

# Ortaçağda Aferez, Günümüzde Aferez

Dr. Mutlu ARAT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

## 1. Neden aferez aferez edilmedi?

Aferez mekanik tabanlı adjuvan bir tedavi yöntemi olarak gelişim göstermiştir. Kök hücre nakilleri ve yüksek doz tedaviler, teknolojik gelişmeler, hücre işleme yöntemlerindeki ilerleme ve plazma/immunomodulasyon son 15 yılda hemato-onkoloji ve immun-hematolojiye damgasını vurmuştur. Aferez, ortaçağın skolastik anlayışı ve aferez tehdidi ve Hippokrat'ın aforizmalarından daha gelişmiş ve yaygın bir konuma gelmesine rağmen kanıta dayalı tıp ışığında halen çok fazla kontrollü çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

## 2. Aferezin tanımı

Aferez Yunanca uzaklaştırma, ayırma, geri alma anlamına gelmektedir. Kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferesis, aferezis ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Sitaferesis ise aferezin bir cinsi olup, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemidir.

## 3. Tarihçe

İlk kez 1666'da Dr. Richard Lower köpeklerde aferez uygulamasından bassetmektedir. 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da plazmaferezden bahsedilmiştir. İlk terapötik plazmaferez ise 1960 yılında Dr. Soloman tarafından gerçekleştirilmiştir. Otomatik trombositaferez ilk olarak 1971'de Dr. Cohn ve ekibi tarafından yapılmıştır. İlk lökoferez uygulaması ise hemen onu takip eden yılda IBM adına çalışmakta olan Mr. Judson tarafından gerçekleştirilmiştir. Yine aynı yıl (1972) Haemonetics

(intermitant akım) Cobe ve Fenwall (devamlı akım) tarafından aferez cihazları piyasaya çıkarılmıştır.

1979'da ise bu üreticilerin daha gelişmiş modelleri olan ve bilgisayar programları desteğinde çalışan aferez cihazları kullanıma sunulmuştur (Fenwal CS3000, COBE Spectra, Haemonetics V50). 1980'lerde ise teknoloji daha ileri giderek pozitif seleksiyon cihazları (CellPro, Clinimacs, Isolex) devreye girmiştir. 1985 yılından sonra ise ekstrakorporeal fotoimmunoterapi cihazı Thera-kos UVAR, Immunadsorpsiyon uygulamaları için; Excorim, Prosorba, Immunosorba cihazları ile lipid aferezi işlemleri için kullanılan aferez cihazları geliştirilmiştir (LDL aferezi, DALI).

## 4. Aferez teknikleri

Kan komponentlerini birbirlerinden ayırmak amacıyla çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Kullanılan bu ayırma teknikleri aşağıda belirtilmiştir. Bunlardan santrifüjasyon tekniği aferez cihazlarında en çok kullanılanıdır. Bazı aferez cihazlarında ise bu tekniklerin kombinasyonları kullanılmaktadır.

1. Santrifüj tekniği: Bu teknikte kan komponentleri özgül ağırlıklarına göre birbirlerinden ayrılırlar. Bu işlem manuel olarak yapılabildiği gibi, aferez cihazlarında olduğu üzere otomatik olarak da yapılabilmektedir. Santrifüjasyon sonrası hücresel elemanlar özgül ağırlıklarına göre şu şekilde sıralanırlar: En içte plazma ve daha sonra sırasıyla, trombositler, mononükleer hücreler, granülositler (nötrofil, eozinofil ve bazofiller) neositler ve eritrositler.

2. Filtrasyon tekniği: Bu teknikte ise kan komponentleri birbirlerinden büyüklüklerine göre ayrılabilirler. Delikli bir membrandan geçirilen hücreler ve plazma membrandaki porların çaplarına göre hücreler birbirlerinden ayrılabilirler.
3. Adsorpsiyon tekniği: Daha çok immuno-adsorpsiyon işlemleri için kullanılan bir uygulamadır. Biyoaktif membranlar kullanılarak istenilen elemanlar plazmadan ayrılabilir.

Aferez için kullanılan cihazlarda işlemler cihazın özelliklerine göre devamlı ve aralıklı akım yöntemine göre yapılmaktadır. Aralıklı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise yüksek hacimlerde ve fasılalarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılmaktadır.

Aralıklı (intermittent) akım ile çalışan aferez cihazlarının özellikleri; kolay taşınabilirler, tek damar giriş / çıkış, fazla ekstrakorporal volüm ve uzun işlem süresidir. Devamlı akım santrifüj tekniği ile çalışan aferez cihazlarının özellikleri ise; taşınmalarının zor olması, çoğu zaman çift damar yolu gereksinimi (bir alışı, bir dönüş), düşük ekstrakorporal volüm ve kısa işlem süresidir.

### 5. Sınıflandırma ve tanımlar

Aferezis uygulamaları hastalara ve sağlıklı donörlere yapılabilmektedir. Uygulanan kişiye göre:

- Terapötik Aferez (hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması): Sitaferrez, komponent değişimi, plazma immunomodulator tedavi
- Donör Aferezi (sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması): Plazmaferez, trombo-sitaferrez, granülositaferrez gibi.

Yapılan işleme göre sınıflandırma 3 ana bölüme toplanabilir.

1. Sitaferrez
  - a. Lökoferezis
    - i. Periferik kök hücre: Otolog ve allojeneik amaçlı hematopoietik hücre nakilleri için
    - ii. Granülosit: Uzayan nötrofenilerde fatal infeksiyonların sağaltımı

- iii. Lenfosit: Allojeneik hematopoietik hücre nakli sonrası donör lenfosit infüzyonu amaçlı

- b. Trombositaferrez

### 2. Komponent Değişimi

- a. Terapötik Plazma Değişimi: Replasman sıvısı ile hasta plazmasının değiştirilme işlemi
- b. Terapötik Eritrosit Değişimi: Hastanın eritrositlerinin toplanarak kan bankası eritrosit süspansiyonu ile değiştirilmesi

### 3. Immunoterapi/Plazmamodulator tedavi: Burada selektif olarak toplama/temizleme işlemi gerçekleştirilir

- a. Immunadsorpsiyon: Özel kolonlar kullanılarak plazma arındırılması
- b. LDL aferezi: Lipid aferezi
- c. Kaskad filtrasyon: Çift filtre kullanılarak, yapılan plazma filtrasyonu
- d. Fotoferez: Fotoaktif ajan i.v. psöralen ile toplanan mononükleer hücrelerin UV-A ışılması ve hastaya geri verilmesi

### 6. Endikasyonlar/Kanıt dayalı aferez

Amerikan Kan Bankaları Birliği Terapötik Aferez Endikasyon kategorileri aşağıda verilmiştir.

- I: standart tedavi, fakat uygulanması şart değil;
- II: Elimizdeki bilgiler kullanımını destekliyor- sa da önce standart tedavi verilmeli;
- III: Şu ana kadar olan değerlendirmeler yetersiz;
- IV: Kontrollü çalışmalarda yararı gösterilememiş.

HASTALIKLAR	İŞLEM	AABB kategori
<b>Renal ve Metabolik Hastalıklar</b>		
<i>Anti-glomerüler Bazal Membran Antikor Hastalığı</i>	Plazma Değişimi	I
Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit	Plazma Değişimi	II
Hemolitik Üremik Sendrom	Plazma Değişimi	III
Böbrek Transplantasyonu		
Rejeksiyon	Plazma Değişimi	IV
Presensitizasyon (anti HLA antikorları)	Plazma Değişimi	III
Tekrarlayıcı Fokal Glomeruloskleroz	Plazma Değişimi	III
Kalp Nakli Rejeksiyonu	Plazma Değişimi	III
	Fotoferez	III
Akut Karaciğer Yetmezliği	Plazma Değişimi	III
<i>Ailesel Hiperkolestrolemi</i>	<i>Seçici Adsorpsiyon</i>	I
	Plazma Değişimi	II
Doz aşımı / Zehirlenme	Plazma Değişimi	III
Fitanik Asit Depo Hastalığı	Plazma Değişimi	I

**Otoimmün ve Romatizmal Hastalıklar**

Kriyoglobulinemi	Plazma Değişimi	II
ITP	İmmunoadsorbsiyon	II
Raynaud Hastalığı	Plazma Değişimi	III
Vaskülit	Plazma Değişimi	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	Plazma Değişimi	III
Romatoid Artrit	İmmunoadsorbsiyon	II
	Lenfoplazmaferes	II
	Plazma Değişimi	IV
Skleroderma / İlerleyen Sistemik Skleroz	Plazma Değişimi	III
Sistemik Lupus Eritematozus	Plazma Değişimi	III

**Hematolojik Hastalıklar**

<i>ABO Uygun Olmayan Kemik İliği Nakli</i>	<i>Eritrosit ayrıştırma (Kemik iliğinden)</i>	<i>I</i>
	Plazma Değişimi (Alıcı)	II
<i>Eritrositoz / Polistemia Vera</i>	<i>Flebotomi</i>	<i>I</i>
	Eritrositaferez	II
<i>Lökositöz ve Trombositöz</i>	<i>Sitaferez</i>	<i>I</i>
<i>Trombositopenik Trombotik Purpura</i>	<i>Plazma Değişimi</i>	<i>I</i>
<i>Post Transfüzyon Purpura</i>	<i>Plazma Değişimi</i>	<i>I</i>
<i>Orak Hücre Hastalığı</i>	<i>Kırmızı Hücre Değişimi</i>	<i>I</i>
Myeloma / Paraproteinemi/ Hiperviskozite	Plazma Değişimi	II
Myeloma / Akut Böbrek Yetmezliği	Plazma Değişimi	II
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	Plazma Değişimi	II
Aplastik Anemi / Saf Eritroid Aplazi	Plazma Değişimi	III
<i>Kutanöz T-Hücre Lenfoma</i>	<i>Fotoferez</i>	<i>I</i>
	Lökoferez	III
Yeni Doğanın Hemolitik Hastalığı	Plazma Değişimi	III
Trombosit Alloimmunizasyon ve Dirençlilik	Plazma Değişimi	III
	immunoadsorbsiyon	III
Malarya/ Babesiosis	Kırmızı Hücre Değişimi	III

**Nörolojik Bozukluklar**

<i>Kronik İnflamatuvar Demyelinizan Poliradikülönöropati</i>	<i>Plazma Değişimi</i>	<i>I</i>
<i>Akut İnflamatuvar Demyelinizan Poliradikülönöropati</i>	<i>Plazma Değişimi</i>	<i>I</i>
Eaton-Lambert Miyastenik Sendrom	Plazma Değişimi	II
Multiple Skleroz		
Relaps	Plazma Değişimi	III
İlerleyici	Plazma Değişimi	III
	Lenfositaferez	III
<i>Myastenia Gravis</i>	<i>Plazma Değişimi</i>	<i>I</i>
Akut SSS İnflamatuvar Demyelinizan Hastalığı	Plazma Değişimi	II
Paraneoplastik Nörolojik Sendrom	Plazma Değişimi	III
	İmmunoadsorbsiyon	III
<i>IgG / IgA olan Demyelinizan Polinöropati</i>	<i>Plazma Değişimi</i>	<i>I</i>
	İmmunoadsorbsiyon	III
Sidenham Koresi	Plazma Değişimi	II
IgG / IgA (Waldenstrom'un)'lu Polinöropati	Plazma Değişimi	II, III
	İmmunoadsorbsiyon	II, III
Polinöropatili Kriyoglobulinemi	Plazma Değişimi	II
Polinöropatili Multiple Myeloma	Plazma Değişimi	III
POEMS Sendromu	Plazma Değişimi	III
Sistemik Amiloidoz (AL)	Plazma Değişimi	IV
Polimiyozit veya Dermatomyozit	Plazma Değişimi	III
	Lökoferez	IV
İnklüzyon Cisimciği Miyoziti	Plazma Değişimi	III
	Lökoferez	IV
Rasmussen Ensefalopati	Plazma Değişimi	III
Stiff-Man Sendromu	Plazma Değişimi	III
PANDAS	Plazma Değişimi	II

AABB bazı hastalıklar için son analizlerde kategorileri yeni çalışmalar ışığında güncellemiştir.

**HASTALIKLAR**

	<b>İŞLEM</b>	<b>YENİ</b>	<b>ESKİ</b>
<i>Kutanöz T-Hücre Lenfoma</i>	<i>Fotoferez</i>	<i>I</i>	<i>II</i>
<i>Kutanöz T-Hücre Lenfoma</i>	<i>Lökoferez</i>	<i>III</i>	<i>II</i>
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	Plazma Değişimi	II	III
Kriyoglobulinemi	Plazma Değişimi	II	I
HÜS	Plazma Değişimi	III	II
SLE	Plazma Değişimi	III	NR
Akut Karaciğer Yetmezliği	Plazma Değişimi	III	IV
Hiperviskozite	Plazma Değişimi	II	I
ITP	İmmunoadsorbsiyon	II	III
ABO Uygun Olmayan Kemik İliği Nakli	Plazma Değişimi	II	III
Malarya / Babesiosis	Kırmızı Hücre Değişimi	III	II
Romatoid Artrit	Lenfoplazmaferes	II	III
Polimiyozit/ Dermatomyozit	Plazma Değişimi	III	IV

Diğer koşullar daha önce IV kategoride yer almış olup ASFA tarafından yeniden sınıflandırılmamışlardır (Tablo 3).

Bu tablolarda yer almayan fakat son yıllarda ön plana çıkan diğer endikasyonlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

**Oftalmoloji**

Yaşa bağlı maküler dejenerasyon (kuru tipi)  
Diabetik retinopati  
Santral ven trombozu, Prestazis sendromu  
Uveal effüzyon sendromu

**KBB**

Ani işitme kaybı  
Kronik tekrarlayan işitme kaybı  
Tinnitus

**Yoğun Bakım**

Diyaliz yapılamayan intoksikasyonlar

**Cerrahi**

Ciddi sepsis  
Diyabetik ayak  
Periferik arteriyel oklüzyon hastalığı

**Kardiyoloji**

Küçük damar hastalığı  
Tedavi dirençli koroner kalp hastalığı  
Pulmoner hipertansiyon  
Eisenmenger kompleksi ve diğer kardiyak anomaliler  
Otoimmün dilate kardiyomyopati  
Diyabetik kardiyomyopati

**Dermatoloji**

Pemfigus vulgaris  
Büllöz pemfigoid

**Endokrinoloji ve Metabolizma**

Tirotoksik kriz  
Endokrin orbitopati (malin eksoftalmi)  
Hipertiglisideremiye bağlı akut pankreatit

**7. Aferez öncesi hesaplamalar ve damar yolu**

Aferez işlemi öncesi bazı hesaplamaların yapılması gereklidir. Bu hesaplamaları çoğu hücre ayırma cihazı otomatik olarak yapmakla birlikte teorik olarak bilinmesi gereklidir. Bunlardan ilki total kan hacminin hesaplanmasıdır.

**Total kan hacminin hesaplanması**

Total Kan Hacmi (TKH) Gilcher'in 5'ler kuralı (ml/kg)	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
Şişman	60	55
Zayıf	65	60
Normal	70	65
Kaslı	75	70

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

Total kan hacminin hesaplanmasında sonra gerektiğinde diğer hesaplamalarda aşağıdaki formüller kullanılarak yapılmalıdır.

#### Aferez işlemlerinde kullanılan hacim hesaplamaları

Total Plazma Hacmi (TPH)	(1-Hct) x TKH
Total Eritrosit Hacmi (TEH)	Hct x TKH
İşlem sırasındaki Hematokrit	[(TEH-ekstrakorporeal EH) / TKH ]x100

En az %25 olmalıdır

#### Damar içi erişim

Hastaların antekubital venleri değerlendirilir ve sıklıkla bu venler terapötik hemaferaz işlemi için kullanılır. Venler uygunsa işaretlenir ve doktor ve hastaya bu venlerin kullanılmaması öğütlenir. Venleri uygun olmayan hastalarda kateter taktırılması önerilir. Terapötik aferez ve donör aferezinde damar yolu sağlanması için [www.venousaccess.com](http://www.venousaccess.com) ve **lu** kaynak önerilir.

#### 8. Donör aferez adayına yaklaşım / donör olma kriterleri

Kan komponentlerinden herhangi bir komponentini hazırlayabilen aferez teknikleri son birkaç yılda gelişme göstermiştir. Donörler trombosit, plazma, eritrosit kadar artan oranda lökosit, granülosit, periferik kan kök hücreleri içinde kullanılmaya başlanmıştır. Bütün gönüllü aferez donörlerinin tam kan vericilerin taşınması gereken tüm kriterlere sahip olmak zorundadırlar. Bağış işlemi bir doktor ya da özel eğitilmiş bir grup tarafından değerlendirilmelidir. Donörün venleri kullanıldığından bu işlem için uygun olması gerekir. Ayrıca bu prosedür kan bağışından daha çok zaman alır. Dolayısıyla verici işlem sırasında hareket sınırlaması yaşayacağına farkında olmalıdır. Trombositaferez vericisi haftada ikiden fazla bağış yapamazlar. İki bağış arasında en az 48 saat geçmelidir ve yılda da bağış sayısı 24'ten fazla

#### Donör olma kriterleri (AABB)

Kriterler	Genel Öneriler	Açıklamalar
Yaş	17 ve daha fazlası	Vericiler önemsiz olarak düşünülür fakat yazılı kanuna ihtiyaç vardır. Vericiler bütün kriterlere göre kabul edilmelidirler.
Vital Bulgular	Sistolik Kan basıncı <180 mmHg Diastolik kan basıncı <100 mmHg Nabız 50-100 atım/dakika Oral vucut ısısı 37.6 C > = 10 gün sonraya ertelenir ve tekrar değerlendirilir.	Kan merkezi doktorunun değerlendirmesinden sonra kabul edilir. Eğer verici fazla eksersizlere dayanıklı atlet ve nabız 50 atım/dak < ise uygundur.
Toplanan Tüm kan Hacmi	Bağış 10.5 ml/kg dan fazla olamaz .	Örnekler dahil
Ağırlık	50 kg için 450 ml ± 45 ml alınabilir.	Kan merkezi doktorunun görüşü değerlendirme yapmasından sonra kabul edilir.
Bağış Sıklığı	8 haftada bir  <b>Plasmaferaz, tromboferaz veya lökoferezden 2 gün sonra kan bağışı yapılabilir.</b> Trombositler için her 4 haftada bir bağış yapılabilir.	Eğer kan merkezi doktoru daha sık alınmasını uygun görürse daha da sık olabilir.  Benzer  Eğer bağış daha sık olursa trombosit sayısı bağış öncesi ≥ 150x10e9/L olmalı ve medikal direktörün onayı olmalı.
Hemoglobin	2 Ü aferez eritrosit koleksiyonu (2-RBC) Bağıştan sonra en az 16 hafta bağış yapılmaz.  Hb ≥ 12.5 gr/dl Htk ≥ %38	Bağıştan sonra vericinin Htk ≥ %30 veya Hb ≥ 10gr/dl olmalıdır.  Bağıştan önce mutlaka belirtilmelidir.
Genel sağlık durumu	Kalp, karaciğer veya akciğer hastalığı olmamalı, kanser hikayesi veya kanamaya eğilim bozukluğu olmamalı, akut solunum hastalığı (soğuk algınlığı, grip, sürekli öksürük, boğaz ağrısı), 72 saat içinde dış çekimi olmamalı	Değerlendirmeden sonra kan bankası sorumlusu kabul edebilir.
Gebelik	Doğumdan 6 hafta sonrasına kadar ertelenir.	Eğer jinekolog ve tıp yöneticisi tarafından onaylanırsa bebeğe bağış yapılabilir
İlaçlar	Verici için uygunluğu değerlendirilmelidir.	Tıp yöneticisinin onayı ve değerlendirmesi gerekebilir.

olmamalıdır. Trombosit sayımının trombositaferez işlemi öncesi yapılması zorunlu değildir. Eğer her 4 haftadan daha kısa aralarla bağış birden fazlaysa trombosit sayımının işlemden önce yapılması gerekmektedir. Bağış sonrası trombosit sayımı trombosit sayısının uygun olup olmadığını anlamak için yapılır. Donör başka bir donasyon işlemine girmeden önce trombosit sayımı  $>150 \times 10^9/L$  olmalıdır.

Donörler, vücut ağırlıklarına bağlı olarak haftada 2 kez 800 ml bağışta bulunabilir ve vericinin plazmasından taze donmuş plazma, albumin, faktör VIII, faktör IX ve immunglobulin elde edilebilir. Seri plazmaferez donörü (her 4 haftada bir) sürekli bağış yapacaksa total protein, IgG, IgM açısından test edilmeli ve sonuçların doktor tarafından normal sınırlar içinde olduğu görülmelidir.

Potansiyel lökosit donörü, lökaferez işlemi sırasında ürünü arttırmak için sitokin kullanılmışsa bu durumdan etkilenebilecek önceden mevcut bir hastalığı varsa işlem öncesi değerlendirilmelidir. Değerlendirme özellikle hipertansiyon, diyabet, ve peptik ülser hastalığını da içermelidir. Bilgilendirme, steroid kullanım izni, büyüme faktörleri, hidroksietil starç (HES), ilaç ve ürünlerin kullanılmasını kapsamalıdır.

#### **Aferez donörü işlem akışı**

- Vericinin kan bankasında değerlendirilmesi ve donör onay işlemi için gerekli olan işlemlerinin yapılması (anamnez, son donör aferezi ve flebotomi tarihi, kullanılan ilaçlar, fizik inceleme, tam kan sayımı, viral profil, istem formu, resmi onay)
- Hemaferaz ünitesinde işlemin anlatılması ve yazılı onay alınması (Bkz Ek-2, AÜTF Donör Aferezi Onay Formu)
- Damar yolunun değerlendirilmesi (aferez hemşiresi)
- Hücre ayırma cihazına bağlanması: işlemin hastanın (ve de cihazın) özelliklerine göre (tek kol veya çift kol) tamamlanması

#### **9. Terapötik aferez adayına yaklaşım**

Terapötik aferez uygulanacak hastalarda şu işlem basamaklarından geçilmesi uygun olur.

- Hasta için hemaferaz konsültasyonu istenmesi
- Hastanın hemaferaz konsültanı tarafından

yatağında değerlendirilmesi ve formunun doldurulması işlemin anlatılması.

- Hastadan yazılı onay alınması
- Hastalığın endikasyon açısından değerlendirilmesi
- Eşlik eden hastalık (özellikle kardiyovasküler) durumunun değerlendirilmesi
- İlaç Kullanımının özellikle ACE inh, ve antihipertansifler
- Laboratuvar değerler (TKS, Biyokimya, Koag., viral tarama)
- Damar yolunun değerlendirilmesi (HH) gereksinim varsa santral venöz kateter takılması
- Hesaplamaların yapılması (Total Kan Hacmi, Total Plazma H, Total Eritrosit H, Ekstrakorporeal Kan Hacmi)
- Replasman sıvısının seçimi
- “Aferez Dozu” nun belirlenmesi,
- Randevu verilmesi ve programın belirlenmesi
- Hastanın hemaferaz ekibi takibine girmesi

#### **10. Problemlı hastalar, işlem takibi, komplikasyonlar**

Problemlı hasta grubu

- Anemik hastalar
- Kalp hastalığı ve/veya hemodinamik düzensizliği olanlar
- Sıvı dengesizliği olanlar
- Renal veya kalp yetmezliğinden dolayı sitrat metabolizması bozulmuş olanlar
- Gebeler

İşlem Sırasında Takip

- Hasta özellikle kullanılan antikoagülan, sitrat toksisitesi ve
- Replasman sıvısına ait yan etkiler, TDP veya HES açısından gözlem altında tutulurlar
- İşlem sırasında 15-30dk. da bir vital bulguları kaydedilir
- Hastalar monitörize edilir
- Hastaların replasman mayi ve Ca infüzyonları yakın olarak takip edilip dosyasına tüm ayrıntılar ve komplikasyonlar kaydedilir (Bkz. Ek 4, AÜTF Komplikasyon Bildirim Formu)

Aşağıdaki ilaçları kullananlarda işlem sırasında komplikasyon çıkma riski daha yüksektir.

- Beta blokerler
- Nitrit türevleri
- ACE inhibitörleri (albumin kullanılırsa)
- Plazma proteinlerine bağlanan ilaçlar
- Bronkodilatörler
- Antiepileptikler
- Antibiyotik ve immunglobulin kullanılan septik hastalar

İşlem sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar 3 ana grupta incelenir. Hastaya (veya donöre) ait yan etkiler, venöz erişim komplikasyonları ve teknik problemler.

### a. Hastaya (donöre) ait semptom ve bulgular

Parestezi, Hipotansiyon, Ürtiker, Bulantı ve kusma, Üşüme-titreme, Dispne, Çarpıntı, Vertigo, Flushing, Karın Ağrısı, Anafllaksi

### b. Venöz erişime ait komplikasyonlar

- Periferik venlerden işlem yapıldığında; Anjiospazm, tıkanıklık, işlem sonrası kanama, hematoma oluşumu, ponksiyon yerinde enfeksiyon
- Santral venöz kateterler

#### Tıkanıklık, düşük basınç uyarısı:

Kateter giriş yeri ve tünelin incelenmesi

#### Semptom ve bulguların olası nedenleri ve tedavi yaklaşımı

Semptom ve bulgular	Olası neden (ler)	Önerilen tedavi (ler)
Bradikardi (N<60/dk), hipotansiyon, diyaforez, bulantı, kusma, düşünlük hissi	Vazovagal reaksiyon, anksiyete, mesane doluluğu	Hastayı Trendelenburg pozisyonuna getiriniz (koltuk uygun ise başaşağı gelecek şekilde, değilse hastanın ayakları yukarıya kaldırılabilir), hastaya hızla SF verilmesi, hastanın stimüle edilmesi ve hareketlenmesinin sağlanması, amonyak koklatılabilir
El ve ayak parmak uçlarında karıncalanma, flushing, terleme, hipo/hipertansiyon, taşikardi	Hiperventilasyon, anksiyete	Hasta kağıt içine solutulabilir, yavaş ve derin soluması öğütlenir, hipotansif ise SF verilir ve Trendelenburg pozisyonuna getirilir
Taşikardi, terleme, hipotansiyon	Antihipertansif (Beta-blokör, Ca-kanal blokörü) kullanımı, hipovolemi	Sonraki işleme kadar antihipertansifleri kesilir, IV SF verilir, Trendelenburg pozisyonuna getirilir, sıvı dengesi düzeltilir, replasman sıvılarının tipi ve verilen hacmi yeniden değerlendirilir, kristalloid ağırlıklı ise, kolloid yüzdesi artırılarak intravasküler onkotik basınç yükseltilir.
Ağız çevresinde uyuşma, vücuda yayılma, göğüsde sıkışıklık, bulantı, kusma, ishal, hipotansiyon, QT de artış, tetani	Sitrat toksisitesi, hipokalsemi	İşlemin kan akım hızı düşürülür, Tam Kan:ACD oranı artırılır, ACD/Heparin koagülasyonuna geçilir, TDP verilm hızı azaltılır, hastaya PO veya IV Ca verilir (yavaş puşe), replasman sıvılarına Ca eklenir (sadece devamlı akım cihazlarında verilir, TDP ve kriyo fakir plazmaya ekleme kesinlikle yapılmaz!!)
Kaşıntı, döküntü, plaklar, wheezing, yüzde ödem, hipotansiyon, taşikardi	Allerjik reaksiyon	Hastaya IV antihistaminik uygulanır, gereği halinde IV kortikosteroid ve SC epinefrinde kullanılabilir
Sırt ağrısı, hematüri, taşikardi, hipotansiyon, hemoliz	Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu	Kan ürünü verilmesi acilen kesilir, hidrasyonu artırılır, diürezisi yakın takip edilir, kan bankası ve transfüzyon konsültanı acilen durumdan haberdar edilir
Gözlerde yanma, periorbital ödem	Etilenoksit allerjik reaksiyonu	İşleme ara verilir, set-up dan çift-prime yapılır, bu tür olgularda zamanı bitmeye yakın setlerin kullanımını yeğlenir
Ateş basması ve hipotansiyon	ACE inhibitör reaksiyonu	Albumin lot no. değiştirilir, TDP veya HES'e geçiş yapılır, ACE inhibitörü kullanımına ara verilir, terapötik aferez işlemi ACE inhibitörü alımı sonrası 24-48 s sonra gerçekleştirilir

- Boyun venleri ve ekstremitelerin değerlendirilmesi ("pinch off" ekarte edilmesi)
- Kateter etrafı dikiş, cuff'ın yerinden oynaması, kateter çıkışında sıvı varlığı (test)
- Palpasyonla trasenin takibi (dirsek, kırılma), Akımın kontrolü
- Pozisyon ve solunum ile ilgisi, Yerçekimine karşı venöz dönüşün test edilmesi
- PA Ac grafisi veya kontrast madde ile kontrol
- Yıkama prosedürü (önce Heparinli SF gerekirse trombolitik ajanlar)
- Gidiş var geliş yok, yolların değiştirilmesi, kateterin kendi eksenini etrafında döndürülmesi

#### Katetere Bağlı Tromboz:

Parsiyel ya da kalıcı olabilir, semptomatik trombusu olmayanlarda 2ml ürokinaz (4000U/ml) denenmelidir, 2-3 saat kadar klempe edilip bekletildikten sonra geri aspirasyon yapılmalıdır, Cevap alınmazsa uzun süreli infüzyon planlanabilir.

#### Kateter İnfeksiyonları:

- A- Giriş Yeri İnfeksiyonu: Kateterin cildi deldiği giriş yerinde kızarıklık, ödem ve pürülan akıntı olması.
- B- Tünel İnfeksiyonu: Kateterin tünelinde, giriş yerinden en az 1 cm. uzaklıkta kızarıklık, ağrı ve ısı artışı olması ve kateter giriş yerinden pürülan akıntı gelmesi
- C- Kateter İlişkili Bakteriyemi: Ateş ve sepsis kliniği olan ve ama uygun antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan veya belirgin başka infeksiyon odağı bulunmayan hastalar.

#### **c. Teknik komplikasyonlar**

Takılacak olan disposable sette ortaya çıkan hatalar (zamanı geçmiş, yırtık ambalajlı, lot# no. olmayan setler)

Cihazın işlem sırasında verdiği hata mesajları, mekanik ve elektronik problemler (cihazların bir kesintisiz güç kaynağına bağlı olması önerilir)

Kullanıcı kökenli hatalara bağlı ortaya çıkan problemler;

- Setin hatalı takılması
- İşlemin hatalı girilmesi
- Hata mesajlarına zamanında ve doğru müdahale yapılmaması
- İşlemin ve hastanın iyi monitörize edilmesi

#### *Geç yan etkiler (işlemden >6 saat)*

- *B ve C Hepatiti (genellikle işlemlerden 4 ay sonra ortaya çıkar, ayrıntılı işlem ve kullanıcı analizi, kan bankasına geri bildirim yapılması)*
- *HIV enfeksiyonu*
- *İnfeksiyon, ağır sepsis (kontamine set, kateter veya replasman sıvısı kullanımına bağlı)*
- *Hipogama globulinemi (özellikle TDP kullanılmayan tekrarlayan TPD işlemleri sonrası, IVIG önerilebilir)*
- *Elektrolit imbalansı (tekrarlayan TPD işlemleri sonrası, kullanılan replasman sıvısı özelliğine göre, yakın elektrolit takibi)*
- *Koagülopati (özellikle HES kullanılan tekrarlayan TPD işlemleri sonrası, reversible)*

#### **11. Standardizasyon ve kalite yönetimi**

Amerikada FACT ([www.factwebsite.org/](http://www.factwebsite.org/)) ve Avrupa'da JACIE ([www.jacie.org](http://www.jacie.org)) özellikle transplant merkezleri ile işbirliği içinde olan kök hücre toplama, işleme laboratuvarlarını ve klinikleri akkredite etmektedir.

#### **12. Türkiye'de aferez**

Türkiye'de 1980 yıllarının sonunda yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli işlemlerinin uygulanmaya başlaması ile özellikle trombosit süspansiyonu gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Ülkemizde ilk otolog periferik kök hücre (PKH) toplanması 1992 yılında ve ilk allojeneik PKH toplanması da 1993 yılında gerçekleştirilmiştir. 1996 yılında Türkiye'de ki ilk resmi aferez ünitesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi bünyesinde kurulmuştur. 1998 yılında Türk Hematoloji Derneği altında Hemaferaz Alt Komitesi faaliyete geçmiş ve 2000 yılında Hemaferaz Derneği kurulmuştur. Aferez ve Fotoferez Komisyonu 2000 yılından beri

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde çalışmalarına devam etmektedir. Hemaferes Master Programı ülkemizde ilk defa AÜTF bünyesinde kurulmuştur ve doktor, biyolog ve yüksek hemşirelere program dahilinde yüksek lisans vermektedir. 2000'li yıllarda ülkemize lipid aferezi, fotoferez ve immunoadsorbsiyon gibi ileri aferez teknolojileri de girmiştir. Aynı zamanda pozitif ve negatif hücre ayıklaması da bazı merkezlerde uygulamaya konmuştur.

### 13. Dünyada güncel durum, kayıt sistemleri

Ulusal veriler 1998 yılında THD Aferez Alt Komitesi tarafından toplanmış ve yayınlanmıştır. Uluslar arası veri tabanları için Paul Malchesky tarafından yürütülmekte olan Uluslar arası Aferez Veri Tabanı'na isteyen merkezler gönüllü olarak veri girişi yapmaktadırlar.

#### Kaynaklar

1. Ulusal Hemaferes Kongresi, 9-20 Ekim 2003, İstanbul. Kongre Kitabı
2. Aferez Teknolojisi Esasları. 1. Ulusal Hemaferes Kongresi, 2003, İstanbul.
3. Apheresis, Principles and Practice. Ed: Bruce C. McLeod, 2nd Edition, AABB Press, Bethesda, Maryland, 2003.
4. Arat M, Arslan Ö, Ayyıldız E, Topcuoğlu P, Dalva K, İlhan O. Peripheral blood stem cell apheresis for allogeneic transplants: İbni Sina experience. *Trans Apher Sci* 2004; 30: 189-191
5. Arslan Ö, Arat M, Tek İ, ve ark. Therapeutic plasma exchange in a single center: İbni Sina experience. *Trans Apher Sci* 2004; 30: 181-184
6. Arslan Ö, Tek İ, Arat M, ve ark. Effects of replacement fluids on plasma viscosity used for therapeutic plasma exchange. *Ther Apher Dialysis* 2004; 8: 144-147
7. Ayabe, T, Ashida, T, Kohgo, Y. Centrifugal leukocytapheresis for ulcerative colitis *Ther Apher* 1998; 2(2): 125 - 128
8. Blaha M, Skorepova M, Masin V, Spasova I, Parakova Z, Maly J, Zak P, Belada D, Turkova A. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002;26(4):273 - 275
9. Borberg H, Brunner R, Tauchert M, Widder R. The current state of extracorporeal haemorrhotherapy: from haemodilution via cascadefiltration to rheohaemapheresis. *Transfus Apheresis Sci.* 2001;24(1):57 - 64
10. Faradji, A, Bohbot, A, Schmitt-Goguel, ve ark. Large scale Isolation of human blood monocytes by continuous flow centrifugation leukapheresis and counterflow centrifugal elutriation for adoptive cellular immunotherapy of cancer patients *J. Immunol.Methods* 1994; 174 (1-2): 297 - 309
11. Gorlin JB. Therapeutic plasma exchange and cytapheresis in pediatric patients. *Transfus Sci.* 1999;21(1): 21 - 39
12. Guidelines for the clinical use of blood cell separators. Joint working party of the transfusion and clinical hematology task forces of the British Committee for Standards in haematology. *Clin Lab Haematol* 1998;20:265-278
13. I. Hemaferes Kursu Kitapçığı, İbni Sina Hastanesi, Ankara, 2 Mayıs 1996
14. I. Hemaferes Atölye Çalışması, Eğitim Kitabı, Eskişehir, 3-4 Mayıs 2002
15. II. Hemaferes Kursu Kitapçığı, İbni Sina Hastanesi, Ankara, 5-30 Nisan 1999
16. İlhan O, Arat M, Arslan Ö, Ayyıldız E, Sanlı H, Beksac M, Özcan M, Gürman G, Akan H. Extracorporeal photoimmunotherapy for treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease: İbni Sina experience. *Trans Apher Sci* 2004; 30: 185-187
17. İlhan O. International Forum: Turkey. *Trans Apher Sci* 2004; 30: 179-80
18. İlhan O, Arslan Ö, Arat M, ve ark. The impact of CD34+ cell dose on engraftment in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion Science* 1999;20:69-71.
19. İlhan O, Uskent N, Arslan Ö, Arat M, Özkalemkaş F, Öztürk G ve ark. National Survey of hemapheresis practice in Turkey 1998. *Transfus Sci* 2000;22:195-201
20. İlhan O, M. Arat ve Ö. Arslan. Transplantasyon ve fotoferez. *Türkiye Klinikleri Hematoloji* 2003:1:92
21. İlhan O., Ö. Arslan ve M. Arat. Aferez ve transplantasyon. *Türkiye Klinikleri Hematoloji* 2003:1:9-15
22. Kaboth U, Rumpf KW, Lipp T, Bigge J, Nauck M, Beyer JH, Seyde W, Kaboth W. Treatment of polycythemia vera by isovolemic large-volume erythrocytapheresis. *Klin Wochenschr.* 1990 4;68(1): 18 - 25
23. Klein HG, ed. Standards for blood banks and transfusion services. 17 th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 1996.
24. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Gohlen B. Clinical studies to implement Rheopheres for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine. *Transfus Apheresis Sci.* 2003 Aug;29(1):71-84
25. Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P, and the French Registry Study Group. Apheresis Registry in France: Indications, techniques, and complications. *Ther Apher* 2000;4:207-210
26. Matsui, T, Nishimura, T, Matake, H, ve ark. Granulocytapheresis for Crohn's disease: A report of seven refractory patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 511 - 512
27. McCarthy LJ. Evidence-based medicine for apheresis: an ongoing challenge. *Therap Apher Dial.* 2004 Apr;8(2):112
28. McLeod B, Price TH, Owen H, Ciavarella D, Sniecinski I, Randels MJ, Smith JW. Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion* 1998;38:938-943



29. McLeod B, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, Smith JW. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 1999;39:282-288
30. Morrison JC, Morrison FS, Floyd RC, Roberts WE, Hess LW, Wiser WL. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J Clin Apheresis*. 1991;6(4): 224 - 229
31. Muncunill J, Vaquer P, Galmes A, Obrador A, Parera M, Bargay J, Besalduch J. In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy. *J Clin Apheresis*. 2002;17(2): 88 - 92
32. Nakamura, T, Suzuki, Y, Koide, H. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with antglomerular basement membrane glomerulonephritis and active ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 2003; 325 (5): 296 – 298
33. Nifong TP, Bongiovanni MB, Gerhard GS. Mathematical modeling and computer simulation of erythrocytapheresis for SCD. *Transfusion*. 2001;41(2): 256 – 263
34. Norda R, Berseus O, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish Registry. *Transfus Apher Sci* 2001;25 :33-41
35. Rembacken, BJ, Newbould, HE, Richards, SJ, ve ark. Granulocyte apheresis in inflammatory bowel disease: Possible mechanism of effect . *Ther Apher* 1998; 2 (2); 93 - 96
36. Saydain G, George L, Raof S. New therapies: plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and monoclonal antibodies. *Crit Care Clin*. 2002 Oct;18(4):957-75.
37. Shimoyama, T, Sawada, K, Hiwatashi, N, ve ark. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: A multicenter study. *J Clin Apheresis* 2001; 16 (1): 1 – 9
38. Stegmayr B, Lalau JD, Johnson O. In face of the increasing efficacy of lipid-lowering therapy, is there still a place for LDL-apheresis? *Transfus Apheresis Sci*. 2004 Jun;30(3):213-20.
39. Strauss RG. Mechanisms of adverse effects during Hemapheresis. *J Clin Apher* 1996;111:160-614
40. Tek I, Arslan Ö, Arat M, ve ark. Effects of replacement fluids on coagulation system used for therapeutic plasma exchange. *Trans Apher Sci* 2003;28: 283-7
41. Valbonesi M, Bruni R. Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA). *Transfus Sci*. 2000;22(3):183 – 94
42. von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial*. 2003 Feb;7(1):127-40.
43. Yamayi, K, Tsuda, H, Hashimoto, H. Current topics on cytapheresis technologies *Ther Apher* 2001; 5 (4):287 – 292.
44. Yokoyama H, Wada T, Furuichi K. Immunomodulation effects and clinical evidence of apheresis in renal diseases. *Ther Apher Dial*. 2003 Dec;7(6): 513-9.
45. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):535-42.