

Yeni Bir Taze Donmuş Plazma Eritme Cihazı Tasarımı

Design of A New Fresh Frozen Plasma Thawer

Bilal ÇAKMAK

Ege Üniversitesi MYO

Biyomedikal Cihaz Teknolojileri

Elektronik Otomasyon AD

İzmir, Türkiye

bilal.cakmak@ege.edu.tr

Şeyma YOL

İEÜ İzmir Medicalpark Hastanesi

Biyomedikal Birimi

İzmir, Türkiye

seymayol3@gmail.com

Özetçe— Kan plazmasının donmuş bir durumda tutulması ve gerektiğinde çözülmesi, hastanelerde ve benzeri kan bankalarında kullanılan yaygın bir uygulamadır. Kan bankalarının, hastanelerin, diğer bilimsel araştırma laboratuvarlarının ve sağlık kuruluşlarının ihtiyaç duyulduğunda taze donmuş plazmayı eritmek için gerekli donanımına sahip olmaları önemlidir. Plazma eritme cihazı laboratuvar koşullarında taze donmuş plazmayı eritmek amacıyla kullanılmaktadır. Standartlara uygun olmayan çözündürme işlemleri hastalar için hayati tehlike oluşturmaktadır. Sıcaklık sınırlarının aşılması ve hızlı çözülme plazma proteinlerine zarar verebilir, malzemenin kalitesinden ödün vermeden ve sağlık hizmetlerinde klinik analiz ve ticari kullanım için vazgeçilmez ürünün israfına neden olabilir. Kısaca, plazma çözücü, hastanelerde ve laboratuvarlarda taze donmuş plazma hazırlanmasında, kalitenin sağlanmasında önemli bir araçtır. Bu yüzden de optimize bir cihaz hasta güvenliği, kullanıcı rahatlığı ve işlem aksamaması yönünden önem taşımaktadır. Bu çalışmadaki en temel amacımız piyasadaki diğer cihazlara nazaran gereksiz işlem yükünü en aza indirmek ve kullanıcının cihazın başına gitmesine gerek kalmadan uzaktan kontrol edebileceği bir cihaz geliştirmektir.

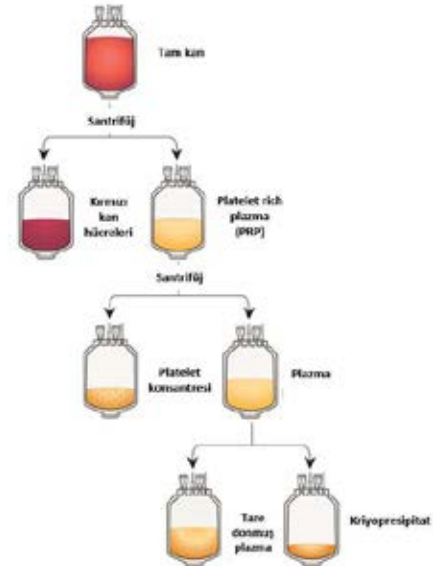
Anahtar Kelimeler—taze donmuş plazma (TDP), plazma çözücü, hasta güvenliği

Abstract— Keeping blood plasma in a frozen state and thawing as needed is a common practice in hospitals and similar blood banks. It is important that blood banks, hospitals and other scientific research laboratories and healthcare facilities are equipped to thaw fresh frozen plasma when needed. The plasma thawing device is used to thaw fresh frozen plasma under laboratory conditions. Thawing procedures that do not comply with the standards are life-threatening for patients. Exceeding temperature limits and rapid dissolution can damage plasma proteins, resulting in wastage of indispensable product for clinical analysis and commercial use in healthcare, without compromising the quality of the material. In short, the plasma thawing is an important tool in ensuring quality in the preparation of fresh frozen plasma in hospitals and laboratories. Therefore, an optimized device is important in terms of patient safety, user comfort and process disruption. In this study, our main purpose is minimizing the unnecessary processing load compared to other devices in the market and developing a device that the user can control remotely without going to the device.

Keywords — fresh frozen plasma (FFP), plasma thawer, patient safety

I. GİRİŞ

Taze Donmuş Plazma (TDP), tam kan veya aferez işlemi ile üretilen bir kan ürünüdür. Tam kandan santrifüjasyon ile ya da uygun bir otomatik hücre ayırıcı cihaz kullanılarak elde edilen plazmanın, belirli bir zaman dilimi içinde dondurulması ile elde edilen bileşendir. İngiliz Hematoloji Derneği'nin yaptığı araştırmalara göre TDP ürünü; kanamayı önlemek, durdurmak ve plazma değişimi için kullanılmaktadır [1].



Şekil 1. TDP işlem basamakları

Kriyopresipitat, tam kandan elde edilmiş taze donmuş plazma +2 °C ile +6 °C aralığında çözündürülür ve aynı sıcaklık koşullarında ve yüksek devirde santrifüj edilir. Süpernatant plazmanın bir kısmı, sedimentin (kriyopresipitatın) hacmi 40 ml'yi aşmayacak şekilde geride bırakılır, diğer kısmı



uzaklaştırılır. Hazırlanan kriyopresipitat hızlı bir şekilde dondurulur. Ürün hazırlanması ve dondurulması 24 saat içinde tamamlanır. Kriyoproteinler FVIII, Van Willebrand faktörü, FXIII, Fibronektin ve fibrinojen içerir. Kriyopresipitat ürünün %75'nin en az 140 mg fibrinojen ve 70 IU FVIII içermesi gerekmektedir [2].

Eritme işlemi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır;

Mikrodalga fırınlar, TDP'yi 2-3 dakikada çözer fakat sınırlı kapasite dezavantajdır. Paketlerde sıcak noktaların olması, paketin zarar görmesine neden olabilmektedir. Ayrıca mikrodalga kan ısıtıcıları, kan torbası şeklinin ve boyutunun standartlaştırılmasını gerektirir [3]. Bu yöntem, önemli ölçüde bir teknoloji eksikliğine sahiptir.

Su banyosu yönteminde ise plazma doğrudan su ile temas etmemekte, kilitli paket içinde bakteriyel kontaminasyonu engelleyecek şekilde eritilmesi gerekmektedir. Bu yöntem sadece TDP ve kriyopresipitat çözmek amacıyla kullanılmalıdır. Su banyolarında TDP ve kriyopresipitat eritmek için ortalama süre 20 dakikadır. Yapılan araştırmalara göre 37 dereceye yakın sıcaklıklar plazma için ideal sıcak aralıktır. Bazı eski çözme prosedürleri, 45 dereceye kadar yüksek sıcaklıklara sahip su banyolarının, TDP ünitelerinin çözülme işlemi tamamlanmadan hemen önce su banyosundan çıkarıldığı sürece, hızlı çözülme için güvenli ve etkili bir ortam olarak kabul edilebileceğini göstermiştir [4]. Ancak, bugün mevcut standartlar hala kullanım için birincil öneridir. Plazma çözücü sıcaklık ayar noktası 36 santigrat derecedir.

Çözme işleminde dikkat edilmesi gereken pek çok unsur bulunmaktadır: çözme ekipmanı standart çalışma prosedürlerine göre temizlenmeli, bakımı için protokoller uygulanmalıdır. Çözüldükten sonra görsel olarak kalite kontrol yapılmalıdır. (Paketin sağlamlığı veya paket içinde çözelti olup olmadığı). Primer plazma paketi, bakteriyel kontaminasyonu önlemek için doğrudan doğruya suya maruz kalmamalıdır.

Genel olarak TDP dondurma ve eritme işlemleri aşağıda belirlenen sıralama ile gerçekleşir;

- I. Plazma dondurucusundan kan grubuna özgü (gerekirse) dondurulmuş plazma paketleri veya kriyopresipitat alınır.
- II. Paket numarası kaydedilir, çözülme tarihi ve saati kayıt defterine ve paket üzerine kaydedilir.
- III. Plazma paketi daha sonra bu amaç için ayrılmış maksimum +37 ° C'de bir su banyosuna veya bir plazma çözücüye daldırılmadan önce su geçirmez plastik bir torbaya konulur.
- IV. Plazma çözülürken sızıntı kontrolü yapılmalıdır, sızıntı olduğu takdirde plazma imha edilir, herhangi bir sızıntı tespit edilmezse de sürece devam edilir.
- V. Çözülmüş plazma, bir koagülopatiyi iyileştirmek için isteniyorsa transfüzyondan önce +4 ° C'de maksimum 6 saat tutulabilir.
- VI. Plazma çözücüler tarafından hızla donmuş plazmayı eritmek için aşağıdakileri yapmanız gerekir:

- Günlük sıcaklık kontrolleri (6 saatte bir)

- Ajitasyon kontrolü
- Çözme sırasında plazma paketini içeren torbalarının sızıntı kontrolü
- Haftalık kullanıma bağlı olarak, banyodaki suyu değişimi ve kabinin temizliği
- Özel kaplarda tutulan ve çözülme tamamlanana kadar sürekli olarak banyoda homojen bir şekilde çalkalanan plazma paketleri

VII. Plazma eriticilerdeki su, mikro organizmaların varlığı açısından düzenli olarak test edilmelidir. Plazma çözücüler ayrıca suyun değiştirilmesi de dahil olmak üzere titiz bir temizlik ve dekontaminasyon programına tabi tutulmalıdır.

TDP dondurulduğunda nispeten kırılğan hale gelir ve dikkatle kullanılması gerekmektedir. Paketlenen TDP ürünün darbeye karşı duyarlıdır. TDP' nin çözünme prosedürlerinin bakteriyel kirlenme riskini en aza indireyecek şekilde tasarlanmış olması gerekmektedir. Zarar görmüş paketler kullanılmamalıdır. Renk solması, sızıntı gibi beklenmeyen görünüm var ise ürün iade edilmelidir. Çözülmüş TDP üniteleri 4 derecede 25 saate kadar saklanabilir [5].

Son günlerde tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 tedavi sürecinde iyileşen hastalardan toplanan kan plazmasının kritik durumlarda kullanılması ülkemiz tarafından onaylanan bir yöntemdir. Bu yöntem hastadan toplanan plazmaların saklanması, dondurulması, eritilmesi ve kullanılmasını içermektedir. Optimize bir plazma çözücü ile eritme işlemi hızlı, kesintisiz ve güvenilir şekilde gerçekleştirilebilecektir.

Salgın sırasında iyileşen hastaların plazmalarının (CP: convalescent) toplanması için Ulusal ve Uluslararası sistemler oluşturulmuştur. Şiddetli Covid-19 vakalarında tedavi için geri kazanılan donörlerden iyileştirilmiş TDP kullanıldığında, virüsü nötralize edebilen spesifik IgG ve IgM anti Sars-CoV-19 antikorları içeriğinden dolayı tedavi edici özellikler açığa çıkmıştır. Araştırmalara göre iyileştirilmiş plazma kullanılan Covid-19 hastalarında ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi bulguların 1 ile 3 gün içinde kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca 1 ünite TDP kullanılan bu hastalarda oksihemoglobin doygunluğunun arttığı görülmüştür [6]. Başka bir çalışmaya göre iyileştirilmiş plazma kullanılan hastalarda lenfosit sayılarının arttığı ve C reaktif proteinin azaldığı görülmüştür [7].

Plazma çözülmesinin gerekli olduğu birçok durumda, zaman esastır ve aslında hayat kurtarabilir. Bu nedenle, geliştirilmiş verimlilik ve azaltılmış çözülme süresine sahip olan donmuş bir plazma çözme sistemine ihtiyaç duyulmaktadır. Türkiye' de üretimi yaygın olmayan bir cihazın ülkemizde üretimini hedeflemekteyiz. Bu sayede ithalat tekeline kırarak yedek parça ve cihaz bağımlılığını azaltmayı planlamaktayız.

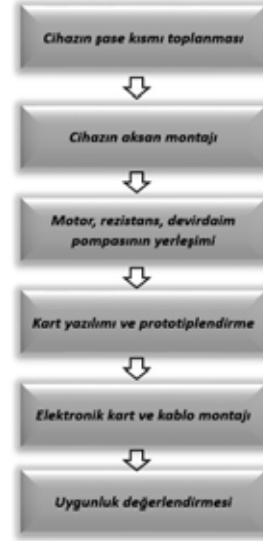
Piyasadaki cihazlar en fazla 12 torba kapasitelidir ve farklı zamanlı işlemlerde cihaz çalışma işleyişi aksatmaktadır. Biz mevcut cihazların aksine kullanıcıya 16 kapasiteli bir cihaz ve 4 farklı zaman olanağı sağlamaktayız. Kullanılan sensörler sayesinde işlem başlangıcından bitimine kadar sıcaklık, sızıntı

sürekli olarak izlenmektedir. Cihazımız geçmişe yönelik kayıtları tutmakta ve kullanıcıya uzaktan kontrol imkânı sağlamaktadır. Çalışma, izleme, kontrol yönlerinden piyasadaki cihazlara karşın üstün özellikler taşımaktadır

II. MATERYAL VE METOD

Plazma eritme cihazı laboratuvar koşullarında taze donmuş plazmayı eritmek amacıyla kullanılmaktadır. Sesli ve görsel alarm sistemleri ile donatılmış merkezi bir mikroişlemci, sıcaklık kontrol ünitesi içerir ve tek seferde 16 ünite plazma alabilecek kapasitede tasarlanmıştır. Cihaz, taze donmuş plazmanın 30 ila 37 derece civarında uygun çözülme sıcaklıklarında tutulması için bir su banyosu kullanılmaktadır. Kullanılan mekanizma kaydırma hareketiyle plazmayı çalkalayan bir devreden oluşmaktadır. Torbalar, haznedeki plazmanın çözülme süresini hızlandırmak için barın aksi yönüne itilir. Bu işlem her bir torba için plazma içeriğini bozmayacak süre ve sıcaklıkta 20 dakika sürmektedir. Bu yüzden de optimize bir cihaz hasta güvenliği, kullanıcı rahatlığı ve işlem aksamaması yönünden önem taşımaktadır.

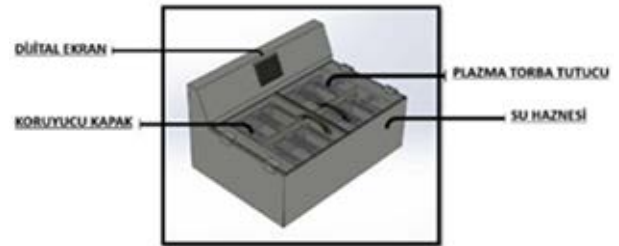
Cihazımızın tasarımında ilk adım olarak teknik çizimlerin gerçekleştirilerek tasarlanan cihazın kesit ve perspektifini çizmek, ölçülendirmek hedeflenmektedir. Bu adım bilgisayar destekli modelleme programı ile gerçekleştirilecektir. Taslak oluşturma, parça tasarımı, montaj tasarımı basamaklarını aşarak portatif üretim yapılmadan tasarımın gerçek ölçü ve boyutları program yardımı ile tamamlanacaktır. Diğer aşamada ise cihazın korozyon, kimyasal-mekanik aşınmalara karşı dayanıklı gövde kısmının prototiplenerek cihazın şase kısmının toplanması planlanmaktadır. Bu aşamada sızıntı kontrolü yapılar ilgili önlemler alınacaktır. Mekanik aksan montajında AutoCAD uygulaması ile hazırladığımız şekilde cihazın montajı yapılacaktır. Bu parçalar sürekli su ile temas halinde olduğundan paslanmaz nitelikte olacaktır. Cihazın iç hazneye ait parçaların yerleşimi (motor, rezistans, devirdaim pompası), 4 adet motor, 2 adet rezistans, 1 devirdaim pompası yaptığımız tasarıma uygun şekilde yapılacak, kullandığımız malzemelerin konumuna göre gerekli kablolama ve iç tesisatı yapılacaktır. Kart tasarımına geçmeden önce kullanacağımız elektronik malzemelerin, sensörlerin doğru tespiti için önce kartın yazılımını hazırlanacaktır. Yaptığımız prototip gözlemlediğimiz hataları ya da sorunları çözerek devre tasarımı adımına geçilecektir. Son adım olarak cihazı tamamen oluşturduğumuzda cihazın kullanıcılar ile test edilmesi için kullanılacak bölüme kurulumu yapılacaktır.



Şekil 2. Cihaz tasarımı akış şeması

Gerçeklenmesi planlanan cihazda aşağıdaki teknik özelliklerin olması hedeflenmektedir;

4 motor- 4 tutucu-16 kapasite; Üretmeyi planladığımız cihazda 4 motor ile 4 tutucunun hareketi sağlanmaktadır. Her bir tutucu 4 torba kapasitelidir ve cihaz toplamda 16 adet torbanın eritme işlemi gerçekleştirilebilmektedir. Her motor ayrı ayrı kontrol edilebilmekte olup hazneler alarm sistemine bağlıdır. Farklı zamanlarda çözülme işlemine sokulan torbalar için 4 ayrı zaman seçeneği sunar. Örneğin ilk işlem 1. Hazneye konuldu fakat 10 dakika sonra tekrar plazma isteği geldi. Bu durumda kullanıcı 1. Hazneyi durdurup o bölüme değil diğer hazneye takabilecek böylece önceden işleme başlamış torbanın çözülmesi kesilmeyecek.



Şekil 3. Cihaz kısımları

Sızıntı sensörü: Bir sızıntı tespit edilirse, alarm sistemi devreye girer, alarm kullanıcıyı uyarır ve işlem durur. Kaçak tespit alarmı, sensörün sızıntıyı algıladığı ve devreye bağlı olan buzzeri tetiklemeyle oluşur. Sızıntı sensörü iki farklı noktadaki iletkenlik farkına bağlı olarak oluşan voltaj farkını ölçmektedir. Herhangi bir kaçakta haznenin içindeki distile suyun sızan plazmaya bağlı iletkenliği değişecek ve iki nokta arasında voltaj farkı meydana gelecektir.

Su seviye sensörü; Cihaz düşük su seviyesini görüntüler ve hazne içindeki seviye sensörünü kaplayacak kadar su yoksa

cihaz uyarı verecek ayrıca ısıtma işlemi de durdurulacaktır. Seviye sensörünün tekrar çalışabilmesi için suyun gerekli seviyeye getirilmesi gerekmektedir.

Devirdaim ve resistans; Cihazın haznesindeki suyun hareketi devirdaim ile sağlanmaktadır. Rezistans ise suyun belirli sıcaklığa kadar kontrollü ısınmasını sağlar.

Alarm sistemi; Dijital zamanlayıcı, çözülme işleminin bitme zamanını gösterir. Plazma torbası işlem sırasında da görülebilir, hem cihaz ekranından hem de bilgisayar ekranından izlenebilir böylece işlem bittiğini cihaz başında olmadan da alarm sistemi ile anlayabilir ve bilgisayar ekranından stop tuşu ile durdurulabilir.



Şekil 4. Cihaz ekranı

Tahliye vanası; İşlem bitiminde su tahliyesi için vana bulunmaktadır. Tahliye vanası, tahliye borusu vanaya bağlanana kadar kapalı kalır, boru bağlandığında, hazne derhal boşalmaya başlar.



Şekil 5. Cihazın üstten görünümü

Koruyucu kapak; Bu kapak işlem sırasında su havuzunu ve plazma torbalarını herhangi bir kontaminasyondan korumak için haznenin üzerini kapatacak şekilde tasarlanmıştır. Diğer taraftan suyun buharlaşmasını da önlemeye yardımcı olur. İşlem sırasında da torbaların rahat görülebilmesi için şeffaf olarak tasarlanmıştır.

III. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Bu projede amaç; taze donmuş plazma ve kriyopresipitat ürünlerinin kalite standartlarına uygun ve güvenli çözmek, gereksiz işlem yüklerini ortadan kaldırarak tranfüzyon işlemine daha hızlı hazır hale getirmektir.

Cihazımız, plazmaferez işleminde çoklu TDP eritme için olanak sağlar. Mevcut cihazların motor arızalarında cihaz off durumuna geçiş işlemi tamamen durmaktadır. Bizim hedefimiz

ise 4 motorla sistemi yedekli hale getirip arızalar arası ortama süreyi (MTBF) kısaltmak ve iş akışını bozmamaktır. Kullanılan motor sayısı ile iş akışı aksamayacak ve farklı zamanlı işlemler için bekleme süresi ortadan kalkacaktır. Bilgisayar kontrolüyle cihaz uzaktan yönetilerek yapılan işlemler için hasta adı, eritmeye başlama ve bitirme süresi, kullanıcı adı soyadı gibi bilgileri kayıt altına alınabilecektir. Bu özellikler sayesinde plazma ürünü, kullanıcı kaynaklı oluşabilecek sızıntıların neden olabileceği enfeksiyonlara karşı korunmuş olacaktır. Alarm sistemi ile olası problemlere en kısa zamanda müdahaleye imkan veren bu fonksiyonla cihazımız kullanıcılara proaktif bir fonksiyon sunmaktadır. Uzun ve kontrolsüz işlemler sonucu kan ürününde oluşan koagülasyon da bu sayede engellenmektedir. Diğer taraftan cihaz, kan ürünlerinin hastaya soğuk olarak verilmesi ile ortaya çıkabilecek hipotermi riski ve diğer komplikasyonların önlenmesi için plazma ürünlerinin standartlara uygun çözdürülmesini sağlamaktadır.

Dünya genelinde cihaz pazarı dikkat çekici derecede hızlı büyümekte, pandemi dönemi boyunca hacim ve gelir açısından büyük olasılıkla daha da gelişmesi beklenmektedir. Bu çalışma ile plazma eritme cihaz üreticilerine ve tedarikçilerine ilham olup sektördeki cihaz yelpazesini genişletmek en önemli hedeflerimiz arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Green, L., et al., *British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding*. Br J Haematol, 2018. **181**(1): p. 54-67.
2. Uwamungu, S., et al., *Coagulation Factors Level in Fresh Frozen Plasma in Rwanda*. East African medical journal, 2014. **91**(2): p. 62-69.
3. Bêlisle, S. and J.F. Hardy, *Fresh Frozen Plasma: Clinical Guidelines and Use*. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine, 2003. **5**(3): p. 363-367.
4. Plotz, R.D. and R.T. Ciotola, *Thawing of Fresh-Frozen Plasma at 45° C versus 37° C: Comparison Using Satellite Packs of the Same Donor Units*. American journal of clinical pathology, 1988. **89**(3): p. 381-384.
5. Von Heymann, C., et al., *Thawing procedures and the time course of clotting factor activity in fresh-frozen plasma: a controlled laboratory investigation*. Anesthesia & Analgesia, 2006. **103**(4): p. 969-974.
6. Chen, S., et al., *Effectiveness of Convalescent Plasma for Treatment of COVID-19 Patients*. medRxiv, 2020.
7. Duan, K., et al., *Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. **117**(17): p. 9490-9496.