphaeresis. Arlington, Virgini : American Association of Blood Banks. 1983:1-13(abst)
3. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med 1998; 26: 2078-2086; Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. Lancet 1998; 351:1501-1505
4. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft GE, Wright E. Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1979; 300: 1277-1278
5. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, Flaegstad T, Gutteberg TJ, Kristiansen BE, Pape J, Rekvig OP, Osterud B, Aanderud L. Meningococcal septicemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. BMJ 1984; 228: 439-441
6. Van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, Sauerwein RW, Span LFR, van der Meer JWM. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. Clin Infect Dis 1992; 15: 424-430
7. Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wikstrom B, Wretling B. Plasmapheresis in the treatment of primary septic shock in humans. Scand J Infect Dis 1993; 25: 757-761,
8. Stegmayr BG . Plasma exchange in patients with septic shock including acute renal failure. Blood Purif 1996; 14: 102-108,
9. Schmidt J, Mann S, Mohr VD, Lampert R, Firla U, Zirngibl H. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. Intensive Care Med 2000; 26: 532-537
10. Busund R, Lindsetmo R-O, Rekvig OP, Revhaug A. Repeated



plasma therapy induces fatal shock in experimental septicemia. *Circ Shock* 1993; 40:268-275

11. Natanson C, Hoffman WD, Koev LA, Dolan DP, Banks SM, Bacher J, Danner RL, Klein HG, Parrillo JE. Plasma exchange does not improve survival in a canine model of human septic shock. *Transfusion* 1993; 33:243-248
12. Iwai H, Nagaki M, Naito T, Ishiki Y, Murakami N, Sugihara J, Muto Y, Moriwaki H. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 873-876,
13. Van Deuren M, Frieling JT, van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Russel FG, van Lier HJ, Bartelink AK, van der Meer JW. Plasma patterns of tumor necrosis factor-alpha (TNF) and TNF soluble receptors during acute meningococcal infections and the effect of plasma exchange. *Clin Infect Dis* 1998; 26:918-923
14. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ. Continuous Plasmafiltration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 1999 ;27(10):2096-104
15. Busund R, Lindsetmo RO, Rasmussen LT, Rokke O, Rekvig OP, Revhaug A: Tumor necrosis factor and interleukin 1 appearance in experimental gram-negative septic shock. The effects of plasma exchange with albumin and plasma infusion. *Arch Surg* 1991, 126:591-597
16. Busund R, Lindsetmo RO, Balteskard L, Rekvig OP, Revhaug A: Repeated plasma therapy induces fatal shock in experimental septicemia. *Circ Shock* 1993, 40:268-275.
17. Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretling B: Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis* 1995, 172:296-301
18. Berlot G, Gullo A, Fasiolo S, Serra L, Silvestri L, Worz M: Hemo-dynamic effects of plasma exchange in septic patients: preliminary report. *Blood Purif* 1997, 15:45-53
19. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, Dan M, Irone M, La Greca G, Inguaggiato P, Maggiore U, De Nitti C, Wratten ML, Ricci Z, Tetta C: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002, 30:1250-1255.
20. Ataman K, Jehmlich M, Kock S, Neumann S, Leischik M, Filipovic Z, Hopf HB: Short-term cardiovascular effects of plasmapheresis in norepinephrine-refractory septic shock. *Intensive Care Med* 2002, 28:1164-1167
21. Barzilay E, Kessler D, Berlot G, Gullo A, Geber D, Ben Zeev I: Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med* 1989, 17:634-637
22. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1434-1439
23. Madore F. Plasmapheresis: Technical aspects and indications. *Crit Care Med*. 2002; 18: 375-392
24. Pearl RG, Rosenthal MH. Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med* 1985;79:381
25. Remain PM, Mason PD, Plasmapheresis; technique and complications. *Intensive Care Medicine* 1990; 16: 3-10
26. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. *Br J Haematol* 1981; 48:627
27. Flaum MA, Cureo RA, Appelbaum FR. The haemostatic imbalance of plasma exchange transfusion. *Blood* 1979; V54, No.3:694-702
28. Zbigniew M. Szczepiorkowski, Nicholas Bandarenko, Haewon C. Kim, Michael L. Linenberger, Marisa B. Marques, Ravindra Sarode, Joseph Schwartz, Beth H. Shaz, Robert Weinstein, Ashka Wirk, Jeffrey L. Winters. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *J Clin Apheresis* 2007; 22(3): 106-175