

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN ROMATOLOJİK
HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDEKİ ÖNEMİ

Dr. Aynur SOYUÖZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİNİN ROMATOLOJİK
HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDEKİ ÖNEMİ

Dr. Aynur SOYUÖZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer KARADAĞ

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada bana manevi ve bilimsel olarak destek olan, uzmanlık eğitimime katkıları olan Sayın Doç. Dr. Ömer Karadağ'a, verilere ulaşmamı sağlayan ve plazmaferezle ilgili konularda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Osman Özcebe'ye ve Sayın Dr. Tülay Karaağaç Akyol'a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sedat Kiraz'a, Sayın Prof. Dr. İhsan Ertenli'ye, Sayın Doç. Dr. Şule Apraş Bilgen'e, Sayın Öğr. Gör. Dr. Ali Akdağın'a, tezi yazma aşamasında bana manevi olarak destek olan Sayın Doç. Dr. Umut Kalyoncu ve Sayın Uzm. Dr. Levent Kılıç'a, arkadaşlarım Dr. Canan Aycan, Dr. Elif Er, Dr. Selen Uslu, Dr. Yasemin Yaşar ve Dr. Pamir Çerçi'ye, Romatoloji bölümünde çalışan güleryüzlü ekibe, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, canım anneme, her zaman yanımda olan sevgili eşime, biricik minik kızıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Soyuöz A, Terapötik plazma değişiminin romatolojik hastalıkların tedavisindeki önemi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Terapötik plazma değişimi (TPD) sistemik otoimmün hastalıkların ciddi klinik bulgularının tedavisi için etkili tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada hastanemizde otoimmün romatolojik hastalık tanısı ile izlenen ve TPD uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile birlikte son durumlarının da değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya 2002-2013 yılları arasında TPD tedavisi gören hastalar dahil edildi. TPD endikasyonları, komplikasyonlar ve sonuçlara hastane kayıtlarından ulaşıldı. Toplam 60 hasta (kadın/erkek:43/17) tedaviye alınmıştır. Hastaların ortalama TPD yapılma yaşları $37,0 \pm 16,5$ idi (15-73 yaşları arası). Yirmi bir (%35,0) hasta SLE, 14 (%23,4) hasta vaskülit, 6 (%10,0) hasta Sjögren sendromu, 4 (%6,7) hasta dermato/polimyozit, 3 (%5,0) hasta primer antifosfolipid sendromu, 12 hasta ise diğer tanılarla (Behçet hastalığı, Still hastalığı, Skleroderma vb.) izlenmekteydi. TPD endikasyonları hematolojik (%28,4), nörolojik (%28,3), renal (%23,4) ve pulmoner tutulum (%20,0) ile miyopati (%5,0), karaciğer yetmezliği (%5,0) ve dermatolojik (%3,4) nedenlerdi. Dokuz (%15,0) hastada eşzamanlı lökopeni veya enfeksiyon vardı. Hastalardan 15'inin (%25) tanı anında TPD ihtiyacı olmuştur. Tüm hastalar eşzamanlı olarak oral kortikosteroid veya immunsupressif tedavi almaktaydı. Sonlanım değerlendirilmesi 55 (%91,6) hastada gerçekleştirildi. Hastalardan 20'si (%33,3) eksitus olmuştur (bunlardan 17'si ilk tedavi sürecinde, 3'ü hastaneden taburcu olduktan sonra). Pulmoner ve renal tutulumları olan hastaların yarısından çoğu (%57,9 ve %63,6) eksitus olmuş, nörolojik ve hematolojik nedenleri olan hastalarda (%26,7 ve %18,8) bu oran daha düşük saptanmıştır. Eksitus olan ve olmayan hastalar demografik ve klinik özellikler açısından da karşılaştırıldı. Yaş ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından farklılık saptanmadı. TPD sonrası hemoglobin ve albumin düzeyi eksitus olanlarda daha düşük iken kreatinin ve proteinüri miktarı daha yüksek saptandı. Medyan işlem sayısı 6 (minimum-maksimum 2-33) olup, %32,3 hastada 10 defadan fazla işlem yapılmıştır. TPD işleminin major komplikasyonları 14 (%23,3) hastada görülmüştür (6 hastada kateter ilişkili sorun, 3 hastada hipotansiyon, 1 hastada kateter enfeksiyonu, 2 hastada trombotopeni, 1 hastada hipokalsemi). Bir hasta işlem sırasında atriyal fibrilasyon ve miyokard enfarktüsü gelişmesi sonrası eksitus olmuştur. Sonuç olarak, TPD ciddi klinik bulguları olan sistemik otoimmün hastalıkların tedavisinde etkili ve yan etkileri az olan bir tedavi yöntemidir. Pulmoner ve renal tutulumu olan hastalarda mortalite oranının daha çok olduğu, ancak TPD yönteminin standart tedaviye cevap vermeyen refrakter hastalığı ve eşzamanlı lökopeni veya enfeksiyonu olan hastalarda iyi bir seçenek olabileceği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazma değişimi, otoimmün hastalıklar, mortalite, komplikasyonlar

ABSTRACT

Soyuoz A, The importance of Therapeutic Plasma Exchange in the treatment of rheumatic diseases. Hacettepe University Internal Medicine Department, Speciality Thesis, Ankara, 2013. Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is an effective therapeutic option for treating serious manifestations of systemic autoimmune diseases. This study is aimed to investigate the main demographic and clinical characteristics as well as the outcome of patients with systemic autoimmune diseases treated with TPE at an university hospital. Patients treated with TPE between 2002-2013 were included into the study. Indications for TPE, complications and outcomes were obtained from hospital records. A total of 60 patients (female/male: 43/17) were treated with TPE. Mean age at the time of TPE is $37,0 \pm 16,5$ (range: 15-73 years). Twentyone (35.0%) patients had SLE, 14 (23.4%) patients had vasculitis, 6 (%10) patients had Sjogren syndrome, 4 (%6,7) patients had dermato/polimyositis, 3 (%5,0) patients had primary antiphospholipide syndrome, 12 patients with other diagnoses. Indications for TPE were hematologic (28.4%), neurologic (28.3%), pulmonary (20.0%) and renal failure (23.4%), myopathy (5.0%), hepatic (5.0%) and dermatologic (3.4%) causes. In 9 (15%) of patients TPE had performed in case of concomitant leucopenia or infection. Fifteen of the patients (25%) had TPE required disease involvement as presenting feature. All patients were receiving corticosteroids at varying doses and all received a concomitant immunosuppressive drug. Outcome analysis had been done in 55 (91.6%) of patients. Totally 20 (33.3%) of patients had been died (17 of them during first treatment course, 3 of them after discharge from hospital). More than half of the patients with pulmonary (57.9%) and renal (63.6%) cause as TPE indication had been died whereas in neurologic and hematologic causes mortality were lower (26.7% and 18.8%, respectively). Demographic and clinical characteristics of mortality and survival patients compared. There were no significant differences in terms of age and cardiovascular risk factors. Hemoglobin and albumin levels after TPE were lower, but creatinine and proteinuria were higher in mortality patients. The median count of TPE sessions were 6 (range 2-33) per patient. In 32.3% of patients TPE had been performed in more than 10 times. Major adverse events of TPE occurred in 14 (23.3%) of patients (catheter related problems in 6 patients, hypotension in 3 patients, 1 catheter infection, 2 thrombocytopenia and hypocalcemia in 1 patient). One patient died due to atrial fibrillation and myocardial infarction during periprocedural period. In conclusion, TPE is an effective therapeutic option for treating serious manifestations of systemic autoimmune diseases with few adverse events. TPE could be a valid option for those with refractory disease to conventional treatments and concomitant infection and/or leucopenia. Patients with pulmonary and renal indications had increased mortality compared to patients with hematologic and neurologic indications.

Key words: Therapeutic plasma exchange, autoimmune disease, mortality, complications

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmün Sistem.....	2
2.1.1.immün Sistemin Yanıtları.....	2
2.1.2.Doğal İmmün Yanıt.....	3
2.1.3.Spesifik (akkiz) İmmün Yanıt	5
2.1.4. B hücreleri ve İmmünglobulinler (Antikorlar).....	5
2.1.5. T hücreleri ve Hücreseİ İmmünite	7
2.1.6.İmmün Yanıtın Yeri.....	8
2.1.7.İmmün Yanıtın Regölasyonu	8
2.2.Otoimmün Hastalıklar	9
2.2.1.Otoimmün Hastalıkların Tanımı, Tarihi ve Patogenezi	9
2.2.2.Otoimmün Hastalıkların Epidemiyolojisi	11
2.2.3.Otoimmün Romatolojik Hastalıklarda Uygulanan Yeni Nesil Tedaviler.....	12
2.3. Plazmaferez.....	14
2.3.1. Plazmaferez Tanımı ve Tarihçesi	14
2.3.2. Terapötik Aferez Tipleri	14
2.3.3. Plazmaferezin Etki Mekanizması:.....	15
2.3.4. Terapötik Plazma Değişiminin Teknik Yöntemleri.....	19
2.3.5. Plazma Değişimi Sırasında Antikoagölasyon	20
2.3.6. Terapötik Plazma Değişiminde Kullanılan Replasman Sıvıları ..	20
2.1.7. Terapötik Plazma Değişimi İşleminin Komplikasyonları.....	21
2.4. Romatolojik Hastalıklarda Terapötik Plazma Değişiminin Önemi	23

2.4.1.Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler, Anti-Glomerüler Bazal Membran Hastalığı, İmmün Kompleks Glomerülonefritler	23
2.4.2.Katastrofik Antifosfolipid Sendromu.....	27
2.4.3.Refrakter Romatoid Artrit.....	29
2.4.4.Nöromyelitis Optika (NMO).....	32
2.4.5.Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	34
2.4.6.Skleroderma	36
2.4.7.Kriyoglobulinemi	38
2.4.8.Dermatomyozit ve Polimyozit (DM ve PM)	40
2.4.9.Primer ve Sekonder Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri (SSSV)....	41
3.HASTALAR VE YÖNTEM	45
3.1. Hasta Grubu Ve Tanımlamalar	45
3.2.İstatiksel Analiz	45
4. SONUÇLAR.....	47
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	47
4.1.1.Demografik veriler ve hastalık dağılımları.....	47
4.1.2.Plazmaferez endikasyonları.....	48
4.2. Hastaların Sonlanım Özellikleri.....	49
4.2.1.Eksitus olan hastalar	50
4.2.2.Renal tutulumu olan hastalar	53
4.2.3.Hematolojik tutulumu olan hastalar.....	53
4.2.4.Nörolojik tutulumu olan hastalar	54
4.2.5.Pulmoner tutulumu olan hastalar.....	54
4.3. Terapötik Plazma Değişimin Özellikleri ve Komplikasyonlar.....	55
4.3.1.Komplikasyonlar	55
4.3.2.Teknik Özellikler	55
4.4. Hastalık alt gruplarına özgü sonuçlar.....	56
4.4.1.SLE.....	56
4.4.2.Vaskülitler	57
4.4.3.Diğer Konnektif Doku Hastalıkları	58
4.4.4.AAA	59
4.4.5.Behçet hastalığı	59

4.4.6. Primer Antifosfolipid Sendromu	59
4.4.7. Good-Pasture Hastalığı	60
4.4.8. Still Hastalığı.....	60
4.4.9. Seronegatif artrit	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR	70
EK.....	76
HASTA TAKİP FORMU	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Aferez İle Adsorbsiyon
AABB	American Association Of Blood Banks
AAV	ANCA İlişkili Vaskülitler
ACD	Asit-Sitrat-Dekstroz
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ADCC	Antikor Bağımlı Hücrel Sitotoksisite
AFAS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
ANA	Anti-Nükleer Antikor
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-DsDNA	Anti-Double Stranded DNA
Anti-GBM	Anti-Glomerüler Bazal Membran
APTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASH	Antijen Sunan Hücre
BTS	Bikarbonat Tamponlu Solüsyon
BUN	Blood Urea Nitrogen
CCP	Siklik Sitrülin Peptit
CCS	Churg Strauss Sendromu
CF	Kaskad Filtrasyon
CiCs	Sirküle Eden İmmün Kompleksler
Cre	Kreatinin
DAH	Diffüz Alveolar Hemoraji
DFPP	Duble Filtrasyon Plazma Aferezi
DİC	Dissemine İntravasküler Koagülopati
DM	Dermatomyozit

PM	Polimyozit
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EULAR	The European League Against Rheumatism
GN	Glomerulonefrit
Hct	Hemotokrit
HES	Hidroksi Etil Nişasta
HKH	Hematopoetik Kök Hücre
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IA	İmmün Adsorbsiyon
IL	İnterlökin
INF- α	İnterferon alfa
INF- β	İnterferon beta
İg	İmmunglobulin
IVIG	İntravenöz İmmunglobulin
KAFS	Katastrofik Antifosfolipid Sendromu
KAR	Killer Activation Receptor
KC	Karaciğer
KİR	Killer İnhibitory Receptor
LDL	Low-density Lipoprotein
Mab	Monoclonal Antibody
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MG	Myasteniya Gravis
MHC	Major Histocompatibility Complex

MM	Multipl Myelom
mPAN	Mikroskopik Polianjiitis
MPO	Myeloperoksidaz
MPZ	Metilprednizolon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz
NK	Natural Killer
NMO	Neuromyelitis Optica
NSAİİ	Non Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar
PAN	Polianjiitis Nodosa
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PRS	Pulmoner-Renal Sendrom
PR3	Proteinaz
PSSSV	Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit
PT	Protrombin Zamanı
RA	Romatoid Artrit
RBC	Red Blood Cell
RF	Romatoid Faktör
RPGN	Rapidly Progressive Glomerulonephritis
SIRS	Systemic İnflammatory Response Syndrome
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAİ	SLE Disease Activity İndex
SPD	Selektif Plazma Değişimi
SSc	Sistemik Skleroz

SS	Sjögren Sendromu
SSS	Santral Sinir Sistemi
SSSV	Santral Sinir Sistemi Vaskülit
TDP	Taze Donmuş Plazma
Th	T-Helper
TKH	Total Kan Hacmi
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TPD	Terapötik Plazma Değişimi
TPH	Total Plazma Hacmi
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
TVH	Total Vücut Hacmi
vWF	Von Willebrand Factor
WG	Wegener Granulomatozu

TABLOLAR

Tablo 2.1: İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda terapötik plazma değişiminin Kullanımı	12
Tablo 2.2: Plazmaferezin bazı hastalıklarda etki mekanizması	16
Tablo 2.3: Bir plazma hacmi kadar plazma değişimi sonrası kan bileşkenlerindeki değişiklikler	18
Tablo 2.4 : Glomerulonefritlerde uygulanan plazma değişiminin teknik detayları	27
Tablo 2.5 : Antifosfolipid sendromunda uygulanan plazma değişiminin teknik detayları	29
Tablo 2.6 : Romatoid Artritte uygulanan plazma değişiminin teknik detayları	31
Tablo 2.7: Nöromiyelitis Optika hastalarında uygulanan plazma değişiminin teknik detayları	33
Tablo2.8: Sistemik Lupus Eritematozus'da uygulanan plazma değişiminin teknik detayları	35
Tablo2.9: Skleroderma hastalarında uygulanan plazma değişiminin teknik detayları	37
Tablo2.10: Kriyoglobulinemide terapötik plazma değişiminin teknik detayları	39
Tablo 4.1: Hasta grubunun tanı dağılımları	48
Tablo 4.2: Genel terapötik plazma değişimi endikasyonlarına göre hasta dağılımları	49
Tablo 4.3: Eksitus olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	52
Tablo 4.4: SLE hastalarının endikasyonlara göre dağılımı ve terapötik plazma değişiminin özellikleri.....	57
Tablo 4.5: Vaskülit hastalarının endikasyonlarına göre dağılımı ve terapötik plazma değişiminin özellikleri.....	58

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Çalışma grubunun sonlanım özellikleri	50
---	----

1. GİRİŞ

Plazmaferez immün kompleksler, proteine bağlı toksinler, otoantikörler ve yüksek molekül ağırlıklı solütlerin plazmadan uzaklaştırılması olup genellikle klinik etkisi immünsüpresif tedaviden daha hızlıdır. İmmün hastalıklarda ki önemi antijen, aktif lenfosit, kompleman, fibrin, immünoglobulin (Ig) G3, sitokinler gibi patolojik faktörlerin uzaklaştırılması, plazmadaki eksik komponentlerin yerine konması, retikulo-endotelyal fonksiyonların iyileştirilmesidir.[1] Plazmaferez 1970 yıllarında Myastenia Gravis (MG) ve anti-Glomerüler Bazal Membran hastalığında (anti-GBM) patolojik antijenlerin uzaklaştırılması amacıyla kullanılmış, sonrasında immün hastalıkların tedavisinde yerini almıştır. Plazmaferez güvenli bir işlem olup yaklaşık %4.75 ihtimalle sitrat ilişkili bulantı-kusma, ürtiker, vazovagal veya hipotansiyon gibi komplikasyonlar görülmektedir. Plazmafereze bağlı mortalite değişik serilerde 1/400 ile 1/5000 arasında değişir. Plazmaferez Guillain-Barre sendromu, MG, anti-GBM hastalığı, hiperkolesterolemi, kriyoglobülinemi, multipl myelom (MM), trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılmakta olup, American Association for Apheresis and the American Association of Blood Banks komitesinin sınıflamasına dahil olan ve tedavisinde plazmaferez kullanılabilen romatolojik hastalıklar sistemik lupus eritematozus (SLE), progressif sistemik skleroz (SSc), romatoid artrit (RA), vaskulitler, Raynaud fenomeni, polimiyozit veya dermatomyozit olarak belirtilmiştir. [2-4]

Bu çalışmada Ocak 2000 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin farklı servislerinde romatolojik aciller nedeniyle yatan ve terapötik plazma değişimi yapılan hastaların dağılımı, tedavinin son durumlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

2.1.1. İmmün Sistemin Yanıtları

Organizmanın yabancı madde (mikroorganizmalar, protein ve polisakkarit gibi makro moleküller vs) ile karşılaştığında immün sistemin değişik kompartmanlarının karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan cevaba “ **immün yanıt**” denir. Deri ve muköz membranların fizik bariyerleri, kan ve dokulardaki fagositik hücreler (makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller), doğal öldürücü hücreler (NK), akut faz proteinleri ve kompleman sistemi doğal immünitinin başlıca elemanlarıdır. Aktive makrofajlardan salgılanan interferon alfa (IFN- α) , interferon beta (IFN- β) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler de doğal immünitinin birer elemanı olarak işlev görmektedir.

Spesifik immünite, bir yabancı ajan ile karşılaşıldığında uyarılan, sadece ona özgü olarak gelişen ve o ajanla bir kez daha karşılaşıldığında daha güçlü yanıt verilmesini sağlayan sistemdir. Lenfositler, antikolar ve lenfokinler spesifik immünitinin başlıca elemanlarıdır. Spesifik immünite, doğal immünitinin koruyucu mekanizmalarını güçlendirir, bu mekanizmaları antijenin giriş yerine yönlendirerek yabancı antijenin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırır. Spesifik immünite, aktif veya pasif olarak oluşturulabilir. Organizmanın yabancı antijene karşı aktif immün yanıt vererek geliştirdiği immüniteye “**aktif immünite**”, spesifik olarak immünize olmuş bir bireyden serum veya hücrelerin immün olmayan bireye nakliyle geliştirilen immüniteye ise “**pasif immünite**” denir. Spesifik immün yanıtlar, cevabı oluşturan immün sistem elemanlarına göre iki gruba ayrılır:

1. Humoral immünite: Antijeni spesifik olarak tanıyan ve ortadan kaldırılmasını sağlayan antikolar başlıca rol oynar.
2. Hücresel immünite: Antijeni spesifik olarak tanıyan T lenfositler başlıca rol oynarlar.

İmmün Tanıma: Lenfositlerin üzerindeki reseptörler tarafından tanınabilen moleküller “**antijen**” olarak isimlendirilir ve küçük kimyasal

moleküllerden oldukça yüksek kompleks moleküllere kadar değişik çeşitlerde olabilirler. T hücre ve B hücre yüzeyinde bulunan reseptörler, kompleks bir antijenin sadece antijenik epitop denilen küçük bir parçasını tanıyabilirler.

İmmün cevabı uyaran antijenlere “**immünojenler**” adı verilir. Bütün antijenler immünojenik değildir. Küçük, nonimmünojenik antijenlere “**hapten**” adı verilir ve immün yanıtı uyaramaları için “**taşıyıcı**” adı verilen büyük immünojenik moleküllere bağlanmaları gerekir. Büyük protein antijenler genellikle taşıyıcı ve haptene eşdeğer epitoplara içerirler ve bu nedenle immünojeniktirler. Tersine karbonhidratların immünojenik olabilmeleri için proteinlere bağlanmaları gerekir. Antijen spesifik immüniteyi nonspesifik olarak artıran substanslara “**adjuvan**” denir ve büyük protein antijenlerini bile daha immünojenik yapabilirler. [5-8]

2.1.2. Doğal İmmün Yanıt

Doğal immün sistem immünolojik hafızaya sahip olmayan tüm immün defans mekanizmalarını içerir. Bu nedenle, doğal immünitenin bir özelliği antijenle ne sıklıkla karşılaşılırsa karşılaşsın immün yanıtın değişmemesidir. İmmün yanıtın bu tipi gelişim esnasında spesifik yanıtlardan daha önce gelişir. Doğal immün yanıtlar antijenle karşılaşılmadığı durumlarda da vardır ve bunların koruyucu etkisi yabancı ajan için spesifik değildir. Bu defans mekanizmaları özellikle mikrobiyal patojenle ilk temas sırasında önemlidir. Doğal immün defans mekanizmaları; yapısal bariyerleri (deri ve onun sekresyonları, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi epiteli), myeloid hücreleri, solubl ajanları (eksternal sekresyonlardaki gastrik asit, müsin, laktoferrin ve lizozim gibi) ve sistemik dolaşımdaki kompleman komponentlerini içerir.

Doğal immün yanıtın hücresel komponentleri:

Nötrofiller, lökositlerin en büyük grubunu oluşturur ve inflamasyon bölgesine ilk gelen hücrelerdir. Nötrofiller çeşitli hücre adezyon moleküllerinin yardımı ile endotelden geçer ve daha sonra kemotaktik ajanların etkisiyle enfeksiyon bölgesine doğru çekilir. *Makrofajlar*, mannoz gibi karbonhidratlar için reseptörlere sahiptir ve bu nedenle yabancı ve kendi molekülleri arasında

ayırım yapabilirler. Ayrıca hem makrofajlar ve hem de nötrofiller antikor ve kompleman reseptörlerine sahiptirler. Bu şekilde antikor, kompleman veya her ikisi ile kaplı (opsonize edilmiş) mikroorganizmaların fagositozu artar. Fagosit edilen mikroorganizmalar reaktif oksijen radikalleri, antimikrobiyal katyonik protein ve peptidler ve lizozimi içeren enzimlerle parçalanır.

Doğal immünitinin anahtar hücresel komponenti *dendritik hücrelerdir*. Derideki Langerhans hücrelerini de içeren bu tip hücreler, hücre dışı antijenleri sabit fakat yavaş bir şekilde fagosit eder ve bir antijen sunan hücre (ASH) gibi davranarak antijeni T lenfositlere sunar. Antijenler, dendritik hücrelerin yüzeyinde *major histocompatibility complex* (MHC) molekülleri ile sunulmadan önce, proteolitik parçalanma ile intrasellüler olarak kısa peptidlere ayrılırlar.

Makrofajlar ve nötrofillerden farklı olarak, *eozinofiller* zayıf fagositiktir. Aktive olduğunda muhtemelen ekstrasellüler sıvıya katyonik proteinleri ve reaktif oksijen metabolitlerini salarak parazitleri öldürür. Bazofil ve mast hücreleri benzer fonksiyonel özelliklere sahiptir. Her iki hücre tipide yüksek affiniteli IgE reseptörlerine sahiptir ve bu nedenle IgE antikorları ile kaplıdır. Bu hücreler egzema, saman nezlesi ve astım gibi atopik allerjilerde önemlidirler.

Doğal öldürücü hücreler enfekte ve malign hücreleri yok ederler. Bu hücreler hedefini ya yüzeyindeki IgG'yi bağlayan Fc reseptörleri yoluyla veya yine yüzeyinde bulunan öldürmeyi aktive eden (KAR) ve öldürmeyi inhibe eden (KIR) reseptörleri yoluyla tanıyarak yok eder.

Eritrosit ve trombositlerin immün yanıtta rolleri fazla yoktur, fakat kompleman reseptörleri taşıdıkları için özellikle antijen, antikor ve kompleman komponentlerini içeren immün komplekslerin temizlenmesinde önemli bir rol oynarlar.

Doğal immün yanıtın çözünebilir faktörleri:

Doğal yanıtlar sıklıkla kompleman, akut faz proteinleri ve sitokinleri de içerir. Kompleman aktivasyonu 3 yoldan biri ile tetiklenebilir:

- Klasik yol antijen-antikor kompleksi ile
- Alternatif yol-mikrobiyal hücre duvarı ile

- Lektin yolu-plasmadaki mannoz bağlayıcı proteinle mikrobiyal karbonhidratların etkileşimi ile

Akut faz proteinleri olarak isimlendirilen moleküller enfeksiyona direnci artırır ve hasarlı dokunun tamirini uyarırlar. Bu proteinlerin plazma seviyeleri enfeksiyona, inflamasyona ve doku hasarına yanıtta hızla değişir. Bazı kompleman komponentlerine ek olarak, akut faz proteinleri C-reaktif protein, serum amiloid-A ve koagülasyon faktörlerini içerir.

Sitokinler solubl mediatörlerin diğer bir grubunu oluştururlar. Bunlar hem immün sistem içinde ve hem de immün sistem ile vücudun diğer sistemleri arasında mesaj iletici olarak görev yaparlar. Mesaj iletici fonksiyonlarına ek olarak, bazı sitokinler savunmada direk rol oynarlar.[5-8]

2.1.3.Spesifik (akkiz) İmmün Yanıt

Spesifik immün yanıtın elemanları antijen ile spesifik olarak reaksiyona girerler ve bu antijenlere sonraki karşılaşmalarında daha güçlü bir cevap oluştururlar (spesifite ve hafıza özelliği). Mikroorganizmalara karşı konağın spesifik immün yanıtı, antikor olarak da tanımlanan İg'ler ve T lenfositler aracılığı ile olur. Lenfosit gelişiminin erken safhalarında bir antijenin varlığına gerek yoktur, fakat bu hücreler olgun bir antijen reseptörü eksprese ettikten sonra yaşamaları ve daha ileri değişimleri antijene bağımlıdır. [5-8]

2.1.4. B hücreleri ve İmmünoglobulinler (Antikorlar)

Gelişiminin en erken evresindeki B lenfositleri B1 hücreleri olarak isimlendirilir ve B1 hücrelerinin çoğu CD5 eksprese ederler. Bunlar doğal antikorlar da denilen İgM antikorlarının kaynağıdır. B hücrelerinin çoğu gelişiminin ileri evrelerinde CD5 molekülünü kaybeder, bunlara B2 hücreleri denir. Antijenle karşılaşmadan önce, olgun B2 hücreleri yüzeylerinde İgM ve İgD antikorlarını birlikte eksprese ederler, fakat hafıza hücresi haline gelince antijen reseptörü olarak İgG, İgA veya İgE'nin kullanımı için değişime uğrarlar. B2 hücrelerinin antikor sekrete eden plazma hücrelerine değişiminin son safhası sekonder lenfoid dokular içinde görülür.

B hücreleri terminal diferansiasyon ile plazma hücrelerine dönüştüğü zaman, bu hücreler yüksek antikor seviyelerine ulaşma ve sekrete etme yeteneğini kazanırlar. B hücreleri tarafından yapılan antikorlar, birbirlerine disülfid bağları ile bağlı 2 *identik ağır* ve 2 *identik hafif zincir* içerirler. Her bir zincirin *N terminali* antijen bağlayan bölgeyi ve *C terminal* kısmı ise sabit bölgeyi oluşturur, burası antikor sınıf veya subsınıfın özelliklerini belirler. Ağır zincirlerin sabit bölgesinin aminoasit dizilimine göre Ig'ler 5 sınıfa (IgG, A, M, D, E), IgG 4 alt gruba ve IgA 2 alt gruba ayrılır. Bu sınıflar ve alt gruplar farklı fonksiyonlara sahiptir.

Bütün Ig'ler glikoproteindirler ve antikor sınıfına bağlı olarak %3-13 oranında karbonhidrat içerirler. Karbonhidrat antikorun yapısının devamında esansiyeldir. Bir antikor molekülü laboratuvar ortamında proteolitik olarak parçalanırsa 2 *antijen bağlayıcı bölge* (Fab) ve bir *sabit bölgeye* (Fc) ayrılır.

IgM, primer immün cevap esnasında üretilen ilk Ig'dir ve kompleman sistemini klasik yoldan aktive eder. *IgG* sekonder immün cevap esnasında yapılır, plasentadan geçen tek Ig'dir ve ekstrasellüler sıvılarda dominant olarak bulunur. IgG antikorları opsonin görevi yapar ve komplemanı klasik yoldan aktive eder. *IgA* monomerleri esas olarak ekstrasellüler sıvılarda bulunur. Polimerik IgA'nın bir tipi olan sekretuar IgA, tükürük ve anne sütü gibi birçok eksternal sekresyonlarda esas olarak bulunan Ig'dir. Sekretuar IgA molekülleri özellikle mukozal yüzeylerdeki mikrobial ajanlara karşı etkilidir. Mukozal yüzeyde, bakteriyel toksinleri nötralize eder veya bakteriyel patojenlerin veya bunların toksinlerinin epitelial hücrelere yapışmasını önler. *IgD* ve *IgE* vücut sıvılarında sadece düşük konsantrasyonlarda bulunur. IgD olgun B hücre yüzeyinde bulunur, IgE ise bazofil ve mast hücre üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve akut allerjik reaksiyonlarda etkilidirler. Antikorlar hem spesifik hem de non-spesifik immün yanıtların ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar.

Antikor aracılı konak savunma mekanizmaları aşağıdakilerdir:

- Opsonizasyon
- Sitolizis: Kompleman aktivasyonu ile hücre lizisi

- Enzim inhibisyonu: Örn. Influenza virüsünün nörominidaz enzimi gibi birçok mikrobiyal enzimi inhibe ederler.
- Nötralizasyon: Mikroorganizmaların mukoza yüzeyine yapışmasını bloke ederler.
- Toksin nötralizasyonu
- Antikor bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) [5-8]

2.1.5. T hücreleri ve Hücrel İmmünite

T lenfosit kök hücreleri devamlı olarak kemik iliğinden timusa doğru göçer. T hücreleri gelişimini timusta tamamlar ve immatür T hücreleri kendine ait MHC moleküllerini tanır, ancak bunlara karşı yanıt oluşturulması timusta öğrenilir. Timik korteksteki kişinin kendi epitelyal hücreleri üzerindeki MHC molekülleri ile etkileşime girme kapasitesine sahip T hücreleri pozitif seçime uğrayarak apoptoz ile yok edilir. T hücrelerinin %95'den fazlası bu evrede seçilemez ve timusta ölür.

T hücre gelişiminde CD4 ve CD8 molekülleri ile birlikte T hücre reseptör kompleksinin bir parçasını oluşturan CD3 molekülleri özellikle önemlidir. CD4 MHC sınıf II moleküllerine bağlanırken, CD8 MHC sınıf I moleküllerine bağlanır. CD4+ T hücreleri genellikle yardımcı T hücreleri (Th) olarak görev yapar ve antijeni MHC sınıf II molekülleri ile birlikte tanır. CD8+ T hücreleri ise genellikle sitotoksiktir ve antijeni MHC sınıf I molekülleri ile birlikte tanır. Timusta T hücre gelişiminin erken dönemlerinde immatür T hücreleri CD4 ve CD8'i birlikte ekspres eder. Timusta maturasyon sırasında bu moleküllerin birinin ekspresyonu kaybolur ve sadece CD4 veya CD8 pozitif T hücreleri gelişir.

CD4+ Th hücreler sentezledikleri sitokinlere göre 2 alt gruba ayrılır; Th1 hücreleri sitotoksik T hücreleri ve makrofajları aktive ederek hücrel immüniteye yol açan sitokinleri salgılar (IL-2, IFN-gama gibi). Hücrel immünite özellikle virüs, mikobakteri ve mantar gibi intrasellüler enfeksiyon ajanlarına karşı korunmada önemlidir. Th2 hücreleri ise B hücreleri tarafından antikor yapımını artıran sitokinleri yapar (IL-4, IL-6, IL-10 gibi). Humoral immünite özellikle ekstrasellüler patojenlere karşı yanıtta önemlidir.

Viral olarak enfekte hücrelerin eliminasyonunu CD8+ sitotoksik T hücreleri sağlar. Enfekte hücreler intrasellüler viral proteinlerden oluşan peptidleri yüzeylerinde eksprese ederek sitotoksik T hücreleri için bir hedef olarak kendilerini işaretlerler. Bu viral peptidler sınıf I MHC moleküllerinin peptid bağlayıcı bölgelerine bağlanırlar. Sitotoksik T hücreleri bu viral peptid-MHC kompleksine bağlanır ve sonra enfekte hücreyi öldürür. Enfekte hücreleri direk olarak öldürmesinin yanısıra, CD8+ T hücreleri TNF- α ve lenfotoksini içeren bir çok sitokinde salgırlar. CD8 T hücrelerin diğeri bir ürünü olan IFN- γ komşu hücrelerin infeksiyona direncini artırarak antiviral bir etki de göstermektedir.[5-8]

2.1.6.İmmün Yanıtın Yeri

Kan yoluyla gelen antijenlere karşı immün yanıt genellikle dalakta başlar. Dokulardaki mikroorganizmalara karşı yanıtlar ise lokal lenf nodlarında oluşur. Fakat patojenlerin çoğu inhalasyon veya oral yolla alınmaktadır. Mukozal yüzeyler yoluyla vücuda giren antijenler mukoza ilişkili lenfoid dokulardaki (MALT) hücreleri aktive eder. İntranazal ve inhale antijenlere karşı yanıtlar tonsillerde ve adenoidlerde görülür. Barsaktan giren antijenler M hücreleri denilen özelleşmiş epitel hücreleri tarafından alınır. Bu hücreler antijeni epitelden Peyer plaklarına geçirir ki, burası yutulan antijenlere karşı mukozal cevabın uyarıldığı ana bölgedir. Peyer plaklarında bir immün yanıt uyarıldıktan sonra, lenfositler kana geçer ve sekretuar IgA'nın büyük miktarlarda yapıldığı bölgeler olan lamina propria gibi mukozal efektör bölgelere giderler. Bu migratuar yol ortak bir mukozal immün sistemi oluşturur ve bir lokalizasyonda uyarılan yanıtlar vücudun diğeri mukozal bölgelerinde de görülür. [5-8]

2.1.7.İmmün Yanıtın Regülasyonu

Başarılı bir immün yanıt, başlatıcı antijeni elimine eder ve bu stimulus ortadan kalktıktan sonra immün yanıt tekrar bazal seviyelerine döner. Antijenin kendisinin yok edilmesine ilaveten, immün sistem aktivitesini eski

haline çevirmek için diğer birçok mekanizmaları da kullanır. IgG'nin kendisi, sebep olan antijene cevabı kapatabilir, veya Th1 hücreleri tarafından IFN- γ sekresyonu Th2 hücrelerini, Th2 hücreleri tarafından IL-10 sekresyonu ise Th1 hücrelerini inhibe eder. T hücre subgrupları arasındaki bunun gibi düzenleyici ilişkilerin saptanması, çeşitli hastalıklar için yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yol açmıştır. İmmünoregülasyon hem endokrin ve hemde sinir sistemi ile immün sistemin etkileşimlerini de içerir. [5-8]

2.2.Otoimmün Hastalıklar

2.2.1.Otoimmün Hastalıkların Tanımı, Tarihi ve Patogenezi

Otoimmün tanımı, ilk kez 1949 yılında Burnet ve Fenner tarafından kullanılmıştır. Vücudun kendi dokularına karşı oluşan spesifik immün cevaba denmektedir. Otoimmün hastalıklar tanımı, 100'den fazla hastalığı kapsamaktadır. Bunlardan 80'den fazlası ciddi hastalık olup insan vücudundaki tüm organ sistemlerini etkilemektedir. Semptomlar tutulan organa göre değişebilmektedir. İmmün sistem, hücre ve moleküllerin birlikte vücudun savunma sistemi ve infeksiyonları uzaklaştırılması görevini yapmaktadır. Otoimmün hastalık varlığında ise immün sistem yanlışlıkla kendi dokularına saldırarak vücudun organ, doku ve hücrelerini hedef alıp, inflamasyona neden olmaktadır. Otoimmün cevapta T veya B-hücre veya her ikisi rol oynayabilir. Self-reaktif antikolar düşük miktarda normal insan organizmasında bulunmaktadır. Bunlar genellikle IgM izotipleri olup antijene karşı düşük aviditeleri vardır. Doğal antikolar, muhtemelen yaşlı hücre ve otoantijenlerin uzaklaştırılması görevini görüyor ve bundan dolayı otoimmün cevabın aktifleşmesini önleyebilir. Bazı hastalarda otoantikolar yüksek titrelerde olur ki, bunlar genellikle IgG izotipleri olup antijene karşı yüksek aviditeleri vardır ve V bölgesinde somatik hipermutasyonlar görülebilir. İmmün sistemin kendi antijenlerine karşı oluşan yanıtı önleme yeteneğine “**tolerans**” denir. Otoimmün hastalıklarda toleransta T- ve B-hücre düzeyinde bozukluk vardır. İnflamasyon varlığında sitokin salınımı MHC

class-II molekül salınımını indükler. Bu olay otoreaktif CD4+T hücrelerinin prezentasyonuna neden olmaktadır.

Tip-I reaksiyon: IgE ilişkili hastalıklar:

Bu reaksiyon bazofil ve mast hücrelerle bağlı IgE antikoruna ile antijen karşılaşması ile karakterizedir. Bu proinflatuvar faktör salınımına neden olarak deri, tiroid, pankreas, göz ve eklemlerin ciddi otoimmün hastalıklarına neden olmaktadır.

Tip-II reaksiyon: IgG veya M ilişkili hastalıklar:

Bu tip reaksiyonda spesifik doku ve organlara karşı oluşan IgG antikoruna (daha az IgM) farklı mekanizmalarla hastalığa neden olmaktadır. Örneğin, hemolitik anemide IgG antikoruna eritrositlerin yüzeyinde bulunan antijene karşı oluşarak kompleman kaskad aktivitesi ile veya retikuloendotelial sistem veya makrofajların temizlemesi ile hücre yıkımına neden oluyordur. Başka bir örnekte Graves hastalığında antikorlar tiroid stimüle edici hormon (TSH) için olan reseptörlere bağlanarak anormal tiroid hormon salınımına ve hipertiroidizme neden olmaktadır.

Tip-III reaksiyon: İmmünkompleks ilişkili hastalıklar:

İmmünkompleksler çözünebilir antijene karşı oluşan immün yanıt süresinde oluşmaktadır. Bunlar genellikle Fc parçası taşıyan hücreler tarafından temizlenir ve hasar yapmamaktadır. Ancak immünkomplekslerin aşırı üretimi ve temizleme sistemlerinde bozulması, antijenlere oranla antikorların oranının artması nedeniyle immünkompleksler dokularda kolayca birikebilmektedir. Bu hastalıklara örnek olarak sistemik lupus eritematozus (SLE) gösterilebilir. SLE kronik multisistem bir hastalık olup antijenler endojen ve sürekli salınımı ile karakterizedir. Bundan dolayı oluşan immünkompleksler küçük damar duvarlarında birikerek vaskülit ve renal hasara neden olmaktadır. Doku hasarı fibrin içeren nekroz ve nötrofil ağırlıklı hücresel infiltrasyonlarla karakterizedir. SLE'da özel antikor anti-nükleer antikor (ANA) olup deoxyribonucleic acid (DNA), ribonucleoproteinler, histonlar ve nükleolar bileşenlere karşı oluşmaktadır. SLE'de patogenezi açıklayan diğer bir mekanizma apoptoz baskılanması ve apoptotik hücrelerin temizlenmesindeki bozukluklar, çöpçü hücrelerin sitokin salgılanmasıdır.

Tip-IV reaksiyon:

1. CD4+T-hücre ilişkili hastalıklar. CD4+T hücreler sitokin salınımı ile direk veya otoreaktif B hücrelerine yardım ederek indirek yolla dokulara hasar verebildiği gibi gecikmiş hipersensivite reaksiyonuna neden olarak etki edebilir. Bu hücreler tarafından salınan sitokinler doku etrafında anormal immün sistem moleküllerinin birikimine neden olarak değişiklik oluşturabilirler.
2. CD8+T-hücre ilişkili hastalıklar. CD8+T hücreler hedef hücreleri öldürerek etki ediyorlar. Örneğin, insülin bağımlı diabetes mellitusta bu hücreler pankreastaki Langerhans adacıklarını infiltre ederek β -hücre hasarına neden oluyorlar. Otoimmün trombositopenik purpurada ise bu hücrelerin plateletleri lizise uğratarak hastalığa neden olduğu gösterilmiştir.[9]

2.2.2.Otoimmün Hastalıkların Epidemiyolojisi

Otoimmün hastalıklar Amerika'da popülasyonun %3'de görülüp genç ve orta yaşta kadınların önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Hastalık prevalansı 100000'de 5 ile (kronik aktif hepatit, üveit gibi) 100000'de 50'ye kadar (Graves hastalığı, romatoid artrit, tiroditler gibi) değişmektedir. Sistemik skleroz (SSc) , SLE, Sjögren hastalığı ve tiroditlerin %85'i kadınlardır. İstisna olarak tip 1 diyabet ve primer sistemik vaskülitler erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. Bazı hastalıklar çocukluk ve genç yaşta (tip 1 diabet), bazıları orta yaş yetişkinlerde (myastenia gravis, multipl skleroz) veya ileri yaşlarda (romatoid artrit, primer sistemik vaskülitler gibi) görülebilir. Zamanla tip 1 diyabet ve SLE insidansı arttığı halde, son 40 sene için romatoid artrit görülme sıklığı azalmıştır. Spesifik hastalığa göre riskler etnik grup ve ülkelere göre değişmektedir. [10]

2.2.3.Otoimmün Romatolojik Hastalıklarda Uygulanan Yeni Nesil Tedaviler

Daha önce de bahsettiğimiz gibi terapötik plazmaferezin etkinliği patolojik bileşenleri, otoantikörleri, dolaşımdaki immün kompleksleri, sitokin ve toksinleri uzaklaştırmasına dayanmaktadır. Başka bir nedeni immün kompleks ilişkili hastalıklarda retikuloendotelial sistem tarafından gelişmiş temizleme, lenfositlerin stimülasyonu yolu ile sitotoksik tedavinin geliştirilmesi ve plazmadaki eksik faktörlerin yerine konmasıdır. Bununla birlikte TPD güvenilir olup komplikasyon görülme sıklığı çok düşüktür. Otoimmün hastalıklar, TPD kullanım endikasyonuna göre 4 kategoriye ayrılmıştır ki, Sınıf I hastalıklarda TPD ilk basamak ve standart tedavi olarak önerilmektedir. [3] (Tablo 2.1)

Tablo 2.1: İnflamatuvar ve Otoimmün hastalıklarda Terapötik Plazma Değişiminin Kullanımı

Standart ve primer tedavi olarak önerilenler(Sınıf I)

Anti-GBM antikor hastalığı
Trombotik trombositopenik purpura
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikulonöropati
Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikulonöropati
IgG/IgA ile birlikte demiyelinizan polinöropati
Myastenia gravis

Destekleyici veya kombine tedavi olarak önerilenler (Sınıf II)

Kriyoglobulinemi
İdiopatik trombositopenik purpura
Romatoid artrit

Etki açısından yetersiz verisi olan (Sınıf III) veya kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilemeyen hastalıklar (Sınıf IV)

Progressif sistemik skleroz
Vaskulitler
Raynaud's fenomeni
Polimiyozit veya Dermatomyozit

Anti-GBM:anti-glomerüler bazal membran

İmmunadsorbsiyon (İA):

Bazı otoimmün hastalıkların parogenezinde rol oynadığı düşünülen IgG ve immün komplekslerini bağlayan ligand veya adsorbenlerin gelişimi ile birlikte immünadsorbsiyon tekniği uygulanmaya başlanmıştır. İşlemin yapıldığı alettaki filtrelerde arındırılmış, dolaşımdaki immün komplekslere ve IgG ve IgM komplekslerine karşı yüksek afinitesi olan stafilokokkal protein A bulunmaktadır. Hücrelerinden ayrılan plazma filtrelerden geçtikten sonra tekrar hücrelerle birleşerek hastaya geri verilmektedir.[11, 12] Yapılan çokmerkezli bir çalışmada diğer immünsupressiflere dirençli romatoid artrit hastalarına 12 hafta süreyle İA tedavisi uygulanmış ve 91 hastada başarılı sonuçlardan dolayı tedavi 7-8. haftalarda erken sonlandırılmıştır.[11] Başka bir çalışmada anti-DNA ve immün kompleks bağlayıcı ligandlar kullanarak SLE hastalarında başarı elde edilmiştir.[13-15]

Antifosfolipid antikoru pozitif ve düşük öyküsü olan 8 gebe lupus hastasına tedavi uygulaması sonrası 7 hasta canlı doğum yapmış ve bu hastaların gebelik süreleri boyunca steroid dozlarını artırma gereği olmamıştır.[16] Sistemik vaskülitlerdeki rolü net bilinmemekle birlikte erken uygulanan Wegener ve hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN) hastalarında iyi sonuçlar bildirilmiştir.[17]

İmmünglobulin tedavisi:

Ig'ler insan plazmasından üretilerek yüksek arındırılmış, normal subtipler içeren intakt IgG moleküllerinden oluşmaktadır. İntravenöz immünglobulin (IVIG) farklı immün yetmezlik hastalıklarında, yüksek dozlarda immünmodülatör etkilerinden dolayı ise farklı otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. IVIG'in İmmunmodülatör etkisi makrofajların Fc reseptörlerini bloke etmesi, kompleman ilişkili hasarı baskılaması, anti-idiopatik antikoruyla dolaşımdaki antikoru nötralize etmesi ve IgG katabolizmini hızlandırması ile kendini göstermektedir.[18-21]

IVIG tedavisinin ateş, baş ağrısı, döküntü, hipotansiyon, bulantı, venöz tromboz ve anemi gibi yan etkileri olup %36'dan fazla hastada görülmektedir. Bu bulgular genellikle nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve

antihistaminik tedavi ile geçmektedir.[22] Daha ciddi yan etkiler ise nadir olup aseptik menenjit, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliğidir.[23-25]

Bir çok çalışmada IVIG ve plazmaferezin bazı otoimmün hastalıklar üzerinde benzer etkileri olduğu gösterilmiştir. Tedavilerden hangisinin uygulanacağı hastaya ve hastalığa göre seçilmelidir. [21]

2.3. Plazmaferez

2.3.1. Plazmaferez Tanımı ve Tarihçesi

Plazmaferez son yıllarda geniş endikasyon listesi içeren ve yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemi olup kan plazmasının tam kandan ayrılması işlemidir. Plazmaferez kelimesi Latince kökeni ile 'plazmadan uzaklaştırmak, almak (aferez)' anlamındadır ve ilk kez bu terimi Abel kullanmıştır.[26] Plazma değişimi ve plazma filtrasyonu şeklinde uygulanarak, patolojiye yol açan otoantikörleri ve diğer istenmeyen maddeleri uzaklaştırılması amaçlı kullanılmaktadır. Plazmaferez ilk kez 1902'de Fransada ve 1914'te Rusyada uygulanmıştır. İlk zamanlar yapılan plazmaferez manuel flebotomi ve santrifüj yöntemiyle yapılır ve çok uzun süren işlem süresince ancak 500 ml plazma değişimi yapılabilirdi. Günümüzde 1 saatte 2 L kadar plazma değişimi yapılıyor ki, bu da işlemin uygulanmasında kolaylık sağlamaktadır.[26] 1960 yılında Solomon ve Fahey'in plazmaferezi hipervizkozite sendromunun tedavisinde kullanması terapötik plazmaferezin başlangıcı olarak kabul edilmektedir.

2.3.2. Terapötik Aferez Tipleri

Terapötik Plazmaferez : Hastanın kan plazmasının, kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı, plazmanın uzaklaştırıldığı veya işlenmek sureti ile içerisinden bir takım bileşenlerin uzaklaştırıldığı ve hastaya geri verildiği, gerektiğinde yerine kolloid solüsyonu (örn, albumin ve/veya plazma) gibi değişim sıvısı ya da kristalloid/kolloid

solüsyonu birleşiminin verildiği afereze dayalı bütün işlemleri (TPD, SPD, DFPP, CF, IA, AA, Reoferez gibi) kapsayan genel bir terimdir.

- **Terapötik Plazma Değişimi (TPD)** : Hastanın kan plazmasının, kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı, plazmanın uzaklaştırıldığı ve yerine kolloid solüsyonu (örn, albumin ve/veya plazma) gibi değişim sıvısı ya da kristalloid/kolloid solüsyonu birleşiminin verildiği terapötik bir işlemdir.

- **Selektif Plazma Değişimi (SPD)** : Hastanın kan plazmasının düşük moleküler ağırlığa sahip fraksiyonunun, kanının uzaklaştırılmak istenen bileşene uygun bir filtreden tıbbi bir cihaz vasıtası ile geçirilmek sureti ile diğer kan bileşenlerinden ayrıldığı; plazma fraksiyonunun uzaklaştırıldığı ve yerine albumin ve bikarbonat tamponlu solüsyon gibi değişim sıvısı verildiği terapötik bir işlemdir.

- **Kaskad Filtrasyon (CF) ve Duple Filtrasyon Plazmaferez (DFPP)** : Temelinde Filtrasyon Selektif Ayırmalı (Kandan filtre kullanarak bileşenlerini boyutlarına bağlı olarak uzaklaştıran) bir sistemdir. Filtrasyon temelli araçlar terapötik plazmaferez için kullanılan işlemlerden olan CF ve DFPP, birer terapötik plazmaferez işlemi olup, birbirinden işleme tabi tutulacak plazmanın filtre veya santrifüj ile ayrılmasına göre farklılık gösterir. Plazma filtre ile ayrılırsa işlem DFPP, santrifüj ile ayrılırsa CF olarak adlandırılır. Etki olarak birbirlerine yakın olmakla beraber hasta ihtiyacına ve/veya endikasyona ve/veya teknik ve aferez merkezi cihaz altyapısına göre uygun olan metot kullanılabilir.

2.3.3. Plazmaferezin Etki Mekanizması:

Plazmaferez dolaşımdaki otoantikörlerin (anti-glomerüler bazal membran hastalığı gibi) veya immün komplekslerin (lupus nefriti gibi) titresini hızlı düşürülmesi için kullanıldığı gibi, multipl myelom (MM) veya diğer disproteinemilerde immünglobulin veya immünglobulin komponentlerini uzaklaştırma amaçlı da kullanılmaktadır. Başka kullanım endikasyonu trombotik trombositopenik purpurada (TTP) olduğu gibi trombotik faktörlerin

uzaklaştırılması, sepsis ve multiorgan yetmezliklerinde bakteriyel toksinlerin ve inflamatuvar mediatörlerinin plazma düzeyinin azaltılmasıdır. [27]

Bazı hastalıklarda plazmaferezin nasıl etki ettiği aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 2.2: Plazmaferezin bazı hastalıklarda etki mekanizması

Etki mekanizması	Hastalık
<i>Patolojik faktörlerin uzaklaştırılması</i>	
Antikorlar	Anti-GBM antikor hastalığı
İmmün kompleksler	Lupus nefriti
Kriyoglobulin	Kriyoglobulinemi
Myelom proteini	Myelom ilişkili nefropati
Protrombotik faktör	HÜS-TTP
Bakteriyel toksinler	Sepsis
Zehir veya ilaç	Metilparation zehirlenmesi
<i>Eksik plazma faktörünün replasmanı</i>	
Antitrombotik veya fibrinolitik faktör	HÜS-TTP
<i>İmmün sistem üzerine etkileri</i>	
Sitokinlerin uzaklaştırılması	Sepsis
Kompleman ürünlerinin uzaklaştırılması	Lupus nefriti
İmmün regülasyon üzerine etkileri	Organ nakli
Retikuloendotelial sistem fonksiyonlarının iyileştirilmesi	Kriyoglobulinemi

Anti-GBM: anti-glomerüler bazal membran, HÜS: hemolitik üremik sendrom, TTP:Trombotik trombositopenik purpura.

Madore, F., Plasmapheresis. Technical aspects and indications. Crit Care Clin, 2002. 18(2): p. 375-92.

Plazmaferez ve plazma değişimi iki farklı tekniktir. Plazmaferez iki basamaklı bir işlem olup ilk aşamada kan santrifüj pompası veya filtre ile hücreler ve plazma komponentlerine ayrılırken, ikinci basamakta ayrılmış

plazma farklı adsorbanlar içeren kolonlardan geçirilerek seçilmiş bileşenlere ayrılır ve işlenmiş plazma hastaya geri verilir. Plazmaferezde replasman sıvısına gerek olmaz veya minimal kullanılır. Plazma değişimi ise tek basamaklı bir işlem olup kan filtre veya santrifüj pompalarıyla hücre ve plazmaya ayrılır, hücreler hastaya geri verilirken plazma donör plazması veya albüminle değiştirilir. Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri intravasküler kompartmandan direkt olarak uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halinde olup kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaştır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Büyük molekül ağırlıklı maddeler, vasküler boşluk ve interstisyum arasında çok yavaş bir hızda denge oluşturdıklarından herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması birinci derece kinetik ile hesaplanabilir. Bundan dolayı tek bir plazma değişim işlemi plazmadaki makromolekül seviyesini %60 oranında azaltır. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto ve/veya alloantikolar ve toksinler verilebilir. Plazmaferezin muhtemel etki mekanizmaları:

- Eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması
- İnflamatuvar medyatörlerin ortamdan uzaklaştırılması
- İmmün regülasyonun güçlendirilmesi
- Retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi

Plazma değişimi uygulanacak hastanın toplam kan hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır:

$$\text{TOPLAM KAN HACMİ} = (70 \text{ ML}) \times [\text{Vücut Ağırlığı (kg)}]$$

$$\text{TOPLAM PLAZMA HACMİ} = (1 - \text{Hematokrit}) \times (\text{Toplam Kan Hacmi})$$

Normalde insanda plazma hacmi 40 ml/kg kadardır, bu da orta ölçülerde birinde 2,5-3 L-ye eşdeğerdir. Plazma değişimi, plazma hacminde artışa ve intravasküler alanda azalmaya neden olmaktadır. Plazma hacminin 1,5 katı değişim yapıldıktan sonra bir takım plazma bileşenlerinde

değişiklikler görülür. Fibrinojen ve immün komplekslerde %75-85 civarında, Ig'lerde ise %65 azalma görülür. Elektrolitler, ürik asit ve bazı proteinler çok fazla etkilenmemektedirler. Hafif eritrosit ve trombosit sayısında azalma görülse de, <50 000 gibi ciddi trombositopeni hastaların %10'unda görülebilir. [28]

Tablo 2.3: Bir plazma hacmi kadar plazma değişimi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler

Bileşen	Bazal değerlerde azalma, (%)	48 saat sonra toparlanma, (%)
Pıhtılaşma fakt	25-50	60-100
Fibrinojen	63	65
İmmunglobulinler	63	45
Paraproteinler	30-60	Değişken
KC enzimleri	55-60	100
Bilirubin	45	100
C3	63	60-100
Trombositler	25-30	75-100

Fakt: faktör, KC:karaciğer, C: kompleman

Linker, C., *Plasmapheresis in clinical medicine*. West J Med, 1983. **138**(1): p. 60-9.

American Association of Blood Banks (AABB)'nin TPD işlemi için genel önerisi prosedürün 2 veya 3 gün aralıklarla yapılması ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacminde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliğini belirleyen parametreler belirtilmiştir:

1. İşlenen kan hacmi
2. Her işlemde değiştirilen plazma hacmi
3. Yapılan işlemlerin toplam sayısı ve değişim sıklığı
4. Hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızı [27-30]

2.3.4. Terapötik Plazma Değişiminin Teknik Yöntemleri

Plazma değişiminde, plazma santrifüj veya filtrasyon ile ayrılır. Santrifüj tekniği ile tam kan özgül ağırlıklarının farkı esasına göre bileşkenlerine ayrılır. Tek damar yolu ile basit uygulanabilen ve sıklıkla kan bankalarında kan şekilli elemanlarının ayrılması için kullanılır. Santrifüj tekniği aralıklı ve devamlı olabilir. Aralıklı santrifüj yöntemiyle kan ardışık olarak bileşenlerine ayrılarak, işlem planlanan volüm çekilene kadar devam edilir. (genellikle plazma hacminin 1-1,5 katı veya 2,5-4,0 L). Avantajları işlemin basit olması, tek periferik venöz damar yoluna ihtiyaç olması ve aletlerin taşınabilir olmasıdır.[27] Dezavantajları işlemin 4 saatten fazla sürmesi ve gerekli ekstrakorporal kan hacminin rölatif olarak fazla (>225 ml) olmasıdır. Devamlı santrifüj işlemi sırasında ise kan sürekli kırmızı küre, lökosit, platelet ve plazma katmanlarına ayrılıyor. İstenmeyen bileşenler uzaklaştırıldıktan sonra, kalanlar replasman sıvısı ile birlikte hastaya geri verilir. Devamlı santrifüj tekniği hızlı olup bir çok işlem (anti-koagülasyon, toplama işlemleri ve sıvı replasmanı) otomatik yapılır. Dezavantajları yüksek maliyet, aletlerin zor taşınması ve iki lümenli kateter veya iki venöz damar yolu ihtiyacının olmasıdır. [27]

Membran filtrasyon tekniği santrifüj yöntemine alternatif olarak yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilir bir yöntemdir. Hastanın tercihen santral kateterden venöz kanı 50-200 ml/dakika hız ile bir filtreye pompalanır. Bu membranlar sadece plazmanın geçişine izin veren 0,2-0,6 µm çapa sahiptir. Plazma sürekli ölçülüp toplanarak infüzyon hızı intravasküler volüme göre manuel veya otomatik olarak hesaplanır. Minimum ekipman gereken bir işlem olup hemodiyaliz aleti ile yapılabilir. Akut böbrek yetmezliği olan hastalara aynı anda, aynı aletle hem hemodiyaliz, hemde plazmaferez işlemi uygulanabilir. Plazma 30-50 ml/dakika hızıyla ayrıldığı için membran filtrasyon işlemi için 3 saatten daha az süre gerekmektedir. Dezavantajı yapay membrandan geçiş sırasında kompleman ve lökositlerin aktifleşmesi ve geniş venöz kateter ihtiyacının olmasıdır. Avantajları santrifüj işlemi kadar güvenli ve etkili, ancak maliyetinin daha düşük olmasıdır. [27]

2.3.5. Plazma Değişimi Sırasında Antikoagülasyon

TPD işlemi sırasında ekstrakorporal dolaşım ile koagülasyon sisteminin aktive olmaması için hem membran, hemde santrifüj işlemleri sırasında antikoagülasyon gerekmektedir. Bu amaçla santrifüj işleminde en sık sitrat kullanılmaktadır. İşlem süresince asit-sitrat-dekstroz (ACD) solüsyonunun, ACD:kan akım hız oranı 1:10 ile 1:25 hedeflenerek infüzyonu yapılır. Hastaya santral kateter takılmış ise işleme başlamadan önce kateterin lokalizasyonu radyografik olarak kontrol edilmelidir. TPD sırasında sitratın atrioventriküler düğümüne yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir. Daha çok membran filtrasyonu sırasında kullanılan başka bir antikoagülasyon yöntemi ise heparin (40 U/kg yükleme ve 20 U/kg infüzyon) kullanılmasıdır. Yakın aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) takibi gerekmektedir.

2.3.6. Terapötik Plazma Değişiminde Kullanılan Replasman Sıvıları

Plazmaferez işlemi sırasında değiştirilen plazmanın yerini tutabilmek için taze donmuş plazma (TDP), %5-lik albümin, hidroksietilstarch (HES) veya bunların karışımı kullanılmaktadır. Sıvılar genellikle hastanın albümin seviyesi, onkotik basınç, koagülasyon profili, yan etkileri ve altta yatan hastalığına göre seçilir. Albümin (%5) yan etkilerinin az olmasından dolayı TDP'den daha çok tercih edilmektedir. Genellikle % 0,9 salinle %50:%50 oranında birlikte kullanılır. Albüminle koagülasyon faktörlerinde azalma olmasından dolayı fibrinojen düzeyinin takip edilmesi ve bu düzey < 1.25 g/L'nin altına indiği halde işlemin sonunda TDP kullanılması gerekmektedir. TDP ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur, koagülasyon faktörleri ve immünglobulinler azalmaz, ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarından biridir. HÜS, TTP, dissemine intravasküler koagülopati (DİC), karaciğer (KC) yetmezliğindeki kanamalarda veya uzun süreli hergün yapılacak işlemlerde tercih edilir. Bununla birlikte komplikasyon sıklığı albüminden daha fazla olup rölatif olarak yüksek enfeksiyon riski, sitrata bağlı parestezi (serbest kalsiyumu bağlaması

nedeniyle), kas krampları, ürtiker, nadir olarak anafilaksi görülebilir. Ayrıca plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanımı sakıncalıdır.

2.1.7. Terapötik Plazma Değişimi İşleminin Komplikasyonları

Plazmaferez işlemi sırasında ve sonrasında bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Tüm yan etkilerin görülme sıklığı %1,6-%25 arasında değişirken, ciddi reaksiyonlar %0,5-3,1 civarında görülmektedir. [27] En sık görülen komplikasyonlar damar yolu veya replasman sıvısının içeriği ile ilişkilidir. Hematomlar, pnömotoraks ve kateter enfeksiyonları damar yolunun en sık komplikasyonları olup %0.02-4 civarında görülmektedir.[27] Sıklık sırasına göre bu değişiklikler aşağıdakilerdir:

1. **Hipotansiyon:** TPD işlemi sırasında intravasküler hacimde azalma nedeniyle kan basıncında düşme olabilir (%0,4-4). Sürekli akım teknolojisi kullanılan işlemlerde vücut dışına alınan hacim genellikle %15'i geçmez. Bununla beraber, bu teknolojinin kullanılmadığı işlemlerde daha büyük hacimler vücut dışında bulunduğu için, özellikle aralıklı akım cihazlarında hipotansiyon daha sık görülmektedir.
2. **Solunum sıkıntısı:** İşlem sırasında nefes darlığı veya hava açığının ortaya çıkması, hacim yükü nedeniyle pulmoner ödem gelişmesinin bulguları olabilir. Kan komponenti hastaya geri verilirken yeterli antikoagülan kullanılmazsa masif pulmoner emboliye neden olabilir.
3. **Hipokalsemi:** Sitrat, hem antikoagülan, hem de TDP ile birlikte replasman sıvısı olarak kullanılır ve bu da serbest kalsiyuma bağlanarak çözünebilen kalsiyum-sitrat bileşimini oluşturur. Total kalsiyum miktarını değiştirmeyen sitrat, serbest kalsiyum miktarında azalmaya neden olur. Semptomatik hipokalsemi TPD tedavilerinin %1,5-9 oranında görülebilmektedir.[27] Sitrata bağlı diğer bir komplikasyon ise, böbrek yetmezliği olan hastalarda bikarbonat salınımıdır. Bu da renal ekskresyonu iyi olmayan hastalarda metabolik alkalozaya neden olmaktadır.

4. **Koagülasyon anormallikleri:** Plazmaferez ile pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı spontan kanama nadir olsa da, elektif cerrahi girişimlerin TPD'inden 48 saat sonrasına ertelenmesi önerilmektedir. Albümin kullanılan TPD işlemlerinde pıhtılaşma faktörlerinde önemli ölçüde azalması kanamaya yatkınlık yaratabilir. Tek bir plazma değişimi sonrası protrombin zamanı (PT) %30, APTT ise %100 artar. Fakat bu değişiklikler 4 saat içinde tekrar eski halini alır. Bununla birlikte trombosit sayısının, fibrinojen, antitrombin 3, faktör 5, 7, 9, 10, 8, prokoagülan antijen ve ristosetin kofaktör aktivitelerinin de önemli derecede azaldığı ve 24 saat içinde tümünün normale döndüğü gösterilmiştir. Replasmanda TDP kullanılmış ise APTT ve fibrinojen değişmez. Albümin verilmişse fibrinojen %75 azalır. Plazma değişimleri arasındaki intervaller azaldıkça ve işlem süresi arttıkça PT ve APTT anormallikleri progresif olarak artar.
5. **Enfeksiyon:** İşlem sırasında immünglobulinlerin ve komplemanların da plazmadan uzaklaştırılması, enfeksiyona yatkınlık yaratan akkiz immün yetmezlik durumu oluşturur. Replasman sıvıları ile de viral hepatit ve diğer enfeksiyonların bulaşma riski artabilir. Ancak yapılan randomize çalışmalarda enfeksiyon riskinin geleneksel tedaviler alan hastalarla aynı olduğu gösterilmiştir. [27]
6. **Anafilaksi:** Replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanıma sekonder ortaya çıkan anafilaktoid reaksiyonlar, hem plazmaferezin en ciddi komplikasyonu, hem de plazmafereze bağlı ölümlerin önde gelen sebebidir. Bu reaksiyonlar hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkmakta ve kendini ateş, titreme, ürtiker, wheezing ve hipotansiyon ile göstermektedir.
7. **Hipokalemi:** Albumin replasmanı, aferez sonrası dönemde plazma potasyum konsantrasyonunda %25'e varan azalmaya neden olmaktadır. Bu komplikasyon ve hipokaleminin neden olabileceği aritmi insidansını minimuma indirmek için, albumin litresi başına 4 mEq potasyum eklenmesi önerilmektedir. [31]

Anjiotensin - konverting enzim (ACE) inhibitörleri alan hastalarda ilacın aferez işleminden 24-48 saat önce kesilmesi gerekir. ACE inhibitörü kullanan hastalarda hipotansiyon, vazodilatasyon, flushing ve bradikardi oluşabilir. Bunun sebebi, ACE inhibitörlerinin bradikinin yıkım hızını düşürmesidir.[3]

2.4. Romatolojik Hastalıklarda Terapötik Plazma Değişiminin Önemi

2.4.1.Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler (RPGN), Anti-Glomerüler Bazal Membran (anti-GBM) Hastalığı, İmmun Kompleks Glomerulonefritler

Vaskülitler damar duvarının inflamasyonu olup, klinik bulguları etkiledikleri damar boyutu ve organ sistemine göre farklılık göstermektedir.

Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor (ANCA)-ilişkili vaskülitler (AAV) Wegener granülomatozu (WG), Churg Strauss sendromu (CSS) ve mikroskopik polianjiitis (mPAN) hastalıklarını kapsayarak küçük ve orta damar tutulumları ile seyretmektedir. WG bu hastalıkların yarısını kapsıyor ki, görülme sıklığı yılda milyonda 30'dur ve yıllar geçtikçe insidansı artmaktadır. WG'nda proteinaz 3 (PR3)-ANCA, mPAN'da ise myeloperoksidaz (MPO)-ANCA daha sık görülmektedir.

ANCA-ilişkili vaskülitler relaps ve remisyon gösteren bir hastalık kliniği olup farklı organ tutulumlarına göre hastalık semptomları değişebilmektedir. [32, 33]

ANCA-ilişkili glomerulonefrit, hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN) nedenlerinden biridir. Görülme sıklığı yılda 100 000-de 0,85-dir. RPGN renal fonksiyonlarda hızlı kayıp ile birlikte glomerüllerin %50'den fazlasında kresent formasyonu oluşumu ile karakterize histolojik değişiklikler içermektedir. Bu kresentler glomerüllerdeki Bowman boşluğundaki hücrelerin proliferasyonu ile karakterize olup proteinlerin bu aralığa ekstravazasyonuna neden oluyorlar. Bu hücreler proliferatif epitelyal hücrelerle birlikte makrofaj ve monositleri de içermektedir. Renal biyopsi sonucuna göre RPGN'ler 3 sınıfa ayrılmaktadır:

- 1) Tip 4 kollajene karşı antikorlardan oluşan lineer İgG birikimi ile karakterize anti-glomerüler bazal membran glomerulonefrit hastalığı (anti-GBM hastalığı). Olguların %15'inde görülmektedir.
- 2) İmmün kompleks granüler birikimleri farklı glomerulonefritlerin (GN) izleminde oluşmaktadır. Bunlara post-streptokokal GN (PSGN), Henoch-Schönlein purpurası (HSP), İgA nefropatisi, membranoproliferatif GN (MPGN), kriyoglobulinemi ve lupus nefriti dahildir. İmmün kompleks RPGN'ler tüm RPGN vakalarının %24'ünü oluşturmaktadır ve yılda 100000'de 0.7 kişide görülür.
- 3) Serumda anti-nötrofil antikor (c-anca veya p-anca) pozitifliği ile birlikte görülen minimal immün depozit hastalığı. Bu pauci-immün RPGN Wegener granülatozu ve mikroskopik polianjiitide (m-PAN) görülüyor ve RPGN olgularının %60 nı oluşturmaktadır.[34, 35]

Wegener granülatozu, m-PAN ve Churg-Strauss sendromu gibi ANCA-ilişkili küçük damar vaskülitlerinin de klinik prezentasyonu renal tutulumla sınırlı vaskülitlerle sistemik tutulumu kapsamaktadır. ANCA ile ilişkili pulmoner-renal sendromun klinik prezentasyonu klinik olarak anti-GBM hastalığı (Goodpasture sendromu) ile benzerdir. Pulmoner-renal sendrom (PRS) diffuz alveolar hemoraji (DAH) ve glomerulonefritlerin kombinasyonu olup sadece anti-GBM hastalıkta değil, diğer ANCA-ilişkili sistemik vaskülitlerde, SLE, SSC, AFAS gibi hastalıklarda da görülebilir.[36] ANCA-ilişkili DAH önemli derecede mortalite riskinin arttığını göstermektedir.[35-39] ANCA ve anti-GBM antikor birlikteliği anti-GBM hastalığının varlığına işaret etmektedir. Goodpasture sendromu hızlı ilerleyen glomerulonefrit, anti-GBM antikorlarının varlığı ve bazen eşlik eden akciğer hemorajisi ile karakterizedir. Görülme sıklığı 1000000-de 1-dir. Hastaların %30-40'ında sadece renal tutulum görülmesine rağmen anti-GBM hastalığı RPGN ve DAH'den oluşmaktadır. Bir çok hastada anti-GBM antikorları ölçülebilir düzeyde olmaktadır. Bu antikorlar renal ve alveolar bazal membranda bulunan Tip 4 kollajene karşı oluşmaktadır. %30 hastada ANCA pozitifliği saptanabilmektedir.[42-45]

ANCA-ilişkili küçük damar vaskülitlerinin standart tedavisi yüksek doz kortikosteroid ile sitotoksik immünesupresif ilaçların birlikte kullanımınıdır. Terapötik plazma değişimi (TPD) DAH gibi hayati tehdit edici durumlarda, veya diyaliz bağımlı hastaların tedavisine eklenmiştir. Kullanılan diğer ilaçlar leflunomid, TNF blokörleri, kalsinörin inhibitörleri (mikofenolat mofetil, siklosporin) ve T-hücrelerine karşı antikordur. The European League Against Rheumatism (EULAR) TPD tedavisini böbreğin ciddi hızlı progresif küçük ve orta damar vaskülitli olan hastalarda önermektedir. [3] Anti-GBM hastalığında TPD, siklofosfamid ve kortikosteroidler birlikte kullanılmaktadır. ANCA ve anti-GBM antikordlarının her ikisinin de pozitif olduğu hastalar dışında genellikle hastalık nüks etmemekte ve hastaların kronik immünesupresif tedavi almasına gerek kalmamaktadır. Her iki antikor pozitifliği olan hastalara hızlı ve uzun süreli immünesupresif tedavi verilmesi gerekmektedir.[42-44]

Terapötik plazma değişiminin kullanım nedenleri:

ANCA antikordlarının varlığı hastalığın patogeneğinde humoral komponent varlığını göstermektedir. Yapılan 6 büyük çalışmada pauci-immüne ve immün kompleks GN'lerin tedavisinde TPD'nin önemi araştırılmıştır. Bunlardan üçünde toplam 87 hasta olup, standart tedaviye göre TPD'nin herhangi bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Diğer iki çalışmaya 62 hasta dahil olup, başvuru sırasında diyaliz bağımlı olanlarda fayda sağladığı görülmüş, fakat hafif şiddetli hastalarda üstünlük gösterilememiştir. Başka bir çalışmaya dahil edilen 14 hastanın hepsinde TPD'nin fayda sağladığı görülmüştür. Bu çalışmalarda diyaliz bağımlı hastalarda TPD'nin daha üstün olduğu gösterilirken, hafif hastalıklarda immünesupresiflere göre üstün olmadığı ileri sürülmüştür. İyirmi altı ANCA-ilişkili RPGN hastasıyla yapılan bir diğer çalışmada diyaliz bağımlı olmayan hastalarda bile TPD'nin prognozu iyileştirebileceği gösterilmiştir. [3]

Retrospektif vaka sunumlarında ANCA-ilişkili vaskülitlerde pulmoner hemorajilerin tedavisinde de TPD'nin etkinliği gösterilmiştir. Avrupada yapılan ve ciddi renal tutulumu olan ANCA-ilişkili vaskülitli 100 hastanın dahil olduğu prospektif bir çalışmada hastalara standart tedavi olarak oral kortikosteroid

ve siklofosfamid tedavisi ve rastgele TPD veya pulse metilprednizolon (MPZ) tedavisi birleşik olarak uygulanmıştır. TPD yapılan grupta diyalize bağımsız geçirdiği tahmini süre 12 ay olarak gösterilmiştir. Bu çalışmaya dahil olma kriterlerine serum kreatinin (Cre) düzeyinin >5,7 mg/dl olması, ilk 48 saatte diyaliz ihtiyacının olması, ANCA pozitifliği ve diğer GN'lerin histolojik olarak ekarte edilmesi dahil edilmiştir. Japonyada MPO-ANCA pozitif olan ve aferez ile tedavi edilen hastalarda fayda gösterilememiştir. Yapılan son çalışmalarda Cre >5,8 mg/dL olan ANCA-ilişkili hastalıklarda MPZ'a göre TPD'nin renal fonksiyonlarda geri dönüş sağladığı gösterilmiştir. Multimerkezli uluslararası başka bir çalışmada immüsupressif tedavi ve glukokortikoidlere ek olarak uygulanan TPD tedavisinin ANCA pozitif vaskülitli hastalarda ölüm oranında ve son evre böbrek hastalığı görülme sıklığında azalmaya neden olmuştur.[3, 37-43] Anti-GBM hastalığı olan çok az sayıda hasta ile yapılan tek randomize çalışmada ise TPD yapılanlarda yaşam süresinde ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür. İmmün kompleks GN'lerle yapılan ayrı bir çalışma olmasa da, bazı bildirimlerde İg A nefropatisine bağlı RPGN'lerde renal fonksiyonlarda kısa dönem iyileşme ve diyaliz bağımlılığında azalma görülmüştür. [3, 42-44]

Tablo 2.4: Glomerulonefritlerde uygulanan plazma değişiminin teknik detayları

İşlem	TPD, DFPP, CF, İA
İşlenen Volüm	1-1,5 TPH
Sıklığı	Günaşırı veya günlük
Replasman Sıvısı	TDP veya albümin
Uygulama sayı ve/veya süresi	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner hemorajili veya fulminan vakalarda günlük, 6-9 işlem • Anti-GBM antikor hastalarında erken başlanması (Cre<6,6 mg/dl), minimum 14 gün devam edilmesi

TPD:terapötik plazma değişimi, DFPP: duple filtrasyon plazmaferez, Cre: kreatinin, CF:kaskad filtrasyon, İA:immünadsorbsiyon, TPH: Total Plazma Hacmi, TDP:Taze Donmuş Plazma, Anti-GBM:anti-glomerüler bazal membran
 Szczepiorkowski, Z.M., et al., Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher, 2010. **25**(3): p. 83-177.

2.4.2.Katastrofik Antifosfolipid Sendromu

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) klinik olarak bir veya daha fazla venöz ve/veya arteryel tromboz atağı ve/veya obstetrik komplikasyonlar, laboratuvar olarak antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorlar ve/veya anti-beta2 glikoprotein 1 pozitifliği ile karakterize bir hiperkoagülabilite sendromudur.

AFAS primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer AFAS, eşlik eden herhangi bir hastalık veya antifosfolipid salınımını tetikleyici herhangi bir ajanın olmaması durumunda görülür. Sekonder AFAS, başka bir hastalıkla ilişkili veya antifosfolipid sentezini tetikleyen bir nedenin olması durumunda görülmektedir. En sık eşlik ettiği hastalık SLE olup, %40 oranında birliktelikleri saptanmıştır. Diğer hastalıklar RA, SS, SSc, vaskülitler, diyabet ve Crohn hastalığı, lenfomalar, lösemiler, karsinomlar olarak sıralanabilir.

Bazı ilaçlar ve enfeksiyöz durumlar da sekonder AFAS'nu tetikleyebilmektedir. Ancak her iki hastalığın klinik prezentasyonları aynıdır.

Katastrofik antifosfolipid sendromu ise (KAFS) çok nadir görülen bir durum olup, antifosfolipid antikoru olan hastalarda en az 3 organ sisteminde günler, haftalar içerisinde oluşan akut başlangıçlı trombozlar ile karakterize bir klinik tablodur. KAFS ilk kez 1992 yılında Asherson tarafından tanımlanmıştır. Daha fazla böbrek, akciğer, beyin, kalp ve derinin küçük damarlarının trombozu görülmekle birlikte geniş damar tutulumları da görülebilir. KAFS'nda görülen en sık klinik bulgular renal yetmezlik, akut solunum yetmezliği, pulmoner embolizm, livedo reticularis, purpura, deri nekrozu, beyin enfarktleri, ensefalopati, nöbet ve serebral venöz oklüzyondur. Ek olarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu da (SIRS) KAFS'nun akut faz komponentidir. Katastrofik antifosfolipid sendromu AFAS'nun ilk bulgusu ("de novo") veya hastalık seyrinde yeni ortaya çıkan bir durum olabilir. Ancak az sayıda hastada katastrofik tablonun ortaya çıkma nedeni bilinmemektedir. KAFS kayıtlarında %53 hastada tetikleyici faktörlerin olduğu saptanmıştır. Bunlardan %22'sinde enfeksiyon, %10'unda ameliyat sonrası, %8'inde warfarinin bırakılması veya düşük INR düzeyinin olması, %7'sinde ilaçlar, %7'sinde gebelik komplikasyonları, %5'inde neoplazmlar ve %3'ünde SLE alevlenmesi saptanmıştır. Mortalite oranı %50 civarında olup solunum yetmezliği olsun veya olmaksızın myokardiyal tromboza bağlıdır. Trombositopeni ve DİC tablosu görülebilir. %33 hastadan fazlasında DİC tablosuna sekonder veya Coombs pozitifliğine bağlı hemoliz görülebilir. Buna rağmen periferik yaymada şistositler nadir görülmektedir, bu da KAFS'nu diğer trombotik mikroanjiopatilerden (TTP ve HÜS) ayırımında yardımcı olmaktadır. KAFS görülen hastaların %80'den fazlasında lupus antikoagülanı ve antikardiolipin IgG antikor pozitifliği görülmektedir. IgM pozitifliği %40'dan azında saptanmıştır.[44-51]

KAFS nadir görülen bir hastalık olduğundan ve prospektif çalışmaların yapılamamasından dolayı hala optimal tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Buna rağmen tedavi planının 3 net kolu vardır:

- Herhangi bir tetikleyici durumu tedavi et

- Trombozları önle ve kontrol et
- Sitokin üretimini suprese et.

KAFS kayıtlarında olan 544 hastanın sonuçlarına göre 280 hasta akut epizod sonrası hayatta kalmamıştır. Kurtarıma şansı önemli ölçüde antikoagülan kullanımı ile ilişkilidir. Hastaların çoğu multipl tedavi almış ve en iyi sonuçlar veren kombinasyon antikoagülan, kortikosteroid ve TPD ve/veya IVIG kullanımı olmuştur. [49, 52]

Terapötik plazma değişiminin kullanım nedenleri:

Katastrofik antifosfolipid sendromunda terapötik aferezin tam etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak; patolojik antifosfolipid antikorların sitokinler, TNF- α ve kompleman gibi ortamdan uzaklaştırılmasının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürdeki vakaların çoğunluğunda TPD sıvısı olarak plazma kullanılması ve antitrombin ve protein C ve S gibi doğal antikoagülanların transfüzyonunun sonuçların olumlu olmasında katkıları olduğu gösterilmiştir. [3]

Tablo 2.5 : Antifosfolipid sendromunda uygulanan plazma değişiminin teknik detayları

İşlem	TPD
İşlenen Volüm	1-1,5 TPH
Sıklığı	Günlük
Replasman Sıvısı	TDP veya albümin
Uygulama sayı ve/veya süresi	3-5 seans

TPD: terapötik plazma değişimi, TPH:total plazma hacmi, TDP:taze donmuş plazma. Szczeplorkowski, Z.M., et al., *Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis*. J Clin Apher, 2010. **25**(3): p. 83-177.

2.4.3.Refrakter Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) etiyolojisi belli olmayan kronik otoimmün multisistem bir hastalıktır. Görülme sıklığı 100000'de 500-1000 civarındadır. Esas özellikleri simetrik periferel eklemlerde inflamatuvar sinovittir. Bu

inflamasyon kırıldak hasarına, kemik erozyonlarına ve eklem aralıklarında değışikliklere neden olmaktadır. RA 40-60 yaşlarında kadınlarda daha sık görülmekte olup, tüm yaş ve etnik gruplarda olabilir. %20 hastada deri, göz, akciğer, kalp, kan ve kan damarları gibi eklem dışı tutulumlar görülür, bu tutulumları olan hastaların çoğunda romatoid faktör (RF) ve anti- siklik sitrülün peptit (CCP) yüksek titrelerde saptanmaktadır. %80 hastada RF pozitifliği vardır. Anti-CCP hastalığın patogenezinde ve tanı konulmasında daha kaydadeğerdir. Refrakter RA iç organ lezyonlarıyla komplike romatoid artrit formudur. [53-55]

Tedavinin hedefleri ağrının azaltılması, inflamasyonun azaltılması, eklem yapısının korunması, fonksiyon kaybının önlenmesi ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir. Güncel tedaviler palyatif ve non-küratif olup hastalığın semptom ve bulgularının azaltılmasını amaçlamıştır. Medikal tedaviler 5 gup ilaç içermektedir:

- 1) Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), basit analjezikler ve cyclooxygenase-2 selective inhibitörleri olup sinovyal inflamasyon bulgularının kontrol edilmesinde kullanılmaktadır.
- 2) Düşük doz oral glukokortikoidler inflamasyon bulgu ve semptomlarını azaltmakla birlikte kemik erozyonlarının gelişimi ve ilerlemesini önlemek amaçlı kullanılmaktadır.
- 3) Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar (DMARDs) adlanan gruba metotreksat, sulfasalazin, ve hidrosiklorokin dahil olup, akut faz reaktan düzeylerinde düşüşe ve inflamasyonun yıkıcı kapasitesini azaltmaya yardımcı olmaktadır. DMARDs tedavisi, özellikle de agresif seyirli kötü prognozlu hastalarda tanı konar konmaz başlanmalıdır. DMARDs kombinasyonu tek ajan kullanımına göre daha üstündür.
- 4) Biyolojik ilaçlar: TNF-nötralize edici ajanlar (infiximab, etanercept ve adalimumab), interlökin-1 nötralize edici ajanlar (anakinra), anti-CD20 (rituximab) gibi ilaçlar DMARDs tedavisi başarısız olan hastalarda hastalık progresyonunu önlemektedir.

5) İmmünespresif ve sitotoksik ajanlar (leflunomid, siklosporin, azatyopürin ve siklofosamid) DMARDs ve biyolojik ajanların başarısız olduğu hastalara önerilmektedir.

Seksen iki hastayla yapılan kontrollü çalışmada çift filtrasyonlu plazmaferezin (DFPP) uygulandığı aktif refrakter RA hastalarında anlamlı iyileşme görülmüştür. [11, 56-59]

Terapötik plazma değişimi kullanım nedenleri:

Vücudun kendi globulinlerine karşı geliştirdiği oto-immün antikorların, romatoid faktörlerin (IgM, IgG and IgA) uzaklaştırılması hedeflenir. Selektif plazma değişiminin kullanılmasındaki neden protein A-nın IgG nin Fc kısmına yüksek afinitisinin olması ve IgG ve IgM komplekslerinin moleküler ağırlıklarının fazla olmasıdır. Dolaşımdaki IgG antikorları ve sirküle eden immün kompleksler (CİCs) ekstrakorporal yolla plazmadan uzaklaştırılmaktadır. CİCs otoimmün hastalıklarda immünespresif rol oynamakta ve immünadsorbsiyon yoluyla uzaklaştırılarak RA hastalarında fayda sağlayabilmektedir. [3, 60]

Tablo 2.6 : Romatoid artritte uygulanan plazma değişiminin teknik detayları

İşlem	İA, DFPP, CF
İşlenen Volüm	1200 mL TPH
Sıklığı	Haftalık
Replasman Sıvısı	Yok
Uygulama sayısı ve/veya süresi	12 hafta boyunca haftada 1 işlem

İA: immünadsorbsiyon,DFPP:duble filtrasyon plazmaferez CF: kaskad filtrasyon TPH:total plazma hacmi

Szczepiorkowski, Z.M., et al., Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher, 2010. **25**(3): p. 83-177.

2.4.4.Nöromiyelitis Optika (NMO)

NMO (Devic hastalığı) spinal kord ve optik sinir harabiyeti ile sonuçlanan, nadir görülen inflamatuvar demiyelinizan hastalıktır. Miyelit semptomları parapareziler ve hasar altında duyu kaybı, sfinkter hasarı, dizestezi ve radiküler ağrı; optik nörit semptomları oküler ağrı, görme alanında azalma; hipotalamik ve beyin sapı hasarı semptomları hiccups, bulantı ve solunum yetmezliğidir. NMO beyaz olmayan ırkta, kadınlarda ve yaşlılarda daha tipiktir. Multipl sklerozdan (MS) farkı:

- Kadınlarda daha sık görülmesi
- Longitudinal spinal kord hasarının olması (3 ve daha fazla vertebral segment)
- Serebrospinal sıvıda IgG oligoklonal bandın negatif ve lökositozun olması
- Beyin MRG (manyetik rezonans görüntüleme) bulgularının MS için tipik olmaması

NMO SLE, Sjögren ve MG gibi otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyon ve aşılarla ilişkili olabilir. NMO hem monofazik hem relapslarla seyir gösterebilir. Monofazik seyir genç yaşla ilişkili olup erkek ve kadınlarda eşittir. Monofazik seyirli hastaların %90'ında yaşam süresi 5 yılın üzerindedir. NMO hastalarının yaklaşık %80'inde kötü prognozlu, relapslı seyir gözlenmektedir. Hastaların %50'sinde körlük ve tekerlekli sandalyeye bağımlılık oluyor ki, bu hastaların da %30'u 5 yıl içerisinde solunum yetmezliğinden kaybedilmektedir. Hastalık tam iyileşme göstermeden her akut alevlenme ile birlikte kötüleşme göstermektedir.

Güncel tanı kriterleri:

- Optik nörit
- Akut miyelit
- 2 veya 3 destekleyici kriterler: 3 vertebral segmentten fazla uzanım gösteren spinal kord hasarının MRG bulgusu, MS kriterlerini karşılamayan beyin MRG bulguları, NMO-seropozitif durumu (%94 sensitivite,%96 spesifite). [61-63]

Akut alevlenme yüksek doz intravenöz steroidler ile tedavi edilmekte ve başarısız olması durumunda TPD eklenebilmektedir. Relapslar genellikle steroide dirençli olup, TPD akut alevlenmelerin düzeltilmesinde faydalı olabilir, ancak yine de yeni relapsları önleyememektedir. Relapsları önlemek amaçlı verilen immünsupresiflere rituximab, metotreksat, interferon, azatiyopürin, siklofosamid, prednizolon, IVIG, mitoksantron, ve mikofenolat mofetil dahildir. NMO-IgG pozitifliği olan hastalar relaps açısından yüksek risk taşımaktadır.[61, 63, 64]

Terapötik plazma değişimi kullanım nedenleri:

NMO vakalarının %70-den fazlasında hastalık NMO-IgG ile ilişkilidir. NMO-IgG beyin-kan baryerindeki astrosit üzerindeki aquaporin-4 su kanallarına bağlanır. Histopatolojisinin temelinde perivasküler alanda granulosit ve eozinofil infiltratları ile birlikte IgG ve komplementlerin birikimi ve vasküler duvarların hyalinizasyonu vardır. TPD diğer akut demiyelinizan hastalıkların tedavisinde başarı sağlamıştır. Terapötik plazmaferez patolojik antikoları, immün kompleksleri ve inflamatuvar mediyatörleri uzaklaştırır. Bundan dolayı NMO tedavisinde TPD'nin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. [64, 65]

Tablo 2.7: Nöromiyelitis Optika hastalarında uygulanan plazma değişiminin teknik detayları

İşlem	TPD, DFPP, CF, İA
İşlenen Volüm	1-1,5 TPH
Sıklığı	Günlük veya gūnaşırı
Replasman Sıvısı	Albümin
Uygulama sayı ve/veya süresi	12 hafta boyunca haftada 2-20 arası, ortalama 5 işlem

TPD: terapötik plazma değişimi, İA: immünadsorbsiyon, DFPP:duble filtrasyon plazmaferez, CF: kaskad filtrasyon, TPH:total plazma hacmi
 Szczepiorkowski, Z.M., et al., Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher, 2010. **25**(3): p. 83-177.

2.4.5.Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), iyi tanımlanmış epizodik, birçok sistemi tutan, vasküler sistem ve bağ dokusunda yaygın enflamasyonla belirgin bir hastalıktır. Görülme insidansı yılda 100000-de 15-50 arasındadır. Hastalık çocukluk çağı kadınlarda, Afrikan-Amerikalılarda daha ciddi seyirli izlenmektedir. Enfeksiyonlara ve böbrek yetmezliğine bağlı mortalite 10 yılda %70 civarındadır. Klinik semptomlar spesifik olmamakla birlikte direkt bir veya çok organ hasarı semptomları da görülebilir. Hastalık herhangi bir organı etkileyebilir. SLE'da renal tutulum yüksek mortalite ile ilişkilidir, ancak progresyon hızı ve hastalığın gidişatı farklılık gösterebilir. Patogenezi kompleks bir olay olup, nukleozomlar ve C1q komplement faktörünün majör rol oynadığı düşünülmektedir. Nukleozomlar SLE'da otoantijen rolü oynayarak patojenik T-helper ve B hücre ile prezente olmaktadır. Apoptozisdeki defektler de otoimmünitede önemli faktördür. Tarama testi olarak kullanılan ANA genellikle pozitif olup, kesin tanı için daha spesifik Anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) ve Sm antikoru kullanılmaktadır. Düşük kompleman düzeyleri ve yüksek antikor titreleri aktif hastalığa işarettir. Son yapılan çalışmalarda T regülatör hücrelerin (CD4+,CD25+) SLE hastalarında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

SLE kronik, relapslarla giden bir hastalıktır. Tedavi seçenekleri siklofosamid, azatiyopürin, prednizolon, metotreksat, siklosporin ve mikofenolat mofetil gibi immünsupresif ilaçlardır. Yeni ajanlar anormal immün hücreleri hedefleyerek rituximab, epratuzumab (anti-CD²⁰) ve anti-dsDNA tolerogen LJP394-dür. Son dönem lupus nefritleri diyaiz ve renal nakil ile tedavi edilmektedir.

Terapötik plazma değişimi kullanım nedenleri:

SLE kronik, remisyona giren ve nükseden, tedavi edilemeyen bir hastalıktır. Önceleri SLE'da terapötik plazmaferez otoantikör konsantrasyonundaki azalmanın hastalığın ilerleme derecesini değiştireceği varsayımına dayanarak kullanılmaktaydı. Ancak bu mantık açık klinik bir cevaba aksettirilememiştir. 1980'lerin başında hastaların %50'sinin terapötik plazmaferezden sonra farklı semptomlarında iyileşme görüldüğü rapor

edilmiş, ancak daha sonra hafif şiddetli SLE hastalarıyla yapılan randomize klinik denemelerde beklenen antikör ve immün-kompleks redüksiyonlarına ulaşılmamasına rağmen hiçbir klinik iyileşme gösterilememiştir. İyirmi sekiz SLE alevlenmesi nedeniyle izlenen hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada siklosporin A ve TPD birlikte kullanıldığı zaman semptomlarda hızlı gerileme ve sitotoksik ilaç dozlarında azalma görülmüştür. Bir çok vaka bildirilerinde TTP, pulmoner hemoraji, MG, hipervizkozite ve kriyoglobulinemi ile ilişkili SLE hastalarında TPD'nin fayda sağladığı görülmüştür. Son yayınlanan bir derlemede SLE ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan ve TPD veya TPD+siklofosfamid alan 26 hastanın %74'ünde iyileşme, %13'ünde stabilizasyon ve %13'ünde progresyon görülmüştür. 5 hasta ile yapılan küçük bir çalışmada 4-6 gün TPD alan hastalarda periferik kanda bakılan CD4+CD25+ (yüksek) FoxP3+ hücrelerde artış saptanmıştır. Bunun da T-reg hücrelerini artırarak hastalık aktivitesini azalttığı düşünülmektedir. İyileşme interferon alfa ve lenfositotoksik antikörlerin uzaklaştırılmasına da bağlı olabilir. Lupus nefritli hastalarla yapılan kontrollü çalışmada TPD, siklofosfamid ve prednizolon birlikte kullanımının prednizolon ve siklofosfamid kullanıma göre üstün olmadığı gösterilmiştir. [66-71]

Tablo2.8: Sistemik Lupus Eritematozus'da uygulanan plazma değişiminin teknik detayları

İşlem	TPD, DFPP, CF, İA
İşlenen Volüm	1-2 TPH
Sıklığı	Günlük veya gūnaşırı
Replasman Sıvısı	Albümin veya TDP
Uygulama sayı ve/veya süresi	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nefriti ve DAH'de günlük veya gūnaşırı 3-6 seans • Diğer durumlarda haftada 3 kez

TPD: terapötik plazma değişimi, İA: immünadsorbsiyon, DFPP:duble filtrasyon plazmaferez, CF: kaskad filtrasyon, TPH:total plazma hacmi, TDP: taze donmuş plazma, DAH: diffüz alveolar hemoraji

Szczepiorkowski, Z.M., et al., Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher, 2010. 25(3): p. 83-177.

2.4.6.Skleroderma

Skleroderma (sistemik skleroz; SSc), deri ve iç organların yaygın fibrozu ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yılda 100000-de 19-75 arası görülerek kadın erkek oranı>8:1 dir.

Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekte, birlikte vaskülopati ve immün aktivasyon patogeneizde önemli rol almaktadır. SSc hastaları diffuz kütanoz skleroderma (proksimal ve distal ekstremiteelerde, yüz ve vücutta simmetrik deri incilmesi), veya sınırlı kütanoz skleroderma (distal ekstremite ve yüz derisinde incelme ile sınırlı) ile başvurabilirler. Raynaud fenomeni çoğu hastada ilk başvuru bulgusudur. Kritik organ tutulumu görüldüğü için (akciğerde interstisyel fibrozis, kalp, karaciğerde biliyer skleroz, böbreklerde renovasküler hipertansif kriz gibi) bu tutulum sağkalımı belirlemektedir. ANA, SSc hastalarının %95'inde bulunur. Ayrıca anti-nukleolar antikorlar direkt topoizomeraz 1 (Scl 70,%40), sentromer (%60-80), RNA polimeraz 1,2 ve 3 (%5-40), Th RNP (%14), U1 RNP (%5-10) ve PM/Scl (%25) oranında saptanır. Kollajen ve fibronektin, tenascin ve glikozaminoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin deri ve diğer organlarda birikmesi SSc için karakteristiktir. Günümüzde SSc patofizyolojisi aktif T hücre ve İL-2, CD4 oranının CD8 göre artması, makrofaj ve İL-1, İL-6, TNF-alfa, platelet-derived growth factor (PDGF) ve fibronektin salınımı ile açıklanmaktadır.[72]

Günümüzdeki tedavilerle kür sağlanamamakta, sadece semptomları hafifletmek ve fonksiyonları iyileştirebilmek mümkün olmaktadır. Hızlı pogrresif hastalıkta kortikosteroidler, azatiyopürin, metotreksat, siklofosamid ve diğer immünsupressifler kullanılmaktadır. Raynaud fenomeninin kalsiyum kanal blokörleri ile tedavisi semptomları azaltabilir, ancak aynı zamanda GI semptomlarını aggreve edebilmektedir. Dijital ülser ve pulmoner hipertansiyon ile komplike Raynaud fenomenli hastalarda prostasiklinler faydalı olabilmektedir. ACE inhibitörleri renal hipertansif krizi olan hastalarda dramatik derecede iyileştirici etki sağlamaktadır. Yeni tedavi seçeneklerine minosiklin, psoralen-UV-A, akciğer transplantasyonu, etanercept ve talidomid dahildir. Buna rağmen hiçbir tedavi agresif hastalığı tam tedavi etmek için yeterli değildir. [73, 74]

Terapötik plazma değişiminin kullanım nedenleri:

Patofizyolojisi net olarak aydınlanmamakla birlikte TPD'nin sklerodermada tedavi seçeneği olarak kullanıldığı olgu serileri ve birkaç kontrollü çalışma bulunmaktadır. Hastalığın patogenezinde esas olan ve dolaşımdan uzaklaştırılması gereken herhangi bir faktör bilinmemektedir. Buna rağmen son 20 yılda bununla ilgili yapılan çalışmalar vardır. 1987 yılında 26 hasta ile yapılan bir çalışmada aferez yapılmayan, plazma değişim ve lenfoplazmaferez yapılan 3 gruba ayrılan hastaların arasında TPD yapılan her iki grupta da fiziki iyileşme gösterilmiştir. Uzun süreli TPD uygulanan bir çalışmada ise haftada 2-3 kez, 2 hafta süreyle, haftada 1, 3 ay süreyle ve haftada 1 TPD tedavilerini kendi aralarında karşılaştırdıklarında fark olmadığını, her 3 grupta da serolojik markırlarda düzelme olduğu görülmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada prednizolon ve siklofosfamitle TPD kombinasyonu alan 15 hastanın 14'ünde iyileşme görülmüştür. 4 hastada ciddi gastrointestinal semptomlar, 2 hastada ciddi polimyojit bulguları ve diğer hastalarda pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır. [73-75]

Tablo2.9: Skleroderma hastalarında uygulanan plazma değişiminin teknik detayları

İşlem	TPD
İşlenen Volüm	1-1,5 TPH
Sıklığı	1-3 kez
Replasman Sıvısı	Albümin
Uygulama sayısı ve/veya süresi	2-3 haftada toplam 6-9 işlem

TPD: terapötik plazma değişimi, TPH:total plazma hacmi

Szczepiorkowski, Z.M., et al., Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher, 2010. **25**(3): p. 83-177.

2.4.7.Kriyoglobulinemi

Kriyoglobulinler düşük vücut ısısında geri dönüşümlü olarak çöken immünglobulinlerdir. Görülme sıklığı kronik hepatit C hastalarında %1-2 olup kriyoglobulinemisi olan hastaların %80'de hepatit C vardır. Kriyoglobulin agregatları küçük damarlarda birikerek kompleman ve lökositlerin aktifleşmesi ile hasara neden olmaktadır. Düşük vücut ısısından dolayı alt ekstremitelerde daha çok belirti verir. Kriyoglobulinemi lenfoproliferatif, otoimmün hastalıklar ve viral enfeksiyonlar (hepatit B ve C) dahil farklı hastalıklarla ilişkili olabilir. Hafif semptomlarına purpura, artralji ve duyu nöropatisi dahildir. Ciddi semptomlar olarak glomerulonefritler, nöropati ve sistemik vaskülit görülebilir.

Kriyoglobulinler 3 sınıfa ayrılır:

- 1) Tip 1, monoklonal immünglobulinler olup multipl myelom (Ig G) veya Waldenström makroglobulinemisi (Ig M) gibi hastalıklara bağlı;
- 2) Tip 2, poliklonal Ig G ve monoklonal Ig M romatoid faktör genellikle hepatit C'ye bağlı;
- 3) Tip 3, poliklonal IgG ve IgM immünglobulinler olup otoimmün, inflamatuvar hastalıklar ve viral enfeksiyonlara bağlı.

Tanı öykü, fizik muayene, düşük kompleman düzeyi ve kriyoglobulinlerin (kriyokrit) görülmesi ile konur. [3, 76]

Tedavi altta yatan hastalığa ve semptomların ciddiyetine yönelik olup, hastalık gidişatı kriyokrit birikimi ile ilişkili değildir. Tip 1 hastalığı olan hastalarda kriyokrit düzeyi Tip 2 ve Tip3 den daha yüksek olmaktadır. Asemptomatik hastalara tedavi gerekmez. Hafif semptomları olanlara, analjezik ve soğuktan kaçınılması önerilir. Durumu ciddi olanlara ise kortikosteroid, siklofosfamid ve rituximab gibi immünespresif tedavi verilir. İnterferon ve ribavirin, kriyoglobulineminin hepatit C ile ilişkili olan hastalarda tercih edilir. Kriyoglobulineminin ciddi cilt ülserleri, GN veya nöropatilerle karakterize olgularında kriyoglobulinlerin uzaklaştırılması amacıyla TPD uygulanmaktadır. [76, 77]

Terapötik plazma değişiminin kullanım nedenleri:

TPD kriyoglobulinleri efektif olarak uzaklaştırmaktadır. Klinik belirtilerine göre kriyoglobulineminin tüm formlarında uygulanabilir. Daha çok renal hasarı olan, nöropati, vaskülit ve/ veya ülseratif purpura ile seyreden aktif kriyoglobulinemide kullanılmaktadır. TPD tekbaşına olduğu gibi diğer tedavilerle birlikte de uygulanmaktadır. Vaka serilerinde TPD başarısı %70-80 olarak belirtilmiştir. Duple kaskad filtrasyonu yönteminin de bu hastalarda başarılı olduğu gösterilmiştir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada kriyoglobulinemisi olan hastalara önce 12 hafta medikal tedavi, ardından 12 hafta boyunca immünadsorpsiyon aferezi (dekstran sülfat ile) uygulanmıştır. İA kullanıldıktan sonra klinik belirtilere ve organ tutulumuna göre skorlama yapıldığında göreceli olarak iyileşme saptanmıştır. [77-79]

Tablo2.10: Kriyoglobulinemide terapötik plazma değişiminin teknik detayları

İşlem	TPD, DFPP, CF, İA
İşlenen Volüm	1-1,5 TPH
Sıklığı	Günlük veya 3 günde bir
Replasman Sıvısı	Albümin veya TDP
Uygulama sayı ve/veya süresi	<ul style="list-style-type: none"> • Akut semptomlar için 3-8 işlem • Tekrarlayan semptomları önleme amaçlı haftalık/aylık idame tedavisi • İşlem yapılan ortam ve sıvıları ısıtmak gerekmektedir

TPD: terapötik plazma değişimi, İA: immünadsorpsiyon, DFPP:duple filtrasyon plazmaferez, CF: kaskad filtrasyon, TPH:total plazma hacmi, TDP: taze donmuş plazma
 Szczepiorkowski, Z.M., et al., Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher, 2010. **25**(3): p. 83-177.

2.4.8.Dermatomyozit ve Polimyozit (DM ve PM)

İdiopatik inflamatuvar myozitler iskelet kaslarının inflamasyonu ile karakterize olup primer, çocukluk çağı myozitleri ve başka hastalıklara sekonder (neoplazmlar, vaskülitler, kollajen vasküler hastalıklar) olarak sınıflandırılabilir. Hepsinin ortak özellikleri proksimal kas güçsüzlüğü, histolojik olarak endomisyum inflamasyonu ve immün cevabın aktifleşmesidir. Tedavileri benzer olsa da inklüzyon body myozitleri daha dirençli olabilir. Yıllık görülme sıklığı milyonda 1,9-7,7 arasındadır. İlginçtir ki son 10 yılda hastalığın görülme sıklığı artmıştır. Kadın-erkek oranı 2:1'dir. Kortikosteroidler kullanıma girmeden önce prognozu kötü bir hastalıkken, yeni tedavi modaliteleri ile birlikte yaşam süresi uzamıştır. Kötü prognoz faktörleri ileri yaş, ırk, bulbar tutulum, kardiyovasküler ve pulmoner tutulum olarak gösterilmektedir. [80]

Kortikosteroidler: idiyopatik inflamatuvar myozitlerin standart tedavisi olup yüksek doz (60 mg/gün oral) steroidin prognozun iyileşmesindeki rolü gösterilmiştir. Ancak bunun tam tersi başka bir çalışmada yüksek doz steroid alan hastalarda mortalite ve morbidite riski yüksek olarak bulunmuştur. Uzun süreli steroid kullanımının dezavantajı yan etkileridir ki, PM ve DM hastalarının %32-41'inde görüldüğü saptanmıştır. İntravenöz pulse steroid alan hastaların dahil olduğu çalışmada tedavi sonrası yapılan kas biyopsilerinde makrofaj, CD8, T hücreleri ve B lenfosit sayısında azalma saptanmıştır.

İmmüsupressifler: metotreksat, siklosporin, azatiyopürin, siklofosfamid ve klorambusil gibi ilaçlar refrakter myozit hastalarında kullanılsa da, randomize kontrollü çalışmalardan daha ziyade klinik deneyimlere esasen kullanılmaktadır. Azatiyopürin ve metotreksatla yapılan çalışmalarda steroide dirençli vakalarda ve tekbaşına steroid kullananlarla kıyaslandığında bu tedavi alan hastalarda klinik remisyon ve kas gücünde iyileşme gösterilmiştir. Siklosporin A, T hücre baskılayıcısı olup diğer immüsupressiflere ve steroide yanıtız myozit hastalarında kullanılmaktadır ve tedavi altında kas gücünde artma ve kas enzimlerinde azalma

görülmüştür. Siklofosamid ve klorambusilin rolü kısıtlı olup diğer tedavilere dirençli vakalara verilir.

IVIG: Bir çok otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanıldığı gibi miyozit hastalarıyla yapılan çalışmalarda da hastaların kas güçlerinde iyileşme ve kas enzim seviyelerinde düşme saptanmıştır. IVIG ile tedavi olan hastaların kas biyopsilerinde kas lif çaplarında artış, kapiller çapında azalma ve başta C3b olmak üzere kompleman depozitlerinde azalma saptanmıştır. [80, 81]

Terapötik plazma değişimin kullanım nedenleri:

TPD refrakter otoimmün hastalıkların tedavisinde dolaşımdaki otoantikörlerin ve immün komplekslerin uzaklaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. Otuz beş hasta ile yapılan bir çalışmada kortikosteroid ve/veya diğer immünsupresiflere yeterli yanıtı olmayan miyozit hastaları, TPD, klorambusil ve siklofosamidle tedavi edilmiştir. Otuz iki hastada kas gücünde artış ve bazı hastalarda remisyon görülmüştür. [82] Elli yedi hasta ile yapılan başka bir çalışmada sadece akut myopatisi olan hastalarda TPD etkisi gözlemlenmiştir. Ek olarak 8 hastada önemli yan etki saptanmıştır. [83] Otuz dokuz hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Maliyet ve komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda miyozit tedavisinde TPD fazla önerilmemektedir.[80]

2.4.9.Primer ve Sekonder Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri (SSSV)

SSSV santral sinir sisteminin damarsal yapılarının farklı inflamatuvar hastalıkların tutulumu ile karakterize bir hastalıktır. Primer SSSV yılda milyonda 2,4 kişide, 40-50 yaşlarda erkeklerde görülmekte ve nedeni bilinmemektedir. Genellikle leptomenengial ve subkortikal alanlardaki küçük-orta çaplı arter ve venleri tutar. Karakteristik histopatolojik bulguları damar duvarının T lenfosit ve makrofajlarla infiltrasyonudur. Granülomatöz yapı genellikle görülmekte olup, bazı atipik PSSSV'nde lenfositik infiltrasyon, nekrotizan vaskülit veya karışık paternde bulgular rastlanmaktadır.[84] Klinik manifestasyonları 3 majör fenotipe ayrılır:

- 1) Akut veya daha çok subakut, stupor veya komaya kadar ilerleyen konfüzyon bulgusu ile ensefalopati;
- 2) Optik nöropati, nöbet, beyin sapı bulguları ve başka atipik multipl skleroz belirtileri ile seyreden hastalık;
- 3) Baş ağrısı, fokal bulgular ve intrakraniyal basınç artışı ile seyreden intrakranial kitle. [85]

Serebrospinal sıvı %80-90 hastada anormaldir ve çoğunda protein konsantrasyonu, %50 hastada basınç, %50-80 hastada lenfosit artışı görülmektedir. [84] Beyin biyopsisi tanıda altın standart olup %50-75 hastada anormal bulgular rastlanmaktadır. Primer SSSV'nin klinik, görüntüleme ve histopatolojik olarak tanı kriterleri: 1) nedeni belli olmayan nörolojik defisit; 2) anjiyografik veya histopatolojik olarak SSS vaskülitine leyhine bulguların olması; 3) sistemik vaskülit bulgularının olmaması. [84]

Bazı sistemik vaskülit hastalarında ilk prezentasyon bulgusu SSS tutulumu oluyor ki, bu hastaların daha kötü prognozu olduğu gösterilmiştir. WG hastalığında SSS tutulumu %2,7-9, mPAN'de %11,8, PAN'da %4,6, CSS'da %8-14 arasında değişmektedir. Büyük damar vaskülitlerinde inme daha sık rastlanmakta ve bu hastalarda %30 mortalite görülmektedir.[84] Behçet hastalığında nörolojik tutulum %5,3-14,3 arasında gösterilmektedir. [86] SSS tutulumu meningoensefalit ve vasküler hastalık olarak 2 mekanizmayla oluşmaktadır. Meningoensefalit genellikle subakut seyirli olup en sık beyin sapını etkilemektedir. Nöro-Behçet hastalarının %20'sinde parenkimal ve vasküler tutulumlar (santral venöz tromboz, intrakranial anevrizmalar ve b.) birlikte görülebilir. [86]

Nörolojik semptomlar ile prezente olabilen hastalıklardan biri de Sjögren sendromudur. Sjögren sendromu (SS) kronik, sistemik inflamatuvar hastalık olup, tipik fokal lenfositik infiltrasyon yolu ile ekzokrin bezleri etkileyerek kuru ağız (kseroostomi) ve kuru göze (kseroftalmi) neden olur. Hastalık gidişatı boyunca farklı organ tutulumu ve semptomlar görülebilir. SS primer hastalık olarak görüldüğü gibi, romatoid artrit (RA), SLE ve SSc hastalıklarına da eşlik edebilir.

SS'nun majör sistemik belirtileri organ tutulumuna göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kriyoglobulinemi ile ilişkili purpura %10 civarında, non-eroziv simmetrik artrit %15-30, interstisyel akciğer hastalığı %5, Raynaud fenomeni %18-37, primer biliyer siroz %3-8 arasında, renal tubuler asidoz %11, nöropatiler %10 civarında, santral sinir sistemi tutulumu %5-10, otoimmün tiroiditler %14-33, B hücre lenfomaları ise %5-10 arasında görülmektedir. [87]

SS'da periferik nöropati olarak duyu ataksisi (%39), duyu ağrılı nöropati (%20), multipl mononöropati (%12) ve başka tutulumlar görüldüğü gibi, multipl skleroz benzeri semptomlarla karakterize SSS tutulumu da görülebilir. Meningoensefalit SS'nun en fazla görülen nörolojik tutulumlarından olup, ateş olmadan başağrısı, konfüzyon, myalji ve menengial bulgularla kendini gösterir. Bazı hastalarda sensorinöral işitme kaybı olabilmektedir. Optik nörit SS'nun ilk bulgusu olarak, patogenezinde demiyelinizasyon ve işemik vaskülit birlikteliği rol oynamaktadır. Optik nörit ve miyelitin birlikte olması Devic hastalığı veya NMO olarak bilinmektedir. NMO hastalarının %7,7-12'sinde anti-Ro/SS-A veya anti-La/SS-B antikor pozitifliği saptanmaktadır.

Yapılan retrospektif bir çalışmada 101 primer SSSV hastasından 97'sinin kortikosteroid, 45 hastanın ise siklofosfamid ve azatiyoprin tedavisi aldığı, hem tek steroid, hemde steroid ve immünsupressif tedavi birlikte kullanıldığı gruplarda benzer şekilde %81 oranında iyileşme olduğu görülmüştür. [88]

Glukokortikoid tedavisi (60 mg/gün veya 1 gr intravenöz) enfeksiyöz nedenler ekarte edildikten sonra hem primer, hemde sekonder SSSV'de tanı konar konmaz başlanmalıdır. Tanı kesinleştikten sonra siklofosfamid (150 mg/gün oral veya 1 gr/ay) başlanması önerilmektedir. Diğer immünsupressif tedaviler siklofosfamid tedavisinden 4-6 ay sonra başlanabilir. İmmünsupressif tedavi 2-3 yıl devam edilmelidir. %25 hastada relaps görüldüğü akılda tutularak 3-4 ayda bir nörolojik muayene ve MRG görüntüleme ile kontrol edilmelidir. Son zamanlarda Rituximab tedavisinin

ANCA-ilişkili SSSV'de siklofosfamidden daha etkili olduğu gösterilmiştir, ancak primer SSSV'de yapılan çalışma yoktur. [84]

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu Ve Tanımlamalar

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Onay tarihi ve numarası: 27.02.2013; GO 13/143-27).

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Merkezi ve Aferez Ünitesi veri tabanı kullanıldı. Ocak 2000 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında romatolojik aciller nedeniyle yatırılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Romatolojik hastalıklar nedeniyle terapötik plazma değişimi uygulanan hastalar dahil edildi.

Hasta bilgilerine bilgisayar kayıtları, epikrizler, dosyalardaki notlar ve kan bankası kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler, hastalık başlangıç yaşları, plazmaferez başlangıç ve bitiş tarihleri, son kontrol ve/veya eksitus tarihleri, hastaların günümüzdeki durumları, hastanede yatış süreleri, enfeksiyon durumları, öncesinde ve plazmaferezle eşzamanlı aldıkları tedaviler, plazmaferez özellikleri ve komplikasyonları ile majör TPD endikasyonu nedenleri belirlendi. Bilgiler çalışma için hazırlanan forma kaydedilerek SPSS 15.0 istatistik programına girildi (Formlar ektedir). Hastanın takip edilen bölümlerce primer olarak hangi organ veya organların tutulumuna göre TPD yapılmasına karar verilmişse bu durum '**TPD endikasyonu**' olarak kaydedildi (pulmoner, hematolojik, nörolojik vb.).

Primer sonlanımnoktası olarak öncelikle mortalite, daha sonra TPD endikasyonuna göre son durumları (inaktif hastalık, hemodiyaliz vb.) kaydedildi.

3.2.İstatiksel Analiz

Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann

Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı.

4. SONUÇLAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

4.1.1. Demografik veriler ve hastalık dağılımları

Çalışmaya Ekim 2001-Mayıs 2013 tarihleri arasında sistemik otoimmün hastalık nedeniyle terapotik plazma değişimi (TPD) yapılan 60 hasta dahil edildi. Hastaların 43'ü (%71,7) kadın, 17'si (%28,3) erkek idi. Ortalama TPD yapılma yaşı $37,0 \pm 16,49$, plazmafereze kadar ortalama hastalık süresi 1,00 (min-maks 0-27) yıldır. Hastaların 18'inde (%30) sigara kullanım öyküsü pozitif idi. On (%16,7) hastanın ailesinde otoimmün hastalık öyküsü vardı. Hastaların çoğunluğu SLE ve vaskülit tanısına sahipti (Tablo 4.1).

Otuz sekiz hasta (%63,3) hasta HÜTF'de, 22 (%36,7) hasta dış merkezde tanı almıştı. Hastaların 45'i (%75) önceden tanı almışken, 15 (%25) hastaya TPD gerektiren endikasyon nedeniyle başvurduğu sırada tanı konuldu. Bu hastaların 4'ü (%26,7) SLE, 4'ü (%26,7) vaskülit, 4'ü (%26,7) diğer bağ dokusu hastalıkları, 2'si (%13,3) AFAS ve 1 (%6,7) hasta Goodpasture sendromu tanısı ile izlenen hastalardı.

Tüm hastalara hospitalizasyon sırasında TPD yapıldı. Hastaların 52'sine (%86,7) dahiliye, 8'ine (%13,3) nöroloji servisinde takibi sırasında işlem yapılmıştır ki, bu hastaların 22'si (%36,7) Nöroloji ve Dahiliye yoğun bakım ünitelerinde izlenmiştir.

Hastaların 6'sına (%10) birden fazla dönemde TPD uygulanmıştı. Hastalığı boyunca 1 hasta 4 kez, 3 hasta 3 kez, 2 hasta 2 kez hospitalize edilerek tekrar TPD tedavisi almıştır.

Tablo 4.1: Hasta grubunun tanı dağılımları (n=60)

Tanı	Hasta sayısı (%)
SLE	21 (%35,0)
• Vaskülit	14 (%23,4)
• ANCA-ilişkili vaskülitler	6 (%10,0)
• SSS vaskülit	4 (%6,7)
• Lökositoklastik vaskülit	2 (%3,3)
• Kriyoglobulinemik vaskülit	1 (%1,7)
• HSP	1 (%1,7)
Diğer bağ dokusu hastalıkları	12 (%20,0)
Sjogren sendromu	6 (%10,0)
Skleroderma	2 (%3,3)
Poli/dermato miyozit	4 (%6,7)
Primer Antifosfolipid sendromu	3 (%5,0)
AAA	3 (%5,0)
Behçet Hastalığı	2 (%3,3)
Good-Pasture hastalığı	2 (%3,3)
Still hastalığı	2 (%3,3)
Seronegatif artrit	1 (%1,7)

SLE: sistemik lupus eritematozus, ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, SSS:santral sinir sistemi, HSP: Henoch–Schönlein purpura AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

4.1.2.Plazmaferez endikasyonları

En sık nörolojik (MSS veya PSS: %28,3) ve hematolojik (%26,7) nedenlerle TPD endikasyonu konuldu (Tablo 4.2). Yeni tanı sırasında TPD yapılan 15 hastanın işlem endikasyonları toplam hasta grubuna paralellik göstermekteydi. Beş (%33,3) hastaya hematolojik, 4 (%26,6) hastaya MSS, 3 (%20) hastaya pulmoner renal sendrom ve birer hastaya (% 6,7) renal, pulmoner ve karaciğer yetmezliği endikasyonlarıyla TPD uygulandı.

Tablo 4.2: Genel terapötik plazma değişimi endikasyonlarına göre hasta dağılımı (n=60)

ENDİKASYON	HASTA SAYI	(%)
Hematolojik	16	26,7
MSS tutulumu	12	20,0
Renal	7	11,7
Pulmoner+ renal	6	10,0
Pulmoner	5	8,3
PSS tutulumu	5	8,3
Karaciğer	3	5,0
Miyopati	3	5,0
Pulmoner+ cilt	1	1,7
PSS tutulumu+ cilt	1	1,7
Hematolojik+ renal	1	1,7

MSS: merkezi sinir sistemi, PSS:periferik sinir sistemi

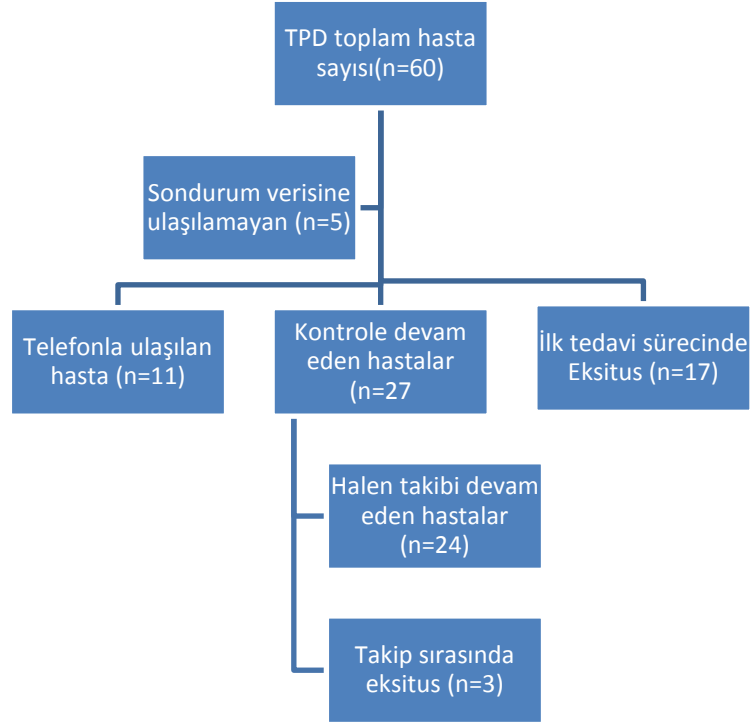
TPD endikasyonu sırasındaki hastalık özellikleri açısından değerlendirildiğinde 6 hastada eşlik eden lökopeni, 3 hastada eşzamanlı enfeksiyon (pnömoni, 1 hasta infektif endokardit, 1 hasta nedeni bilinmeyen ateş) nedeniyle standart immüsupresiflerden önce plazmafereze alındığı saptandı.

4.2. Hastaların Son Durum Özellikleri

Toplam 60 hastanın 55'inin (%91,7) son durumlarıyla ilgili veriye ulaşıldı. (Şekil 4.1). Takibe devam eden 27 hastanın 3'ü izlem sırasında eksitus olmuştur. Hastanemizde takibi olmayan 11 hastaya telefonla ulaşılarak bilgileri alındı. Halen yaşayan toplam 35 (%63,6) hasta olduğu belirlendi.

İlk tedavi sürecinde 17, izlem sırasında 3 olmak üzere toplam 20 (%36,4) hastanın eksitus olduğu saptandı.

Şekil 4.1. Çalışma grubunun sonlanım özellikleri



4.2.1.Eksitus olan hastalar

İlk TPD sürecinde eksitus olan hastalar ortalama $32,1 \pm 30,84$ gün içerisinde kaybedildi. Üç hastanın sonraki izlem süresinde eksitus olduğu belirlendi. Bu hastalardan birinin vertebra fraktürü sonrasında septik şok (TPD tedavisinden 3 ay sonra), 2 hastanın ise aldıkları immünsupressif tedavi sonrası nötropeni ve sonrasında septik şok nedeniyle (TPD tedavisinden 3 ve 4 ay sonra) eksitus olduğu saptandı.

Tedavi sürecinde eksitus olan 17 hastadan 6'sı (%35,3) vaskülit, 4'ü (%23,5) SLE, 4'ü (%23,5) diğer bağ dokusu hastalıkları, 2'si (%11,8) Behçet hastalığı, 1'i (%5,0) seronegatif artrit tanısı ile izlenen hastalardı. 17 hastanın 12'si (%70,6) kadındı.

İlk prezentasyonda tanı alan ve TPD tedavisi uygulanan hastaların 5'i (%33,3) eksitus, 9'u (%60) halen yaşamakta iken, 1 (%6,7) hasta hakkında bilgi alınamadı.

Eksitus olan 17 hastanın 4'ü (%23,5) pulmoner, 3'ü (%17,6) pulmoner-renal, 2'si (%11,8) karaciğer, 2'si (%11,8) hematolojik, 2'si (%11,8) MSS tutulumu, 1'i (%5,9) renal, 1'i (%5,9) miyopati, 1 (%5,9) hasta PSS tutulumu, 1 (%5,9) hasta ise PSS ve cilt tutulumu endikasyonu ile plazmafereze alınmışlardı.

Eksitus olan ve olmayan hastalar demografik ve klinik özellikler açısından da karşılaştırıldı. Yaş ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından farklılık saptanmazken, pulmoner tutulumun eksitus olanlarda daha sık olduğu görüldü, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. TPD sonrası hemoglobin ve albumin düzeyi eksitus olanlarda daha düşük iken, kreatinin ve proteinüri miktarı daha yüksek saptandı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3:Eksitus olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Eksitus olanlar	Halen yaşayanlar	P
TPD yapılma yaşı	43,6±16,79	40,6±16,49	0,533
KAH	%5,0	%17,1	0,194
Diyabet	%20,0	%25,7	0,631
Hipertansiyon	%55,0	%51,4	0,799
Sigara	%35,0	%28,6	0,620
Tromboz öyküsü	%25,0	%25,7	0,953
Enfeksiyon öyküsü	%52,3	%40,9	0,114
Renal tutulum	%42,9	%50,0	0,689
Pulmoner tutulum	%58,3	%33,3	0,110
Hematolojik	%17,6	%76,4	0,196
Nörolojik	%22,2	%61,1	0,209
Hemoglobin			
• TPD öncesi	9,28±2,93	9,94±1,97	0,340
• TPD sonrası	9,08±1,69	9,96±1,72	0,080
Lökosit			
• TPD öncesi	12340±8483	9940±5696	0,236
• TPD sonrası	7594±4382	8728±4241	0,367
Trombosit			
• TPD öncesi	158800±105049	231656±117106	0,033
• TPD sonrası	97210±70439	228133±112079	0,000
Kreatinin			
• TPD öncesi	5,09±11,69	1,98±2,33	0,156
• TPD sonrası	3,85±8,28	1,56±1,89	0,132
GFR			
• TPD öncesi	68,9±66,42	93,45±64,71	0,657
• TPD sonrası	73,8±69,99	116,23±71,03	0,054
Albumin			
• TPD öncesi	3,04±0,55	3,12±0,56	0,606
• TPD sonrası	3,21±0,82	3,90±0,57	0,001
Proteinüri			
• TPD öncesi	3112±3655	1161±1667	0,109
• TPD sonrası	2597±362	979±1512	0,094

TPD:terapötik plazma değişimi, KAH:koroner arter hastalığı, GFR:glomerüler filtrasyon hızı

4.2.2.Renal tutulumu olan hastalar

Toplam 14 (%23,3) hasta renal endikasyonla TPD uygulandı. Bunlardan 8'i (%57,1) vaskülit, 2'si (%14,3) SLE, 2'si (%14,3) AAA ve 2'si (%14,3) Goodpasture hastalığı tanısı ile izlenmiştir.

Toplam 14 hastanın

- 6'sı (% 42,9) eksitus
- 1'i (%5,0) hakkında bilgi alınamadı.

Kontrole gelen 7 hastadan

- 3'ü (%21,4) KBH tanısı ile izlenmektedir,
- 2 (%14,3) hastaya böbrek nakli yapılmıştır,
- 1 (%7,1) hasta HD programında olup,
- 1 (%5,0) hastanın böbrek fonksiyon testleri normal olarak izlenmektedir.

4.2.3.Hematolojik tutulumu olan hastalar

Hematolojik nedenle 17 hastaya TPD yapılmıştır ki, bu hastaların 14'ü (%82,4) kadın, 3'ü (%17,6) erkekti. Bu hastalardan 12'si (%70,6) SLE, 3'ü (%17,6) AFAS, 1'i (%5,9) sero negatif artrit ve 1 (%5,9) hasta Still hastalığı tanısı ile izlenmekteydi. 17 hastanın 13'ü (%76,5) yaşamakta olup, 3'ü (%17,6) eksitus olmuştur. Bir hasta hakkında bilgi alınamadı.

Eksitus olanlardan;

- 2 hasta SLE tanısı ile izlenmekte olup TPE endikasyonundan bağımsız olarak:
 - Biri kraniyal tutulum, lupus nefriti ve pansitopenisi olan hasta barsak perforasyonu nedeniyle,
 - Diğeri vertebra fraktürü sonrası komplikasyon nedeniyle eksitus olmuştur.
- 1 hasta ise Sero-negatif artrit tanısı ile izlenmekte olup, hemofagositik sendrom nedeniyle plazma değişimi uygulanmıştır.

4.2.4.Nörolojik tutulumu olan hastalar

Nörolojik nedenle 18 hastaya TPD uygulandı. Bu hastaların 16'sı (%88,9) kadın, 2'si (%11,1) erkekdi. 18 hastanın 12'sine (%66,7) MSS tutulumu, 6'sına (%33,3) PSS tutulumu nedeniyle TPD uygulandı. Bu hastaların 6'sı (%33,3) diğer bağ dokusu hastalıkları, 5'i (%27,8) SLE, 5'i (%27,8) vaskülit, 1 (%5,6) hasta AAA, 1 (%5,6) hasta Behçet hastalığı tanısıyla izlenmekteydi.

Toplam 18 hastanın

- 3 (%16,7) hasta hakkında bilgiye ulaşılamadı,
- 4 (%22,2) hasta eksitus olmuş,
- 11 (%61,1) hala yaşıyor ki,bunlardan
 - 1'i SLE tanısı ile paraplejik olarak izlenmekte,
 - 1 Sjögren hastası polinöropatide düzelme,
 - 2 hasta KBH ile izlenmektedir ki, bunlardan 1'i lökositoklastik vaskülit, KBH, diğerinin AAA amiloidoz tanısı olup, PNP bulgularında progresyon ile izlenmektedir.
 - 5 hastanın ise nörolojik son durumu verisine erişilemedi.

4.2.5.Pulmoner tutulumu olan hastalar

5 hastada Pulmoner-renal tutulum, 7 hastada pulmoner tutulum primer endikasyondur. Hastaların 6'sı (%50,5) kadın, 6'sı (%50,0) erkekdi. Bu hastalardan 5'i (%41,7) vaskülit, 3'ü (%25,0) SLE, 2'si (%16,7) diğer bağ dokusu hastalıkları, 2'si (%16,7) Goodpasture hastalığı tanısı ile izlenmekteydi. Toplam 12 hastanın 7'si (%58,3) eksitus olmuştur, 1 (%8,3) hasta hakkında bilgiye erişilemedi.

Hastalardan 4'ü (%33,4) yaşıyor ki:

- Goodpasture sendromu tanısı olan bir hasta böbrek nakli sonrası,
- mPAN tanısı olan bir hasta KBH tanısı ile izlenmekte,

- SLE olup pulmoner ve deri tutulumu nedeniyle plazma değişimi yapılan bir hastanın pulmoner hipertansiyon nedeniyle hastaneye multipl yatışları mevcut,
- Skleroderma-polimiyozit, pulmoner yetmezlik endikasyonu ile TPD yapılan bir hasta ise inaktif hastalıkla izlenmektedir.

4.3. Terapötik Plazma Değişiminin Özellikleri ve Komplikasyonlar

Hastaların 6'sına (%10) birden fazla dönemde TPD uygulanmıştır. Hastalığı boyunca 1 hasta 4 kez, 3 hasta 3 kez, 2 hasta 2 kez hospitalize edilerek tekrar TPD tedavisi alınmıştır. TPD medyan 6 (min-maks 2-33) kez uygulandı. Çoğunlukla gūnaşırı olacak şekilde ilk aşamada yanıt durumuna göre 5 kez uygulandı. 38 hastada (%64,6) 5-10 kez, 11 (%18,7) hastada 10-20 kez, 7 (% 11,9) hastada 20-30 kez, 1 (%1,7) hastada ise 33 kez işlem yapıldı.

4.3.1.Komplikasyonlar

TPD yapılan 6 (%10) hastada kateter ile ilgili sorun (efektif çalışmaması, hasta uyumsuzluğu sonrası yerinden çıkması, kateter yerinden kanama vb.), 3 (%5) hastada hipotansiyon, 2 (%3,3) hastada trombositopeni, 1 (%1,7) hastada kateter enfeksiyonu, 1 (%1,7) hastada hipokalsemi (paratiroidektomi öyküsü olan bir hasta) belirlendi. Bir (%1,7) hastada TPD sırasında AF (atriyal fibrilasyon) ve AMİ (akut miyokard enfarktüsü) gelişmiş ve sonrasında eksitus olmuştur.

Yapılan prosedür sayısına göre komplikasyon sıklığı hesaplandığında ise ortalama 540 işlemde %1,1'inde kateter ile ilgili sorun, %0,6'sında hipotansiyon, %0,18'inde hipokalsemi görülmüştür.

4.3.2.Teknik Özellikler

58 (%96,7) hastada santral venöz kateter, 2 (%3,3) hastada ise fistül kullanılarak plazma değişim işlemi uygulandı. İşlem sırasında 30 (%55,5)

hastada albümin, 24 (%44,5) hastada taze donmuş plazma (TDP) kullanıldığı belirlendi.

TPD işlemi sırasında $464,69 \pm 128,999$ mL ACD, $3047,0 \pm 602,911$ mL replasman sıvısı kullanılmıştır. $3159,90 \pm 597,252$ mL plazma volümü değiştirilerek her seans $84,38 \pm 21,469$ dakika sürmüştür.

Plazma değişimi sırasında verilerine ulaşılan 46 hastadan 18'inde (%39,1) COMTEC (Fresenius), 17 'sinde (%36,9) OPTIA (Terumo BCT), 10'unda (%21,7) AS 204 (Fresenius) ve 1 (%2,1) SPECTRA (Terumo BCT) cihazı kullanılmıştır.

Verilerine ulaşılan 56 TPD uygulama programından

- 32'si (%57,1) iyileşme,
- 10'u (%17,85) tedaviye yanıtızsızlık,
- 5'i (%8,9) kateter sorunu,
- 4'ü (%7,1) eksitus,
- 2'si (%3,5) trombositopeni,
- 1'i (%1,78)septik şok ve solunum yetmezliği,
- 1'i (%1,78) DİC parametrelerinde yükselme,
- 1'i (%1,78) AF-AMİ, sonrasında eksitus nedeniyle sonlandırılmıştır.

4.4. Hastalık alt gruplarına özgü sonuçlar

4.4.1.SLE

21 SLE hastasından 19'u (%90,5) kadın, 2'si (%9,5) erkekti. Hastaların 9'u (%42,9) dış merkezde tanı almış iken, 12'si (%57,1) üniversitemizde tanı almıştır. Beş SLE hastasına eş zamanlı enfeksiyon ve/veya lökopeni nedeniyle TPD uygulanmıştır. Hastalık süresi boyunca 6 hastada (%28,6) diyaliz ihtiyacı olmuştur. Tüm SLE hastaları değişen dozlarda oral kortikosteroid tedavisi almaktaydı.Majör TPD endikasyonuna göre hastaların sayısı, eşzamanlı verilen tedaviler ve sonlanım özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmektedir.

Sonlanım verisi 1 (%4,8) hastada belirlenemedi, 5 (%23,8) hasta eksitus olmuş, 15'i (%71,4) halen yaşamaktadır.

Tablo 4.4: SLE hastalarının endikasyonlara göre dağılımı ve terapötik plazma değişiminin özellikleri

TPD nedeni Majör Tutulum	Hasta sayısı	Eşzamanlı tedavi (tedavi alan hasta sayı)	Plazmaferez sayısı medyan (min –maks)	Mekanik ventilasyon-Hemodiyaliz	Son durum
Hematolojik	12 (%57,2)	Pulse steroid:5 İV siklofosf:3 IVIIG:2 Rituximab:1	8,0 (3-25)	5 (%41,6) MV 3 (%25) HD	2 (%16,7)ex 1 (%8,3) bilgi yok 9 (%75,0) yaşıyor
Renal	2 (%9,6)	Pulse steroid:1 İV siklofosf:1 IVIIG:1 Rituximab:0	7,50 (5-10)	2 (%100) MV 2 (%100) HD	2 (%100) yaşıyor
Pulmoner	3 (%14,3)	Pulse steroid:2 İV siklofosf:3 IVIIG:3 Rituximab:1	9,0 (5-29)	1 (%33,3) MV 2 (%66,7) HD	2 (%66,7) ex 1 (%33,3) yaşıyor
Nörolojik	5 (%23,8)	Pulse steroid:3 İV siklofosf: 3 IVIIG:2 Rituximab:1	7,0 (4-21)	2 (%40,0) MV	1 (%20,0) ex 4 (%80,0) yaşıyor

IVIIG:intravenöz immünglobulin, İV:intravenöz, siklofos:siklofosfamid, MV: mekanik ventilasyon, HD: hemodiyaliz

4.4.2.Vaskülit

Toplam 14 vaskülit hastasından 8'i erkek (%57,1), 6'i (%42,9) kadındı. On bir (%78,6) hastanın tanısı üniversitemizde, 3 (%21,4) hastanın tanısı dış merkezde konmuştur. Üç hastada immünsupresif tedavi verilemediği için TPD endikasyonu ile tedavi edilmiştir (Bir hasta sebebi bilinmeyen ateş, 1 hasta pnömoni, 1 hasta lökopeni). Tüm vaskülit hastaları değişen dozlarda oral kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Majör TPD endikasyonuna göre hastaların sayısı, eşzamanlı verilen tedaviler ve sonlanım özellikleri Tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Sonlanım verisi 2 (%14,3) hastada belirlenemedi, 7 (%50,0) hasta eksitus olmuş, 5 (%35,7) hasta halen yaşamaktadır.

Tablo 4.5: Vaskülit hastalarının endikasyonlarına göre dağılımı ve terapötik plazma değişiminin özellikleri

Tutulum	Hasta sayısı, n (%)	Eşzamanlı tedavi (tedavi alan hasta sayısı)	Plazmaferez sayısı medyan (min –maks)	Mekanik ventilasyon-Hemodiyaliz	Son durum
Renal	8 (%57,1)	Pulse steroid:2 İV siklofos:2 IVIG:1 Rituximab:0	6,0 (3-17)	4 (%50,0) MV	5 (%62,5) ex 3 (%37,5) yaşıyor
Pulmoner	5 (%35,7)	Pulse steroid:1 İV siklofos:1 IVIG:1 Rituximab:0	6,0 (3-17)	5 (%100) MV 3 (%60,0) HD	4 (%80,0) ex 1 (%20,0) yaşıyor
Nörolojik	5 (%35,7)	Pulse steroid:2 İV siklofos:2 IVIG:0 Rituximab:0	5,0 (2-5)	1 (%20,0) İMV 1 (%20,0) HD	1 (%20,0) ex 2 (%40,0) yaşıyor 2 (%40,0) bilgi yok

İV:intravenöz, siklofos:siklofosamid, IVIG:intravenöz immünglobulin, MV: mekanik ventilasyon, HD: hemodiyaliz

4.4.3.Diğer Konnektif doku hastalıkları

Toplam 12 hastaya diğer bağ dokusu hastalığı tanısı ile plazma değişimi tedavisi uygulandı. Hastalara 8,50 (min-maks 2-27) seans TPD işlemi yapılmıştır. 9 hasta (%75,0) HÜTF, 3 hasta dış merkezde tanı almıştır.

Altı Sjögren sendromu hastasının hepsi nörolojik nedenlerle TPD işlemine alınmıştır. Eşzamanlı olarak 1 hastaya pulse steroid ve intravenöz siklofosamid tedavisi verilmiştir. Hastaların 4'ü (%66,6) halen yaşamakta olup, 1'i (%16,7) solunum yetmezliği ve septik şok nedeniyle eksitus olmuştur, 1 (%16,7) hasta hakkında bilgiye ulaşamamıştır.

Dört miyozit hastasından 3'ü (%75,0) polimiyozi, 1'i (%25,0) dermatomyozit tanısı ile izlenmekte olup üçü miyopati, 1 hasta ise karaciğer yetmezliği nedeniyle TPD işlemine alınmıştır. Eşzamanlı olarak 1 hasta pulse steroid ve iv siklofosfamid tedavisi almıştır. Bu hastalardan polimiyozi tanısı ile izlenen 1 (%25,0) hasta TPD işlemi sırasında gelişen AF-AMİ nedeniyle eksitus olup, 2'si (%75,0) halen yaşamaktadır.

Bir skleroderma hastası pulmoner hemoraji endikasyonu ile TPD işlemine alınmış ve solunum yetmezliği nedeniyle eksitus olmuştur. Eşzamanlı olarak bu hastaya pulse steroid ve iv siklofosfamid ve IVIG verilmiştir.

Bir skleroderma-polimiyozi hastası ise pulmoner yetmezlik nedeniyle TPD işlemine alınmış olup, günümüzde kan değerleri normal, klinik durumu stabil olarak izlenmektedir. Eşzamanlı olarak hastaya oral steroid tedavisi verilmiştir.

4.4.4.AAA

İki hastaya böbrek nakli sonrası rejeksiyon nedeniyle, 1 hastaya amiloidoza bağlı polinöropati nedeniyle TPD yapılmıştır. Hastalara 5,00 (min-maks 2-10) seans TPD uygulanmıştır.

Bir hasta TPD tedavisinden bağımsız olarak sonraki izlem sürecinde septik şok nedeniyle eksitus olmuş, 2 hasta yaşıyor, onlardan biri KBH ile izlenmekte olup, 1 hastaya böbrek nakli yapılmıştır.

4.4.5.Behçet hastalığı

Bir hastaya Budd-Chiari sendromu ve karaciğer yetmezliği, bir hastaya ise nörolojik tutulum nedeniyle TPD yapılmıştır. Her iki hasta solunum yetmezliği ve septik şok nedeniyle kaybedilmiştir.

4.4.6. Primer Antifosfolipid Sendromu

Toplam 3 hastanın 2'si (%66,7) kadın, 1 erkek (%33,3). 2 (%66,7) hasta katastrofik AFS, 1 (%33,3) hasta Coombs pozitifliği ve hemolitik anemi

nedeniyle işleme alınmıştır. Hastalara 27,0 (min-maks 2-33) seans işlem uygulanmıştır. Hastaların birinde eşzamanlı infektif endokardit tablosu da mevcuttu. 3 hasta halen yaşamakta olup klinik durumları stabil seyretmektedir.

4.4.7.Goodpasture Hastalığı

Hastalardan 1'i (%50,0) erkek, 1'i (%50,0) kadındı. Her iki hastanın izlemi boyunca diyaliz ihtiyacı olmuştur. 1 hasta dış merkez, 1 hasta HÜTF'inde tanı almıştır. Hastalara 7,50 (min-maks 5-10) seans işlem uygulanmıştır. 1 hasta halen yaşamakta olup böbrek nakli yapılmıştır. Diğer hasta hakkında bilgiye ulaşılamamıştır.

4.4.8.Still Hastalığı

Hastaların her ikisi kadın olup 1 hastaya hastalık alevlenmesi, 1 hastaya hemofagositoz nedeniyle TPD yapılmıştır. Hastalara 4,50 (min-maks. 3-6) seans işlem uygulanmıştır. 2 hasta da halen yaşamakta olup, 1 hastaya karaciğer nakli yapıldı.

4.4.9.Seronegatif artrit

Hasta kadın olup seronegatif artrit nedeniyle sulfasalazin alırken DRESS sendromu + hemofagositoz gelişmesi üzerine 17 seans TPD uygulanmıştır. İzleminde multiorgan yetmezliği nedeniyle eksitus olmuştur.

5. TARTIŞMA

Terapötik plazma değişimi (TPD) kanın ekstrakorporeal yolla arıtma tekniği olup plazmadan büyük molekül ağırlıklı bileşenlerin uzaklaştırılmasıdır. Bu bileşenlere örnek olarak antikorlar, immün kompleksler, kriyoglobulinler, myelom hafif zinciri, endotoksinler ve lipoproteinler dahildir. Bu etkisinden dolayı TPD, patogenezinde humoral faktörlerin rol oynadığı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli ve/veya hayatı tehdit edici tutulumlarda tercih edilmektedir. Ancak TPD'nin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır.[1, 89-92] Bu çalışmada, üçüncü basamak referans hastanesi olarak çalışan hastanemizde 13 yıllık süre içerisinde sistemik otoimmün hastalık nedeniyle TPD yapılan hastaların demografik, klinik özellikleri, TPD endikasyonları ve sonlanım durumlarının incelenmesini amaçladık.

Çalışmamızdaki toplam 60 hastanın 21'i (%35,0) SLE, 12'si (%23,4) vaskülit, 12'si (%20,0) diğer bağ dokusu hastalıkları, 3'ü (%5,0) primer AFAS, 3'ü (%5,0) AAA, 2'si (%3,3) Behçet hastalığı, 2'si (%3,3) Goodpasture hastalığı, 2'si (%3,3) Still hastalığı ve 1 (%1,7) hasta seronegatif artrit tanısı ile izlenmekteydi.

İspanya'dan yapılan çalışmada 31 hastaya TPD uygulanmış [10'u (%32,3) ANCA-ilişkili vaskülit, 6'sı (%19,4) HCV enfeksiyonuna sekonder kriyoglobulinemi, 5'i (%16,1) primer kriyoglobulinemi, 4'ü (12,9) katastrofik AFS, 3 (%9,7) hasta SLE, 2 (%6,5) hasta dermatomyozit ve 1 (%3,1) hasta PAN]. [2] Almanya'dan yapılan başka bir çalışmada uzun süre immünsupresif tedavi alan ve refrakter otoimmün hastalıkları olan 35 hastaya TPD uygulanmış. Bu hastaların 21'i SLE, 10'u nefrotik sendrom, 4'ü Behçet hastalığı ile izlenmekteymiş.[93] Bu çalışmalardaki hasta dağılımları bizim sonuçlarımızdan farklılık gösteriyordu. Bu farklılık referans merkezlerdeki hasta profili ile çalışmanın yapıldığı dönemdeki tedavi alternatiflerinden (Örn, rituksimab) kaynaklanabilir.

Çalışmamızın amaçlarından birisi de hastaların sonlanım durumlarının incelenmesiydi. Toplam 60 hastanın 55'inin son durum verilerine erişildi. Eksitus TPD sürecinde 17 hastada, taburculuk sonrası izlemde 3 hastada olmak üzere toplam 20 (%36) hastada gerçekleşti. İspanya'dan yapılan çalışmada izlem süresi belirtilmemesine rağmen mortalite oranı benzerlik göstermektedir. (%35.5) [2] Diğer çalışmada ise mortalite ile ilgili veri bildirilmemiştir. [93]

Hastaların primer hastalıkları kadar eşlik eden komorbid durumlar da morbidite ve mortalitede rol almaktadırlar. Bu amaçla eksitus olan ve olmayan hastaların TPD yaşı, diyabet mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, sigara öyküsü, eşzamanlı enfeksiyon durumu açısından karşılaştırılmasında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Eksitus olan hastalarda daha fazla pulmoner tutulum olduğu görüldü. Ayrıca bu grupta TPD sonrası daha düşük hemoglobin ve albumin düzeyi ile daha yüksek kreatinin ile proteinüri miktarına sahip oldukları belirlendi. Bu durum erken dönemde mortalitede kardiyovasküler risk faktörleri gibi uzun dönemdeki mortaliteyi etkileyecek faktörlerden ziyade hastanın genel durumunu yansıtan albumin ve hemoglobin gibi parametrelerin daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir.

Buna rağmen, bizim çalışmamıza 21 SLE hastası dahil edildi. Hastalara medyan 8,0 (3-25) işlem uygulandı. SLE'nin birçok klinik tutulumunda plazmaferez, özellikle dirençli hastalarda gündeme gelmektedir. Çalışmamızda en fazla hematolojik nedenle 12 hastaya TPD işlemi uygulanmış olup 9 (%75,0) hasta halen yaşamaktadır. Pulmoner tutulumu olan 3 (%14,3) hastadan 2'si (%66,7) eksitus olmuştur. Renal tutulum nedeniyle 2 hasta TPD işlemine alınmış ki, her iki hasta halen yaşamaktadır.

SLE hematolojik tutulumda TPD'nin, özellikle trombotik trombositopenik purpura (TTP) görülen SLE hastalarında olumlu etkileri bildirilmiştir. TPD öncesi mortalite oranı %90 civarında iken sonra %20'lere kadar gerilemiştir.[89] Espinosa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TTP ve antifosfolipid antikorları pozitif olan hastaların diğer tedavilerle kombine TPD uygulanması sonrası %70 iyileşme saptanmıştır.[94] Bu durum

hematolojik endikasyonla alınan hastalarda TPD'nin daha etkili olabileceğini gösterebilir. Hastalarımızın bir kısmında kortikosteroid tedavisine ek olarak eşzamanlı IVIG tedavisi uygulanmıştır. SLE hematolojik tutulumda TPD ortalama 3-9 seans uygulaması önemli bir tedavi alternatifi kabul edilebilir. [3]

Pulmoner hemoraji SLE'nin nadir, ancak sıklıkla fatal seyreden bir bulgusudur. Standart tedavi ile mortalite oranlarının %92'lere kadar çıktığı gösterilmiştir. Bu hastaların erken uygulanan plazmaferez tedavisine iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir.[95] Çalışmamızdaki hastalarda da literatüre benzer şekilde mortalitenin yüksek olması SLE hastalarında pulmoner tutulumun agresif seyirli olduğunun göstergesidir.

Lupus nefriti TPD'nin öncelikli endikasyonlardan değildir. Lewis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lupus nefriti hastalarından 46'sı standart tedavi ve 40'ı standart tedavi ile plazmaferez tedavisini birlikte almış ve gruplar karşılaştırıldığında plazmaferezin standart tedaviye göre üstünlüğü gösterilmemiş, plazmaferez grubunda mortalite ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme oranı yüksek bulunmuştur.[90] Başka bir çalışmada Class 4 ve 5 lupus nefriti olan 85 hastaya standart tedavi ve bunlardan 39'una eşzamanlı plazmaferez tedavisi uygulanmış, tam remisyon, mortalite ve böbrek yetmezliği gelişme oranları arasında fark olmadığı saptanmıştır. [91] Her ne kadar çalışmamızdaki hastaların her ikisinde de olumlu sonuç alınsa da az sayıda hasta olması, lupus nefritinin evresinin bilinmemesi bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

TPD vaskülitlerde, özellikle ANCA ilişkili durumlarda önemli tedavi seçeneklerindedir. Bizim çalışmaya 14 (%23,4) vaskülit hastası dahil edildi ki, bunlardan 6'sı (%42,8) ANCA-ilişkili vaskülit tanısı ile izlenmekteydi. Bu hastalara da medyan 6 (min-maks 3-17) işlem uygulanmıştır. Vaskülit hastalarının 5'i (%35,7) pulmoner nedenle plazma değişimi tedavisi almış ki, bu hastalardan 4'ü (%80,0) eksitus olmuş. Pulmoner tutulumu olan hastaların seyrinin literatürle uyumlu olarak daha ağır seyrettiği görülmüştür.[92] Standart immünsupressif tedaviyle birlikte plazma değişimi özellikle pulmoner hemorajisi ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmaktadır.[92]

Pulmoner tutulumu olan veya fulminan vakalarda 6-9 işlem uygulanması önerilmektedir.[3]

Bizim çalışmamıza dahil edilen 14 vaskülit hastasından 8'i (%57,1) renal tutulum nedeniyle TPD uygulandı. Bu hastalardan 5'i (%62,5) eksitus olmuş, 3 (%37,5) hasta halen yaşamaktadır ki, bu 3 hastadan ikisi KBH tanısı ile izlenirken, 1 hasta hemodiyaliz programındadır.

ANCA-ilişkili vaskülitlerde TPD'nin son dönem böbrek yetmezliği riskini ve diyaliz bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir. Ciddi renal vaskülitli olan 137 hasta ile yapılan MEPEX çalışmasında yüksek doz metilprednizolon (n=67) veya TDP tedavisi alan (n=70) hastalar karşılaştırıldığında steroid tedavisine oranla TPD tedavisi ile böbrek fonksiyon testlerinde düzelme, son dönem böbrek yetmezliği riskinde ve diyaliz bağımlılığında azalma saptanmıştır. [96]

Başka bir çalışmada ANCA-ilişkili vaskülit tanısı ile izlenen 32 hastaya TPD uygulanmış, kontrol grubuna standart siklofosfamid ve prednizolon verilmiş. Bir ay sonra standart tedavi alan gruba oranla TPD uygulanan grupta diyaliz programında olan veya renal hasarda progresyon olan hasta olmamıştır. 1, 3 ve 12. aylarda ve 5 yıl sonra TPD uygulanan grupta renal sürvinin daha iyi olduğu saptanmıştır. Ancak mortalite veya morbidite, relaps açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. [1]

PEXIVAS çalışması ANCA asosiyе vaskülitlerde başlayan ve halen hasta alım ve takibinin devam ettiği bir çalışmadır. Bu çalışmaya düşük ve yüksek doz steroid tedavisi alan ve eşzamanlı plazma değişimi yapılan ve yapılmayan 500 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ölüm ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme oranlarının karşılaştırılması planlanmıştır.[97]

Çalışmamızda böbrek tutulumu olan vaskülit hastalarında mortalite ve son dönem böbrek yetmezliğinin gelişme oranının yüksek olmasına rağmen, böbrek biyopsisi, ek komorbiditeleri konusunda kısıtlı veri olması değerlendirmeyi güçlendirmektedir. PEXIVAS çalışmasının bu konuda yön gösterici olabileceği düşünülmüştür.

Katastrofik Antifosfolipid sendromunda mortalite oranı %50'den fazladır ve bu hastalar için de TPD önerilen bir tedavidir. Kortikosteroidle birlikte plazmaferez tedavisi uygulanan KAPS hastalarında sürvinin %65

oranında olduğu gösterilmiştir.[98] Bizim çalışmamıza 3 (%5,0) primer antifosfolipid tanısı ile izlenen hasta dahildi ki, bu hastalardan ikisi katastrofik AFS, 1 hasta ise hemolitik anemi ve eşzamanlı infektif endokardit nedeniyle plazma değişimi işlemine alındı. Hastalara 27,0 (min-maks 2-33) seans TPD uygulandı. Her üç (%100,0) hasta da halen yaşamakta olup klinik durumları stabil seyretmektedir. Sonuç olarak TPD antifosfolipid sendromunda, özellikle periferik yaymada şistosit varlığında önerilmektedir. AACCA'ya göre AFAS'da TPD endikasyonu sınıf 2C olarak belirtilmiştir. Ortalama önerilen işlem sayısı 3 ila 6 seansdır. [3]

Bizim çalışmamıza dahil edilen 6 Sjogren sendromu hastasının hepsi nörolojik nedenlerle TPD işlemine alınmıştır. Bunlardan 4'ü (%66,6) halen yaşamakta olup, 1'i (%16,7) solunum yetmezliği ve septik şok nedeniyle eksitus olmuştur. Chen ve arkadaşlarının yayınladığı 4 vaka raporunda akut ataksik duyu polinöropatisi olan SS hastalarında 5-9 arası TPD işlemi uygulanmış, 2 hafta sonra 2 hastada dramatik yanıt gözlenirken 2 hastada fayda sağlanamamıştır.[99] Sonuç olarak Sjogren sendromunda genellikle nörolojik endikasyonla TPD uygulanmaktadır.

Polimiyozit ve dermatomiyozit tedavisinde TPD endikasyonu sınıf 3 olarak gösterilmiştir.[3] Çalışmamıza dahil olan 4 miyozit hastasından 3'ü (%75,0) polimiyozit, 1'i (%25,0) dermatomiyozit tanısı ile izlenmekte olup üçü miyopati, 1 hasta ise karaciğer yetmezliği nedeniyle TPD işlemine alınmıştır. Bu hastalardan polimiyozit tanısı izlenen 1 (%25,0) hasta TPD işlemi sırasında gelişen AF-AMI nedeniyle eksitus olup 2'si (%75,0) halen yaşamaktadır.

Dau ve arkadaşlarının 1981'de yayınladığı inflamatuvar miyopatili 35 hastanın 32'sinde TPD tedavisi sonrası kas gücünde artış saptanmıştır.[82] Cherin ve arkadaşlarının diğer tedavilere refrakter 57 miyopatili hasta ile yaptıkları çalışmada sadece akut miyopatisi olan hastalarda fayda sağlandığı, 8 hastada önemli yan etkilerin gözlemlendiği saptanmıştır.[83] İnflamatuvar miyozitlerde TPD etkin bir tedavi olsa da, hipokalsemi gibi komplikasyon nedeniyle hastalarda şiddetli yan etkiler yapabileceği akılda tutulmalıdır. [100, 101]

Bizim çalışmamızda 2 skleroderma hastası dahildi ki, 1 hasta pulmoner hemoraji ve solunum yetmezliği nedeniyle eksitus olmuş, diğer hasta halen klinik durumu stabil olarak izlenmektedir. Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sistemik skleroderması olan 19 hastaya haftada 3 kez, 12-18 ay süreyle TPD uygulanmış ve hastalar 2 yıl süreyle izlenmiştir. 11 (%57,9) hastada klinik ve uzun süreli iyileşme, 2 hastada stabil hastalık, 3 hastada kötüleşme görülmüştür. [102]

Bizim çalışmamızda da %50 iyileşme saptanması yukarda bahsettiğimiz çalışma ile karşılaştırıldığında pulmoner tutulumun daha agresif seyir ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Hemofagositik sendrom tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilen ve etyolojisinde, kollajen doku hastalıkları, malignansiler, enfeksiyonlar ve başka hastalıkların yer aldığı gürültülü bir tablodur. Kollajen doku hastalıklarında makrofaj aktivasyon sendromu adı verilen bu tablo çok kısa sürede ortaya çıkan, ağır klinik bulgularla seyreden bir sendromdur. Seronegatif artrit ve Still hastalığı tanısı ile izlenen birer hasta hemofagositik sendrom nedeniyle TPD işlemine alınmış; onlardan biri eksitus olmuş, 1 hasta halen yaşamaktadır.

Bu durumlara ek olarak enfeksiyon, sitopeni veya açıklanamayan ateş gibi immünsupresif tedavi verilemediği durumlarda TPD alternatif olabilir. Çalışmamızda 5 hastaya eşzamanlı lökopeni ve enfeksiyon nedeniyle TPD uygulandı. Bu durum benzer hastalarda akılda tutulmalıdır. Refrakter pansitopenilerin tedavisinde rituksimab ve IVIG gibi yeni tedavilerle birlikte TPD de etkili olabilir. [103] [104]

Periferik ve santral sinir sistemi hastalıklarında plazma değişim tedavisinin rolü farklılık göstermektedir. Keegan ve arkadaşlarının santral sinir sisteminin akut demiyelinizasyon atağı görülen 59 hasta ile yaptığı bir çalışmada plazma değişimi sonrası %44,1 hastada anlamlı iyileşme saptanmıştır. Vaka serilerinde NMO tanısı ile izlenen ve standart tedavilere dirençli olan 10 hastaya TPD tedavisi uygulanmış, bu hastalardan 7'sinde klinik iyileşme görülmüştür.[105] Başka bir çalışmada santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan hastalığı ile izlenen 22 hastaya TPD uygulanmış,

%42 hastada iyileşme gösterilmiştir.[106] Başka bir çalışmada akut optik nörit olan 10 hastanın 7'sinde iyileşme görülmüş, ancak bunlardan 2'sinde yeniden kötüleşme saptanmıştır. [107] Çalışmamızda nörolojik nedenlerle TPD tedavisi uygulanan 18 hastanın 12'si (%66,7) MSS tutulumu, 6'sı (%33,3) PSS tutulumu nedeniyle alınmıştır. Bu hastalardan 11'i (%61,1) halen yaşamakta olup 4 (%22,2) hasta eksitus olmuştur. Bu hastaların çoğu merkezimizde takip edilmediğinden nörolojik durumları ile ilgili kesin verilere ulaşamamıştır.

Plazma değişimi güvenilir ve etkili bir tedavi olsa da, komplikasyonlar görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda toplam 14 (%23,3) hastada komplikasyon görüldü. Hastalardan 6'sında (%10) kateter ile ilişkili sorun, 3'ünde (%5) hipotansiyon, 2'sinde (%3,3) trombositopeni, 1'inde (%1,7) kateter enfeksiyonu, 1 (%1,7) hastada ise hipokalsemi görülmüştür ki, bu hastanın da paratiroidektomi öyküsü vardı. 1 (%1,7) hasta ise işlem sırasında AF ve AMİ gelişmesi sonrası eksitus olmuştur. Yaklaşık benzer oranlarda albümin ve taze donmuş plazma kullanılmıştır. Son yıllarda çoğunlukla albuminle işlem uygulanmaktadır.

Hastalara 6 (2-33) kez işlem uygulanmıştır. Yapılan prosedür sayısına göre komplikasyon sıklığına bakıldığında ise, ortalama 540 işlemde %1,1'inde kateter ile ilgili sorun, %0,6'sında hipotansiyon, %0,18'inde hipokalsemi görülmüştür. Kardiyovasküler olay da çalışmalarla aynı oranda olup %0,18 olarak bulunmuştur. Literatürde anafilaktik reaksiyonların sık görülen komplikasyonlar arasında olduğu bildirilse de, bizim çalışmamızda TDP'nin fazla kullanılmasına rağmen, böyle bir vakaya rastlanmamıştır.

İspanya'dan yapılan çalışmada birkaç hastada hafif hipokalsemi, hipotansiyon ve anemi görülmüş, anafilaktik reaksiyon veya kateter ilişkili komplikasyon görülmemiş. 14 hastada farklı enfeksiyonlar olmuş. Her hastaya ortalama 6,3 seans işlem uygulanmış, en fazla 12 işlem yapılmış, çoğu hastada replasman sıvısı olarak albümin, bir-kaç hastada TDP kullanılmıştır. [2] Almanya'dan yapılan çalışmada ise %4 oranında venöz kanama ve %3 civarında hipotansiyon bildirilmiştir. Ortalama olarak 9,4±2,3 seans uygulanmış, tüm hastalarda replasman sıvısı olarak %5 albumin

kullanılmıştır.[93] Altmış üç hastanın dahil olduğu başka bir çalışmada komplikasyon oranı %49 olarak bulunmuş, 2'si ölümlle sonuçlanan 8 ciddi komplikasyonun hepsi kateter ilişkili sorunlar olmuştur.[108] Mokrzycki ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada prosedür sayısına göre hesaplanan komplikasyon oranları %1,0 hipokalsemi, %0,2 kardiyovasküler olaylar, %0,25 anafilaktik reaksiyonlar, ölüm oranı ise %0,05 olarak bildirilmiştir. Replasman sıvısı olarak albümin kullanıldığında yan etki %1,4 civarında görülürken, TDP ile bu oran %20'lere kadar çıktığı belirtilmiştir. [109] Sonuç olarak TPD genelde 6-10 seans olarak ve albuminle uygulanan komplikasyon oranı prosedür sayısına göre %1-2 civarında olan güvenilir bir tedavi modalitesidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; epikrizlerden tüm kayıtlara ulaşamaması, TPD öncesi ve sonrası hastalık süreci detaylarının tam olarak bilinmemesi ve bazı hastaların son durum bilgilerine ulaşamaması olarak gösterilebilir. Ayrıca hastaların bazal, başvuru ve tedavi sonrası aktivite skorlarının, hastalık aktivite bulgularının, komorbiditelerin ve yatış sırasında görülen enfeksiyon durumlarının çalışmaya dahil edilmemesi TPD ile ilgili sonuçları negatif etkilemiş olabilir.

TPD'nin sistemik otoimmün hastalıklardaki etkinlik ve güvenliğinin daha net incelenmesi için hastaların önceki hastalık bilgileri ve hastalık aktivite verileri de içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- TPD standart tedavilere refrakter otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir.

- Başlıca TPD endikasyonları hematolojik ve nörolojik tutulumlar olup, pulmoner ve renal tutulumlarda mortalite oranları fazla rastlanmaktadır.

- Çalışmamızda renal tutulumu olan hastalarda mortalite oranı yüksek olup, sağ kalan hastalarda ise son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinin fazla olduğu görülmüştür.

- Nörolojik tutulumu olan hastalarda mortalite oranı pulmoner ve renal tutulumdan düşüktür. Ancak çalışmamızda hastaların nörolojik son durumları değerlendirilememiştir.

- Sistemik otoimmün hastalıklarda eşlik eden lökopeni veya enfeksiyon bulgusu nedeniyle immünsupressif tedavi verilemeyen durumlarda TPD önemli bir alternatif tedavi olabilir.

- Genelde uygulanan TPD işlem sayısı 6 olup, çoğu hastada (%64,6) 5 ila 10 seans plazma değişimi uygulanmıştır.

- Hematolojik ve nörolojik tutulumları olan hastaların hastalıkları süreci boyunca birkaç dönemde plazma değişimi ihtiyaçlarının olduğu görülmüştür.

- Tanı anında ciddi klinik bulguları olan hastalarda diğer immünsupresiflerin yanısıra TPD işleminin uygulanması hastalarda sağkalım oranlarını artırabilir ki, bizim çalışmamızda bu oran %60 olarak belirlenmiştir.

- Yapılan plazma değişim işleminin %57,1'i iyileşme nedeniyle sonlandırılmış, bu da hastaların yarısından fazlasının tedaviden fayda gördüğü anlamına gelmektedir.

- Hipokalsemi ve anafilaktik reaksiyonlar plazmaferez işleminin başlıca komplikasyonlarından olmasına rağmen, bizim çalışmamızda hiç alerjik reaksiyon vakasında rastlanmamıştır.

- TPD komplikasyon oranı prosedür sayısına göre %1-2 civarında olan güvenilir bir tedavi modalitesidir.

KAYNAKLAR

1. Szpirt, W.M., J.G. Heaf, and J. Petersen, *Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial*. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. **26**(1): p. 206-13.
2. Pons-Estel, G.J., et al., *Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature*. *Autoimmün Rev*, 2011. **10**(11): p. 679-84.
3. Szczepiorkowski, Z.M., et al., *Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis*. *J Clin Apher*, 2010. **25**(3): p. 83-177.
4. Jayne, D.R., et al., *Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis*. *J Am Soc Nephrol*, 2007. **18**(7): p. 2180-8.
5. Chaplin, D.D., *1. Overview of the immune response*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **111**(2 Suppl): p. S442-59.
6. Delves, P.J. and I.M. Roitt, *The immune system. First of two parts*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(1): p. 37-49.
7. Delves, P.J. and I.M. Roitt, *The immune system. Second of two parts*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(2): p. 108-17.
8. Parkin, J. and B. Cohen, *An overview of the immune system*. *Lancet*, 2001. **357**(9270): p. 1777-89.
9. Bellone, M., *Autoimmune Disease: Pathogenesis*, in *Encyclopedia of Life Sciences*. 2005: online.
10. Cooper, G.S. and B.C. Stroehla, *The epidemiology of autoimmune diseases*. *Autoimmün Rev*, 2003. **2**(3): p. 119-25.
11. Felson, D.T., et al., *The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(10): p. 2153-9.
12. Langone, J.J., *Protein A of Staphylococcus aureus and related immunoglobulin receptors produced by streptococci and pneumococci*. *Adv Immunol*, 1982. **32**: p. 157-252.
13. Funauchi, M., et al., *Combination of immunoadsorption therapy and high-dose methylprednisolone in patients with lupus nephritis; possible indications in patients with early stage*. *J Clin Lab Immunol*, 1997. **49**(2): p. 47-57.
14. Gaubitz, M., et al., *Prospective randomized trial of two different immunoadsorbents in severe systemic lupus erythematosus*. *J Autoimmün*, 1998. **11**(5): p. 495-501.
15. Pfueller, B., et al., *Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoadsorption with a C1q column: a pilot study*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(8): p. 1962-3.
16. Nakamura, Y., et al., *Immunoadsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies*. *Am J Reprod Immunol*, 1999. **41**(5): p. 307-11.
17. Matic, G., et al., *Three cases of C-ANCA-positive vasculitis treated with immunoadsorption: possible benefit in early treatment*. *Ther Apher*, 2001. **5**(1): p. 68-72.
18. Buckley, R.H. and R.I. Schiff, *The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases*. *N Engl J Med*, 1991. **325**(2): p. 110-7.

19. Mouthon, L., et al., *Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases*. Clin Exp Immunol, 1996. **104 Suppl 1**: p. 3-9.
20. Samuelsson, A., T.L. Towers, and J.V. Ravetch, *Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor*. Science, 2001. **291**(5503): p. 484-6.
21. Yu, Z. and V.A. Lennon, *Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases*. N Engl J Med, 1999. **340**(3): p. 227-8.
22. Sherer, Y., et al., *Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases*. Pharmacology, 2001. **62**(3): p. 133-7.
23. Levy, J.B. and C.D. Pusey, *Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin*. QJM, 2000. **93**(11): p. 751-5.
24. Brox, A.G., et al., *Hemolytic anemia following intravenous gamma globulin administration*. Am J Med, 1987. **82**(3 Spec No): p. 633-5.
25. Cantu, T.G., et al., *Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy*. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(2): p. 228-34.
26. Kambic, H.E. and Y. Nose, *Historical perspective on plasmapheresis*. Ther Apher, 1997. **1**(1): p. 83-108.
27. Madore, F., *Plasmapheresis. Technical aspects and indications*. Crit Care Clin, 2002. **18**(2): p. 375-92.
28. Linker, C., *Plasmapheresis in clinical medicine*. West J Med, 1983. **138**(1): p. 60-9.
29. Becker, D., *Technical and emotional aspects of plasmapheresis*. Prog Clin Biol Res, 1982. **106**: p. 403-19.
30. Szczepiorkowski, Z.M., et al., *Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis*. J Clin Apher, 2007. **22**(3): p. 106-75.
31. Oral, M.Y., A.A., *Plazmaferez*. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, 2008. **6**(1): p. 19-24.
32. Nossent, J. and W. Koldingsnes, *New developments in ANCA associated vasculitis*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2008. **37**: p. 13-13.
33. Kamesh, L., L. Harper, and C.O.S. Savage, *ANCA-positive vasculitis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(7): p. 1953-1960.
34. Balogun, R.A., et al., *Clinical applications of therapeutic apheresis*. J Clin Apher, 2010. **25**(5): p. 250-64.
35. Balogun, R.A., *Therapeutic Apheresis academy an educational compendium*. J Clin Apher, 2010. **25**(5): p. 239.
36. Jara, L.J., O. Vera-Lastra, and M.C. Calleja, *Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management*. Curr Rheumatol Rep, 2003. **5**(2): p. 107-15.
37. Nguyen, T., M.K. Martin, and A.J. Indrikovs, *Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature*. J Clin Apher, 2005. **20**(4): p. 230-4.
38. Yamagata, K., et al., *Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN*. J Clin Apher, 2005. **20**(4): p. 244-51.
39. Frasca, G.M., et al., *Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center*. Ther Apher Dial, 2003. **7**(6): p. 540-6.
40. Hirai, Y., et al., *Lupus nephritis associated with positive MPO-ANCA in a patient with underlying autoimmune hemolytic anemia*. Clin Exp Nephrol, 2008. **12**(5): p. 393-7.

41. Iwatani, H., et al., *A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary bleeding successfully treated with double filtration plasmapheresis (DFPP)*. Clin Exp Nephrol, 2004. **8**(4): p. 369-74.
42. Kaplan, A.A., *Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis*. Ther Apher, 1997. **1**(3): p. 255-9.
43. Klemmer, P.J., et al., *Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(6): p. 1149-53.
44. Asherson, R.A., *Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome*. Immünobiology, 2005. **210**(10): p. 727-33.
45. Asherson, R.A., *The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004--a review*. Autoimmün Rev, 2005. **4**(1): p. 48-54.
46. Asherson, R.A. and R. Cervera, *Catastrophic antiphospholipid syndrome*. Curr Rheumatol Rep, 2003. **5**(5): p. 395-400.
47. Asherson, R.A. and R. Cervera, *The antiphospholipid syndrome: multiple faces beyond the classical presentation*. Autoimmün Rev, 2003. **2**(3): p. 140-51.
48. Asherson, R.A. and R. Cervera, *Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome*. Clin Rev Allergy Immünol, 2003. **25**(1): p. 61-78.
49. Asherson, R.A., et al., *Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines*. Lupus, 2003. **12**(7): p. 530-4.
50. Asherson, R.A., R. Cervera, and A.U. Wells, *Diffuse alveolar hemorrhage: a nonthrombotic antiphospholipid lung syndrome?* Semin Arthritis Rheum, 2005. **35**(3): p. 138-42.
51. Asherson, R.A., et al., *Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(6): p. 943-6.
52. Bucciarelli, S., et al., *The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(1): p. 81-6.
53. Kalla, A.A., et al., *Rheumatoid arthritis: clinical guideline 2003*. S Afr Med J, 2003. **93**(12 Pt 2): p. 991-1012.
54. Magnano, M.D. and M.C. Genovese, *Management of co-morbidities and general medical conditions in patients with rheumatoid arthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2005. **7**(5): p. 407-15.
55. van Gestel, A.M., et al., *ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials*. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol, 1999. **26**(3): p. 705-11.
56. Braun-Moscovici, Y. and D.E. Furst, *Immünoglobulin for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it?* Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(3): p. 237-45.
57. Braun-Moscovici, Y. and D.E. Furst, *Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it?* Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(3): p. 197-204.
58. Genovese, M.C., *Biologic therapies in clinical development for the treatment of rheumatoid arthritis*. J Clin Rheumatol, 2005. **11**(3 Suppl): p. S45-54.
59. Keystone, E.C. and B. Haraoui, *Therapeutic targets for rheumatoid arthritis*. J Rheumatol Suppl, 2009. **82**: p. 1.
60. Yu, X., et al., *A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis*. J Clin Rheumatol, 2007. **13**(4): p. 193-8.

61. Lana-Peixoto, M.A., *Devic's neuromyelitis optica: a critical review*. Arq Neuropsiquiatr, 2008. **66**(1): p. 120-38.
62. Argyriou, A.A. and N. Makris, *Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system*. Acta Neurol Scand, 2008. **118**(4): p. 209-17.
63. Cabre, P., et al., *Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(10): p. 1162-4.
64. Bonnan, M., et al., *Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder*. Mult Scler, 2009. **15**(4): p. 487-92.
65. Watanabe, S., et al., *Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica*. Mult Scler, 2007. **13**(1): p. 128-32.
66. Bambauer, R., U. Schwarze, and R. Schiel, *Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus*. Artif Organs, 2000. **24**(11): p. 852-6.
67. Danieli, M.G., et al., *Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis*. J Clin Apher, 2002. **17**(2): p. 72-7.
68. Hanly, J.G., et al., *Immünomodulating effects of synchronised plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 1995. **4**(6): p. 457-63.
69. Neuwelt, C.M., *The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. Ther Apher Dial, 2003. **7**(2): p. 173-82.
70. Schroeder, J.O. and H.H. Euler, *Treatment combining plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus*. Adv Exp Med Biol, 1989. **260**: p. 203-13.
71. Wei, N., et al., *Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus*. Lancet, 1983. **1**(8314-5): p. 17-22.
72. Della Rossa, A., et al., *European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(6): p. 585-91.
73. Cozzi, F., et al., *Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity*. Transfus Apher Sci, 2001. **25**(1): p. 25-31.
74. Dau, P.C., M.B. Kahaleh, and R.W. Sagebiel, *Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma*. Arthritis Rheum, 1981. **24**(9): p. 1128-36.
75. McCune, M.A., et al., *Plasma exchange: a controlled study of the effect in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma*. J Clin Apher, 1983. **1**(4): p. 206-14.
76. Auzerie, V., et al., *Leg ulcers associated with cryoglobulinemia: clinical study of 15 patients and response to treatment*. Arch Dermatol, 2003. **139**(3): p. 391-3.
77. Stefanutti, C., et al., *Immünoadsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia*. J Clin Apher, 2009. **24**(6): p. 241-6.
78. Russo, G.E., et al., *Haemorheological changes in mixed cryoglobulinaemia during apheresis treatment*. Transfus Sci, 1996. **17**(4): p. 499-503.
79. Berkman, E.M. and J.B. Orlin, *Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia*. Transfusion, 1980. **20**(2): p. 171-8.
80. Choy, E.H. and D.A. Isenberg, *Treatment of dermatomyositis and polymyositis*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(1): p. 7-13.
81. Danieli, M.G., et al., *Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(1): p. 37-41.

82. Dau, P.C., *Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients.* Arch Neurol, 1981. **38**(9): p. 544-52.
83. Cherin, P., et al., *Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis: a multicenter study of 57 cases.* Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(2): p. 270-1.
84. Alba, M.A., et al., *Central nervous system vasculitis: still more questions than answers.* Curr Neuropharmacol, 2011. **9**(3): p. 437-48.
85. MacLaren, K., et al., *Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants.* QJM, 2005. **98**(9): p. 643-54.
86. Al-Araji, A., K. Sharquie, and Z. Al-Rawi, *Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(5): p. 608-13.
87. Ramos-Casals, M., et al., *Primary Sjogren syndrome.* BMJ, 2012. **344**: p. e3821.
88. Salvarani, C., et al., *Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients.* Ann Neurol, 2007. **62**(5): p. 442-51.
89. Pagnoux, C., *Plasma exchange for systemic lupus erythematosus.* Transfusion and Apheresis Science, 2007. **36**(2): p. 187-193.
90. Lewis, E.J., et al., *A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group.* N Engl J Med, 1992. **326**(21): p. 1373-9.
91. Korbet, S.M., E.J. Lewis, and G. Collaborative Study, *Complete remission in severe lupus nephritis: assessing the rate of loss in proteinuria.* Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(7): p. 2813-9.
92. Galesic, K., Ljubanovic, D. , *Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis.* Journal of Nephropathology, 2013(2(1)): p. 6-19.
93. Schiel, R., et al., *Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in treatment of progressive autoimmune diseases.* Artif Organs, 1997. **21**(9): p. 983-8.
94. Espinosa, G., et al., *Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(6): p. 730-6.
95. Erickson, R.W., W.A. Franklin, and W. Emlen, *Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis.* Semin Arthritis Rheum, 1994. **24**(2): p. 114-23.
96. de Lind van Wijngaarden, R.A., et al., *Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis.* J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(7): p. 2189-97.
97. Walsh, M., et al., *Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial.* Trials, 2013. **14**: p. 73.
98. Al-Beladi, F.I., *Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as fever of unknown origin.* Saudi J Kidney Dis Transpl 2012. **23**(1): p. 110-113.
99. Chen, W.H., J.H. Yeh, and H.C. Chiu, *Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome.* Eur Neurol, 2001. **45**(4): p. 270-4.
100. Yamaguchi, H., et al., *Muscle histology of hypocalcaemic myopathy in hypoparathyroidism.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(6): p. 817-8.
101. Anastasopoulos, D., A. Kefaliakos, and A. Michalopoulos, *Is plasma calcium concentration implicated in the development of critical illness polyneuropathy and myopathy?* Crit Care, 2011. **15**(5): p. R247.
102. Schmidt, C., et al., *[Treatment of systemic scleroderma using plasma exchange. A study of 19 cases].* Ann Med Interne (Paris), 1988. **139** Suppl 1: p. 20-2.

103. Hepburn, A.L., S. Narat, and J.C. Mason, *The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(12): p. 2243-54.
104. Abdou, N.I., *Plasma exchange for immune cytopenias*. J Clin Apher, 1985. **2**(4): p. 275-7.
105. Keegan, M., et al., *Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response*. Neurology, 2002. **58**(1): p. 143-6.
106. Weinschenker, B.G., *Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system*. Journal of Clinical Apheresis, 2001. **16**(1): p. 39-42.
107. Ruprecht, K., et al., *Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients*. Neurology, 2004. **63**(6): p. 1081-3.
108. Couriel, D. and R. Weinstein, *Complications of Therapeutic Plasma-Exchange - a Recent Assessment*. Journal of Clinical Apheresis, 1994. **9**(1): p. 1-5.
109. Mokrzycki, M.H. and A.A. Kaplan, *Therapeutic plasma exchange: complications and management*. Am J Kidney Dis, 1994. **23**(6): p. 817-27.

EK

HASTA TAKİP FORMU

Tarih:

Adı, soyadı:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Hastalık tanısı/ tarihi:

Plazm tarihi:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Aldığı tedaviler:

Radyolojik tetkik sonucu:

Patoloji sonuçları:

Genetik test:

Plazmaferez endikasyonu:

Tarih	Bazal	Plaz önce	Plaz sonra	En son
Hb				
BK				
Plt				
INR				
APTT				
Fibrinojen				
ESR				
CRP				
RF				
CCP				
GFR				
Na/K				
Ca/P/Alb				
BUN/Kre				
ALT/AST				
GGT/ALP				
T.bil/d.bil				
24.s.i prot				
Silendir				
Eritrosit				
Piyuri				
ANA				
Anti-dsDNA				
ENA				
ENA SsA				
ENA SsB				
ENA Sm				
ENA RNP				
ENA SCL-70				
ENA JO-1				
Beta-2 Ig G				
Beta-2 Ig M				
C3				
C4				
Anti-kar IgG				
Anti-kar IgM				
Anti-ph Ig G				
Anti-ph Ig M				
Lupus antik				
p-ANCA				
c-ANCA				
CK/LDH				

Miyozitli hastaların takip formu

1. Proksimal kas güçsüzlüğü:
2. Serum kas enzimlerinde yükselme:
3. Elektromiyografik değişiklikler:
4. Kas biyopsisi:
5. Dermatolojik bulgular:

Sjögren hastalarının takip formu

1. İmmun markırların pozitif olması:
2. Göz bulguları
3. Oral bulgular:
4. Tükrük bezi biyopsisi patoloji sonucu:
5. Shirmer testi:

Romatoid artrit hastalarının takip formu

- Eklem tutulumu:
- Serolojik markırlar:
- Akut faz reaktanları:

SLE hastalarının takip formu

- Nöbet :
- Psikoz :
- Organik beyin bozukluğu:
- Görme bozukluğu:
- Kraniyal sinir bozukluğu:
- Lupus başağrısı:
- Svo:
- Vaskülit:
- Artrit:
- Miyozit:
- Üriner silendir:
- Hematüri:
- Proteinüri:
- Piyuri:
- Döküntü:
- Alopesi:
- Mukozal ülser:
- Plörezi:
- Perikardit:
- Kompleman düşüklüğü:
- Anti-DNA yüksekliği:
- Ateş:
- Trombositopeni:
- Lökopeni:

APLS hastalarının takip formu

- Vasküler trombozlar (arteriyel, venöz veya herhangi bir organ):
- Gebelik komplikasyonları (düşük, intrauterin ölüm veya prematür doğum):
- Antikardiolipin antikör pozitifliği:
- Lupus antikoagülan antikör pozitifliği:

Skleroderma hastalarının takip formu

- Proksimal diffuz sklerozis:
- Dijital pitting:
- Sklerodaktili:
- Bilateral pulmoner fibrozis:
- Raynaud fenomeni:
- Organ tutulumu:
- Kapillaroskopi:

Vaskülitli hastaların takip formu

Genel:

- Yok
- Myalji
- Artralgiya/artralji
- Ateş > 38 c
- Kilo kaybı > 2 kg

Cilt bulguları:

- Yok
- İnfarkt

- Purpura
- Ülser
- Gangren
- Diğer deri vaskülitleri

Mukoz membran ve göz:

- Yok
- Oral aft
- Genital aft
- Adneksiyal inflamasyon
- Proptozis
- Sklerit/episklerit
- Konjunktivit/blefarit
- Keratit
- Bulanık görme
- Ani görme kaybı
- Retinal değişiklikler (tromboz, hemoraji)
- Üveit

KBB:

- Kanlı burun akıntısı/kurut/ülser/granulom
- Paranasal sinüs tutulumu
- Subglottik stenoz
- Sağırılık
- Sensorinöral işitme kaybı

Göğüs:

- Yok
- Hırıltı
- Nodüller veya kavite
- Plevral efüzyon/plörezi
- İnfiltrat
- Endobronşiyal tutulum
- Masif hemoptizi/alveolar hemoraji
- Solunum yetmezliği

Kardiyovasküler:

- Yok
- Nabızların alınmaması

- Kapak hastalıkları
- Perikardit
- İşemik kalp ağrısı
- Kardiyomiyopati
- Konjestif kalp yetmezliği

Karın:

- Yok
- Peritonit
- Kanlı ishal
- İşemik karın ağrısı

Renal:

- Yok
- Hipertansiyom
- Proteinüri >1+
- Hematüri >10 rbc/hpf
- Kre 1.4-2.81 mg/dl
- Kre 2.82 mg/dl-5.6 mg/dl
- Kre >5.7 mg/dl
- Kre >%30 artması veya kleransta >%25 azalma

Sinir sistemi:

- Yok
- Başağrısı
- Menenjit
- Organik konfüzyon
- Nöbet
- İnme
- Kord hasarı
- Kranial sinir felci
- Periferik duyu nöropatisi
- Motor mononöritis múltipleks

Persistan hastalık varlığı (yeni olmayan veya son 4 hafta içerisinde kötüleşen hastalık):