T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN KOMPLİKASYONLARI-TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Turgut ÖZDEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2026





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
BURSA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Bursa Şehir Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN KOMPLİKASYONLARI-TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Turgut ÖZDEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Sevil SADRİ

BURSA/2026

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimi çok yoğun ve emek isteyen bir süreç, bu süreçte her daim yanımda olan, tez sürecimde ve eğitimimde desteğini hep hissettiğim çok değerli Doç. Dr. Sevil SADRİ hocama en kalbi şükranlarımı sunuyorum. Onun arka planda nakşettiği senaryoda tez sürecimiz çok verimli geçti. Teşekkür duygularım kelimelere sığmayacak kadar çok büyükler… Hematolojiyi bana sevdiren değerli hocama teşekkür ediyorum. Onun gibi akademisyen olmak ideallerim arasında oldu. Hocam değeriniz ve kıymetiniz gönlümde çok fazla, teşekkür ederim.

Tez sürecimde, müthiş bir uyum içinde çalışan ve her daim yanımda olan AFEREZ ekibine de sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Onlar olmasaydı bu kadar rahat olamazdım. Emeğinize sağlık…

Uzmanlık eğitimimde çok değerli hocalarıma da tek tek teşekkür ediyorum. Onların bilgilerinden, tecrübelerinden ve insani vasıflarından çok faydalandım. Hususi olarak Prof. Dr. Yusuf BİLEN hocama da emeklerinden, ilgisinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimde her daim ilgisini ve yol göstericiliğini hissettiğim Uz. Dr. Ece VURAL hocama kalbimin en derinliklerinden teşekkürlerimi sunuyorum.

Hocalarımdan bahsetmişken asla bir hocamı es geçemeyeceğim. Bilgisi ufkumuza yön verirken kalbime dokunan bir yolu da kendisi açtı. Doç. Dr. Elif GÜNEŞ hocama çok teşekkür ederim. Anaç ruhu, bilgeliği ve şefkatiyle bizi hem ilmi terbiyeden geçirdi hem de geliştirdi. Hayatıma sadece akademik yönüyle ilham olmayan, istikbaldeki hayatıma da yön veren değerli hocam teşekkür ederim.

Asistan arkadaşlarım, kıdemlilerim ve değerli ekip arkadaşlarıma da teşekkürü borç bilirim. Çok uzun ve yorucu zamanlarda beraber yol aldığımız değerli dostlarıma teşekkür ediyorum.

Manevi duygularla benim beslenmeme yardımcı olan ve sabrı her daim aşılayan çok sevgili abim Said ŞAŞMAZ ‘a da teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle her daim yanımda olan aileme teşekkür ediyorum. En büyük teşekkürlerimden biri de çok değerli annem Funda AYDIN ve kıymetlimiz Fulya AYDIN. Onlarla zorlar, kolay oldu teşekkür ederim.

En büyük teşekkürüm, kıymetlim ve değerlim olan sevgili eşim Dr. Mekiye Damla ÖZDEMİR içindir. Her zaman yanımda olan, her anımda teselli kaynağım ve yol arkadaşım sevgili eşime ne kadar teşekkür etsem azdır. İyi ki varsın.

Bu zor süreçte her daim yanımda olan tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

Dr. Turgut ÖZDEMİR, Bursa 2026

I. İÇİNDEKİLER

İçindekiler Tablosu

TEŞEKKÜR ..... İ

I. İÇİNDEKİLER ..... İİİ

II. TABLO LİSTESİ ..... Vİ

III. KISALTMALAR ..... Vİİİ

IV. ÖZET X

V. ABSTRACT ..... Xİİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Aferez Tanım ve Tarihçesi 3

2.2. Terapötik Aferez Teknikleri 5

2.2.1. Santrifüj İşlemi 5

2.2.2. Filtrasyon 5

2.2.3. Santrifügasyon ve Filtrasyon Kombinasyonu 6

2.3. Terapötik Aferez Endikasyonları 6

2.4. Terapötik Aferez Yöntemleri 9

2.4.1. Terapötik Plazma Değişimi (TPD) 9

2.4.2. Çift Filtrasyon Plazmaferezi 9

2.4.3. Terapötik Eritrosit Değişimi 10

2.4.4. Terapötik Trombositaferezi 10

2.4.5. Terapötik Lökositaferezi 11

2.5. Terapötik Aferez İlişkili Komplikasyonlar 11

2.5.1. Antikoagülan Tipi İle İlişkili Yan Etkiler 12

2.5.2. Replasman Sıvıları İle İlişkili Yan Etkiler 13

2.5.3. Vaskuler Giriş Yöntemi İlişkili Yan Etkiler 14

2.5.4. Altta Yatan Hastalıklar İlişkili Yan Etkiler 15

2.5.5. Terapötik Aferez İşlem Tipi İlişkili Yan Etkiler 15

2.5.6. Hipotansiyon 15

2.5.7. Transfüzyon İle İlişkili Komplikasyonlar 15

2.5.8. Diğer Nadir Nedenler 16

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 17

3.1. Çalışmanın Özellikleri 17

3.1.1. Çalışmaya Dahil Olan Kriterler 17

3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmayan Kriterler 17

3.2. Veri Toplama Araçları 17

3.2.1. Olgu Rapor Formu 17

3.3. İstatiksel Analiz 18

4. BULGULAR 19

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler 19

4.2. İşleme Ait Özellikler 19

4.3. Komplikasyonlar 21

4.4. Ölüm Nedenleri 23

4.5. GPS ve mGPS Skorları 24

4.6. Paired Samples T-Test 24

4.7. Independent Samples Test 27

4.8. Cinsiyet İle Tromboz İlişkisi 30

4.9 Kan Grubu İle Tromboz İlişkisi 31

4.10. Endikasyon İle Tromboz İlişkisi 31

4.11. İşlem Cihazı İle Tromboz İlişkisi 31

4.12. Replasman Sıvısı İle Tromboz İlişkisi 32

4.13. Eritrosit Replasman İle Tromboz İlişkisi 32

4.14. Renal Yetmezlik İle Tromboz İlişkisi 32

4.15. Diyaliz Durumu İle Tromboz İlişkisi 33

4.16. Yoğun Bakım İle Tromboz İlişkisi 33

4.17. Komplikasyon Varlığı İle Tromboz İlişkisi 33

4.18. Teknik Problem Türü İle Tromboz İlişkisi 34

4.19. Antikoagülan Kullanımı İle Tromboz İlişkisi 34

4.20. Antikoagülan Türü İle Tromboz İlişkisi 34

4.21. Girişim Yolu İle Tromboz İlişkisi 35

4.22. SVK Damar Lokalizasyonu İle Tromboz İlişkisi 35

4.23. Ölüm İle Tromboz İlişkisi 35

4.24. Cinsiyet İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 36

4.25. Kan Grubu İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 36

4.26. Endikasyon İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 36

4.27. Cihaz Türü İle Kompliasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 37

4.28. Replasman Sıvısı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 37

4.29. Eritrosit Süspansiyonu (ES) Replasmanı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki . 37
4.30. Renal Yetmezlik İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 38
4.31. Diyaliz Durumu İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 38
4.32. Yoğun Bakım Yatışı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 38
4.33. Antikoagülan Kullanımı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki..... 39
4.34. Antikoagülan Türü İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki..... 39
4.35. Girişim Yolu İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki..... 39
4.36. SVK Yerleşim Yeri İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki..... 40
4.37. GPS Skoru İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 40
4.38. mGPS Skoru İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki 40
4.39. Komplikasyon Gelişimi İle Mortalite Arasındaki İlişki 41
4.40. GPS Skoru İle Mortalite Arasındaki İlişki 41
4.41. mGPS Skoru İle Mortalite Arasındaki İlişki 42
4.42. Komplikasyon gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla Binomiyal Lojistik Regresyon Analizi 42
5.TARTIŞMA 45
6. KISITLIKLARIMIZ 53
7. SONUÇ 55
8. KAYNAKLAR 56

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ASFA Kategori Tanımları 6
Tablo 2. Kategori I Endikasyonlar 7
Tablo 3. Kategori II Endikasyonları 8
Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=269) 19
Tablo 5. İşleme ait teknik ve klinik özellikler 19
Tablo 6. Klinik ve teknik komplikasyonların dağılımı 22
Tablo 7. Ölüm nedenlerinin dağılımı (n=21) 23
Tablo 8. GPS ve mGPS skor dağılımı 24
Tablo 9. Paired Samples T-Test: İşlem Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması 24
Tablo 10. Tromböz Gelişimine Göre Bağımsız Gruplar Testi (Independent Samples Test) 27
Tablo 11. Cinsiyet ile tromboz ilişkisi 30
Tablo 12. Kan grubu ile tromboz ilişkisi 31
Tablo 13. Endikasyon ile tromboz ilişkisi 31
Tablo 14. İşlem cihazı ile tromboz ilişkisi 31
Tablo 15. Replasman sıvısı ile tromboz ilişkisi 32
Tablo 16. Eritrosit replasmanı ile tromboz ilişkisi 32
Tablo 17. Renal yetmezlik ile tromboz ilişkisi 32
Tablo 18. Diyaliz durumu ile tromboz ilişkisi 33
Tablo 19. Yoğun bakım yatışı ile tromboz ilişkisi 33
Tablo 20. Komplikasyon varlığı ile tromboz ilişkisi 33
Tablo 21. Teknik problem türü ile tromboz ilişkisi 34
Tablo 22. Antikoagülan kullanımı ile tromboz ilişkisi 34
Tablo 23. Antikoagülan türü ile tromboz ilişkisi 34
Tablo 24. Girişim yolu ile tromboz ilişkisi 35
Tablo 25. SVK damar lokalizasyonu ile tromboz ilişkisi 35
Tablo 26. Ölüm ile tromboz ilişkisi 35
Tablo 27. Cinsiyet ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 36
Tablo 28. Kan grubu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 36
Tablo 29. Endikasyon ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 36
Tablo 30. Cihaz türü ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 37
Tablo 31. Replasman sıvısı ile komplikasyon gelişimi 37

Tablo 32. Eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 37
Tablo 33. Renal yetmezlik ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 38
Tablo 34. Diyaliz durumu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 38
Tablo 35. Yoğun bakım yatışı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 38
Tablo 36. Antikoagülan kullanımı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 39
Tablo 37. Antikoagülan türü ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 39
Tablo 38. Girişim yolu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 39
Tablo 39. SVK yerleşim yeri ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 40
Tablo 40. GPS skoru ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 40
Tablo 41. mGPS skoru ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki 40
Tablo 42. Komplikasyon gelişimi ile mortalite arasındaki ilişki 41
Tablo 43. GPS skoru ile mortalite arasındaki ilişki 41
Tablo 44. mGPS skoru ile mortalite arasındaki ilişki 42
Tablo 45. Model Coefficients- Komplikasyon 42

III. KISALTMALAR

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği
ACD-A : Asit Sitrat Dekstroz-A Formülü
ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADAMTS13 : A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Type 1 Motif, Member 13
ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi
AML : Akut Miyeloid Lösemi
ANCA : Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-GBM : Anti-Glomerüler Bazal Membran Antikoru
aPTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS : Akut Respiratuvar Distres Sendromu
ASFA : American Society for Apheresis
CIDP : Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSA : Donör Spesifik Antikor
EKF : Ekstrakorporal Fotoferez
FSGS : Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBS : Guillain-Barré Sendromu
GPA : Granülomatöz Polianjiit
GVHD : Graft Versus Host Disease
HELLP : Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Trombosit
HKH : Hematopoietik Kök Hücre
HKHT : Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu
HSP : Henoch-Schönlein Purpurası
HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom
IA : İmmünadsorbsiyon
iCa^{2+} : İyonize Kalsiyum
ISO : Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı
İTP : İmmün Trombositopenik Purpura
KİT : Kemik İliği Transplantasyonu
KLL : Kronik Lenfositik Lösemi
KML : Kronik Miyeloid Lösemi
MG : Myasthenia Gravis
MM : Multipl Miyelom
MPA : Mikroskopik Polianjiit
MPGN : Membranoproliferatif Glomerülonefrit
OED : Otomatize Eritrosit Değişimi
OHA : Orak Hücreli Anemi
OİHA : Otoimmün Hemolitik Anemi
PTZ : Protrombin Zamanı
RBCX : Red Blood Cell Exchange
RPGN : Rapidly Progressive Glomerulonephritis
SCD : Sickle Cell Disease
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus
SVK : Santral Venöz Kateter

SVO : Serebrovasküler Olay
T. Majör : Talasemi Majör
T.C. : Türkiye Cumhuriyeti
TAMOF : Trombositopeni İlişkili Çoklu Organ Yetmezliği
TDP : Taze Donmuş Plazma
TEH : Toplam Eritrosit Hacmi
TKH : Toplam Kan Hacmi
TMA : Trombotik Mikroanjiyopati
TPD : Terapötik Plazma Değişimi
TPE : Therapeutic Plasma Exchange
TPH : Toplam Plazma Hacmi
TRALI : Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı
TTP : Trombotik Trombositopenik Purpura
WAA : World Apheresis Association

IV. ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada terapötik plazma değişimi (TPD) uygulanan hastalarda komplikasyon gelişimi, tromboz oluşumu ve mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca inflamatuvar belirteçler olan Glasgow Prognostic Score (GPS) ve modifiye Glasgow Prognostic Score (mGPS) ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin ortaya konması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif çalışmaya, Nisan 2023- Şubat 2025 tarihleri arasında tek merkezde terapötik plazma değişimi uygulanan toplam 269 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, işlem parametreleri, komplikasyon gelişimi, tromboz varlığı ve mortalite verileri hastane bilgi sistemi kayıtları üzerinden geriye dönük olarak incelendi. GPS ve mGPS skorları ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiler uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi.

Bulgular:

Toplam 269 hastanın 19'unda (%7,1) mortalite gözlendi. Komplikasyon gelişimi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,868); komplikasyon gelişen hastalarda mortalite %8,7, gelişmeyenlerde ise %7,7 olarak bulundu.

Komplikasyon gelişimi açısından yalnızca yoğun bakımda işlem uygulanması anlamlı bir risk faktörü olarak belirlendi (p=0,02); diğer klinik ve teknik değişkenler ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

GPS skoru ile mortalite arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0,001). Mortalitenin GPS skoruna göre dağılımı sırasıyla;

- GPS 0: %0,9
- GPS 1: %7,8
- GPS 2: %14,8

olarak belirlendi.

Benzer şekilde mGPS skoru ile mortalite arasında da anlamlı ilişki bulundu (p=0,006). Mortalitenin mGPS skoruna göre dağılımı;

- mGPS 0: %3,0
- mGPS 1: %5,7
- mGPS 2: %14,8

şeklinde saptandı.

Buna karşın GPS ve mGPS skorları ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tromboz gelişimi ile değerlendirilen klinik ve teknik parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç:
Terapötik plazma değişimi, uygun hasta seçimi ve dikkatli klinik izlem ile güvenli bir tedavi yöntemidir. Komplikasyonların mortaliteyi artırmaması, yöntemin klinik güvenilirliğini desteklemektedir. GPS ve mGPS skorlarının mortalite ile güçlü ilişkisi, bu parametrelerin risk sınıflamasında etkin şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, TPD uygulanan hastalarda prognozun öngörülmesi ve klinik yönetimin optimize edilmesi açısından klinik değere sahiptir.

Anahtar Kelimeler:
Terapötik plazma değişimi, komplikasyon, tromboz, mortalite, GPS, mGPS

V. ABSTRACT

Aim:

Therapeutic plasma exchange (TPE) is widely used in the management of immune-mediated and critical conditions; however, data on its complications and prognostic determinants remain limited. This study aimed to comprehensively evaluate complications, thrombosis, and mortality in patients undergoing TPE, and to determine the prognostic value of inflammatory markers, specifically the Glasgow Prognostic Score (GPS) and modified GPS (mGPS).

Methods:

In this retrospective single-center study, 269 consecutive patients who underwent TPE between April 2023 and February 2025 were analyzed. Demographic characteristics, procedural variables, complication rates, thrombosis occurrence, and mortality outcomes were extracted from hospital records. Associations between GPS/mGPS scores and clinical outcomes were assessed using appropriate statistical analyses.

Results:

The overall mortality rate was 7.1% (19/269). No significant association was observed between complication development and mortality ($p=0.868$), with mortality rates of 8.7% in patients with complications and 7.7% in those without.

Intensive care unit status emerged as the only independent factor associated with complication development ($p=0.02$), whereas other clinical and procedural variables showed no significant correlation ($p>0.05$).

A strong and graded association was identified between GPS and mortality ($p<0.001$), with mortality rates increasing from 0.9% (GPS 0) to 7.8% (GPS 1) and 14.8% (GPS 2). Similarly, mGPS was significantly associated with mortality ($p=0.006$), demonstrating a progressive increase from 3.0% (mGPS 0) to 14.8% (mGPS 2).

In contrast, neither GPS nor mGPS was associated with complication development ($p>0.05$). Additionally, no significant relationship was observed between thrombosis and any evaluated clinical or procedural parameters ($p>0.05$).

Conclusion:

TPE appears to be a safe and well-tolerated therapeutic modality when applied with appropriate

patient selection and vigilant monitoring. The absence of a link between complications and mortality underscores its clinical safety. Importantly, the strong association between inflammatory scores and mortality highlights the potential utility of GPS and mGPS as practical tools for risk stratification. These findings provide clinically relevant insights that may support improved prognostic assessment and guide decision-making in patients undergoing TPE.

Keywords:
Therapeutic plasma exchange, complication, thrombosis, mortality, GPS, mGPS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hedef hücre veya kan bileşenlerinin bir hücre ayrıştırma cihazı yardımıyla kandan ayrıştırılması, kanın kalan kısmının kişiye geri verilmesi olayına aferez denir. Yunancadan köken alan aferez "ayırmak, uzaklaştırmak" manalarına gelmektedir (1).

Sağlıklı insanlardan kan bileşenlerinin toplanması amacı ile yapılan aferez işlemine "donör aferezi" ya da "bağışçı aferezi", bir hastalığı tedavi etmek amacı ile uygulanan aferez işlemine "terapötik aferez" denmektedir (2,3).

Günümüzde terapötik plazma değişimi (TPE) yaygın olarak kullanılmaktadır ve TPE prosedürleri için önemli sayıda yeni endikasyon eklenmektedir (4). TPE, hastanın kanının bir aferez makinesi aracılığıyla dolaşımını içeren bir müdahaledir. Bu işlem sırasında, plazma filtrelenir ve daha sonra atılır. Daha sonra kan bileşenleri, bir replasman sıvısıyla birlikte hastaya geri verilir. Hastalar; özellikle nefrolojik, hematolojik, nörolojik, romatolojik ve endokrinolojik bozukluklar olmak üzere çeşitli endikasyonlar için TPE prosedürlerine yönlendirilir (5,6). Hastalar, TPE prosedürlerinden önce kan grubu, vücut ağırlığı, boy, önceki ilaç alerjileri ve venöz erişimin mevcudiyeti dahil olmak üzere muayene edilmelidir. Bazı hastalarda, venöz erişim için santral venöz kateter (CVC) kullanılabilir. TPE sırasında antikoagülan olarak sitrat ve/veya heparin kullanılabilir. Taze dondurulmuş plazma (FFP), albümin, hidroksietil nişasta, kriyopresipitat ve izotonik salin gibi kristaloidler replasman sıvıları olarak kullanılabilir. TPE prosedürleriyle ilişkili komplikasyonlar nadir değildir. Akut sitrat toksisitesinden kaynaklanan hipokalsemi en sık bildirilen TPE ile ilişkili komplikasyondur ve kardiyak aritmilere neden olabilir (5,7). Heparin kullanımına bağlı kanama ve heparin kaynaklı trombositopeni antikoagülanla ilişkili komplikasyonlara dahildir. FFP ile ürtikerden şiddetli anafilaksiye kadar değişen aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (8). Replasman sıvısı olarak albümin kullanımıyla tüm pıhtılaşma faktörleri seyreltilir ve kanama komplikasyonları daha sık görülür. Hastalarda vasküler sorunlar görülebilir. Replasman sıvıları, periferik veya santral damar yollarının varlığı, kullanılan antikoagülanların neticesi olarak tromboz görülme riski de bulunmaktadır. Ek olarak, anemi, kızarma, ilaçların dolaşımdan çıkarılması ve hipotansiyon nadir komplikasyonlardır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle etkileşim, bradikinin yıkımının blokajına neden olarak hipotansiyona neden olabilir.

Bu çalışmada, TPE prosedürleriyle ilişkili komplikasyonları analiz ettik ve tek merkezli çalışma olarak kliniğimizdeki TPE ile tedavi gören hastalarımız üzerindeki komplikasyonlarını inceledik.

Literatürde, terapötik plazma değişiminin komplikasyonları – tek merkez deneyimi ile ilgili ülkemizden bildirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı da karşılaştırmalı ve bazı komplikasyonlar üzerinedir. Biz bu çalışma ile Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji bölümünde Terapötik Plazma Değişimi sonrasında görülen komplikasyonların prevalansını incelemeyi ve mevcut epidemiyolojik verilere katkı sağlamayı amaçladık.

.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aferez Tanım ve Tarihçesi

Aferez; hedef hücre veya kan bileşenlerinin bir hücre ayrıştırma cihazı yardımıyla kandan ayrıştırılması, kanın kalan kısmının kişiye geri verilmesi işlemidir. Aferez terimi Yunancadan köken almakta olup "ayırmak, uzaklaştırmak" anlamına gelmektedir (1).

Sağlıklı vericiden kan komponentleri toplanması amacı ile yapılan aferez işlemine "donör aferezi" ya da "bağışçı aferezi", bir hastalığı tedavi etmek amacı ile uygulanan aferez işlemine "terapötik aferez" adı verilir. Terapötik aferez işlemlerinin tanımlamaları aşağıda verilmiştir (2,3).

Terapötik plazma değişimi (TPD): Genellikle hastanın toplam plazma hacminin (TPH) 1-1,5 katı kadarının uzaklaştırılıp yerine uygun bir replasman sıvısının konulması işlemidir.

Terapötik eritrosit değişimi (Eritrositaferezi): Anormal/hastalıklı eritrositlerin uzaklaştırılıp yerine donör eritrositlerinin verildiği tedavi edici bir aferez işlemidir.

Lökositaferezi: Lökositlerin kandan ayrıştırıldığı bir işlemdir. Akut veya kronik lösemilerde lökosit sayısını azaltmak amacıyla terapötik bir işlem olarak kullanılabilir. Ayrıca, transfüzyonda kullanılmak üzere granülosit toplamak amaçlı ya da sağlıklı bireylerden hematopoietik öncül hücreleri toplamak amaçlı dönor aferezi işlemi olarak da uygulanabilir.

Ekstrakorporeal fotoferez: Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A ile ışınlandığı ve bağışıklığı düzenleyici bir etki oluşturmak amacıyla tekrar hastaya verildiği bir lökosit aferezi tipidir.

Trombositaferezi: Trombositemik bir hastada dolaşımdaki trombosit sayısının azaltılması amacıyla uygulanan terapötik bir işlemdir.

Adsorbtif sitaferez: Hastalığa neden olduğu düşünülen aktive monosit ve granülositlerin seçici olarak bir filtre ya da kolon yardımıyla uzaklaştırılması, kalan lökosit ve diğer kan bileşenlerinin hastaya geri verilmesi işlemidir.

İmmunadsorbsiyon: Tam kandan ayrıştırılan plazmanın seçici bir kolona gönderildiği, kolonun içerisinde bulunan spesifik moleküllerin, hedef bileşeni (örn. immünglobulinler) aktif komponentlerine bağlanarak uzaklaştırdığı ve kanın kalan kısmının hastaya geri verildiği terapötik bir işlemdir.

Selektif filtrasyon: Hastaya ait plazmanın farklı por çapına sahip filtrelerden geçirilerek farklı büyüklükteki plazma komponentlerinin uzaklaştırıldığı ve kanın kalan kısmının hastaya geri verildiği bir işlemdir.

Aferezin tarihi oldukça eskiye dayanmaktadır. İlk deneysel transfüzyon işlemini 1666 yılında Dr. Richard Lower köpeklerde başarıyla gerçekleştirmiştir (9). Dünyada ilk başarılı deneysel plazmaferez işlemi Prof. Vadim Yurevich tarafından 1913 yılında uygulanmış; ancak Yurevich bu işlem için "plazmaferez" terimini kullanmamıştır. 1914 yılında John Abel ve arkadaşları köpeklerde gerçekleştirdikleri aferez işleminde ilk kez "plazmaferez" kavramını kullanmışlardır (10).

İkinci Dünya Savaşı döneminde şok durumundaki askerlerin tedavisine yönelik olarak Dr. E. J. Cohn, büyük hacimde plazma toplayan ve "Cohn santrifüjü" olarak bilinen kan santrifüj cihazını tasarlamıştır (11). 1962 yılında Solomon ve Fahey, Waldenström makroglobulinemisinde 10 hastalık bir seride manuel plazmaferezin etkinliğini ilk kez göstermiştir. Aynı yıl Dr. Cohn'un oğlunun kronik myelositik lösemi hastası olması nedeniyle geliştirilen çalışmalara mühendis George Junson'un desteğiyle aferez sistemleri 1970'lerin başında kısıtlı da olsa klinik kullanıma girmiştir (12).

Cihaz destekli ilk trombosit aferezi 1971 yılında Dr. Cohn ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş; 1972'de ise Mr. Judson tarafından ilk lökoferez uygulaması yapılmıştır (13). 1970'li yıllardan itibaren pek çok hastalıkta terapötik aferezin etkinliği gösterilmeye başlanmış; bu gelişmeler cihaz teknolojisinin ilerlemesine öncülük etmiştir. 1986 yılında Amerikan Aferez Derneği (American Society for Apheresis- ASFA) terapötik aferez endikasyonlarına ilişkin ilk kılavuzu yayımlamıştır. Bu kılavuz, dönemsel güncellemelerle geliştirilmeye devam etmekte olup 2023 yılında 9. baskısı yayımlanmıştır (14).

Günümüzde terapötik aferez; hematolojik, immünolojik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde temel ya da tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Trombotik trombositopenik purpura (TTP), Guillain-Barré sendromu, miyastenia gravis, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış olan plazmaferez; son yıllarda COVID-19 tedavisinde immün plazma uygulamaları ile de gündeme gelmiştir (15). Türkiye'de de bu alandaki gelişmelere paralel olarak birçok üniversite hastanesi ve eğitim araştırma hastanesinde aferez merkezleri kurulmuş olup Türk Hematoloji Derneği'nin terapötik aferez uygulama kılavuzu güncel literatürle uyumlu şekilde yürürlüktedir (16).

2.2. Terapötik Aferez Teknikleri

Kan bileşenlerinin birbirinden ayrıştırılmasında kullanılan iki temel teknik bulunmaktadır: santrifüj yöntemi ve membran filtrasyon yöntemi. Her iki teknik de klinik pratikte etkin biçimde uygulanmakta olmakla birlikte, çalışma prensipleri, cihaz gereksinimleri ve klinik avantajları açısından farklılıklar taşımaktadır (17).

2.2.1. Santrifüj İşlemi

Santrifüj yönteminde kan bileşenlerinin birbirinden ayrıştırılması, bu bileşenlerin özgül ağırlık farklılıklarına dayanmaktadır. Santrifüjleme sırasında hücreler yoğunluklarına göre tabaka tabaka çökelir; eritrositler en altta, trombositler ortada ve lökositler ise plazmanın hemen altında yer alır. Bu yöntem hem hücresel bileşenlerin hem de plazmanın seçici olarak uzaklaştırılmasına imkân tanımaktadır (18).

2.2.1.1. Aralıklı Akım Sistemi

Aralıklı akım santrifüjünde kan küçük hacimler hâlinde işleme alınır; kan alma, santrifüjleme ve geri verme aşamalarından oluşan döngüler art arda tekrarlanır. Yöntemin en önemli avantajı, tek damar erişim noktasıyla uygulanabilmesidir. Bununla birlikte, işlem süresi daha uzun olup ekstrakorporeal kan hacminde ve hemodinamide görece daha belirgin dalgalanmalar gözlenebilmektedir (19).

2.2.1.2. Sürekli Akım Sistemi

Sürekli akım santrifüjünde kan alma, işleme ve geri verme işlemleri eş zamanlı olarak gerçekleştirilir. Bu sayede işlem süresi kısalmakta ve hemodinamik stabilite daha iyi korunmaktadır. Ancak iki ayrı vasküler erişim noktası ya da çift lümenli merkezi kateter gerekmektedir. Santrifüj yöntemi plazma ekstraksiyonunda yaklaşık %80 verimlilik sağlamakta; düşük kan akım hızlarıyla çalışabildiğinden periferik venöz erişime olanak tanımaktadır (19).

2.2.2. Filtrasyon

Membran filtrasyon yönteminde kan, yüksek geçirgenlikli yarı geçirgen bir filtreden geçirilir; plazma konvektif kuvvetler aracılığıyla kan hücrelerinden ayrıştırılır. Bu teknikte antikoagülan olarak genellikle heparin kullanılmakta ve yüksek kan akım hızları ile merkezi vasküler erişim gerekmektedir. Membran yöntemi diyaliz cihazlarıyla da uygulanabildiğinden hematoloji dışındaki birimlerde daha yaygın erişim imkânı sunmaktadır. Ancak plazma

ekstraksiyonu santrifüj yöntemine kıyasla daha düşük kalmakta (%30 dolayında) ve bu durum işlem sürelerini uzatmaktadır (19,20).

2.2.3. Santrifügasyon ve Filtrasyon Kombinasyonu

Çift filtrasyon plazmaferezi (Double Filtration Plasmapheresis – DFPP) gibi hibrit teknikler, santrifüj ile membran filtrasyonunu birleştirerek moleküler ağırlığa dayalı yarı seçici bir ayrıştırma imkânı sağlamaktadır. Bu yöntemde ilk aşamada plazma eritrositlerden ayrıştırılır; ikinci aşamada ise büyük moleküller (immünoglobulinler ve immün kompleksler) ikincil bir filtreden geçirilerek uzaklaştırılır. Böylece albumin kaybı en aza indirilmekte ve büyük hacimli replasman sıvısı ihtiyacı azalmaktadır (21).

2.3. Terapötik Aferez Endikasyonları

Terapötik aferez endikasyonları, Amerikan Aferez Derneği (American Society for Apheresis – ASFA) tarafından kanıta dayalı bir yaklaşımla her birkaç yılda bir güncellenmektedir. 2023 yılında yayımlanan 9. Özel Sayı, 91 faktoid sayfada 166 derecelendirilmiş endikasyonu kapsamakta olup bu sayı bugüne kadar yayımlanmış en kapsamlı kılavuz niteliğindedir (14).

ASFA sınıflandırması, her endikasyon için hem bir kategori (I–IV) hem de kanıt kalitesine dayalı bir öneri düzeyi (GRADE sistemi) atamaktadır. Bu iki boyutlu değerlendirme, klinisyenlere tedavi kararı verme sürecinde somut bir çerçeve sunmaktadır (14,22).

ASFA Kategori Tanımları

Tablo 1. ASFA Kategori Tanımları

Kategori	Tanım
Kategori I	Aferezisin birinci basamak tedavi olarak uygulanmasını destekleyen güçlü kanıtın bulunduğu hastalıklar. Tek başına veya diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir.
Kategori II	Aferezisin ikinci basamak tedavi olarak uygulanmasının uygun olduğu durumlar. Tek başına veya diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir.

Kategori III	Aferezisin optimal rolünün henüz netleşmediği endikasyonlar. Tedavi kararı bireysel hastaya özgü değerlendirmeyle belirlenmelidir.
Kategori IV	Aferezisin etkisiz ya da zararlı olduğunun gösterildiği veya önerildiği durumlar. Bu koşullarda uygulanması etik kurul onayını gerektirebilir.

Kategori I Endikasyonlar (Birinci Basamak Tedavi)

Kategori I endikasyonlar, terapötik plazma değişiminin (TPD) hayat kurtarıcı nitelik taşıdığı ve mümkün olan en kısa sürede uygulanması gereken hastalık gruplarını kapsamaktadır. Bu kategorideki başlıca hastalıklar şunlardır (14).

Tablo 2. Kategori I Endikasyonlar

Hastalık	**Yöntem**
Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)	TPD
Guillain-Barré Sendromu	TPD
Miyastenia Gravis (miyastenik kriz)	TPD
Anti-GBM Hastalığı (Goodpasture Sendromu)	TPD
Hiperviskozite Sendromu (Waldenström Makroglobulinemisi)	TPD
Fulminan Wilson Hastalığı	TPD
Orak Hücreli Anemi (inme profilaksisi)	Eritrosit değişimi
Ailesel Hiperkolesterolemi (homozigot form)	LDL aferezi

Kategori II Endikasyonlar (İkinci Basamak Tedavi)

Bu grupta yer alan hastalıklarda aferez, standart tedaviye yetersiz yanıt alındığında ya da kontrendikasyon bulunduğunda devreye giren ikinci basamak bir seçenek olarak önerilmektedir (14,23).

Tablo 3. Kategori II Endikasyonları

Hastalık	**Yöntem**
Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP)	TPD
Multipl Skleroz (akut alevlenme)	TPD
SLE ile İlişkili Nörolojik Tutulum	TPD
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (nüks eden)	TPD
ABO Uyumsuz Böbrek Transplantasyonu (desensitizasyon)	TPD / İmmünadsorpsiyon
Miyastenia Gravis (elektif cerrahi öncesi)	TPD

2023 Güncellemesindeki Yenilikler

ASFA'nın 9. baskısında önceki baskılara kıyasla yedi yeni faktoid sayfa eklenmiş, dokuz mevcut endikasyona yeni alt gruplar dahil edilmiş ve sekiz endikasyon için kategori değişikliğine gidilmiştir. Yeni eklenen endikasyonlar arasında multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C), aşı kaynaklı immün trombositopeni ve tromboz (VITT) ile voltaj kapılı potasyum kanalı antikor ilişkili hastalıklar yer almaktadır (14).

Günümüzde ASFA kılavuzu; hematoloji, nöroloji, nefroloji, romatoloji ve yoğun bakım gibi pek çok alanda karar verici bir referans kaynağı olarak kullanılmakta ve sigorta şirketleri tarafından da endikasyon değerlendirmesinde esas alınmaktadır (22).

2.4. Terapötik Aferez Yöntemleri

2.4.1. Terapötik Plazma Değişimi (TPD)

TPD ile hasta plazmasının uzaklaştırılması ve yerine uygun bir replasman sıvısının konması suretiyle patolojik immünglobulinler, oto/alloantikorlar, immün kompleksler, kriyoglobulinler, endotoksinler, sitokinler, LDL kolesterol gibi hastalığa neden olabilen maddeler uzaklaştırılmaktadır. Bu majör mekanizma ile birlikte TPD'nin immünglobulinleri uzaklaştırarak bir immünmodulatör etki oluşturabileceği öne sürülmektedir (3,24).

TPD işlemlerinin terapötik etkinliği, pek çok klinik durumda, hedef molekülün uzaklaştırılma oranı ile paralellik gösterir. Bu hedef moleküller, TPD işlemlerinin yoğunluğunu (hastanın plazma hacminin kaç katının değiştirileceğini) ve sıklığını belirlemede gösterge olarak kullanılabilir (25). Bir kan saflaştırma tekniği olarak TPD işleminin mantıklı bir seçim olması için; uzaklaştırılacak molekülün yeterince büyük olması (>15000 Da) veya yarı ömrünün uzun olması ya da akut olarak toksik etki göstermesi ve/veya konvansiyonel tedaviye dirençli olması gerekmektedir (24).

TPD işlemlerinde hastanın toplam plazma hacminin (TPH) 1-1,5 katı uzaklaştırıldığından, hipotansiyon ve periferal ödemden kaçınmak için kolloid içerikli replasman sıvısı kullanımı gereklidir. Bu amaçla % 4-5 konsantrasyonda insan albumini, taze donmuş plazma (TDP) ya da her ikisinin kombinasyonu kullanılır (26). Nadiren de olsa hidroksietil nişasta bazı merkezlerce replasman solüsyonunun bir parçası olarak kullanılabilmektedir. Ancak kullanımına ilişkin fikir birliği mevcut değildir (27). TPD işlemi santrifüj tekniği ile gerçekleştiriliyorsa, antikoagülasyon genellikle sitratla sağlanmakta, buna karşılık membran plazmaferezi işlemlerinde antikoagülan olarak heparin sıklıkla tercih edilmektedir (24).

Terapötik aferezde plazma tedavileri TPD dışında bazı yöntemleri de içermektedir. Bunlardan ülkemizde de en yaygın olanları çift veya kaskat filtrasyon plazmaferezidir.

2.4.2. Çift Filtrasyon Plazmaferezi

Por büyüklükleri birbirinden farklı olan iki ayrı filtre kullanıldığından çift veya duble filtrasyon plazmaferezi olarak adlandırılmaktadır. Hastadan alınan ve antikoagüle edilen tam kan birinci filtreye (plazma ayrıştırma filtresi) gönderilir, burada sadece plazmanın kanın şekilli elemanlarından ayrıştırılması işlemi gerçekleştirilir. Birinci filtrede ayrıştırılan plazma, bir pompa aracılığıyla ikinci filtreye (plazma saflaştırma filtresi) yönlendirilir. Bu filtrede plazma bileşenleri, büyüklüklerine göre değişen oranlarda tutulur. Patolojik bileşenler önemli oranda tutulurken,

hasta için önemli olan albümin, immünglobulin G, koagülasyon faktörleri gibi kritik plazma proteinleri filtreden geçerek şekilli elemanlarla birleşir ve hastaya geri verilir. Filtrasyon plazmaferezi yönteminin en önemli avantajı işlemlerde replasman sıvısı kullanımına çoğunlukla gerek olmamasıdır (28,29). Buna karşılık, hemolizi engellemek için filtrenin transmembran basıncının sürekli takip edilmesi önerilmektedir (28).

Çift filtrasyon yönteminin bir uyarlaması olan kaskat filtrasyon plazmaferezi işleminde farklı olarak plazma ayrıştırılmasında santrifügasyon tekniği kullanılır. Özellikle hiperviskoziteli olgularda hemoliz riskini azaltmak amacıyla çift filtrasyon yöntemi yerine tercih edilmektedir (30).

2.4.3. Terapötik Eritrosit Değişimi

Eritrosit değişimi; başta orak hücreli anemi (OHA) ve talasemi olmak üzere hematolojik hastalıkların ve komplikasyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nadir olarak da malarya, babezyoz gibi parazitolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabilmektedir (31). Eritrosit değişimi işlemleri manuel olarak (parsiyel exchange transfüzyon) ya da aferez cihazları aracılığıyla (otomatize eritrosit değişimi; OED) gerçekleştirilebilir. OED işlemlerinde hastaya ait eritrositler bir hücre ayrıştırma cihazı yardımıyla uzaklaştırılmakta ve yerine sağlıklı donörlere ait eritrositler verilmektedir. Replasman solüsyonu olarak mümkün olduğunca taze (7-10 günlük), oraklaşma testi negatif ve febril reaksiyonları önlemek amacıyla lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonları tercih edilir. Hastanın toplam eritrosit hacminin (TEH) bir katı kadar değişim yapıldığında, hasta eritrositlerinin yaklaşık %65‟i, iki katı kadar değişim sonrasında ise yaklaşık %90‟ı uzaklaştırılmış olur (31).

2.4.4. Terapötik Trombositaferezi

Primer (esansiyel trombositemi başta olmak üzere myeloproliferatif hastalıklar) ve sekonder (demir eksikliği anemisi, enfeksiyon, malignensi, postsplenektomi vd.) nedenlerle oluşan trombositoz ilişkili ciddi komplikasyonların tedavisinde, trombosit sayısını hızla azaltmak gerektiğinde kullanılan bir işlemdir. Genellikle primer nedenli hastalıklarda sitoredüktif tedavi etkisini gösterene kadar ya da akut hemorajik, trombotik veya vazo-okluziv komplikasyonlar geliştiğinde trombosit sayısını hızlıca düşürmek amacıyla kullanılır. Sekonder trombositozda esas tedavi altta yatan hastalığın tedavisidir. Bununla beraber, ciddi komplikasyon ya da semptomların eşlik ettiği sekonder trombositoz olgularında da kullanımı bildirilmiştir. Asemptomatik hastalarda trombositaferezi yapılmasını gerektiren, belirlenmiş bir trombosit düzeyi yoktur. Bazı çalışmalarda trombosit sayısı >1500x109/L olan asemptomatik olgularda aferez önerilmiştir (32).

Bu işlemlerde trombositleri daha yüksek etkinlikte toplamak için hastanın toplam kan hacminin (TKH) 1,5-2 döngü halinde işlenmesi gerekebilir. Ortalama trombosit azaltımı %30-60 civarlarında olmaktadır (2). Ekstrakorporeal dolaşımda trombositlerin kümeleşmesine neden olabileceğinden antikoagülan olarak heparin kullanımından sakınılmalıdır (33).

2.4.5. Terapötik Lökositaferezi

Hiperlökositoz birçok lösemi tipinde karşımıza çıkan, bazen lökostaz bulguları ile yaşamı tehdit edebilecek acil müdahale gerektiren bir durumdur. Lökositaferezi, sitoredüktif tedavi veya indüksiyon kemoterapisi verilen hastalarda, lökosit sayısını hızlı bir şekilde düşürmek amacıyla uygulanmaktadır. AML'de 100.000/mm3 üzerinde, ALL ve diğer lösemi tiplerinde 400.000/mm3 üzeri lökosit sayısında lökostaz riski anlamlı derecede artmaktadır. AML M3'te DIC riski yüksek olduğu için kontrendikedir (2,33).

Genellikle hastanın TKH'nin 1,5-2 katının işlenmesi gerekir (33). Antikoagülan olarak sitrat tercih edilmelidir. Hastanın TKH'nin %15-20'den fazlası uzaklaştırılan işlemlerde kolloid ya da kristalloid içerikli replasman sıvıları kullanımı önerilmektedir. Tek bir lökositaferezi işlemi ile lökosit sayısı %30-60 arası düşürülebilmektedir (2).

2.5. Terapötik Aferez İlişkili Komplikasyonlar

Terapötik aferez işlemlerinde, hasta kanı antikoagüle edilerek ekstrakorporeal dolaşıma alınmakta, komponentlerine ayrıştırılarak hastalığın patogenezine katkı yaptığı düşünülen bölümü uzaklaştırılmakta veya saflaştırılmakta, kalan komponentler genellikle replasman sıvısı kullanılarak hastaya geri verilmektedir. Bu uygulamalarda, işlemin doğasından kaynaklanan yan etkilerin gözlenmesi mümkündür. Bu yan etkilerin türünü, şiddetini ve sıklığını; terapötik aferez yönteminin tipi ve tekniği, kullanılan antikoagülan maddenin türü, replasman sıvısı, vasküler giriş yolu, hastanın özel durumları (yaşı, vücut ağırlığı, anemik durumu, primer hastalık ve altta yatan/eşlik eden hastalıkları, vd.) gibi faktörler etkilemektedir (5).

Terapötik aferez uygulamalarının etkinliğini ve gözlenen yan etkileri değerlendirmek amacıyla, 1982 yılından itibaren önce Kanada'da, ardından Fransa, İsveç ve İtalya gibi bazı ülkelerde ulusal aferez veritabanları oluşturulmuştur (19,34). Verilerin küresel bazda derlenmesi ve analizi, Dünya Aferez Birliği (World Apheresis Association-WAA) tarafından oluşturulan bir aferez veritabanı ve uluslararası aferez veri tabanı (International Apheresis Registry) aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (35,36). Ek olarak pek çok merkez, terapötik aferez ile ilişkili deneyimlerini bireysel çalışmalar şeklinde yayınlamaktadır. Bahsedilen tüm bu çalışmalarda,

terapötik aferez uygulamaları ile ilişkilendirilen yan etkilerin oranı % 4,3-36 gibi geniş bir aralıkta verilmekte, işlem iptaline neden olan ve hasta yaşamını tehdit eden komplikasyonlar % 0,4-5 ve terapötik aferez ile ilişkili mortalite % 0-2,3 olarak bildirilmektedir (37,38). Ülkemizde, son yıllarda terapötik aferez yöntemleri oldukça yaygın olarak uygulanmakla beraber, bu işlemlerle ilgili yan etkilerin bildirimi ulusal düzeyde ve sistematik olarak yapılmamaktadır.

TPD, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en yaygın olarak uygulanan terapötik aferez modalitelerinden birisidir ve bu işlemlerde en sık karşılaşılan yan etkiler, sitrat ilişkili reaksiyonlar, allerjik reaksiyonlar ve hipovolemiye bağlı semptomlar olarak bildirilmiştir (5,39,40). Terapötik aferez ilişkili yan etkiler, şiddetine bağlı olarak dört ana kategoride sınıflandırılmaktadır (5).

- Hafif; tıbbi müdahale gerektirmeyen yan etkilerdir.
- Orta; tıbbi müdahale gerektirir, ancak işlem tamamlanır.
- Şiddetli (ciddi); işlem sonlandırılmasını gerektiren yan etkilerdir.
- Fatal; hastanın kaybedilmesiyle sonuçlanan yan etkilerdir.

2.5.1. Antikoagülan Tipi İle İlişkili Yan Etkiler

2.5.1.1. Sitrat İlişkili Yan Etkiler

Sitrat, terapötik aferez işlemlerinde antikoagülasyonun sağlanmasında öncelikli olarak tercih edilen antikoagülan maddedir. Ek olarak, plazma değişimi işlemlerinde tek başına veya diğer ajanlarla kombine halde replasman sıvısının bir parçası olarak kullanılan TDP de önemli miktarda sitrat (%14 oranında veya ~ 17,4 mmol/L sitrat) içermektedir. Ekstrakorporeal dolaşımdaki sitratın bir bölümü hastaya geri dönmekte ve kalsiyum ile kompleksler oluşturarak plazma iyonize kalsiyum seviyesinin azalmasına, sonuçta hipokalsemik semptomlara neden olabilmektedir. Bu semptomlar perioral ve distal ekstremitelerde parestezi, kas krampları, karın ağrısı, bulantı gibi hafif-orta şiddette olabileceği gibi göğüste sıkışma hissi, QT uzaması, aritmi, konvülziyon, laringospazm / bronkospazm, senkop, kardiyak arrest gibi daha ciddi ve hayatı tehdit edici düzeyde olabilir. Bu nedenle, sitrat toksisitesi riski yüksek olan hastalarda, işlem süresince kalsiyum infüzyonu ile profilaksi önerilmektedir (40,41). Profilaktik kalsiyum replasmanı yapılan olgularda sitrat ilişkili hipokalsemik semptomların gözlenme oranlarının anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (40,41).

Sitrat kullanımında, özellikle karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolik alkaloz gelişimi nadir olarak gözlenmektedir (39). Metabolik alkaloz hipopotasemiye yol açabilir. Ayrıca sitrat, magnezyum ile şelasyonlar oluşturup hipomagnezemiye de neden olabilir. Hipomagnezemi semptomları hipokalsemik belirtilere benzemektedir. Bu nedenle, yukarıda verilen hipokalsemik semptomlar gözlendiğinde, kalsiyum replasmanına cevap alınamıyorsa hipomagnezemi akla gelmelidir (41).

2.5.1.2. Heparin Kullanımı İle İlişkili Yan Etkiler

Heparin antikoagülan olarak kullanıldığında, genellikle vasküler giriş yerinden olmak üzere hemorajik olaylar gözlenebilir. Daha nadir olarak trombositopeni, venöz tromboz ve pulmoner emboli ile karakterize heparin ilişkili trombositopeni gözlenebilir (41).

2.5.2. Replasman Sıvıları İle İlişkili Yan Etkiler

2.5.2.1. İnsan Serum Albumin İle İlişkili Yan Etkiler

%5 insan serum albumin kullanımının çok düşük oranlarda yan etkisi mevcuttur. Allerjik reaksiyonlar ve febril reaksiyonlar nadir olarak bildirilmiştir (26). ACE inhibitörü kullanan olgularda, albümin ile yapılan aferez işlemlerinde flushing ve hipotansiyon gibi atipik reaksiyonların görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (26). Bu olgularda, ACE inhibitörlerinin aferez işleminden 24-48 saat önce kesilmesi önerilmekte ve böylelikle bu reaksiyonların engellenmesi amaçlanmaktadır (5,26,40). TPD işlemlerinde %4-5 konsantrasyondaki albümin solüsyonlarının tek başına replasman sıvısı olarak kullanılması halinde, fibrinojen ve antitrombin III dahil olmak üzere tüm koagülasyon faktörlerinde ve immünglobulin düzeylerinde azalma olmaktadır. Bunun sonucunda, protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyel tromboplastin testi (aPTT) uzamakta, artmış hemoraji ve enfeksiyon riski söz konusu olabilmektedir (40).

TPD işlemlerinde replasman olarak genellikle %4-5 konsantrasyondaki albümin solüsyonları önerilmektedir. Bununla beraber, daha düşük konsantrasyonlarda (%3-3,5 gibi) hazırlanan albümin solüsyonları, hipo-onkotik doğası gereği hastalarda hipovolemi ve hipotansiyon riskinin artmasına yol açabilmektedir (40).

2.5.2.2. Taze Donmuş Plazma Kullanımı İlişkili Yan Etkiler

Terapötik aferez uygulamalarında replasman sıvısı olarak TDP‟nin kullanıldığı işlemlerde yan etki insidansı insan serum albümini kullanılan işlemlere oranla belirgin şekilde yüksektir. Bu nedenle TDP kullanımı başlıca TTP/HÜS gibi hematolojik hastalıklar ile ciddi

kanama eğilimi olan hastalarla sınırlandırılmaktadır (26). Ek olarak, haftada ikiden fazla ve toplam plazma hacminin bir katından fazla değişim yapılan TPD işlemlerinde, albümine ek olarak replasman solüsyonuna belirli miktarlarda TDP ilave edilerek, deplesyon koagülopatisi ve plazma proteinlerinin azalmasına bağlı diğer problemlerin engellenebileceği ifade edilmektedir (26).

Terapötik plazma değişimi işlemlerinde replasman sıvısı olarak TDP kullanımına bağlı başlıca yan etkiler; kaşıntı, ateş, ürtiker gibi hafif-orta şiddette allerjik reaksiyonlar ya da laringospazm, şiddetli hipotansiyonla seyreden anaflaktik reaksiyonlar, sitrat ilişkili hipokalsemi ve renal yetmezliği olanlarda metabolik alkaloz, Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve viral bulaş olarak verilebilir. Hastanın kan grubu bilinmeli ve zorunlu haller dışında aynı grup TDP kullanılmalıdır (26).

2.5.3. Vaskuler Giriş Yöntemi İlişkili Yan Etkiler

Terapötik aferez uygulamalarının sağlıklı olarak gerçekleştirilebilmesinde damar yolu seçimi ve girişi büyük önem taşımaktadır. Santral venöz kateter (SVK) kullanımı, sahip olduğu ciddi riskler nedeniyle, zorunlu haller dışında önerilmemektedir. Uygun periferik venlerin olması halinde vasküler giriş yolu olarak kullanımı tercih edilmelidir. Ancak, infantlarda, geriatrik hastalarda, malignansiye bağlı olarak çoklu damarsal girişim yapılan hastalarda veya TTP gibi birden çok seansın yapılması gereken olgularda SVK takılması gerekebilmektedir. Bazı durumlarda periferik ven ve SVK birlikte kullanılabilmektedir (42).

Periferik venlerin kullanımıyla ilişkili en sık yan etkiler; iğne giriş yerinde ağrı ve hassasiyet, ekimoz, hematom, daha nadir olarak sinir hasarı ve tromboflebittir. Santral venöz kateterlere bağlı en önemli riskler; yerleştirilmesi sırasında hemotoraks, pnömotoraks, arteriyel ponksiyon ve hematom gelişmesi, işlem sırasında kateter lümeninde fibrin ya da pıhtı oluşumuna bağlı tıkanıklıklar ve pozisyona bağlı olarak yetersiz kan akımı olarak sayılabilir. Ek olarak, kateterde tromboz gelişebilir; kateter distalinde şişlik, aynı taraf boyun venlerinde şişlik ve hassasiyet geliştiğinde trombozdan şüphelenilmelidir. Zaman zaman kateter mekanik olarak yer değiştirebilir, bükülebilir ve katetere yeniden pozisyon verilerek sorun giderilebilir. Kateter ilişkili sık görülen ve ciddi bir diğer yan etki ise enfeksiyondur. Daha nadir olarak hava embolisi gözlenebilir. Ayrıca, trombositopenisi veya kanama eğilimi olan hastalarda ya da antikoagulan kullanımına bağlı olarak kateter giriş yerinde kanama gözlenebilir (42).

2.5.4. Altta Yatan Hastalıklar İlişkili Yan Etkiler

TTP endikasyonuyla yapılan terapötik plazma değişiminde diğer endikasyonlara göre yan etkilerin sıklığında artış mevcuttur. Bu artış TDP kullanımı nedeniyle özellikle allerjik reaksiyonlarda gözlenmektedir. Enfeksiyonlar ise immünsüpresif kullanımı nedeniyle Goodpasture sendromu, SLE ve vaskülit gibi hastalıklarda daha fazla gözlenmektedir (5,39).

2.5.5. Terapötik Aferez İşlem Tipi İlişkili Yan Etkiler

Terapötik plazma filtrasyonu (çift/kaskad filtrasyon plazmaferezi) işlemlerinde, özellikle kan viskozitesi artmış olgularda, yüksek kan akım hızlarına çıkılması halinde hemoliz riski mevcuttur. Bununla beraber, plazma filtrasyonu ve plazma adsorbsiyonu gibi yöntemlerde, genellikle replasman sıvısı kullanılmamakta, bu nedenle replasman sıvılarına bağlı yan etkilerin oranı düşük olarak bildirilmektedir. Bu yöntemlerde kullanılan filtre ve adsorbsiyon kolonları biyouyumlu olmakla birlikte, allerjik/anaflaktoid reaksiyonlar gelişebilmektedir. Özellikle ACE inhibitörü kullanımı ile bu etki belirginleşebilir. Başta TPD ve OED olmak üzere, santrifüj tekniğiyle uygulanan aferez işlemlerinde istenmeyen trombosit uzaklaştırılması nedeniyle şiddetli trombositopeni gelişebilir (5,39).

2.5.6. Hipotansiyon

Terapötik aferez işlemleri boyunca uygunsuz volüm replasmanı, vazovagal reaksiyonlar, hipo-onkotik sıvı replasmanı, anafilaksi, TRALI, kardiyak aritmi, kardiyovasküler kollaps, ACE inhibitörleri ile indüklenen reaksiyonlar, vasküler giriş nedenli hemoraji gibi birçok farklı sebepten dolayı hipotansiyon gözlenebilir (40). Vazovagal reaksiyonlar daha çok donör aferezi işlemlerinde gözlenmekte olup solukluk, terleme, hipotansiyon, bradikardi semptom ve bulguları ile karakterizedir. Daha ciddi vazovagal reaksiyonlarda bulantı, kusma, senkop, istemsiz defekasyon ve/veya konvulzüyonlar ortaya çıkabilir (1).

2.5.7. Transfüzyon İle İlişkili Komplikasyonlar

Terapötik aferez işlemlerinde sıklıkla albümin, TDP, eritrosit süspansiyonu gibi kan ürünlerinin replasman sıvısı olarak kullanılması gerekmektedir. Dolayısıyla bu işlemlerde, kan ürünü kullanımına bağlı olarak tüm transfüzyon reaksiyonları gözlenebilmektedir. Transfüzyon reaksiyonları ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkarsa erken dönem, 24 saatten sonra ortaya çıkarsa geç dönem yan etkiler olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca transfüzyon reaksiyonları; immünolojik (alloimmünizasyon, hemolitik reaksiyonlar, febril reaksiyonlar, TRALI, anafilaktik reaksiyonlar, transfüzyona bağlı GVHD) ve immünolojik olmayan (volüm yüklenmesi, mikroagregatlar ve

pulmoner mikroembolizasyon, enfeksiyöz komplikasyonlar, metabolik bozukluklar) komplikasyonlar olarak da sınıflandırılabilir. Nadir olarak gözlense de, transfüzyondan kısa bir süre sonra ARDS gelişen olgularda TRALI akla gelmelidir (5,33).

2.5.8. Diğer Nadir Nedenler

Terapötik aferez işlemlerinde, özellikle tekrarlayan seanslardan sonra, setin içerisinde sürekli olarak bir miktar kanın kalmasına bağlı olarak anemi ve henüz tanımlanamamış birden çok mekanizma ile demir eksikliği anemisi gelişebilir (43). Anemi ek olarak, vasküler giriş ile ilişkili kanama, işlem sırasında eritrositlerin travmaya uğraması nedenli mekanik hemoliz ve hemodilüsyon gibi sebeplerle de ortaya çıkabilmektedir (44). Ayrıca, kullanılan teknikle ilgili olarak, uzaklaştırılan plazma ile beraber trombosit kaybı, antikoagülasyonda heparin kullanımı gibi nedenlerle trombositopeni gelişebilmektedir (40).

Pek çok ilaç, özellikle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ajanlar, terapötik aferez işlemleri sırasında dolaşımdan uzaklaştırılabilmektedir. Antibiyotikler ve antiepileptikler başta olmak üzere, heparin, warfarin, yağda çözünen vitaminler ve diğer birçok ilacın plazma düzeyinin terapötik aferez uygulamasına bağlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle, hastanın tedavisinde kullanılan tüm ilaçların, aferez uygulamasından sonra verilmesi önerilmektedir (39). Ayrıca, terapötik aferez işlemlerinde kullanılan cihazların gelişmesine paralel olarak görülme sıklığı belirgin şekilde azalsa da, hava embolisi gelişebilmektedir (45). Aferez setlerinin sterilizasyonunda kullanılan etilen oksitin, çok nadir olarak ciddi allerjik/anafilaktik reaksiyonlara neden olduğu da bildirilmiştir (39,40).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Özellikleri

Çalışmamız yapılırken nefrolojik, hematolojik, nörolojik, romatolojik ve endokrinolojik bozukluklar olmak üzere çeşitli endikasyonlar için TPE yapılması uygun görülen ve merkezimizde takipli olan hastalara ait demografik veriler hasta dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelenecektir. Hastalar Nisan 2023- Şubat 2025 tarihleri arasından seçilmiştir. Hastalarda gelişen komplikasyonlar açısından; toplanan veriler SPSS 27.0(SPSSInc.,Chicago,IL,USA) programı kullanılarak analiz edilecek. Değişkenler, dağılımlarını belirlemek için görsel (histogramlar ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) kullanılarak araştırılıcaktır. Klinik ve demografik özellikler, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma (SD), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile özetlenecektir. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılacaktır. Bağımsız örnekler arasındaki farklar Student's T testi ile değerlendirililecektir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Olan Kriterler

- On sekiz yaşından büyük olan hastalar
- Terapötik Plazma Değişimi yapılan hastalar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmayan Kriterler

- Sağlıklı kişiler
- Terapötik plazma değişimine uygun görülmeyen hastalar

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Olgu Rapor Formu

- Hastaya ait tanısal ve demografik bulgular: hastanın adı-soyadı, yaş, tc numarası, cinsiyet, hastanın kan grubu,
- Hastalık İlişkili Veriler: hastalık endikasyonları (hematolojik, nefrolojik, nörolojik ve diğer),
- Tedavi İlişkili Parametreler: işlemin yapıldığı ürün (albümin, tdp, her ikisi), işlem sayısı, işlemin yapıldığı cihaz (fresenius, baxter, diğer), işlemin yeri (servis, yoğun bakım),

- İşlem Sonrası Değerlerndirme ve Tedavide Kullanılan Yöntemler: sonuç (ölüm, taburcu), tedavi protokolleri (eritrosit süspansiyon, trombosit aferezi, lökosit aferezi, eritrosit aferezi vs.).

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmada verilerin analizinde Jamovi 2.4.14 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, çeyreklikler arası dağılım aralığı, ortalama, ortanca, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik olarak (Shapiro-Wilk) değerlendirilmiş ve bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Student t testleri, kategorik değişkenler arasındaki farkların tespitinde ise Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan bağımlı değişkenler arasındaki farkın saptanmasında ise Paired t testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=269)

Değişken	Değer
Yaş, yıl (median, min–max)	45 (18–86)
Cinsiyet, n (%)	Erkek: 135 (%50,2) / Kadın: 134 (%49,8)
BMI (median, min–max)	25,6 (15,6–44,9)
Kan grubu, n (%)	A: 130 (%48,3); B: 44 (%16,4); AB: 20 (%7,4); O: 75 (%27,9)
Endikasyon, n (%)	Nörolojik: 115 (%42,8); Hematolojik: 63 (%23,4); Nefrolojik: 14 (%5,2); Diğer: 77 (%28,6)

Toplam 269 hastanın median yaşı 45 (18–86) yıl olup cinsiyet dağılımı dengelidir (erkek %50,2; kadın %49,8). Median BMI 25,6 (15,6–44,9) olarak saptanmıştır. Kan grupları içinde en sık A grubu (%48,3) olup bunu O (%27,9), B (%16,4) ve AB (%7,4) izlemiştir. Endikasyonlar içinde en sık nörolojik nedenler (%42,8) yer almış, bunu hematolojik (%23,4), diğer (%28,6) ve nefrolojik (%5,2) nedenler takip etmiştir.

4.2. İşleme Ait Özellikler

Tablo 5. İşleme ait teknik ve klinik özellikler

Değişken	Değer
Cihaz, n (%)	Fresenius: 104 (%39,2); Baxter: 2 (%0,8); Optia: 159 (%60)
Girişim yolu, n (%)	SVK: 234 (%86,7); Periferik: 33 (%12,4)
SVK dağılımı, n (%)	Femoral: 160 (%68,1); Jugular: 73 (%31,1); Subklavyen: 1 (%0,4); Kalıcı Tünelli: 1 (%0,4)

Antikoagülan kullanımı, n (%)	246 (%92,1)
Antikoagülan türü, n (%)	ACD: 159 (%64,6); Heparin: 86 (%35); ACD+Heparin: 1 (%0,4)
Replasman sıvısı, n (%)	TDP: 140 (%63,9); TDP+Albümin: 77 (%35,2); Albümin: 2 (%0,9)
TDP, ünite (median, min–max)	25 (0–488)
Albümin, flakon (median, min–max)	0 (0–102)
Değişim hacmi, ml (median, min–max)	3000 (227–5001)
Değiştirilen kan hacmi, ml (median, min–max)	10800 (2659–24300)
İşlem süresi, dk (median, min–max)	105 (62–180)
Toplam seans (median, min–max)	5 (1–39)
ES replasmanı, n (%)	21 (%7,8)
ES, ünite (median, min–max)	5 (1–6)
Renal yetmezlik, n (%)	68 (%25,3)
Diyaliz, n (%)	4 (%2)
Yoğun bakım, n (%)	73 (%27,1)

Çalışmada terapötik plazmaferez işlemleri en sık Optia cihazı ile gerçekleştirilmiştir (%60,0). Girişim yolu olarak en sık santral venöz kateter (SVK) tercih edilmiş olup oran

%86,7'dir. SVK kullanılan hastalarda en sık femoral ven (%68,1) tercih edilirken, 2.sıklıkla juguler ven %31,1 oranında kullanılmıştır.

Hastaların %92,1'inde antikoagülan kullanılmış olup en sık tercih edilen antikoagülan ACD'dir (%64,6). Replasman sıvısı olarak en sık TDP kullanılmış (%63,9), bunu TDP + albümin kombinasyonu (%35,2) izlemiştir.

Median TDP miktarı 25 (0–488) ünite, albümin kullanımı ise median 0 (0–102) flakon olarak saptanmıştır. Median değişim hacmi 3000 (227–5001) ml, değiştirilen kan hacmi 10800 (2659–24300) ml olarak hesaplanmıştır.

İşlem süresi median 105 (62–180) dakika olup, hastalara uygulanan toplam seans sayısı median 5 (1–39) olarak bulunmuştur. Eritrosit süspansiyonu replasmanı %7,8 oranında uygulanmıştır.

Hastaların %25,3'ünde renal yetmezlik mevcut olup %2'si diyaliz hastasıdır. Ayrıca hastaların %27,1'ine yoğun bakım koşullarında işlem uygulanmıştır.

4.3. Komplikasyonlar

Terapötik plazmaferez (TPD) işlemleri sırasında veya işlem sonrasında ortaya çıkan advers olaylar hasta dosyaları, aferez işlem kayıtları ve laboratuvar verileri kullanılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Komplikasyon tanımlamalarında ASFA 2023 kılavuzu, CDC kateter ilişkili enfeksiyon kriterleri ve terapötik aferez komplikasyonlarını değerlendiren güncel literatürde kullanılan tanımlar esas alınmıştır.

Hipotansiyon, işlem sırasında sistolik arter basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya başlangıç değerine göre ≥30 mmHg azalması ve/veya diyastolik arter basıncının 60 mmHg'nin altına düşmesi veya başlangıç değerine göre ≥20 mmHg azalması olarak tanımlandı. İntravenöz sıvı replasmanı, vazopressör desteği veya işlemin geçici ya da kalıcı olarak sonlandırılmasını gerektiren durumlar klinik olarak anlamlı hipotansiyon olarak kabul edildi.

Sitrat toksisitesi, antikoagülasyon amacıyla kullanılan sitrata bağlı gelişen perioral veya distal ekstremite parestezileri, kas krampları, tremor, karpopedal spazm, tetani ya da kardiyak ritim bozuklukları gibi klinik bulguların varlığı ve/veya eş zamanlı biyokimyasal hipokalsemi saptanması olarak tanımlandı. Kalsiyum replasmanı gerektiren olgular sitrat ilişkili komplikasyon olarak kaydedildi.

Trombotik komplikasyonlar, terapötik plazmaferez ile zamansal ilişkili olarak gelişen ve uygun görüntüleme yöntemleri ile doğrulanan arteriyel veya venöz tromboembolik olaylar olarak tanımlandı. Derin ven trombozu tanısı Doppler ultrasonografi, pulmoner tromboemboli tanısı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ve diğer vasküler trombozlar ilgili radyolojik incelemeler temel alınarak konuldu.

Kateter ilişkili enfeksiyon, santral venöz kateter varlığında kateter giriş yerinde enfeksiyon bulgularının (eritem, hassasiyet, ısı artışı veya pürülan akıntı) saptanması ve/veya başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın pozitif kan kültürü ile birlikte sistemik enfeksiyon bulgularının bulunması şeklinde tanımlandı. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanımlamasında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yayınlanan güncel CLABSI (Central Line-Associated Bloodstream Infection) kriterleri esas alındı.

Alerjik reaksiyonlar, replasman sıvıları veya işlem sırasında kullanılan ürünlerle ilişkili olarak gelişen ürtiker, kaşıntı, eritem, anjiyoödem, bronkospazm veya anafilaksi tablosu şeklindeki hipersensitivite reaksiyonları olarak değerlendirildi.

Kanama komplikasyonları, terapötik plazmaferez sonrasında gelişen klinik olarak belirgin kanama bulgularının varlığı, hemoglobin düzeyinde açıklanamayan düşüş veya kan ürünü transfüzyonu gereksinimi ile ilişkili kanama olayları olarak tanımlandı.

Tablo 6. Klinik ve teknik komplikasyonların dağılımı

Komplikasyon	Değer
Komplikasyon gelişen hasta, n (%)	23 (%8,6)
Bir seansta >1 komplikasyon, n (%)	7 (%2,6)
Toplam komplikasyon sayısı	36
Ürtiker, n (%)	18 (%50)
Çarpıntı, n (%)	6 (%16,6)
Hipotansiyon/dispne, n (%)	5 (%13,8)
Uyuşma, n (%)	4 (%11,1)
Üşüme-titreme, n (%)	1 (%2,7)

Bulantı, n (%)	1 (%2,7)
Flushing, n (%)	1 (%2,7)
Teknik komplikasyon, n	17
Cihaz tıkanması, n (%)	10 (%58,8)
Sistem hatası, n (%)	1 (%0,5)
Diğer teknik, n (%)	6 (%35,2)
Tromboz, n (%)	15 (%5,6)
Hipokalsemi, n (%)	22 (%8,2)
Ölüm, n (%)	21 (%7,8)

Komplikasyon gelişen hasta oranı %8,6 (23/269) olup toplam 36 komplikasyon kaydedilmiştir. En sık komplikasyon ürtiker olup 18 olguda (%50) izlenmiştir; bunu çarpıntı 6 (%16,6) ve hipotansiyon/dispne 5 (%13,8) izlemiştir. Teknik komplikasyonlar 17 olup en sık cihaz tıkanması 10 (%58,8) olguda görülmüştür. Tromboz 15 hastada (%5,6), hipokalsemi 22 hastada (%8,2) saptanmış, mortalite oranı %7,8 (21/269) olarak hesaplanmıştır.

4.4. Ölüm Nedenleri

Tablo 7. Ölüm nedenlerinin dağılımı (n=21)

Ölüm nedeni	**n**	**%**
Hepatik	10	%47,6
Hematolojik	6	%28,6
Nörolojik	3	%14,3
Romatolojik	2	%9,5
Toplam	21	%100

Çalışmada ölen 21 hasta incelendiğinde en sık neden hepatik patolojilerdi. Hepatik nedenler 10 hastada (%47,6), hematolojik nedenler 6 hastada (%28,6), nörolojik nedenler 3 hastada (%14,3) ve romatolojik nedenler 2 hastada (%9,5) saptandı.

4.5. GPS ve mGPS Skorları

Tablo 8. GPS ve mGPS skor dağılımı

Skor	GPS n (%)	mGPS n (%)
0	108 (%40,6)	132 (%49,6)
1	77 (%28,9)	53 (%19,9)
2	81 (%30,5)	81 (%30,5)

Glasgow Prognostic Score (GPS)'da hastaların %40,6'sı (n=108) skor 0, %28,9'u (n=77) skor 1 ve %30,5'i (n=81) skor 2 grubundadır. mGPS'te ise %49,6 (n=132) skor 0, %19,9 (n=53) skor 1 ve %30,5 (n=81) skor 2 saptanmıştır.

4.6. Paired Samples T-Test

Tablo 9. Paired Samples T-Test: İşlem Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre (İÖ-İS)	Test	İstatistik	df	p değeri
Sistolik KB	Student's t	-0,377	266	0,706
	Wilcoxon W	19554	-	<0,001
Diyastolik KB	Student's t	-2,438	266	0,015
	Wilcoxon W	15253	-	0,365

HGB	Student’s t	1,028	268	0,305
	Wilcoxon W	22690	-	<0,001
HCT	Student’s t	4,086	268	<0,001
	Wilcoxon W	22340	-	<0,001
PLT	Student’s t	1,270	268	0,205
	Wilcoxon W	20698	-	0,010
PZ	Student’s t	2,576	261	0,011
	Wilcoxon W	17534	-	0,013
INR	Student’s t	0,304	261	0,761
	Wilcoxon W	16411	-	0,015
APTT	Student’s t	-0,692	261	0,489
	Wilcoxon W	13212	-	0,531
Fibrinojen	Student’s t	6,057	247	<0,001

	Wilcoxon W	13639	-	<0,001
Total Protein	Student’s t	12,215	264	<0,001
	Wilcoxon W	30112	-	<0,001
Albümin	Student’s t	-0,267	265	0,789
	Wilcoxon W	15966	-	0,609
Kalsiyum	Student’s t	-2,275	268	0,024
	Wilcoxon W	13596	-	0,084
CRP	Student’s t	1,070	268	0,285
	Wilcoxon W	19434	-	0,072

İşlem öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wilcoxon testi esas alındığında sistolik kan basıncının işlem sonrası anlamlı olarak azaldığı ($p<0,001$) saptandı. Diyastolik kan basıncında ise testler arasında uyumsuzluk bulunması nedeniyle anlamlı değişim kabul edilmedi.

Hematolojik parametrelerden hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$) ve trombosit değerlerinde ($p=0,010$) işlem sonrası anlamlı düşüş izlendi. Koagülasyon parametrelerinden protrombin zamanı ($p=0,013$) ve INR ($p=0,015$) açısından anlamlı değişim saptanırken, APTT’de anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Fibrinojen ve total protein düzeylerinde işlem sonrası belirgin azalma gözlenirken ($p<0,001$), albümin düzeyinde anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,609$). Kalsiyum düzeyinde

yalnızca Student’s t testine göre anlamlılık izlenmiş olup Wilcoxon testi ile doğrulanmadığından anlamlı kabul edilmedi. CRP düzeyinde ise işlem öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

4.7. Independent Samples Test

Tablo 10. Tromböz Gelişimine Göre Bağımsız Gruplar Testi (Independent Samples Test)

Parametre	Test	İstatistik	df	p
D-Dimer	Student t	0.6539	262	0.514
	Mann-Whitney U	1712	-	0.588
Sistolik KB İÖ	Student t	-0.3158	265	0.752
	Mann-Whitney U	1753	-	0.638
Sistolik KB İS	Student t	-4.1857	265	<0.001
	Mann-Whitney U	1626	-	0.364
Diyastolik KB İS	Student t	0.0326	265	0.974
	Mann-Whitney U	1863	-	0.927
HGB İÖ	Student t	-0.4965	267	0.620
	Mann-Whitney U	1796	-	0.710
HCT İÖ	Student t	-0.5477	267	0.584
	Mann-Whitney U	1782	-	0.674
PLT İÖ	Student t	1.0842	267	0.279
	Mann-Whitney U	1644	-	0.374
PZ İÖ	Student t	1.0578	266	0.291
	Mann-Whitney U	1401	-	0.089
INR İÖ	Student t	0.8057	266	0.421

	Mann-Whitney U	1654	-	0.404
APTT İÖ	Student t	1.1530	265	0.250
	Mann-Whitney U	1427	-	0.111
Fibrinojen İÖ	Student t	0.5609	249	0.575
	Mann-Whitney U	1666	-	0.704
Total Protein İÖ	Student t	-1.5263	264	0.128
	Mann-Whitney U	1498	-	0.185
Albümin İÖ	Student t	1.1605	264	0.247
	Mann-Whitney U	1516	-	0.205
Kalsiyum İÖ	Student t	0.6843	267	0.494
	Mann-Whitney U	1583	-	0.271
CRP İÖ	Student t	0.2797	267	0.780
	Mann-Whitney U	1391	-	0.079
HGB İS	Student t	-0.0454	267	0.964
	Mann-Whitney U	1825	-	0.786
HCT İS	Student t	-0.8450	267	0.399
	Mann-Whitney U	1755	-	0.608
PLT İS	Student t	-1.5136	267	0.131
	Mann-Whitney U	1412	-	0.092
PZ İS	Student t	0.6571	261	0.512
	Mann-Whitney U	1665	-	0.495
INR İS	Student t	0.4513	261	0.652

	Mann-Whitney U	1663	-	0.492
APTT İS	Student t	0.6307	261	0.529
	Mann-Whitney U	1702	-	0.582
Fibrinojen İS	Student t	-0.2059	254	0.837
	Mann-Whitney U	1672	-	0.626
Total Protein İS	Student t	-1.7192	263	0.087
	Mann-Whitney U	1256	-	0.032
Albümin İS	Student t	-1.6083	264	0.109
	Mann-Whitney U	1551	-	0.252
Kalsiyum İS	Student t	-1.5492	267	0.123
	Mann-Whitney U	1391	-	0.079
CRP İS	Student t	0.5909	267	0.555
	Mann-Whitney U	1723	-	0.535
İşlem Süresi	Student t	-0.0500	265	0.960
	Mann-Whitney U	1861	-	0.922
Toplam Seans	Student t	-4.1714	267	<0.001
	Mann-Whitney U	934	-	<0.001
Diyastolik KB İÖ	Student t	-1.6153	265	0.107
	Mann-Whitney U	1337	-	0.057
TDP Ünite	Student t	-4.1001	267	<0.001
	Mann-Whitney U	1096	-	0.006
Albümin Flakon	Student t	-0.7215	267	0.471

	Mann-Whitney U	1767	-	0.558
Değişim Hacmi	Student t	-1.6005	264	0.111
	Mann-Whitney U	1446	-	0.131
Değiştirilen Kan Hacmi	Student t	-0.7189	264	0.473
	Mann-Whitney U	1629	-	0.380
Yaş	Student t	-0.3973	267	0.691
	Mann-Whitney U	1829	-	0.795
BMI	Student t	-1.7708	266	0.078
	Mann-Whitney U	1317	-	0.047

D-dimer ile tromboz açsından anlamlı fark bulunmamış olup (p=0,5), BMI yüksek olanlarda (p=0,047), TDP ünitesi fazla olanlarda (p=0.006), toplam seans sayısı daha fazla olanlarda (p<0,001), işlem sonrası total proteini daha fazla olanlarda (p=0,032) tromboz daha sık görülmüştür. (Mann-Whitney-U).

4.8. Cinsiyet İle Tromboz İlişkisi

Tablo 11. Cinsiyet ile tromboz ilişkisi

Cinsiyet	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Erkek	128 (%94,8)	7 (%5,2)	135	0,779
Kadın	126 (%94,0)	8 (%6,0)	134	
Toplam	254	15	269	

Cinsiyet ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,0787; p=0,779).

4.9 Kan Grubu İle Tromboz İlişkisi

Tablo 12. Kan grubu ile tromboz ilişkisi

Kan grubu	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
B	40 (%90,9)	4 (%9,1)	44	0,255
A	121 (%93,1)	9 (%6,9)	130	
O	74 (%98,7)	1 (%1,3)	75	
AB	19 (%95,0)	1 (%5,0)	20	
Toplam	254	15	269	

Kan grubu ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=4,06; p=0,255).

4.10. Endikasyon İle Tromboz İlişkisi

Tablo 13. Endikasyon ile tromboz ilişkisi

Endikasyon	**Tromboz yok n (%)**	**Tromboz var n (%)**	**Toplam**	**p**
Diğer	75 (%97,4)	2 (%2,6)	77	0,347
Nörolojik	106 (%92,2)	9 (%7,8)	115	
Nefrolojik	14 (%100)	0 (%0)	14	
Hematolojik	59 (%93,7)	4 (%6,3)	63	
Toplam	**254**	**15**	**269**	

Endikasyon grupları ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=3,30; p=0,347).

4.11. İşlem Cihazı İle Tromboz İlişkisi

Tablo 14. İşlem cihazı ile tromboz ilişkisi

İşlem cihazı	**Tromboz yok n (%)**	**Tromboz var n (%)**	**Toplam**	**p**
Diğer	153 (%96,2)	6 (%3,8)	159	0,232
Fresenius	95 (%91,3)	9 (%8,7)	104	
Baxter	2 (%100)	0 (%0)	2	

Toplam	**250**	**15**	**265**	

Kullanılan işlem cihazı ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=2,93; p=0,232).

4.12. Replasman Sıvısı İle Tromboz İlişkisi

Tablo 15. Replasman sıvısı ile tromboz ilişkisi

Replasman sıvısı	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
TDP	130 (%92,9)	10 (%7,1)	140	0,913
Albümin + TDP	72 (%93,5)	5 (%6,5)	77	
Albümin	2 (%100)	0 (%0)	2	
Toplam	**204**	**15**	**219**	

Replasman sıvısı türü ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,181; p=0,913).

4.13. Eritrosit Replasman İle Tromboz İlişkisi

Tablo 16. Eritrosit replasmanı ile tromboz ilişkisi

Eritrosit replasmanı	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Hayır	232 (%93,9)	15 (%6,1)	247	0,245
Evet	21 (%100)	0 (%0)	21	
Toplam	**253**	**15**	**268**	

Eritrosit replasmanı yapılan olgularda tromboz izlenmezken, eritrosit replasmanı yapılmayan grupta tromboz oranı %6,1 olarak saptanmıştır. Eritrosit replasmanı ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=1,35; p=0,245).

4.14. Renal Yetmezlik İle Tromboz İlişkisi

Tablo 17. Renal yetmezlik ile tromboz ilişkisi

Renal yetmezlik	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Yok	190 (%94,5)	11 (%5,5)	201	0,899
Var	64 (%94,1)	4 (%5,9)	68	
Toplam	**254**	**15**	**269**	

Renal yetmezlik varlığı ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,0162; p=0,899).

4.15. Diyaliz Durumu İle Tromboz İlişkisi

Tablo 18. Diyaliz durumu ile tromboz ilişkisi

Diyaliz	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Hayır	190 (%94,5)	11 (%5,5)	201	0,631
Evet	4 (%100)	0 (%0)	4	
Toplam	**194**	**11**	**205**	

Diyaliz durumu ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,231; p=0,631).

4.16. Yoğun Bakım İle Tromboz İlişkisi

Tablo 19. Yoğun bakım yatışı ile tromboz ilişkisi

Yoğun bakım	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Hayır	188 (%95,9)	8 (%4,1)	196	0,080
Evet	66 (%90,4)	7 (%9,6)	73	
Toplam	**254**	**15**	**269**	

Yoğun bakım yatışı olan olgularda tromboz oranı daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (χ^2=3,06; p=0,080).

4.17. Komplikasyon Varlığı İle Tromboz İlişkisi

Tablo 20. Komplikasyon varlığı ile tromboz ilişkisi

Komplikasyon	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Var	233 (%94,7)	13 (%5,3)	246	0,495
Yok	21 (%91,3)	2 (%8,7)	23	
Toplam	**254**	**15**	**269**	

Genel komplikasyon varlığı ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,465; p=0,495).

4.18. Teknik Problem Türü İle Tromboz İlişkisi

Tablo 21. Teknik problem türü ile tromboz ilişkisi

Teknik problem	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Diğer	6 (%100)	0 (%0)	6	<0,001
Sistem hatası	1 (%100)	0 (%0)	1	
Cihaz tıkanması	0 (%0)	10 (%100)	10	
Toplam	**7**	**10**	**17**	

Teknik problem türü ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (χ^2=17,0; p<0,001). Tromboz gelişen olguların tamamında teknik problem türü cihaz tıkanması olarak izlenmiştir.

4.19. Antikoagülan Kullanımı İle Tromboz İlişkisi

Tablo 22. Antikoagülan kullanımı ile tromboz ilişkisi

Antikoagülan	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
Evet	233 (%94,7)	13 (%5,3)	246	0,418
Hayır	19 (%90,5)	2 (%9,5)	21	
Toplam	**252**	**15**	**267**	

Antikoagülan kullanımı ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,656; p=0,418).

4.20. Antikoagülan Türü İle Tromboz İlişkisi

Tablo 23. Antikoagülan türü ile tromboz ilişkisi

Antikoagülan türü	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
ACD	151 (%95,0)	8 (%5,0)	159	0,940
Heparin	81 (%94,2)	5 (%5,8)	86	
Heparin + ACD	1 (%100)	0 (%0)	1	
Toplam	**233**	**13**	**246**	

Kullanılan antikoagülan türü ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,124; p=0,940).

4.21. Girişim Yolu İle Tromboz İlişkisi

Tablo 24. Girişim yolu ile tromboz ilişkisi

Girişim yolu	Tromboz yok n (%)	Tromboz var n (%)	Toplam	p
SVK	219 (%93,6)	15 (%6,4)	234	0,134
Periferik	33 (%100)	0 (%0)	33	
Toplam	252	15	267	

Girişim yolu ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=2,24; p=0,134). Tromboz gelişen tüm olgular SVK kullanılan grupta yer almakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.22. SVK Damar Lokalizasyonu İle Tromboz İlişkisi

Tablo 25. SVK damar lokalizasyonu ile tromboz ilişkisi

SVK damar	**Tromboz yok n (%)**	**Tromboz var n (%)**	**Toplam**	**p**
Femoral	150 (%93,8)	10 (%6,2)	160	0,983
Jugular	68 (%93,2)	5 (%6,8)	73	
Subklavyen	1 (%100)	0 (%0)	1	
Kalıcı tünel	1 (%100)	0 (%0)	1	
Toplam	220	15	235	

SVK damar lokalizasyonu ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,168; p=0,983).

4.23. Ölüm İle Tromboz İlişkisi

Tablo 26. Ölüm ile tromboz ilişkisi

Ölüm	**Tromboz yok n (%)**	**Tromboz var n (%)**	**Toplam**	**p**
Yok	233 (%94,0)	15 (%6,0)	248	0,246
Var	21 (%100)	0 (%0)	21	
Toplam	**254**	**15**	**269**	

Ölüm durumu ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=1,35; p=0,246).

Tromboz ile değerlendirilen değişkenler arasında yalnızca teknik problem türü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Diğer değişkenlerde tromboz gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Kataterin santral ya da periferal olmasıyla tromboz açısından anlamlı fark yoktur (p=0.2,). Cihazın tıkanma komplikasyonu olanlarda tromboz daha sıktır (p<0,01). Antikaogülan türü (p=0,3), işlemin neyle yapıldığı, antikoagüln kullanılıp kullanılmadığı ya da çeşidi, GPS, MPGS skoru, ölüm varlığı gibi etkenlerin tromboz ile anlamlı iişkilisi bulunmadı (Fischer'inn kesin testi).

4.24. Cinsiyet İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 27. Cinsiyet ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (n)
Yok	121	125	246
Var	14	9	23
Toplam	**135**	**134**	**269**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 1.14$, df = 1, p = 0.284

Erkek hastalarda komplikasyon oranı %10,4 (14/135), kadın hastalarda %6,7 (9/134) olarak saptanmıştır. Erkeklerde oran daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Cinsiyetin komplikasyon gelişimi üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir.

4.25. Kan Grubu İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 28. Kan grubu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	A (n)	B (n)	O (n)	AB (n)	Toplam
Yok	120	38	69	19	246
Var	10	6	6	1	23
Toplam	130	44	75	20	269

Ki-kare testi: $\chi^2 = 1.94$, df = 3, p = 0.587

En yüksek komplikasyon oranı B kan grubunda (%13,6) gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

4.26. Endikasyon İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 29. Endikasyon ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Nörolojik	Hematolojik	Nefrolojik	Diğer	Toplam
Yok	105	54	14	73	246
Var	10	9	0	4	23
Toplam	115	63	14	77	269

Ki-kare testi: $\chi^2 = 5.06$, df = 3, p = 0.167

En yüksek komplikasyon oranı hematolojik endikasyonlarda (%14,3) görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

4.27. Cihaz Türü İle Kompliasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 30. Cihaz türü ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Fresenius	Diğer	Baxter	Toplam
Yok	96	145	2	243
Var	8	14	0	22
Toplam	104	159	2	265

Ki-kare testi: $\chi^2 = 0.285$, df = 2, p = 0.867

Cihaz türüne göre komplikasyon oranları benzer bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

4.28. Replasman Sıvısı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 31. Replasman sıvısı ile komplikasyon gelişimi

Komplikasyon	TDP	TDP+Albümin	Albümin	Toplam
Yok	126	71	1	198
Var	14	6	1	21
Toplam	140	77	2	219

Ki-kare testi: $\chi^2 = 4.08$, df = 2, p = 0.130

Albümin grubunda komplikasyon oranı yüksek (%50) görünse de hasta sayısı çok düşüktür. Genel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).

4.29. Eritrosit Süspansiyonu (ES) Replasmanı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 32. Eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	ES Var (n)	ES Yok (n)	Toplam (n)
Yok	18	229	247

Var	3	20	23
Toplam	**21**	**249**	**270**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 0.94$, df = 1, p = 0.331
Fisher exact testi: p = 0.412

Eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılan hastalarda komplikasyon oranı %14,3 (3/21), yapılmayan hastalarda %8,0 (20/249) olarak bulunmuştur. ES replasmanı yapılan grupta oran daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

4.30. Renal Yetmezlik İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 33. Renal yetmezlik ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Renal Yetmezlik Var (n)	Yok (n)	Toplam (n)
Yok	64	182	246
Var	4	19	23
Toplam	**68**	**201**	**269**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 0.83$, df = 1, p = 0.363

Renal yetmezliği olan hastalarda komplikasyon oranı %5,9 (4/68), olmayanlarda %9,5 (19/201) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

4.31. Diyaliz Durumu İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 34. Diyaliz durumu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Diyaliz Var (n)	Yok (n)	Toplam (n)
Yok	3	243	246
Var	1	22	23
Toplam	**4**	**265**	**269**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 1.08$, df = 1, p = 0.299
Fisher exact testi: p = 0.342

Diyaliz hastalarında komplikasyon oranı %25 (1/4) iken diyaliz almayan hastalarda %8,3 (22/265) olarak bulunmuştur. Ancak hasta sayısının düşük olması nedeniyle bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

4.32. Yoğun Bakım Yatışı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 35. Yoğun bakım yatışı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Yoğun Bakım Var (n)	Yok (n)	Toplam (n)

Yok	62	184	246
Var	11	12	23
Toplam	**73**	**196**	**269**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 5.44$, df = 1, p = 0.020
Fisher exact testi: p = 0.027

Yoğun bakımda izlenen hastalarda komplikasyon oranı %15,1 (11/73), yoğun bakımda izlenmeyen hastalarda %6,1 (12/196) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Yoğun bakım yatışı komplikasyon gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörüdür.

4.33. Antikoagülan Kullanımı İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 36. Antikoagülan kullanımı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Antikoagülan Var (n)	Yok (n)	Toplam (n)
Yok	227	17	244
Var	19	4	23
Toplam	**246**	**21**	**267**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 3.15$, df = 1, p = 0.076

Antikoagülan kullanılan hastalarda komplikasyon oranı %7,7, kullanılmayanlarda %19,0 olarak saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) ancak sınırdadır.

4.34. Antikoagülan Türü İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 37. Antikoagülan türü ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	ACD (n)	Heparin (n)	Toplam (n)
Yok	145	81	226
Var	14	5	19
Toplam	**159**	**86**	**245**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 0.78$, df = 1, p = 0.675

ACD kullanılan hastalarda komplikasyon oranı %8,8, heparin kullanılanlarda %5,8 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

4.35. Girişim Yolu İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 38. Girişim yolu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	SVK (n)	Periferik (n)	Toplam (n)
Yok	211	33	244

Var	23	0	23
Toplam	**234**	**33**	**267**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 3.55$, df = 1, p = 0.060

SVK kullanılan hastalarda komplikasyon oranı %9,8 iken periferik girişim yapılan hastalarda komplikasyon gözlenmemiştir. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

4.36. SVK Yerleşim Yeri İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 39. SVK yerleşim yeri ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	Femoral (n)	Juguler (n)	Toplam (n)
Yok	141	69	210
Var	19	4	23
Toplam	**160**	**73**	**233**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 2.54$, df = 1, p = 0.468

Femoral kateterde komplikasyon oranı %11,9, juguler kateterde %5,5 olarak bulunmuştur. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

4.37. GPS Skoru İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 40. GPS skoru ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	GPS 0 (n)	GPS 1 (n)	GPS 2 (n)	Toplam (n)
Yok	100	69	75	244
Var	8	8	6	22
Toplam	**108**	**77**	**81**	**266**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 0.64$, df = 2, p = 0.726
Fisher exact testi: p = 0.753

GPS skoru ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Komplikasyon oranları GPS 0, 1 ve 2 gruplarında sırasıyla %7,4, %10,4 ve %7,4 olarak bulunmuştur.

4.38. mGPS Skoru İle Komplikasyon Gelişimi Arasındaki İlişki

Tablo 41. mGPS skoru ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki

Komplikasyon	mGPS 0 (n)	mGPS 1 (n)	mGPS 2 (n)	Toplam (n)
Yok	122	47	75	244
Var	10	6	6	22
Toplam	**132**	**53**	**81**	**266**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 0.81$, df = 2, p = 0.666
Fisher exact testi: p = 0.613

mGPS skoru ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

4.39. Komplikasyon Gelişimi İle Mortalite Arasındaki İlişki

Tablo 42. Komplikasyon gelişimi ile mortalite arasındaki ilişki

Komplikasyon	Ölüm Yok (n)	Ölüm Var (n)	Toplam (n)
Yok	227	19	246
Var	21	2	23
Toplam	**248**	**21**	**269**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 0.028$, df = 1, p = 0.868
Fisher exact testi: p = 0.697

Komplikasyon gelişen hastalarda mortalite oranı %8,7, gelişmeyenlerde %7,7 olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Komplikasyon gelişimi mortaliteyi artırmamıştır.

4.40. GPS Skoru İle Mortalite Arasındaki İlişki

Tablo 43. GPS skoru ile mortalite arasındaki ilişki

GPS Skor	Ölüm Yok (n)	Ölüm Var (n)	Toplam (n)	Mortalite (%)
0	107	1	108	0.9
1	71	6	77	7.8
2	69	12	81	14.8
Toplam	**247**	**19**	**266**	**7.1**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 13.5$, df = 2, **p = 0.001**
Fisher exact testi: p < 0.001

GPS skoru ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0.05). Skor arttıkça mortalite oranı belirgin şekilde yükselmektedir. GPS=2 grubunda mortalite %14,8 ile en yüksek düzeydedir.

4.41. mGPS Skoru İle Mortalite Arasındaki İlişki

Tablo 44. mGPS skoru ile mortalite arasındaki ilişki

mGPS Skor	Ölüm Yok (n)	Ölüm Var (n)	Toplam (n)	Mortalite (%)
0	128	4	132	3.0
1	50	3	53	5.7
2	69	12	81	14.8
Toplam	**247**	**19**	**266**	**7.1**

Ki-kare testi: $\chi^2 = 10.7$, df = 2, **p = 0.005**
Fisher exact testi: p = 0.006

mGPS skoru ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05). mGPS arttıkça mortalite oranı artmaktadır ve en yüksek oran mGPS=2 grubunda gözlenmiştir.

Komplikasyon varlığı ile yoğun bakımda işleme alınmak (p=0,02) ile anlamlı fark bulunurken,; cinsiyet (p=0.38), kan grupları (p=0,64), endikasyon (p=0,2), işlemin yapıldığı cihaz (p=0,85), antikoagülan türü (p=0,5), işlemin hangi sıvıyla yapıldığı (p=0,19), renal yetmezlik (p=0,4), diyaliz (p=0,3), katater tipi (p=0,06), SVK için seçilen damar (p=0,3), GPS skor (p=0,7), MPGS (p=0,6), tromboz (p=0,49), ölüm (p=0,6) arasında anlamlı fark yoktur. GPS skor (p<0.001) ve mGPS skoru (p=0.006) artınca ölüm oranı artmaktadır.

Ürtiker olanlarla işlemin hangi değişim sıvısı ile yapıldığı arasında fark yok (p=0,62). Renal yetmezlik olanlarda ve YBÜ de işleme girenlerde sıklıkla TDP ile işlem yapılmıştır (p<0,001, p=0,009).

4.42. Komplikasyon gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla Binomiyal Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 45. Model Coefficients- Komplikasyon

Predictor	Estimate (β)	SE	Z	p	Odds ratio
Intercept	-1.0043	1.2243	-0.820	0.412	0.366
YAŞ	-0.0387	0.0165	-2.353	0.019	0.962
BMI	0.0222	0.0477	0.466	0.642	1.022
YOĞUN BAKIM (EVET–HAYIR)	1.4623	0.5133	2.849	0.004	4.316
RENAL YETMEZLİK (VAR–YOK)	-0.7573	0.6733	-1.125	0.261	0.469
MGPS	-0.1267	0.3229	-0.392	0.695	0.881

HEMATOLOJİK (HAYIR–EVET)	-0.8310	0.5108	-1.627	0.104	0.436

Model uyum ölçütleri: Deviance = 134, AIC = 148, McFadden R^2 = 0.114.

Aferez işlemleri sırasında komplikasyon gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla binomiyal lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Modelin açıklayıcılık düzeyi orta düzeyde olup McFadden R^2 değeri 0.114 olarak saptandı.

Çok değişkenli analiz sonucunda yaşın komplikasyon gelişimi ile ters yönlü bağımsız ilişki gösterdiği belirlendi (OR: 0.962, p=0.019). Buna göre artan yaş ile komplikasyon gelişme olasılığında hafif düzeyde azalma izlendi. Bu bulgu klinik olarak beklenenin aksine görünmekle birlikte, yaşlı hastaların daha seçilmiş hasta grubunu oluşturması, daha dikkatli hasta seçimi yapılması veya genç hastalarda daha agresif aferez/mobilizasyon stratejilerinin uygulanması ile ilişkili olabilir.

Yoğun bakım öyküsü bulunan hastalarda komplikasyon gelişme riskinin anlamlı düzeyde arttığı saptandı (OR: 4.316, p=0.004). Yoğun bakım öyküsüne sahip hastalarda komplikasyon gelişme olasılığının yaklaşık 4 kat daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum, söz konusu hasta grubunun daha kırılgan klinik özelliklere, daha fazla komorbiditeye ve daha yüksek genel hastalık yüküne sahip olması ile ilişkili olabilir. Çalışmadaki en güçlü bağımsız prediktörün yoğun bakım öyküsü olduğu dikkat çekmiştir.

BMI ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (OR: 1.022, p=0.642). Benzer şekilde renal yetmezlik varlığı da bağımsız risk faktörü olarak belirlenmedi (OR: 0.469, p=0.261).

Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS) ile komplikasyon gelişimi arasında bağımsız anlamlı ilişki gösterilemedi (OR: 0.881, p=0.695). Bununla birlikte mGPS'nin inflamatuvar durum ve beslenme durumunu yansıtan biyolojik bir belirteç olması nedeniyle, daha geniş örneklemli çalışmalarda prognostik değerinin yeniden değerlendirilmesi gerekebilir.

Hematolojik endikasyon ile gerçekleştirilen işlemlerde komplikasyon gelişme olasılığında artış eğilimi gözlenmiş olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0.104). Bununla birlikte hematolojik hasta grubunun yoğun tedavi öyküsü, sitopeni eğilimi ve daha kırılgan klinik özellikleri nedeniyle komplikasyon gelişimine yatkın olabileceği düşünülmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmada aferez ilişkili komplikasyon gelişimi açısından en önemli bağımsız risk faktörünün yoğun bakım öyküsü olduğu, yaşın ise ters yönlü bağımsız ilişki gösterdiği saptandı. Buna karşın BMI, renal yetmezlik, hematolojik endikasyon ve mGPS skorunun bağımsız belirleyici olmadığı görüldü.

5.TARTIŞMA

Terapötik plazma değişimi, hasta plazmasındaki patolojik maddeleri (otoantikorlar, alloantikorlar, immün kompleksler, lipoproteinler, kriyoglobulinler vb.) hasta plazması ile birlikte vücuttan uzaklaştırılarak yerine replasman sıvısı (allojenik donör plazma, kolloid, kristalloid) konulma işlemidir. Vücuttan uzaklaştırılacak olan madde; (I) hemofiltrasyon/hemodiyaliz gibi tedavi teknikleriyle vücuttan yeterince uzaklaştırılamayacak kadar büyük (15.000 D'dan büyük moleküler ağırlık), (II) endojen klirensi aşan uzun yarı ömre sahip, (III) akut toksik ve/veya konvansiyonel tedavilere dirençli olması, bu koşullarından en az birinin mevcut olması durumunda TPD rasyonel bir tedavi seçeneğidir (46). Terapötik plazma değişimi, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen birçok hastalıkta ya hastalığın primer tedavisi (esas tedavi) ya da hastalığın esas tedavisinde tamamlayıcı tedavi (yardımcı tedavi) yöntemi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde TPD başta hematolojik, nörolojik ve nefrolojik hastalıklar olmak üzere farklı birçok klinikte (toksikoloji, endokrinoloji vb.) değişik hastalıklara/nedenlere bağlı olarak giderek artan endikasyonlarda kullanılmaktadır. Terapötik plazma değişimi (TPD), patojenik plazma bileşenlerinin uzaklaştırılması yoluyla özellikle immünolojik, hematolojik ve nörolojik hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte ekstrakorporeal dolaşım, antikoagülan kullanımı ve replasman sıvısı gereksinimi nedeniyle komplikasyon gelişimi açısından dikkatli değerlendirilmesi gereken bir girişimdir.

Bu çalışmada 269 hastada TPD uygulamalarına ait komplikasyonlar, tromboz ve mortalite ile ilişkili faktörler ayrıntılı olarak analiz edilmiş ve elde edilen bulgular literatür verileri ile karşılaştırmalı olarak yorumlanmıştır.

Ülkemizden bildirilen çalışmaların çoğu işlem güvenliği ve komplikasyon sıklığı üzerine odaklanmış olup, komplikasyon gelişimini öngörebilecek klinik ve biyokimyasal belirteçlerin araştırıldığı çalışmalar oldukça azdır. Literatürdeki büyük terapötik plazma değişimi serilerinin büyük çoğunluğu komplikasyon sıklığı ve işlem güvenliği üzerine odaklanmıştır. Çalışmamız ise komplikasyon, tromboz ve mortaliteyi aynı hasta kohortunda birlikte değerlendirmesinin yanı sıra GPS ve mGPS gibi inflamasyon temelli prognostik skorların terapötik plazma değişimi hastalarındaki değerini araştırması açısından önceki çalışmalardan ayrılmaktadır. Ayrıca komplikasyon gelişimi açısından bağımsız risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş olması çalışmanın önemli güçlü yönlerinden biridir.

Bu çalışmanın önemli yönlerinden biri, yalnızca komplikasyon sıklığını raporlamakla kalmayıp komplikasyon gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini çok değişkenli analiz ile değerlendirmesidir. Ayrıca Glasgow Prognostic Score (GPS) ve modifiye Glasgow Prognostic Score (mGPS) gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin terapötik plazma değişimi uygulanan

hasta grubunda araştırılması çalışmanın özgün yönlerinden birini oluşturmaktadır. Literatürde GPS ve mGPS çoğunlukla maligniteler, yoğun bakım hastaları ve kronik inflamatuvar hastalıklarda mortalite belirteci olarak incelenmiş olup terapötik plazma değişimi uygulanan heterojen hasta popülasyonlarında kullanımı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamız, GPS/mGPS'nin TPE hastalarındaki prognostik değerine ilişkin literatüre katkı sağlayabilecek özgün veriler sunmaktadır.

Çalışmamızda saptanan toplam komplikasyon oranı, uluslararası literatürde bildirilen oranlarla karşılaştırıldığında kabul edilebilir sınırlar içerisinde bulunmuştur. Dünya Aferez Birliği ve büyük merkez serilerinde terapötik aferez ilişkili komplikasyon oranları %4,3 ile %36 arasında değişmektedir. Çalışmamızda 269 hasta değerlendirilmiş olup, hasta başına medyan işlem sayısı 5 olarak saptanmıştır. Hasta bazlı değerlendirmede komplikasyon gelişen hasta sayısı 23 olup komplikasyon oranı %8,6'dır. Bu oran, literatürde bildirilen geniş terapötik plazma değişimi serileri ile karşılaştırıldığında düşük-orta düzeyde yer almaktadır. McLeod ve arkadaşlarının 3022 terapötik aferez işlemini değerlendirdiği çalışmada advers olay oranı %4,75 olarak bildirilmiştir (47). Cid ve arkadaşları 317 hastada uygulanan 2730 plazma değişimi işlemini değerlendirmiştir (48). Shemin ve arkadaşlarının 1727 terapötik plazma değişimi işlemini içeren prospektif çalışmasında ise herhangi bir komplikasyon gelişen işlem oranı %36 olarak bildirilmiştir (8). Ülkemizden Vural ve arkadaşlarının 338 hastada 2505 terapötik plazma değişimi işlemini değerlendirdiği geniş seride komplikasyon insidansı %19,8 olarak saptanmıştır (49). Bu geniş dağılım; komplikasyon tanımlarındaki farklılıklar, hasta popülasyonlarının heterojen yapısı, kullanılan replasman sıvıları, damar yolu tercihleri ve komplikasyon kayıt sistemlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Komplikasyon oranı açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda komplikasyon gelişen hasta oranı %8,6 olarak saptanmıştır. Bulgularımız,literatür verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde hem uyumlu hem de özgün sonuçlar ortaya koymaktadır. Çalışmamızdaki komplikasyon oranının bazı serilere göre daha düşük bulunmasının birkaç olası nedeni bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız hasta bazlı olarak planlanmış olup aynı hastada gelişen tekrarlayan olaylar tek hasta içerisinde değerlendirilmiştir. Buna karşılık birçok büyük seride komplikasyonlar işlem bazlı analiz edilmiş ve her seans bağımsız değerlendirilmiştir. Ayrıca retrospektif tasarım nedeniyle özellikle hafif dereceli parestezi, geçici bulantı veya kısa süreli sitrat ilişkili semptomların eksik kayıt edilmiş olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda en sık klinik komplikasyon ürtiker olup toplam komplikasyonların %50'sini oluşturmuştur. Terapötik plazma değişimi uygulamalarında özellikle taze donmuş plazma kullanılan işlemlerde ürtiker ve diğer alerjik reaksiyonların en sık komplikasyonlar

arasında yer aldığı bilinmektedir. Literatürde alerjik reaksiyon oranları replasman sıvısına bağlı olarak %2–20 arasında değişmektedir. Çalışmamızda ürtikerin en sık komplikasyon olarak saptanması, hasta grubumuzun önemli bir bölümünde taze donmuş plazma kullanımına bağlı olabilir ve mevcut literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yoğun bakım yatış öyküsünün komplikasyon gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak belirlenmesidir (OR: 4,316; p=0,004). Buna göre yoğun bakım hastalarında komplikasyon gelişme olasılığı yaklaşık dört kat daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki gözlemlerle uyumludur. Bu durum, söz konusu hasta grubunun daha kırılgan klinik özelliklere, daha fazla komorbiditeye ve daha yüksek genel hastalık yüküne sahip olması ile ilişkili olabilir. Çalışmadaki en güçlü bağımsız prediktörün yoğun bakım öyküsü olduğu dikkat çekmiştir. Yoğun bakım hastaları genellikle daha yüksek inflamatuvar yük, çoklu organ disfonksiyonu, hemodinamik instabilite, aktif enfeksiyon varlığı ve daha sık santral venöz kateter kullanımı nedeniyle komplikasyon gelişimine yatkın kabul edilmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda eş zamanlı uygulanan invaziv girişimler, mekanik ventilasyon desteği ve çoklu ilaç kullanımı da komplikasyon riskini artırabilmektedir. Bu nedenle terapötik plazma değişimi uygulanacak yoğun bakım hastalarında daha yakın monitorizasyon ve komplikasyonlara yönelik proaktif yaklaşım gereklidir.

Terapötik plazma değişiminde en sık bildirilen komplikasyonlardan biri sitrat toksisitesine bağlı gelişen hipokalsemik reaksiyonlardır. Literatürde sitrat ilişkili semptom sıklığı %1 ile %25 arasında değişmekte olup bazı serilerde tüm komplikasyonların yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Çalışmamızda hipokalsemi 22 hastada (%8,2) saptanmış olup bu oran literatürde bildirilen aralık ile uyumludur. Klinik komplikasyonlar incelendiğinde uyuşma (%11,1), çarpıntı (%16,6) ve flushing (%2,7) gibi semptomların da sitrat ilişkili reaksiyon spektrumunda değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte ciddi aritmi, konvülziyon, kardiyak arrest veya yaşamı tehdit eden hipokalsemi tablosu izlenmemiştir. Bu durum merkezimizde uygulanan yakın klinik takip, uygun antikoagülasyon stratejileri ve gerektiğinde gerçekleştirilen kalsiyum replasmanının etkinliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta popülasyonunun demografik özellikleri incelendiğinde median yaşın 45 yıl olması ve cinsiyet dağılımının dengeli bulunması (erkek %50,2; kadın %49,8), TPD uygulamalarının geniş yaş aralığında ve heterojen bir hasta grubunda kullanıldığını göstermektedir. Literatürde Stegmayr ve ark. (50) 15651 hastanın aferez verilerini inceledikleri çalışmada tüm hastaların %42 sinin kadın olduğunu bildirmişlerdir, cinsiyet dağılımının merkezlere göre değişebileceği ancak komplikasyon gelişimi açısından belirleyici olmadığı

görülmektedir. Nitekim çalışmamızda da cinsiyet ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,284), bu durum literatür ile uyumludur ve cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda terapötik plazma değişimi uygulanan 269 hastanın etiyolojik dağılımı incelendiğinde, en sık endikasyonun nörolojik hastalıklar (%42,8) olduğu, bunu hematolojik (%23,4), diğer (%28,6) ve nefrolojik (%5,2) endikasyonların izlediği görülmüştür. Bu dağılım, merkezimizde TPD'nin özellikle nöroimmün hastalıklarda yoğun olarak kullanıldığını göstermektedir. Literatürde TPD endikasyonlarının merkezler arasında belirgin farklılık gösterdiği dikkat çekmektedir. Literatürde TPD endikasyonlarını araştıran/inceleyen hem ülkemizden hem de yurt dışından bildirilen farklı hasta gruplarında yapılan ve değişik sayıda hastayı içeren çalışmalar bulunmaktadır. Bildirilen bu çalışmaların önemli bir kısmında hastaların tanılarının TPD yapılan hasta popülasyonu içerisinde merkezler arasında değişkenlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Ülkemizden 96 hastada (720 işlem) terapötik aferez sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hematolojik hastalıklar en sık TPD endikasyonu olarak raporlandı (51). Ankara Üniversitesi'nde 1998-2001 yılları arasında 158 hastaya yapılan toplam 658 TPD işleminin analiz edildiği bir çalışmanın sonuçları 2004 yılında bildirildi (52). Arslan ve arkadaşlarının yayınladıkları bu çalışmada 158 hastanın 55'ine (%34) myastenia gravis ve 13'üne 29(%8.5) ise TTP hastalığı nedeniyle plazma değişimi yapıldığını raporladılar. Yine aynı merkez tarafından yakın zamanda bildirilen ve 18 yaş ve (48.17±17.23 yıl) üzeri toplam 1160 erişkin hastada yapılan ve 5077 TPD işleminin analiz edildiği çok daha geniş bir çalışmada ise sepsis/erişkin akut solunum sıkıntısı sendromu ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu en sık TPD endikasyonu olarak raporlandı (53). Retrospektif olarak 2000- 2012 yılları arasında yapılan TPD işlemlerinin analiz edildiği bu çalışmada plazmaferez işlemlerinin 981'inin (%20.8) geriatrik grupta, 3728'inin (%79.2) ise non-geriatrik grupta yapıldığı bildirildi. Ataca ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı bu çalışmada geriatrik grupta yapılan toplam 981 TPD işleminin 67'si (%6.8) non-geriatrik gruba yapılan toplam 3728 TPD işleminin 443'ünün (%11.9) hematolojik hastalıklar nedeni ile yapıldığını raporladılar.

Literatürde bildirilen TPD işlem sayısı yüksek çalışmalardan biri toplam 509 hastada 4857 TPD seansının analiz edildiği çalışmadır (54). Yaklaşık 20 yıllık bir süreyi kapsayan bu çalışmada, TPD endikasyonları ve plazmaferez işlemine bağlı komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bildirilen bu çalışmada TPD endikasyonlarının %62.8'ini (320 hasta) nörolojik hastalıkların oluşturduğu raporlandı. Basic-Jukic ve arkadaşlarının yayınladıkları bu çalışmada, myastenia gravis tanısı olan 247 hasta (%48.5) terapötik plazmaferez endikasyonlarının yarıya yakınını oluşturmuştur. Basic-Jukic ve arkadaşları bu çalışmasında 509

hastanın 62'sine (%12.2) hematolojik hastalıklar nedeni ile (en sık 23 hasta ile ABO uyumsuz kemik iliği nakli) TPD yapıldığını bildirdiler. Bildirilen başka bir çalışmada ise Cid ve arkadaşları 11 yıllık tek merkez deneyimlerinde renal hastalıkların ve hematolojik hastalıkların TPD endikasyonlarında ilk iki sırayı aldıklarını bildirdiler (48). Toplam 317 hastada 2730 TPD işleminin retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların %59'una (186 hasta) renal ve %17'sine (53 hasta) hematolojik hastalıklar nedeni ile TPD işlemi yapıldığını raporladılar.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, TPD endikasyonlarının tek bir hastalık grubuna bağlı olmadığı, aksine merkezin klinik yönelimi, hasta popülasyonu ve başvuru profiline göre değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda nörolojik hastalıkların ön planda olması, özellikle nöroimmün hastalıklarda TPD'nin etkinliğinin klinik pratiğimizde daha fazla tercih edilmesi ile açıklanabilir.

Komplikasyon oranı açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda komplikasyon gelişen hasta oranı %8,6 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürde bildirilen %4,3–36 aralığı içerisinde yer almakta, işlem iptaline neden olan veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar %0,4–5 arasında, terapötik aferez ile ilişkili mortalite ise %0–2,3 arasında bildirilmektedir. Shemin ve ark.'nın (8) tek merkezde ve 5,5 yıllık süreçte yürüttükleri prospektif çalışmada, 174 hastaya uygulanan 1727 TPD işleminin 614'ünde %36 oranında en az bir komplikasyon saptanmış, 190 işlemde (%11) birden fazla yan etki gözlenmiş ve toplam 889 komplikasyon bildirilmiştir. Basic-Jukic ve ark. (54) 4857 TPD işleminde %4,75 oranında komplikasyon bildirmişlerdir. Song ve ark.'nın (55) 26 merkezde 1182 hastaya uygulanan 5921 terapötik plazmaferez işlemine ait verilerini bildirdiği çalışmada, komplikasyon oranı %8,9 olarak rapor edilirken, yan etkilerin %70,2'si hafif, %25,5'i orta şiddette ve %4,3'ü şiddetli olarak saptanmıştır. Ayrıca, Song ve ark (55) 'nın çalışmasında işlemlerin %49,9'u hematolojik hastalık, %12,1'i metabolik hastalık ve %11,7'si nörölojik hastalık endikasyonları nedeniyle uygulanmış. Bu bağlamda çalışmamız, farklı hasta gruplarını içeren gerçek yaşam verisi sunması nedeniyle orta düzey komplikasyon profilini en doğru yansıtan çalışmalar ile uyum göstermektedir.

Komplikasyonların dağılımı incelendiğinde çalışmamızda en sık komplikasyonun ürtiker (%50) olması, bunu çarpıntı (%16,6) ve hipotansiyon/dispne (%13,8) izlemesi dikkat çekicidir. Literatürde ise çoğunlukla hipotansiyon ve sitrat ilişkili reaksiyonların ön planda olduğu bildirilmektedir. Mokrzycki ve ark. (56) terapötik aferez işlemlerinde genel olarak komplikasyon oranını %5-12 arasında bildirmişlerdir. Komplikasyonlar arasında hipokalsemi %1,5-9 oranında en sık hipotansiyon %0,4-4,2 ile ikinci sırada,ürtiker ve anaflaktoid reaksiyonlar ise daha az sıklıkta olduğu bildirilmiştir. Shemin ve ark.'nın (8) çalışmasında, işlemlerde en sık gözlenen hasta ilişkili semptom ve bulgular sırasıyla; ateş (%7,7), ürtiker (%7,4) ve hipokalsemik bulgular

(%7,3) olarak bildirilmiştir. Mcleod ve ark., (25) 18 farklı merkezden retrospektif olarak topladıkları verilerle, toplam 3429 terapötik aferez işleminin (664'ü otolog periferik kök hücre koleksiyonu) 163'ünde ve % 4,75 oranında komplikasyon bildirmişlerdir. Aynı çalışmada toplam komplikasyon sayıları 242 iken, 49 işlemde (%1,4) birden fazla komplikasyon saptanmıştır. Stegmayr ve ark. (57) bir internet sitesi oluşturarak 7 ülkeden 15 merkezin 2003-2007 yılları arasında uygulanan terapötik aferez işlemleri ile ilgili verilerini aktif olarak girmeleriyle elde edilen dataları yayınlamıştır. Toplam 2013 hastaya uygulanan, %67 si terapötik aferez işlemi olmak üzere 12.448 işlemde, %5,7 oranında komplikasyon bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada, Taraldsrud ve ark. (58) (2003), 26 merkezden topladıkları, 1918 i terapötik aferez işlemi olmak üzere, 2141 aferez işlemi ile ilgili verileri yayınlamıştır. Bu merkezlerden sadece %40'ı yan etki ile ilgili verileri göndermiş ve çalışmada yan etki sıklığı %20 olarak bildirilmiştir. 2003 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada Rock ve ark. (19) 22 yıllık süreçte 42 merkezden topladıkları 144.432 terapötik aferez işlemi ile ilgili verileri ve bu işlemlerde gözlenen yan etki sıklığını %12, hasta başına komplikasyon oranını %40 olarak bildirmiştir. Ülkemizden bildirilmiş tek merkezli bir çalışmada, Yavaşoğlu ve ark. (59) 44 hastaya uygulanmış 195 terapötik aferez işlemi ile ilgili verileri yayınlamıştır. Bu çalışmada yan etki sıklığı %21 ve işlem iptaline neden olan şiddetli komplikasyonların oranı %5 olarak bildirilmiştir. Norda ve ark. (2001), (37) 1996 ile 1999 yılları arasında 15 merkezden topladıkları 14.440 terapötik aferez işlemi ve yan etkilere ait verileri analiz etmiş ve toplam komplikasyon oranını %4,3 olarak bildirmiştir. Yavaşoğlu ve ark.'nın (59) 2007'de yayınladığı çalışmada, terapötik aferez işlemi ile ilgili yan etki sıklığı; %17 işlemde hasta ilişkili, %4 uygulamada damar yolu ilişkili ve teknik problemler olmak üzere, toplam %21 olarak bildirilmiştir. Buna göre, bu çalışmada tüm komplikasyonların yaklaşık %81'i hastalarda izlenen semptom ve bulgular ve %19'u vasküler giriş ile cihaz ilişkili problemlerdir. Norda ve ark.'nın (37) bir çalışmasında (2003), hasta ile ilişkili semptom ve bulguların %26,7'si parestezi, %18,6'sı hipotansiyon, %13'ü ürtiker olarak tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada Mcleod ve ark. (60) en sık gözlenen hasta ilişkili yan etkileri; transfüzyon reaksiyonları (%1,6), sitrat ilişkili bulantı/kusma (%1,2) ve hipotansiyon (%1) olarak bildirmiştir. Malchesky ve ark.'nın (61) çalışmasında (2007), en sık gözlenen hasta ilişkili yan etkiler; %6 oranında sitrat ilişkili reaksiyonlar, %2 oranında hipotansiyon ve %1 febril reaksiyonlar olarak belirlenmiştir. Korach ve ark. (62) 15.074 hastaya uygulanan 134.938 TPD işlemiyle ilgili verileri 2001 yılında yayınlamıştır. Yan etki sıklığı 1985 yılında %11,9 olarak belirlenmiş iken 1998'de %5 olarak saptanmıştır. Norda ve ark. (63) 1996-2001 yılları arasında uygulanan TPD işlemlerinde %4,6 hasta ile ilişkili semptom ve bulgular, %0,6 damar yolu ile ilişkili %0,3 teknik problemler ve %0,2 diğer nedenler olmak üzere toplam yan etki sıklığını %5,7 olarak bildirmişlerdir. Basic-Jukic ve ark.'nın (54) çalışmasında TPD işlemlerinde en sık gözlenen hasta ile ilişkili yan etkiler, parestezi

(%2,7), allerjik reaksiyonlar (%1,6) ve hipotansiyon (%0,6) şeklinde bildirilmiştir. Allerjik reaksiyonların oranı, replasmanın TDP ile yapıldığı işlemlerde %9,5 olarak belirlenmiştir. Ishihara ve ark.‟nın (64) çalışmasında TPD işlemlerinde en sık gözlenen hasta ilişkili semptomlar ürtiker (%7,1), bulantı/kusma (%1,4) ve hipotansiyon (%0,7) olarak saptanmıştır. Arslan ve ark. (52) ülkemizden yayınlanan az sayıda araştırmadan biri olan çalışmalarında, tek merkezde 158 hastaya uygulanan 658 TPD işlemi ile ilgili verileri bildirmiştir. Çalışmalarında, işlemlerin %10‟unda sitrat ilişkili hipokalsemi ve %8‟inde baş ağrısı rapor edilmiştir. Malchesky ve ark.‟nın uluslararası aferez veri tabanından derleyerek yayınladığı bir çalışmada, vasküler giriş yolu ile ilgili problemler, tüm komplikasyonların %38‟i olarak verilmiştir (65). Çalışmamızda ürtiker oranının belirgin yüksek bulunması, replasman sıvısı olarak TDP kullanımının yüksek olması (%63,9) ile açıklanabilir. Nitekim literatürde TDP kullanımının allerjik reaksiyon riskini artırdığı bilinmektedir. Bu durum, merkezimizde replasman tercihlerinin komplikasyon tiplerini doğrudan etkileyebileceğini göstermektedir.

Komplikasyonların mortaliteye etkisi değerlendirildiğinde çalışmamızda komplikasyon gelişen hastalarda mortalite %8,7, gelişmeyenlerde %7,7 olarak saptanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,868). Bu bulgu, komplikasyonların mortaliteyi artırmadığını güçlü şekilde ortaya koymaktadır. Literatürde de benzer şekilde komplikasyonların çoğunlukla hafif ve yönetilebilir olduğu bildirilmektedir. Lazo-Langner ve ark. (66) 81 hastaya yapılmış 375 terapötik plazma değişimi işleminin etkinlik ve yan etki verilerini yayınlamıştır. Başlıca trombotik mikroanjiyopati ve nörolojik hastalık endikasyonları ile gerçekleştirilen uygulamalarda en az bir yan etki gözlenme sıklığını %12,5, işlem sonlandırılmasını gerektiren ciddi komplikasyon sıklığını %1,8 oranında bildirmişlerdir. Bu durum, TPD'ye bağlı komplikasyonların çoğunlukla geçici ve kontrol edilebilir olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız bu bilgiyi sayısal olarak desteklemesi açısından önemlidir.

Komplikasyon gelişimi açısından risk faktörleri incelendiğinde çalışmamızda yalnızca yoğun bakımda işlem uygulanmasının anlamlı olduğu gösterilmiştir (%15,1 vs %6,1; p=0,020). Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yoğun bakım yatış öyküsünün komplikasyon gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak belirlenmesidir (OR: 4,316; p=0,004). Buna göre yoğun bakım hastalarında komplikasyon gelişme olasılığı yaklaşık dört kat daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, komplikasyonların işlemden ziyade hastanın klinik durumu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yoğun bakım hastalarında hemodinamik instabilite, çoklu organ yetmezliği ve artmış inflamatuvar yük, komplikasyon gelişimini artıran temel faktörler olarak değerlendirilebilir. Ancak dikkat çekici olarak bu hasta grubunda artmış komplikasyon oranına rağmen mortalite ile anlamlı ilişki

saptanmamıştır. Bu durum, komplikasyonların uygun klinik yönetim ile kontrol altına alınabildiğini göstermektedir.

Tromboz gelişimi açısından çalışmamızda tromboz oranı %5,6 olarak saptanmıştır. BMI yüksekliği (p=0,047), toplam seans sayısı (p<0,001) ve TDP ünitesi (p=0,006) ile tromboz arasında anlamlı ilişki bulunması, tromboz gelişiminin hem hasta özellikleri hem de işlem yükü ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte teknik komplikasyon türü ile tromboz arasındaki güçlü ilişki (p<0,001) ve tüm tromboz olgularında cihaz tıkanmasının gözlenmesi, mekanik faktörlerin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bu bulgu literatürde sınırlı olarak yer almakta olup çalışmamızın özgün katkılarından biridir.

Replasman sıvısı açısından değerlendirildiğinde komplikasyon ile anlamlı ilişki saptanmamış (p=0,130), ancak TDP kullanımının renal yetmezlik ve yoğun bakım hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir (p<0,001; p=0,009). Bu durum, replasman sıvısı seçiminin komplikasyon riskinden ziyade klinik gereksinimlere göre belirlendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın en güçlü bulgusu inflamatuvar belirteçler ile mortalite arasındaki ilişkidir. GPS skoru arttıkça mortalitenin %0,9'dan %14,8'e, mGPS skorunda artış ise %3,0'dan %14,8'e yükselmesi (p<0,001 ve p=0,006), inflamasyonun prognoz üzerindeki belirleyici rolünü açık şekilde ortaya koymaktadır. Buna karşın bu skorların komplikasyon gelişimi ile ilişkisiz bulunması, inflamasyonun işlem güvenliğinden ziyade hastalığın genel şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Doğrudan inflamatuar parametrelerin mortalite ile paralelliği çalışmamızın özgün ve güçlü taraflarını göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları, Vural E ve ark. (2024) (49) tarafından bildirilen geniş serili çalışma ile genel olarak uyumlu olup, TPD'nin güvenli bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte çalışmamız, komplikasyonların mortalite ile ilişkisini sayısal olarak ortaya koyması ve inflamatuvar skorların prognostik değerini göstermesi bakımından literatüre ek katkı sağlamaktadır.

6. KISITLIKLARIMIZ

Bu çalışmanın bulguları klinik açıdan anlamlı ve literatüre katkı sağlayıcı olmakla birlikte, yorumlanırken göz önünde bulundurulması gereken bazı sınırlılıklar mevcuttur.

Bu çalışmanın bulguları terapötik plazma değişimi uygulanan hastalarda komplikasyon, tromboz ve mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesine katkı sağlamakla birlikte, sonuçlar yorumlanırken bazı sınırlılıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Öncelikle çalışma retrospektif tasarımda gerçekleştirilmiştir. Verilerin hasta dosyaları ve elektronik hastane kayıtlarından elde edilmiş olması nedeniyle kayıt eksikliği ve bilgi yanlılığı olasılığı bulunmaktadır. Özellikle hafif düzeyde seyreden sitrat reaksiyonları, geçici parestezi, bulantı veya kısa süreli hemodinamik değişiklikler gibi bazı komplikasyonların eksik kaydedilmiş olabileceği göz ardı edilemez. Bu durum komplikasyon sıklığının gerçekte olduğundan daha düşük saptanmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması bir diğer önemli sınırlılıktır. Elde edilen sonuçlar merkezimize ait hasta profili, uygulama protokolleri ve klinik uygulamaları yansıtmaktadır. Bu nedenle sonuçların farklı merkezlere, farklı hasta popülasyonlarına ve farklı aferez uygulamalarına doğrudan genellenmesi sınırlı olabilir. Bununla birlikte tek merkezli tasarım, işlem protokollerinin daha homojen uygulanmasına olanak sağlaması açısından metodolojik bir avantaj olarak değerlendirilebilir.

Çalışmada yer alan hasta grubunun hematolojik, nörolojik, nefrolojik ve diğer farklı endikasyonları içeren heterojen bir yapıda olması da sonuçların yorumlanmasını etkileyebilecek bir faktördür. Ayrıca yoğun bakım hastalarının çalışmaya dahil edilmiş olması komplikasyon ve mortalite oranlarını etkileyebilecek önemli bir değişkendir. Bu heterojen yapı bazı alt grup analizlerinde istatistiksel gücü azaltmış olsa da gerçek yaşam verilerinin yansıtılması açısından çalışmanın klinik değerini artırmaktadır.

Çalışmada komplikasyonların değerlendirilmesinde standardize edilmiş ve prospektif olarak yapılandırılmış bir komplikasyon kayıt sisteminin bulunmaması önemli bir metodolojik sınırlılıktır. Komplikasyonların klinik kayıtlardan geriye dönük olarak elde edilmiş olması, özellikle hafif ve geçici advers olayların eksik raporlanmasına yol açmış olabilir. Bu nedenle komplikasyon oranlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Tromboz gelişimi açısından değerlendirilen parametrelerin sınırlı olması çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biridir. Koagülasyon faktörleri, trombofili belirteçleri ve dinamik hemostaz testleri gibi tromboz patogenezinde rol oynayabilecek bazı biyolojik değişkenler analiz

edilememiştir. Ayrıca çalışmamızda trombotik olay sayısının düşük olması nedeniyle tromboz alt grubunda gerçekleştirilen analizlerin istatistiksel gücü sınırlı kalmıştır. Bu durum, bazı değişkenler ile tromboz gelişimi arasında var olabilecek ilişkilerin istatistiksel olarak gösterilememesine neden olmuş olabilir. Dolayısıyla tromboz ile değerlendirilen değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, bu değişkenlerin tromboz gelişimi üzerinde etkisinin bulunmadığını kesin olarak göstermemektedir. Daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalar ile bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmada GPS ve mGPS gibi inflamasyon temelli prognostik skorlar değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu parametrelerin yalnızca işlem öncesi ölçümleri analiz edilmiştir. Tedavi süresince meydana gelen dinamik değişikliklerin ve seri ölçümlerin değerlendirilememiş olması, inflamatuvar yanıtın zamansal seyrinin ortaya konulmasını sınırlandırmıştır.

Bir diğer önemli sınırlılık uzun dönem takip verilerinin bulunmamasıdır. Çalışmada yalnızca hastane yatışı ve mevcut kayıtlar içerisindeki sonuçlar değerlendirilebilmiş, geç dönem komplikasyonlar, geç trombotik olaylar ve uzun dönem sağkalım sonuçları analiz edilememiştir. Bu nedenle terapötik plazma değişiminin uzun vadeli etkileri hakkında çıkarım yapmak mümkün değildir.

Ayrıca analizler büyük ölçüde hasta bazlı olarak gerçekleştirilmiştir. Terapötik plazma değişiminde komplikasyonlar çoğunlukla işlem bazında ortaya çıkmakta olup aynı hastaya uygulanan farklı seanslarda farklı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hasta bazlı analiz yaklaşımı, işlem bazlı risklerin ve seanslar arasındaki değişkenliğin ayrıntılı olarak değerlendirilmesini kısıtlamış olabilir.

Son olarak çalışma gözlemsel ve retrospektif nitelikte olduğundan değişkenler arasındaki ilişkiler gösterilebilmiş ancak nedensellik ilişkisi ortaya konulamamıştır. Özellikle mortalite üzerinde etkili olabilecek komorbid hastalıklar, hastalık şiddeti ve yoğun bakım gereksinimi gibi faktörlerin bağımsız etkileri tam olarak ayrıştırılamamış olabilir.

Bu nedenle elde edilen bulguların doğrulanabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli, prospektif ve işlem bazlı analizlerin gerçekleştirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle komplikasyonların standardize edildiği ve uzun dönem takip verilerinin yer aldığı çalışmalar, terapötik plazma değişiminin güvenlilik profili ve prognostik belirteçlerin klinik değeri konusunda daha güçlü kanıtlar sağlayacaktır.

7. SONUÇ

Bu çalışmada terapötik plazma değişimi uygulanan **269 hastanın** analizinde, işlem geniş bir hasta grubunda uygulanabilir ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiştir. Komplikasyon oranı **%8,6**, tromboz oranı **%5,6** ve mortalite oranı **%7,8** olarak saptanmıştır.

Komplikasyon gelişimi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması (p=0,868), terapötik plazma değişimine bağlı komplikasyonların büyük ölçüde **hafif, geçici ve yönetilebilir** olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, yöntemin klinik güvenilirliğini destekleyen en önemli sonuçlardan biridir.

Komplikasyon gelişimi açısından yalnızca yoğun bakımda işlem uygulanmasının anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (%15,1 vs %6,1; p=0,020), diğer demografik, klinik ve teknik parametreler ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum, komplikasyonların işlemden çok hastanın **genel klinik durumu ve hastalık şiddeti** ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tromboz gelişimi açısından değerlendirildiğinde, genel hasta ve işlem parametrelerinin büyük çoğunluğu ile anlamlı ilişki saptanmamış; buna karşın **BMI yüksekliği (p=0,047), toplam seans sayısı (p<0,001), TDP kullanımı (p=0,006)** ve özellikle **teknik komplikasyon olarak cihaz tıkanması (p<0,001)** ile anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu bulgular, tromboz gelişiminde yalnızca hasta faktörlerinin değil, aynı zamanda **işleme ait mekanik ve teknik unsurların** da belirleyici olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın en dikkat çekici ve klinik açıdan en değerli bulgusu ise inflamatuvar belirteçler ile mortalite arasındaki güçlü ilişkidir. GPS skoru arttıkça mortalitenin **%0,9'dan %14,8'e**, mGPS skorunda ise **%3,0'dan %14,8'e** yükselmesi (p<0,001 ve p=0,006), bu skorların prognoz öngörüsünde yüksek doğrulukla kullanılabileceğini göstermektedir. Buna karşın bu skorların komplikasyon gelişimi ile ilişkisiz bulunması, inflamasyonun işlem güvenliğinden ziyade **hastalığın genel prognozu** ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, terapötik plazma değişimi uygun hasta seçimi ve dikkatli klinik izlem ile **güvenli ve etkin bir tedavi yöntemidir**. Komplikasyonların mortaliteyi artırmaması ve inflamatuvar skorların mortalite ile güçlü ilişki göstermesi, klinik pratikte **risk sınıflaması ve hasta yönetiminin optimize edilmesi** açısından önemli katkılar sunmaktadır. Bu bulgular, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ışık tutmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. McLeod BC. Introduction to therapeutic apheresis: principles, physiology and patient management. İçinde: Therapeutic Apheresis: A Physician's Handbook. Bethesda: Crookston, K.; Eder, A.; King, K.; Kiss, J.; Sande, R.; Winters, J. L. s. 1-32.

2. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, vd. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apheresis. Temmuz 2013;28(3):145-284. doi:10.1002/jca.21276 PubMed PMID: 23868759.

3. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:7-12. doi:10.1182/asheducation-2012.1.7 PubMed PMID: 23233554.

4. Vrielink H, Le Poole K, Stegmayr B, Kielstein J, Berlin G, Ilhan O, vd. The world apheresis association registry, 2023 update. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Aralık 2023;62(6):103831. doi:10.1016/j.transci.2023.103831 PubMed PMID: 37827962.

5. Mokrzycki MH, Balogun RA. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. J Clin Apheresis. 2011;26(5):243-8. doi:10.1002/jca.20303 PubMed PMID: 21898573.

6. Shelat SG. Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure. Am J Med. Eylül 2010;123(9):777-84. doi:10.1016/j.amjmed.2010.01.022 PubMed PMID: 20541168.

7. Korkmaz S, Solmaz Medeni S, Demirkan F, Kalayoglu Besisik S, Altay Dadin S, Akgun Cagliyan G, vd. The Turkish experience with therapeutic plasma exchange: A national survey. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Haziran 2019;58(3):287-92. doi:10.1016/j.transci.2019.04.015 PubMed PMID: 31036516.

8. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. J Clin Apheresis. 2007;22(5):270-6. doi:10.1002/jca.20143 PubMed PMID: 17722046.

9. Abel, Rowntree, Turner J LG, BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). C. 5. 1914;5:625-41.

10. Cohn EJ. The separation of blood into fractions of therapeutic value. Ann Intern Med. Mart 1947;26(3):341-52. doi:10.7326/0003-4819-26-3-341 PubMed PMID: 20288169.

11. Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. Ann Intern Med. Mayıs 1963;58:789-800. doi:10.7326/0003-4819-58-5-789 PubMed PMID: 13978062.

12. McLeod BC. History of apheresis. İçinde: Apheresis: Principles and Practice. 3. bs. McLeod, B. C. s. 1-20.

13. Kaushansky K. Williams Hematology. 9. bs.

14. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, vd. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apheresis. Nisan 2023;38(2):77-278. doi:10.1002/jca.22043 PubMed PMID: 37017433.

15. Özgül M. Terapötik Plazmaferez ve Sık Karşılaşılan Sorunlar. 11. Ulusal Aferez Kongresi. Türkiye.

16. Türk Hematoloji Derneği. Terapötik Aferez Uygulama Kılavuzu. Türkiye: Türk Hematoloji Derneği; 2022.

17. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. Nisan 2023;81(4):475-92. doi:10.1053/j.ajkd.2022.10.017 PubMed PMID: 36775691.

18. Stegmayr BG. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher. Nisan 2001;5(2):123-7. doi:10.1046/j.1526-0968.2001.005002123.x PubMed PMID: 11354296.

19. Rock GA, Tricklebank GW, Kasaboski CA. Plasma exchange in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 15 Mart 1990;142(6):557-62. PubMed PMID: 2178759; PubMed Central PMCID: PMC1451890.

20. Keklik M, Çelik S, Yıldızhan E. Comparison of centrifugal and membrane filtration modalities on therapeutic plasma exchange. J Clin Apheresis. Haziran 2022;37(3):217-22. doi:10.1002/jca.21961 PubMed PMID: 34978347.

21. Hirano R, Namazuda K, Hirata N. Double filtration plasmapheresis: Review of current clinical applications. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn

Soc Dial Ther. Nisan 2021;25(2):145-51. doi:10.1111/1744-9987.13548 PubMed PMID: 32558286.

22. Guidelines - American Society for Apheresis (ASFA) [İnternet]. [a.yer 03 Mayıs 2026]. Erişim adresi: https://www.apheresis.org/page/Guidelines

23. Apheresis procedures for the treatment of patients and for the collection of cellular therapy products: A British Society for Haematology guideline - PubMed [İnternet]. [a.yer 03 Mayıs 2026]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40660847/

24. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. J Clin Apheresis. Şubat 2013;28(1):3-10. doi:10.1002/jca.21257 PubMed PMID: 23420589.

25. McLeod BC. Principles of apheresis and blood component exchange. İçinde: Therapeutic Apheresis: A Physician's Handbook. Crookston, K.; Eder, A.; King, K.; Kiss, J.; Sande, R.; Winters, J. L. s. 4-10.

26. 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(1):157-67. doi:10.1016/j.beha.2005.01.004 PubMed PMID: 16377548.

27. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood exchange. İçinde: Apheresis: Principles and Practice. 3. bs. McLeod, B. C.; Szczepiorkowski, Z. M.; Weinstein, R.; Winters, J. L. s. 269-93.

28. Siami GA, Siami FS. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher. Ağustos 2001;5(4):315-20. doi:10.1046/j.1526-0968.2001.00316.x PubMed PMID: 11724518.

29. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Bai CH. Hemolysis in double-filtration plasmapheresis. Am J Clin Pathol. Ocak 2007;127(1):76-80. doi:10.1309/F8XMTALTTCE5H37U PubMed PMID: 17145631.

30. Valbonesi M, Giannini G. Nine years of cascade filtration for thrombotic thrombocytopenic purpura. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. Nisan 2004;8(2):87-92. doi:10.1111/j.1526-0968.2003.00128.x PubMed PMID: 15255122.

31. Shaz B. Apheresis: Principles and Practice. İçinde: Red cell exchange and other therapeutic alterations of red cell mass. 3. bs. Bethesda, MD. s. 391-410.

32. Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher. Şubat 2002;6(1):36-44. doi:10.1046/j.1526-0968.2002.00394.x PubMed PMID: 11886575.

33. Bandarenko, N L E. Therapeutic leukapheresis and platelet depletion. İçinde: Apheresis: Principles and Practice. 3. bs. McLeod, B. C.; Szczepiorkowski, Z. M.; Weinstein, R.; Winters, J. L. s. 251-68.

34. De Silvestro G, Marson P, Russo GE, Vicarioto M, Donadel C. National survey of apheresis activity in Italy (2000). Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Şubat 2004;30(1):61-71. doi:10.1016/j.transci.2003.05.003 PubMed PMID: 14746823.

35. Stegmayr BG, Ivanovich P, Korach JM, Rock G, Norda R, Ramlow W. World apheresis association--world apheresis registry. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Nisan 2005;32(2):205-7. doi:10.1016/j.transci.2004.10.015 PubMed PMID: 15784455.

36. Malchesky PS, Skibinski CI, Williams GW, Nosé Y. The International Apheresis Registry: results of 1983 second pilot. Artif Organs. Nisan 1987;11(2):173-82. doi:10.1111/j.1525-1594.1987.tb02653.x PubMed PMID: 3593045.

37. Norda R, Berséus O, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Ağustos 2001;25(1):33-41. doi:10.1016/s1473-0502(01)00079-9 PubMed PMID: 11791760.

38. Som S, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, vd. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. Transfusion (Paris). Aralık 2012;52(12):2525-32; quiz 2524. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03646.x PubMed PMID: 22501034; PubMed Central PMCID: PMC3402590.

39. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis. 2010;25(5):240-9. doi:10.1002/jca.20247 PubMed PMID: 20806281.

40. Kaplan A. Complications of apheresis. Semin Dial. 2012;25(2):152-8. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.01026.x PubMed PMID: 22321209.

41. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. J Clin Apheresis. 2012;27(3):117-25. doi:10.1002/jca.21222 PubMed PMID: 22532037; PubMed Central PMCID: PMC3366026.

42. Soydan E. Aferezde vasküler giriş sorunu ve aferez komplikasyonları. İçinde: Ulusal Hemaferez Kongresi Sertifikasyon Programı Eğitim Kitabı. 2005. s. 17-24.

43. Schatz U, Arneth B, Siegert G, Siegels D, Fischer S, Julius U, vd. Iron deficiency and its management in patients undergoing lipoprotein apheresis. Comparison of two parenteral iron formulations. Atheroscler Suppl. Ocak 2013;14(1):115-22. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.012 PubMed PMID: 23357152.

44. Aksu S. Aferez komplikasyonları: ne kadar farkındayız? İçinde: 4. Ulusal Hemaferez Kongresi Kongre Kitabı. KKTC; 2009. s. 73-9.

45. Crookston, Novak KP David J. Physiology of apheresis. İçinde. s. 45-70.

46. Doğu MH, Hacıoğlu SK, Doğu MH, Hacıoğlu SK. Alternative Treatment Option Therapeutic Apheresis Diagnosis and Clinical Approach 5 Year Experience. Acta Haematol Oncol Turc. doi:10.5505/aot.2017.86158

47. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, vd. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. Transfusion (Paris). Mart 1999;39(3):282-8. doi:10.1046/j.1537-2995.1999.39399219285.x PubMed PMID: 10204591.

48. Cid J, Carbassé G, Andreu B, Baltanás A, Garcia-Carulla A, Lozano M. Efficacy and safety of plasma exchange: ann 11-year single-center experience of 2730 procedures in 317 patients. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Ekim 2014;51(2):209-14. doi:10.1016/j.transci.2014.08.018 PubMed PMID: 25217991.

49. Vural E, Elverdi T, Salihoğlu A, Ar MC, Öngören Ş, Başlar Z, vd. Complications of therapeutic plasma exchange: A retrospective, single-center study of 2505 procedures performed in 338 patients over 15 years. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. Aralık 2024;28(6):912-22. doi:10.1111/1744-9987.14173 PubMed PMID: 38924694.

50. Stegmayr B, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner G, Eloot S, vd. Using the World Apheresis Association Registry Helps to Improve the Treatment Quality of Therapeutic Apheresis. Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin

Immunhamatologie. Ağustos 2021;48(4):234-9. doi:10.1159/000513123 PubMed PMID: 34539317; PubMed Central PMCID: PMC8406346.

51. Ersan S, Ersan G. A two-year analysis of therapeutic apheresis practices in a tertiary center: are we chasing the new indications? Hippokratia. 2018;22(4):167-72. PubMed PMID: 31695303; PubMed Central PMCID: PMC6825424.

52. Arslan O, Arat M, Tek I, Ayyildiz E, Ilhan O. Therapeutic plasma exchange in a single center: Ibni Sina experience. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Haziran 2004;30(3):181-4. doi:10.1016/j.transci.2004.02.007 PubMed PMID: 15172620.

53. Ataca P, Marasuna OA, Ayyildiz E, Bay M, Ilhan O. Therapeutic plasmapheresis in geriatric patients: favorable results. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Aralık 2014;51(3):64-7. doi:10.1016/j.transci.2014.10.018 PubMed PMID: 25457004.

54. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. Ekim 2005;9(5):391-5. doi:10.1111/j.1744-9987.2005.00319.x PubMed PMID: 16202013.

55. Song EY, Yoon JH, Lee JW, Park CW, Kwon SW, Kim DW, vd. Establishment of a national on-line registry for apheresis in Korea. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Nisan 2008;38(2):93-100. doi:10.1016/j.transci.2008.01.007 PubMed PMID: 18359274.

56. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. Haziran 1994;23(6):817-27. doi:10.1016/s0272-6386(12)80135-1 PubMed PMID: 8203364.

57. Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, vd. World apheresis registry 2003-2007 data. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Aralık 2008;39(3):247-54. doi:10.1016/j.transci.2008.09.003 PubMed PMID: 18977177.

58. Taraldsrud E, Kvalheim G, Jørstad S, Stavem K, Aandahl GS. A survey of therapeutic hemapheresis in Norway year 2000. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Nisan 2003;28(2):135-41. doi:10.1016/S1473-0502(03)00004-1 PubMed PMID: 12679117.

59. Yavasoglu I, Kadikoylu G, Akyol A, Bolaman Z. Therapeutic apheresis: results from a single center in Turkey. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Haziran 2007;36(3):249-53. doi:10.1016/j.transci.2007.02.002 PubMed PMID: 17556022.

60. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, vd. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. Transfusion (Paris). Mart 1999;39(3):282-8. doi:10.1046/j.1537-2995.1999.39399219285.x PubMed PMID: 10204591.

61. Malchesky PS, Koo AP, Skibinski CI, Hadsell AT, Rybicki LA. Apheresis technologies and clinical applications: the 2007 International Apheresis Registry. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. Şubat 2010;14(1):52-73. doi:10.1111/j.1744-9987.2009.00716.x PubMed PMID: 20438520.

62. Korach JM, Petitpas D, Poiron L, Vincent N, Berger PH, Chillet P, vd. 14 years of therapeutic plasma exchange in France. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Ağustos 2001;25(1):73-7. doi:10.1016/s1473-0502(01)00090-8 PubMed PMID: 11791768.

63. Norda R, Stegmayr BG, Swedish Apheresis Study Group. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. Şubat 2001;24(1):49-55. doi:10.1016/s0955-3886(00)00132-6 PubMed PMID: 11515610.

64. Ishihara T, Inoue S, Takagi Y, Shimomura T, Sagami Y, Katayama S, vd. Adverse events in therapeutic apheresis: a single center survey of various therapies. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. Aralık 2010;14(6):589-95. doi:10.1111/j.1744-9987.2010.00832.x PubMed PMID: 21118368.

65. Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA. Apheresis technologies and clinical applications: the 2002 international apheresis registry. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. Nisan 2004;8(2):124-43. doi:10.1111/j.1526-0968.2003.00126.x PubMed PMID: 15255127.

66. Lazo-Langner A, Espinosa-Poblano I, Tirado-Cárdenas N, Ramírez-Arvizu P, López-Salmorán J, Peñaloza-Ramírez P, vd. Therapeutic plasma exchange in Mexico: experience from a single institution. Am J Hematol. Mayıs 2002;70(1):16-21. doi:10.1002/ajh.10081 PubMed PMID: 11994977.