



LİPİD AFEREZİ

***Uzm. Mehmet Ali Karaselek
12. Ulusal Aferez Kongresi
27-28 Ekim 2017
İstanbul***

Sunum Akışı

1. Lipid aferezi ve AH
2. Lipid aferez çeşitleri
3. Lipid aferez endikasyonları
4. Merkez deneyimi



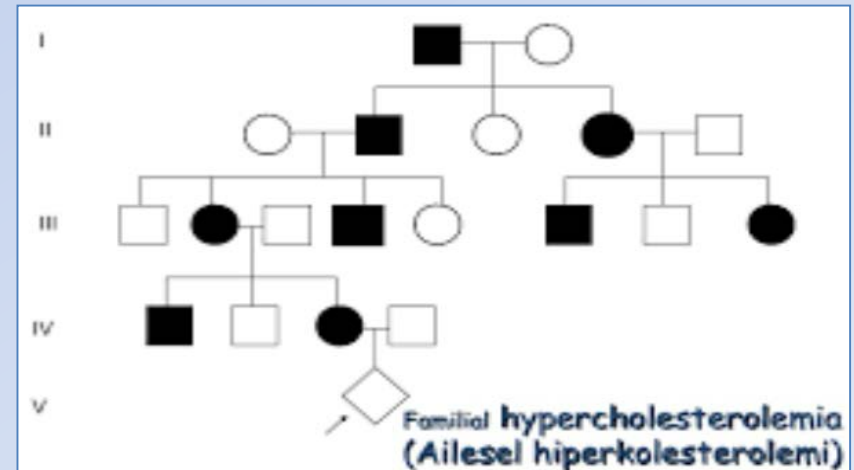
Lipid Aferezi

- Lipid aferezi, dolaşımdaki LDL-K ve Lp(a) seviyesinin düşürülmesi sağlayan aferez işlemi
- Özellikle ailesel hiperkolesterolemi (AH)



Ailesel Hiperkolesterolemi (AH)

- AH, karaciğerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörünün işlev kaybı sonucu oluşan ve LDL-kolesterol klirensinin bozulmasına bağlı olarak plazma LDL-K düzeylerinin artışı ile karakterize bir hastalık
- HoAH, 1:1.000.000, HeAH, 1:500



Ailesel Hiperkolesterolemi (AH)

✓ Bu nedenle erken tanı önemli olup özellikle soy geçmiş öyküsü olan bireylerde hiperkolesterolemi taraması, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında çok değerli



AH ve Lipid Aferezi

- AH'de terapötik plazma değişiminin (TPD) aortik ve koroner ateroskleroz ilerlemesini yavaşlattığı ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiş
- Ancak TPD, HDL'yi azalttığından çok tercih edilen bir işlem olmamıştır
- Lipid aferezi terimi ilk defa bir immünadsorbsiyon sistemi ile plazmadan apoB100 içeren lipoproteinlerin seçici uzaklaştırılması tanımlamak üzere Stoffel ve ark. tarafından tanımlanmış

Lipid Aferezi Endikasyonları

✓ LDL aferezi için dünya genelinde çeşitli dahil etme kriterleri bulunmakta

✓ Ancak bunların hepsi temelde 2 ana faktör bulunmakta

1. LDL-K seviyesi

2. Koroner kalp hastalığı varlığı

Lipid aferezi için temelde aday hastalar

✓ Homozigot hastalarda LDL-K düzeyi çok

✓ Heterozigot hastalarda çok yüksek LDL-K seviyesine sahip hastalardan, maksimum doz medikal tedaviye yanıtı olmayan hastalar

Lipid Aferezi Endikasyonları

- ✓FDA; ilaç ve diyetle dirençli ve cevap vermeyen ailesel hiperkolesterolemisi hastası olmalı ve;
- LDL > 500 mg/dl olan homozigot AH hastası veya
- LDL > 300 mg/dl olan; bilinen hiçbir koroner hastalık öyküsü olmayan heterozigot AH hastası
- LDL > 200 mg/dl olan; koroner hastalık öyküsü olan heterozigot AH hastası

Lipid Aferezi Endikasyonları

Uluslararası Ailesel Hiperkolesterolemi Yönetim Paneli

- Homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastaları için lipid aferezi standart tedavi
- Ayrıca, maksimum tedaviye rağmen LDL > 160 mg/dl olan veya %40 tan daha az düşen semptomatik koroner kalp hastalığı olan heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında kullanılması gerektiği ek bir tavsiye

Lipid Aferezi Endikasyonları

- ✓Ülkemizde LDL aferezi uygulama esasları “Terapötik Aferez Merkezleri Yönetmeliği ve Ulusal Terapötik Aferez Kılavuzu” kapsamında ele alınmıştır
- ✓Kılavuzda Dünya genelinde kullanılan çeşitli hasta dahil etme kriterlerinden bir tanesinin aferez tedavisi için hasta belirlemede kullanılabileceği belirtilmekte
- ✓Kılavuzda özellikle homozigot hastalarda oluşabilecek aort darlığının engellenmesi için küçük yaşlarda tedaviye başlanması (6-7 yaşlarında) önerilmekte

Lipid Aferezi Endikasyonları

Uygulama merkezi	Kaynak	Kriterler
Winters JL (Amerika Birleşik Devletleri)	6	Homozigot: LDL-K >500 mg/dl Heterozigot: LDL-K >300 mg/dl veya >200 mg/dl ve KAH varlığı Tüm hastalar: Tıbbi ve beslenme tedavisine yanıtız veya tolere edemeyenler
Thompson GR (İngiltere)	7	Homozigot: Tıbbi tedavi ile LDL-K düşüşü %50'den az veya >350 mg/dl Diğer hastalar: Tıbbi tedavi ile LDL-K düşüşü <%40 veya >190 mg/dl ve KAH varlığı Tıbbi tedaviye rağmen Lp(a) >60 mg/dl ve KAH ve LDL-K >125 mg/dl
SchettlerV (Almanya)	8	LDL-K >160 mg/dl, tıbbi ve beslenme tedavisine yanıtız, ailede KAH öyküsü LDL-K >120 mg/dl, tıbbi ve beslenme tedavisine yanıtız, ilerleyici KVS hastalığı Lp(a) >60 mg/dl ve ilerleyici KVS hastalığı
Watts GF (Avustralya)	9	Homozigot ve heterozigot: Tıbbi tedavi ile LDL-K düşüşü <%50 Homozigot: Tıbbi tedaviye rağmen LDL-K >270 mg/dl Heterozigot: KAH ve tıbbi tedaviyi tolere edemeyen / LDL-K >200 mg/dl Çocuklar: 5 yaş üstü ve tıbbi tedavi ile LDL-K >350 mg/dl
KAH: Koroner arter hastalığı; KVS: Kardiyovasküler sistem; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; Lp: Lipoprotein.		

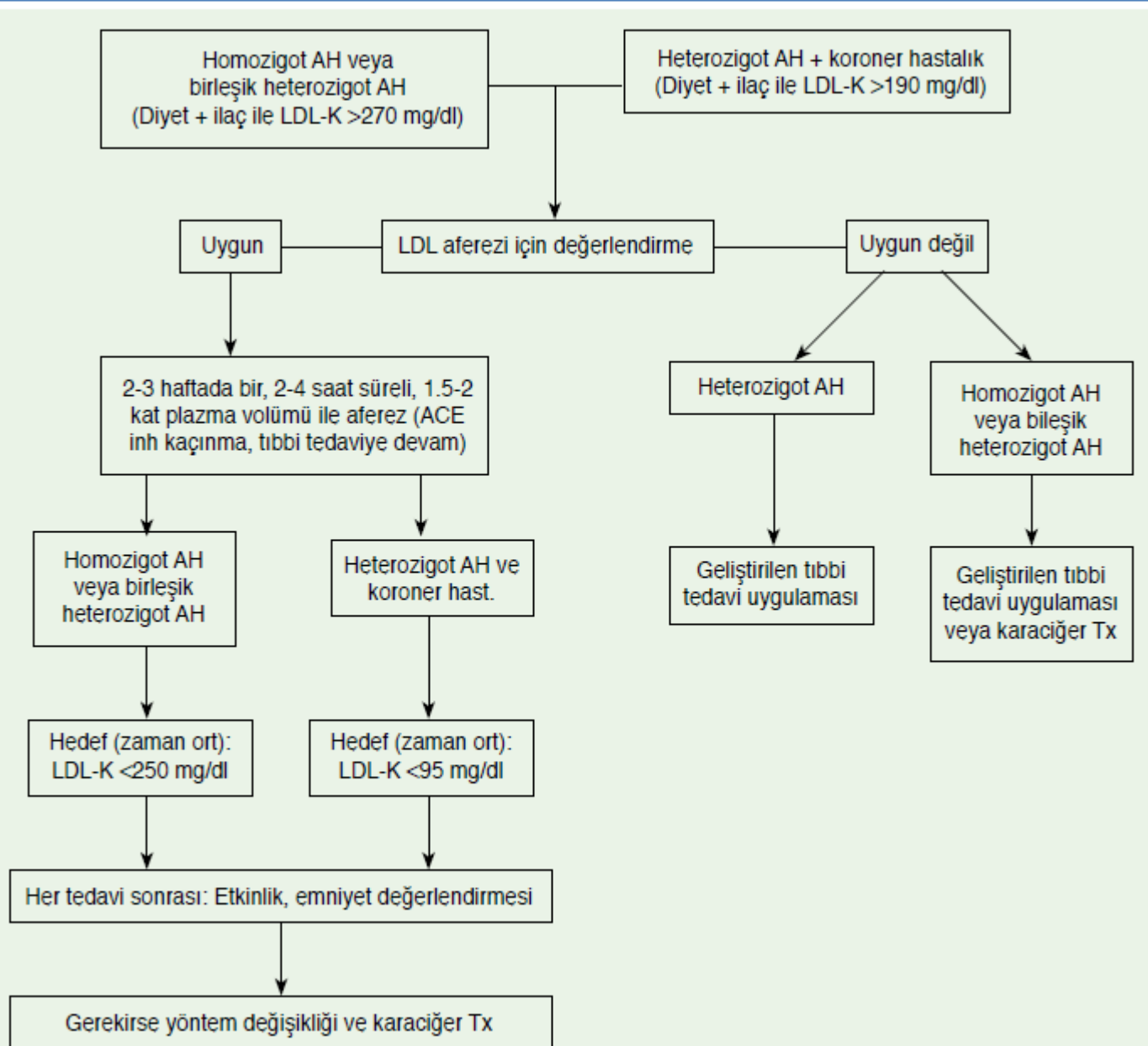
Lipid Aferezi Endikasyonları

Hedef

Endikasyon

KV: Kardiyo

olemi
ner arter



Lipid Aferezi Kontrendikasyonları

✓LDL aferezinin yapılmasını engelleyen temelde 2 neden;

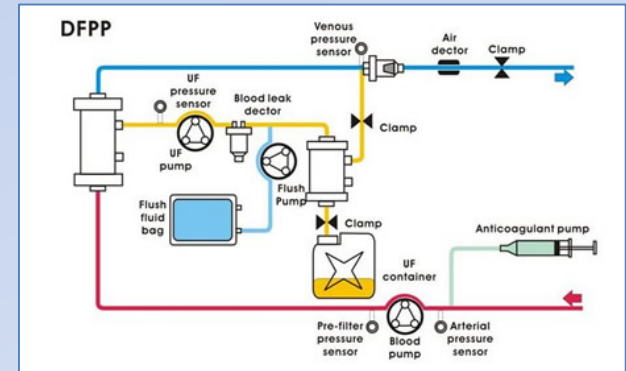
1. Kanamaya eğilim

2. Heparine bağlı hipersensivite

- Vücut ağırlığı az olan 3.5 yaşın altındaki çocuklar?
- Gebeler?

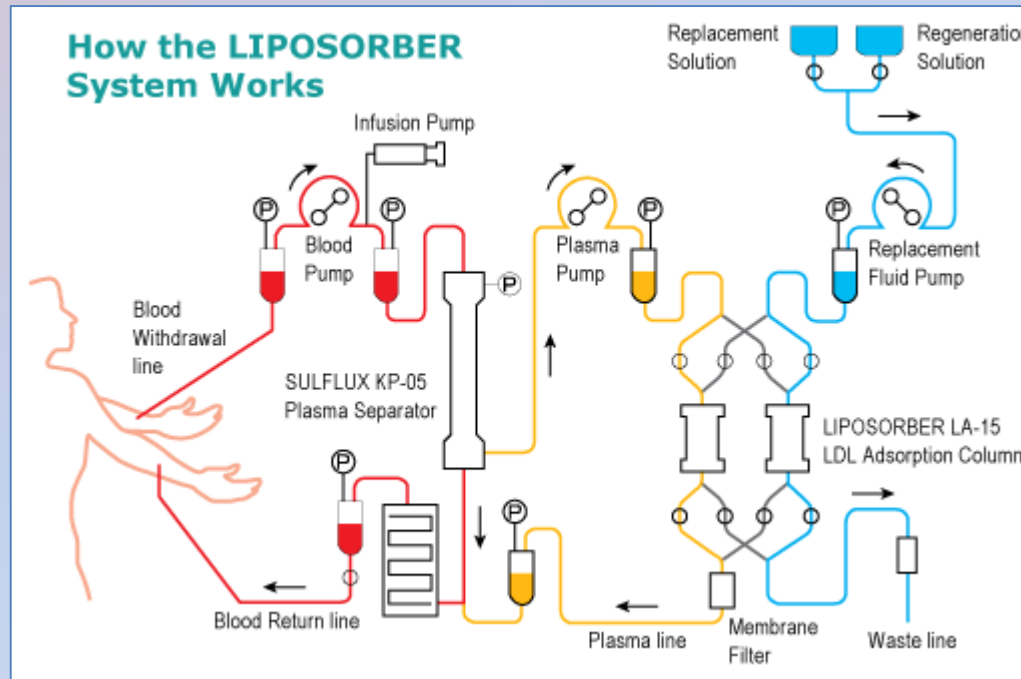
Lipid Aferez Yöntemleri

1. Çift filtrasyon veya kaskad filtrasyon (P)
2. Plazmadan dekstran sülfat adsorbsiyonu (P)
3. HELP (P)
4. IA (P)
5. DALI (TK)
6. Dekstran sülfat (TK)



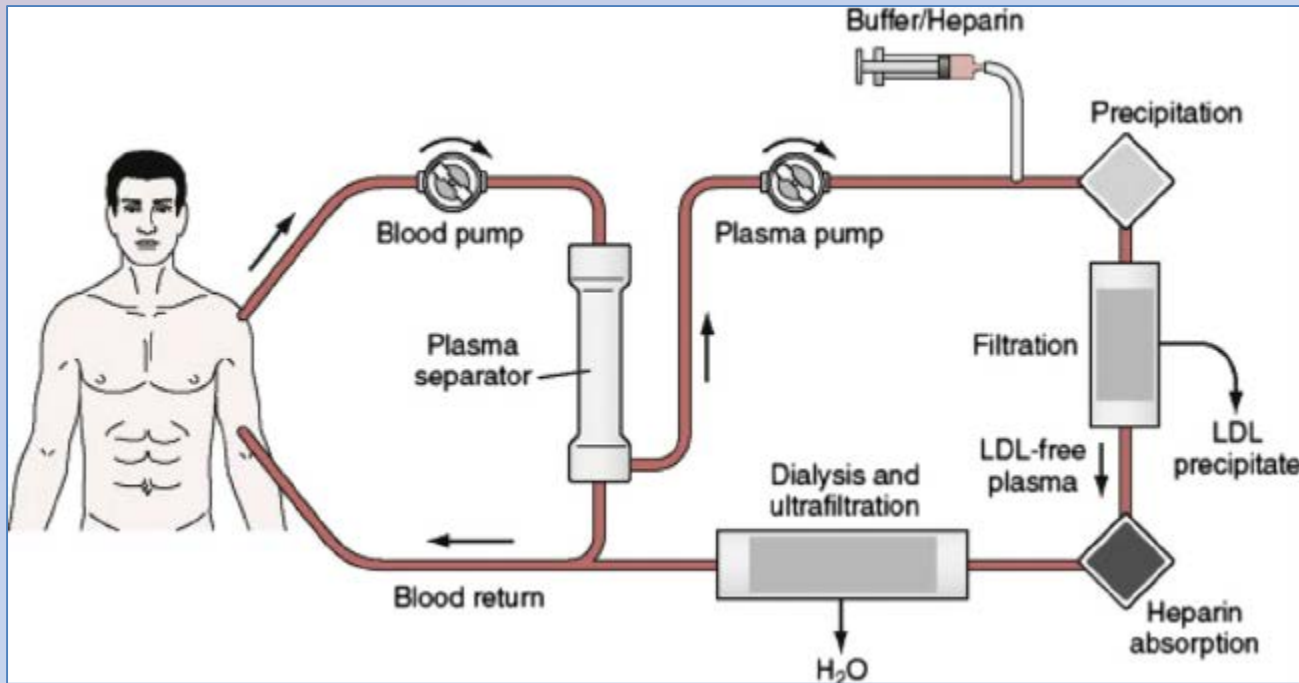
Dekstran Sülfat (Liposorber LA-15)

- Bu sistem ligand olarak dekstran sülfatı, taşıyıcı olarak selülozu kullanır
- Sistem rejenere edilebilir



Heparin İndüklü Ekstrakorporeal Presipitasyon Sistemi (HELP)

➤HELP sistemi, heparinin asidik pH'de apoB100 ile bir kompleks oluşturarak LDL'yi çöktürme yeteneğinden yararlanır



İmmünadsorbsiyon (Plasmaselect)

- Bu sistem devamlı bir devirde iki kolonu kullanır
- Herbir kolon Sepharose'a kovalent bağlı koyun poliklonal antiinsan LDL içerir
- İlk kolon 1 mol/L glisin/HCL tamponunun ardından fizyolojik bir tamponla rejenere edilirken akım ikinci kolona geçer
- İki her bir hasta için atanır ve 1-15 haftalık tedavi aralıklarında yeniden kullanılabilir

İmmünadsorbsiyon (Plasmaselect)

- Bu sistem ilave lipid düşürücü ilaç tedavisi olmaksızın 3 yıl Ah olan 8 hastanın tedavisinde kullanılmış
- Ortalama LDL-K seviyeleri haftalık işlem ile 165 mg/dL'de tutulabilmiş
- HDL seviyeleri ortalama %14 azalmış

Poliakrilat Kaplı Poliakrilamid Direkt Perfüzyonu (DALI)

➤ Diğer sistemlerin aksine ilk kez tam kandan LDL

adsorbs

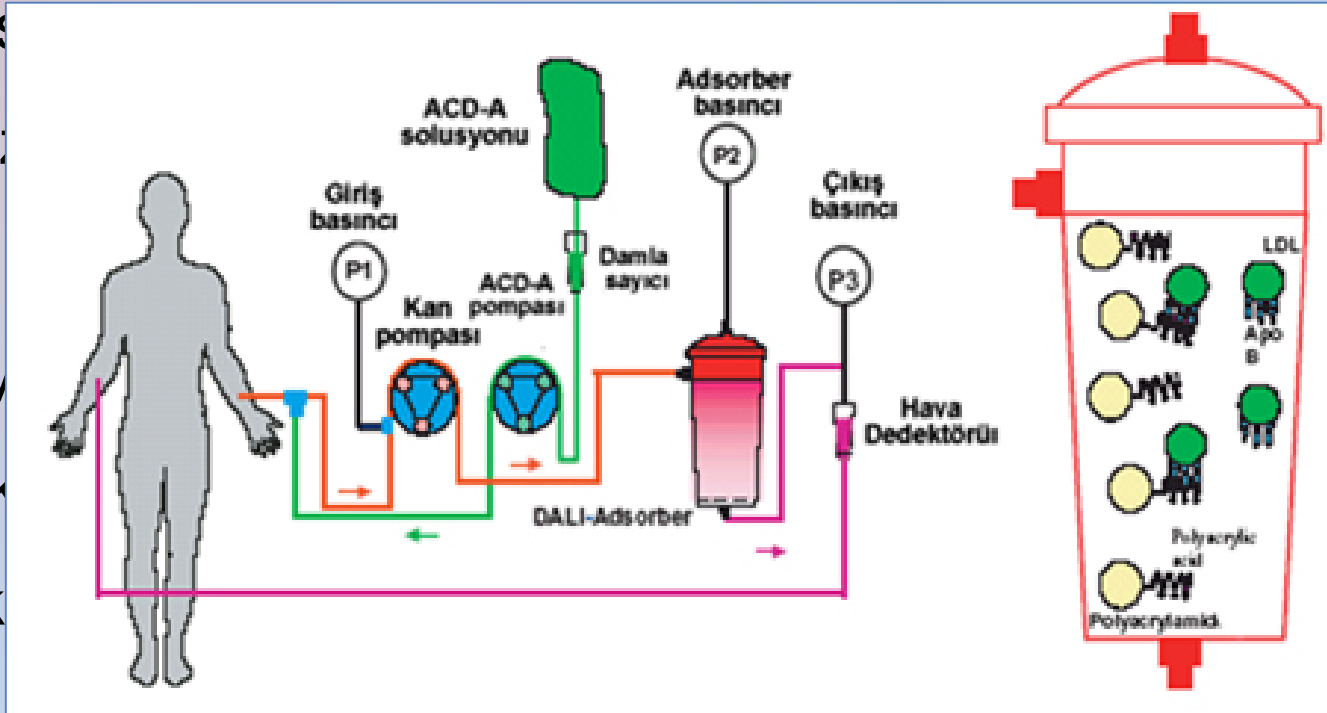
➤ İlk kez

➤ DALI

pozitif y

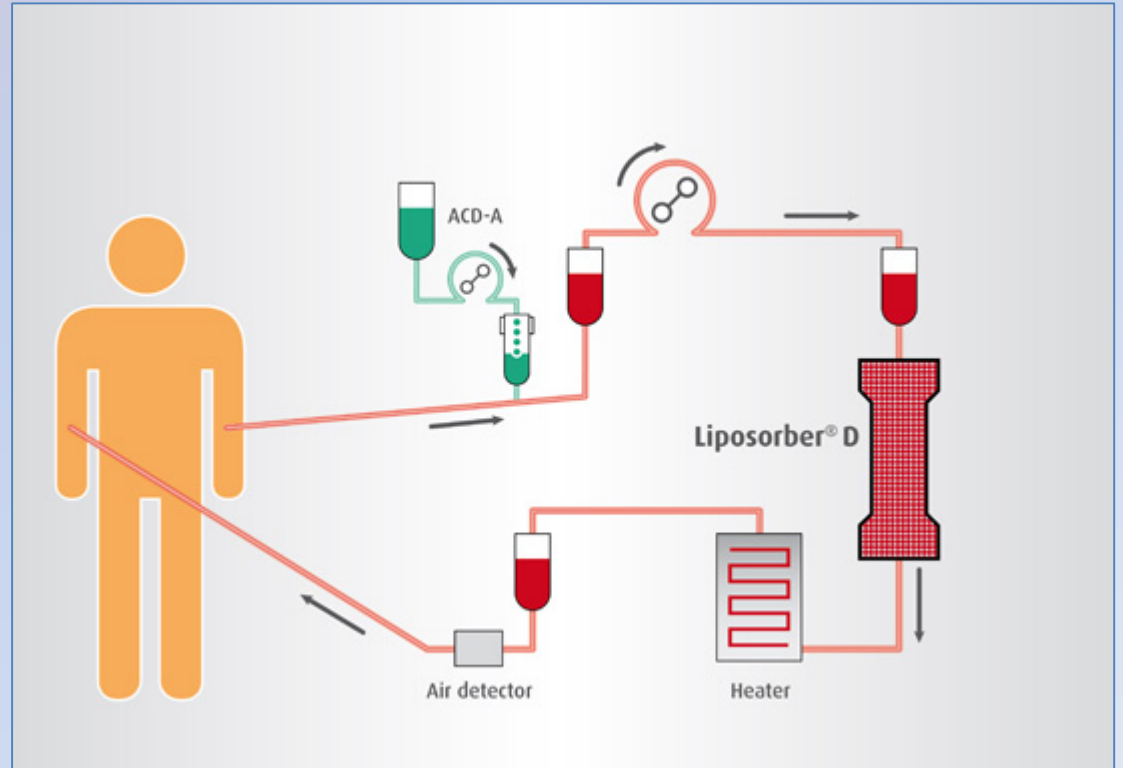
anyonik

boncuk



Dekstran Sülfat Direkt Perfüzyonu

- Tam kandan lipid perfüzyon sistemi
- Bu sistemde selüloza bağlı dektran sülfat içeren kolonlar



Dekstran Sülfat Direkt Perfüzyonu

- Başka bir çalışmada;
- 33 hasta
- LDL-K seviyelerin % 61.5 azalma
- Lp(a) seviyelerinde % 72.4 azalma

Sistemlerin Karşılaştırılması

Sistem	LDL uzaklaştırma yöntemi
Dekstran sülfat (P)	Elektriksel yüke göre
HELP	Asidik pH'da heparinle LDL'nin çökmesi
Çift filtrasyon	Boyut
IA	Koyun apoB100 antikorları
DALI	Elektriksel yüke göre
Dekstran sülfat (TK)	Elektriksel yüke göre

Sistemlerin Karşılaştırılması

Sistem	LDL (%)	HDL (%)	Trigliserid (%)	Lp(a) (%)
Dekstran sülfat (P)	56-65	9-30	34-40	52-61
HELP	67	15	41	62
Çift filtrasyon	56	25	49	53
IA	64	14	42	64
DALI	61	30	42	64
Dekstran sülfat (TK)	62	2.5	38-68	56-72

Sistemlerin Karşılaştırılması

	Plazma değişim	Kaskad filtrasyon	IA	Dekstran IA sülfat	HELP	DALI
LDL-Kolesterol	72	65	65	73	69	67
HDL-Kolesterol	65	40	22	10	14	11
Apo B	69	59	56	62	53	55
Apo A1	68	45	20	16	12	25
Lp (a)	68	52	53	72	50	50
Fibrinojen	58	36	23	16	44	25

Merkez Deneyimi



LİPOPROTEİN (a) YÜKSEKLİĞİNDE FİLTRASYON İLE DEKSTRAN SÜLFAT KOLON LİPİD AFEREZİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



Mehmet Ali KARASELEK¹, Kazım ÇAMLI, Sinan DEMİRCİOĞLU, Aynur Uğur BİLGİN

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, 42080, Meram, Konya, Türkiye

9. Ulusal Aferez Kongresi 2014

Merkez Deneyimi

Materyal-Metod

- 2012-2013
- 15 y, bayan
- Lp(a) yüksekliği
- 30 lipid aferezi işlemi (15 ÇF, 15 Dekstran sülfat yöntemi)
- ÇF yöntemi Cascadeflo 50W filtresi
- DSK yönteminde DL-75 kolonu
- Lipid parametrelerine ilaveten, diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreler
- ÇF yönteminde, 1.5 plazma hacmi
- DSK yönteminde, 2 total kan hacmi

Merkez Deneyimi

Bulgular

Değişkenler	Çift Filtrasyon Yöntemi		Dekstran Sülfat Kolon Yöntemi	
	İşlem Öncesi	İşlem sonrası	İşlem Öncesi	İşlem sonrası
Lipoprotein(a) (mg/dL)	154,49	52,80	159,39	84,85
Kolesterol (mg/dL)	200,35	99,57	181,86	107,06
Trigliserit (mg/dl)	145,6	115,33	113,93	114,93
LDL Kolesterol (mg/dL)	123,77	40,98	115,56	43,59
HDL Kolesterol (mg/dL)	46,46	35,4	44,71	37,82

Merkez Deneyimi

Bulgular

Değişkenler	Çift Filtrasyon Yöntemi		Dekstran Sülfat Kolon Yöntemi	
	İşlem Öncesi	İşlem sonrası	İşlem Öncesi	İşlem sonrası
WBC(10^3 /ul)	<u>9,78</u>	<u>17,15</u>	8,42	9,42
HGB (g/dL)	10,02	10,33	9,71	9,2
HCT (%)	34,67	35,47	31,9	30,29
PLT (10^3 /u)	337,13	350,06	<u>358,26</u>	<u>302,13</u>
BUN (mg/dL)	21,17	23,72	20,17	21,41
Kreatinin(mg/dl)	0,64	0,61	0,62	0,61
Sodyum(mmol/L)	141,2	142,46	139,73	143,57
Potasyum(mmol/L)	4,1	4,07	4,12	3,86
				28

Merkez Deneyimi

Sonuç

Yöntem	Avantaj	Dezavantaj
ÇF	<ul style="list-style-type: none">•Lp(a) %65'lik düşüş	<ul style="list-style-type: none">•HDL %23'lük düşüş•WBC %75'lik artış•Süre 153 dk
DSK	<ul style="list-style-type: none">•HDL %1'lik düşüş•WBC %11'lik artış•Süre 120 dk	<ul style="list-style-type: none">•Lp(a) %45'lik düşüş•K %6'lık düşüş

Merkez Deneyimi

P46

AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ TEDAVİSİNDEKİ LİPİD AFEREZ YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mehmet Ali Karaselek, Kazım Çamlı, Sinan Demircioğlu, Aynur Uğur Bilgin

10. Ulusal Aferez Kongresi 2015

Merkez Deneyimi

Materyal-Metod

- 2014-2015
- 18 y, bayan
- Homozigot ailesel hiperkolesterolemi
- 25 lipid aferezi işlemi (9 ÇF, 19 Dekstran sülfat yöntemi)
- ÇF yöntemi Cascadeflo 50W filtresi
- DSK yönteminde DL-50 kolonu
- ÇF yönteminde, 1.5 plazma hacmi
- DSK yönteminde, 2 total kan hacmi

Merkez Deneyimi

Bulgular

Değişkenler	Çift Filtrasyon Yöntemi		Dekstran Sülfat Kolon Yöntemi	
	İşlem Öncesi	İşlem sonrası	İşlem Öncesi	İşlem sonrası
Total Kolesterol (mg/dL)	536	161,4	572,21	238,63
Trigliserit (mg/dl)	87,88	62,66	79,57	71,42
LDL Kolesterol (mg/dL)	473,41	123,55	519,12	193,93
HDL Kolesterol (mg/dL)	44,98	25,34	37,17	29,1
WBC(10^3 /ul)	7,36	9,93	6,84	5,63
HGB (g/dL)	12,4	12,6	12,92	11,79
HCT (%)	34,48	39	38,78	35,74
PLT (10^3 /u)	228,88	203,88	214,52	171,78

Merkez Deneyimi

Sonuç

- ✓ Lipid aferezi, lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında;
- ✓ Total kolesterol, (ÇF) % 69, (DSK) % 58
- ✓ HDL, (ÇF) %43, (DSK) % 21
- ✓ LDL, (ÇF) % 73, (DSK) % 62

Merkez Deneyimi

Sonuç

- ÇF yönteminde lipid parametrelerdeki düşüş DSK yöntemine göre daha fazla olup, lipid parametrelerini düşürme açısından avantaj gibi görünse de, HDL kolesterol DSK yöntemine göre yaklaşık %20 oranında daha fazla düşürdüğü için dezavantaj gibi görünmekte
- Ayrıca ÇF yöntemi DSK yöntemine göre işlem süresi açısından daha kısa sürdüğü için hasta daha az süre işleme maruz kaldığından daha konforlu düşünülebilir
- 2 yöntem komplikasyon açısından değerlendirildiğinde hiçbir komplikasyon görülmemiş,iki yöntemin de güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermekte

Özet

- ✓Lipid aferezi, medikal tedavinin yanıtı sız kaldığı durumlarda kullanılabilmekte
- ✓Birçok lipid aferezi yöntemi bulunmakta
- ✓Yöntemlerin birbirine karşı avantaj ve dezavantajları bulunsa da sonuç olarak güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi

SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

