

TERAPÖTİK AFEREZDE ACİL ENDİKASYONLAR

Dr. Atakan Tekinalp

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD

Tekirdağ



Aferez; ayırmak, uzaklaştırmak (*Yunanca*)

Bugün;

- Kanın uzaklaştırılması
- Çeşitli bileşenlerine ayrılması
- Bazı komponentlerinin toplanması/değiştirilmesi

Hastanın /vericinin kanının, tıbbi bir cihazdan geçirilerek bir veya daha fazla bileşene ayrıldığı ve kalanın ekstrakorporel bir tedavi ile veya tedavisiz geriye döndürüldüğü veya ayrıştırılan bileşenin değiştirildiği bir işlem.

American Society for Apheresis (ASFA), 2010

Aferez Tipleri

Donör Aferezi

- Plazmaferez
- Sitaferez (Trombositaferez, granülositaferez...)

Periferik Kök Hücre Aferezi

- Otolog
- Allojenik

Terapötik Aferez

- Hücresel elemanların uzaklaştırılması
Trombositaferez, lökoferez
- Kan bileşenlerinin değişimi
Plazma değişimi
- Kan bileşenlerinin düzenlenmesi
Plazma bileşenlerinin ayrıştırılması
Fotoferez

- **Terapötik aferez**, günümüzde başta hematolojik olmak üzere, immünolojik ve nörolojik hastalıklarında tedavisinde kullanılan bir yöntemdir.

The American Society for Apheresis (ASFA) 2013

Kategori - I	Terapötik aferez primer tedavi / Temel tedavinin bileşeni
Kategori - II	Tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte, ikinci seçenek
Kategori - III	Terapötik aferezin rolünün bilinmediği durumlar
Kategori - IV	Kanıtlanmış yararı yok / Zararlı

Kategori I	Kategori II	Kategori III	Kategori IV
Guillain-Barre sendromu	ABO uyumsuz HKHT	Akut karaciğer yetmezliği	Sistemik amiloidoz
ANCA ilişkili hızlı ilerleyici glomerulonefrit (Wegener Granulomatoz) Diyalize bağımlı, DAH+	ABO uyumsuz solid organ transplantasyonu (böbrek ve kalp)	ANCA ilişkili hızlı ilerleyici glomerulonefrit (Wegener Granulomatoz) Diyalize bağımlı değil	Amiyotrofik lateral skleroz
Anti GBM hastalığı (goodpasture send) Diyalize bağımlı değil ve DAH+	Akut dissemine ensefalomiyelit	Aplastik anemi	Anti GBM hastalığı (goodpasture send) Diyalize bağımlı ve DAH-
Kronik enflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati	Saf eritroid aplazi	Sıcak antikorlara bağlı Otoimmün HA	Yanık şok resusitasyonu
Kriyoglobulinemi (ağır, semptomatik)	Soğuk aglütinin hastalığı (ciddi)	Dilate kardiyomiyopati (NYHA II-IV)	Koagülasyon faktör inhibitörleri
Tekrarlayan fokal segmenter glomeruloskleroz	Katastrofik antifosfolipid sendromu	Hipertrigliseridemik pankreatit	Dermatomiyozit/ polimiyozit
Hemolitik üremik sendrom (Faktör H otoantikorlarına bağlı atipik HUS)	Kronik fokal ensefalit (Rasmussen ensefaliti)	Paraneoplastik nörolojik sendromlar	Diyare ilişkili veya tipik HUS
Monoklonal gammopatilerdeki hiperviskozite (Semptomların tedavisi ve Rituximab profilaksisi)	Kompleman faktör gen mutasyonuna bağlı atipik HUS	Paraproteinemik polinöropati Multipl Miyelom	İmmün trombositopenik purpura
Miyastenia Gravis (Orta/ağır ve Timektomi öncesi))	Lambert-Eaton miyastenik sendrom	Posttransfüzyon purpura	İnklüzyon cisimcikli miyozit
Paraproteinemik polinöropati IgG/IgA ve IgM	Multipl skleroz: Steroidlere dirençli akut MSS enflamatuvar demiyelinizan hastalık	Renal transplantasyon Yüksek panel reaktif antikorlar (kadavra donör)	Pemfigus Vulgaris
Streptokok enfeksiyonları ve Sydenham koresi ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar	Miyelom nefropatisi (Hafif zincir nefropatisi)	Skleroderma	POEMS sendromu
Renal transplantasyon Antikor aracılıklı rejeksiyon	Mantar zehirlenmesi	Sepsis ile birlikte multiorgan yetmezliği	Psöriyazis
Trombotik mikroanjiopati: ilaç ilişkili (Tiklopidin/ Klopidoğrel)	Fitanik asit depo hastalığı (Refsum Hastalığı)	Trombotik mikroanjiopati: ilaç ilişkili (Siklosporin/ Takrolimus)	Refrakter romatoid artrit
Trombotik trombositopenik purpura	Renal transplantasyon Desensitizasyon, canlı donör, Donör spesifik HLA antikorlarına bağlı pozitif crossmatch	Trombotik mikroanjiopati: hematopoetik kök hücre transplant ilişkili	Sistemik Lupus Eritematozus (Nefrit)
Wilson Hastalığı :Fulminan Hemoliz ile birlikte fulminan hepatik yetmezlik	Sistemik Lupus Eritematozus Ağır (ör, serebrit, diffüz alveoler hemoraji)	Tiroid Fırtınası	Trombotik mikroanjiopati ilaç ilişkili Gempisatin Kinin

- Genellikle iyi tolerasyon

Komplikasyon

- Sitrat ilişkili (%10): *Ekstremitelerde uyuşma, göğüs ağrısı, sıkışma hissi...*
 - Hipotansiyon (%1-2)
-
- İşleme bağlı ölüm; nadir.

Acil Terapötik Aferez

Hücre veya kan bileşenlerinin artışı

- **Terapötik lökoferez:** Beyaz kan hücrelerinin (örn. Lökemik blastlar veya granülositler) ayrıldığı; seçilmiş hücrelerin toplanarak kolloid ve/veya kristalloid solüsyon gibi değişim sıvısı eklenerek ya da eklenmeden tekrar dolaşıma döndürüldüğü bir işlemdir
- **Terapötik trombosit aferezi:** Hasta/gönüllü trombositlerinin ayrıldığı, toplandığı, kalan kan bölümünün tekrar hastaya/gönüllüye verildiği işlem
- **Terapötik eritrosit aferezi:** Kırmızı kan hücrelerini kanın diğer bileşenlerinden ayıran, gerekli ise kolloid ve/veya kristalloid solüsyonu gibi sıvılar ile tamamlanan işlem.
- **Terapötik plazma değişimi (TPD):** Büyük hacimlerde hastanın plazmasının alınması ve yerine replasman sıvılarının konulması.

Terapötik Lökoferrez

Lökositoz ; WBC > 100.000 / μ L

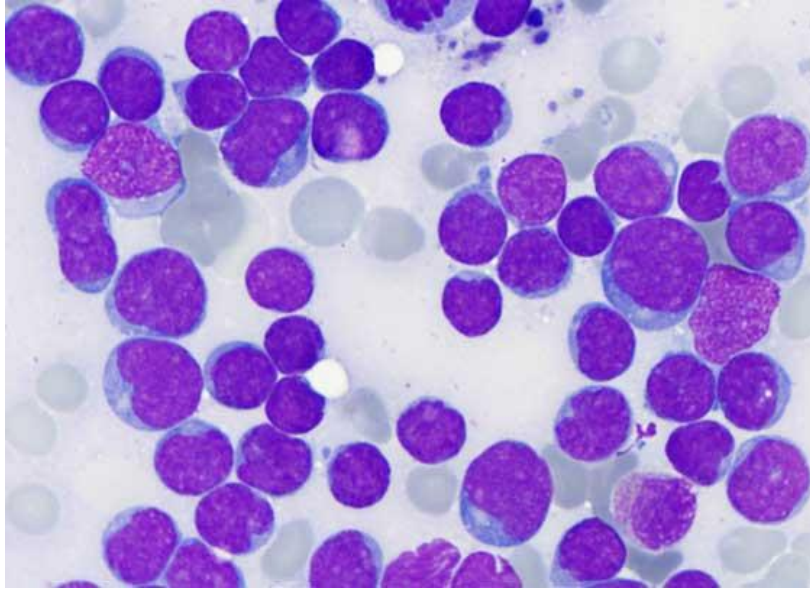
Hematolojik ve onkolojik hastalıklar: Akut lösemiler, kronik lösemiler, lenfomalar, organ tümörleri

Enfeksiyonlar: Sepsis, menenjit, pnömoni, apse, gastroenterit, üriner sistem enfeksiyonları, tonsillit, sellülit, paraziter hastalıklar

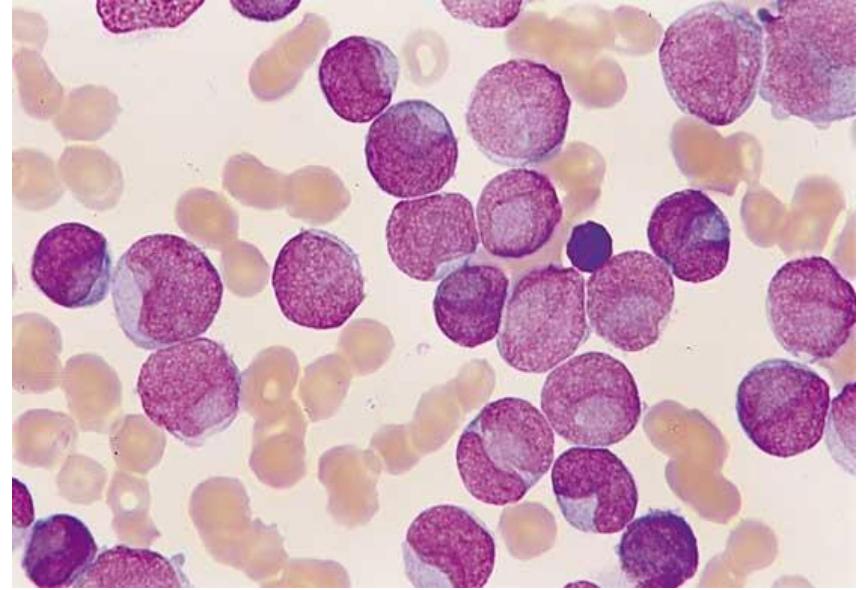
Metabolik hastalıklar: Diyabetik ketoasidoz, gut, üremi,

İlaçlar: Kortizol içeren ilaçlar

Zehirlenmeler



ALL



AML

- Akut lösemiler
- Lenfomanın lösemik fazında

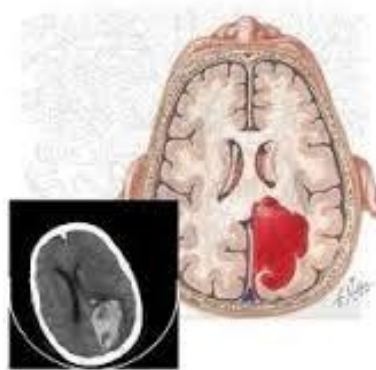
- **Nefes darlığı**

- **Baş dönmesi**
- **Kulak çınlaması**
- **Şuur bulanıklığı**
- **Uykuya meyil**
- **Koma**

- **Ölüm;**

%40 santral sinir sistemi

%30 akciğer



Tümör lizis sendromu

- Hücre içi ürik asit, potasyum ve fosfat ve asitlerin dolaşıma salınması sonucu oluşur.
- Kemoterapiden önce ya da sonucunda görülebilir (tedavi başlangıcındaki ilk 3 gün!!).
 - Hiperürisemi: Böbrek yetersizliği (asit idrarda çökeltili oluşturur).
 - Hiperkalemi: Aritmi.
 - Hiperfosfatem/hipokalsemi: Böbrek yetersizliği, konvülsiyon (kalsiyumla birleşerek böbrekte çöker).
 - Metabolik asidoz.

Lökoferrez ile...

- Lösemi hücreleri hızla uzaklaştırılır
- Tümör lizis sendromu olasılığı azalır
- Eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olan hastalara, replasman olanağı sağlar.
- Lenf bezi ve dalak boyutlarında küçülme, anemi ve trombositopenide düzelme

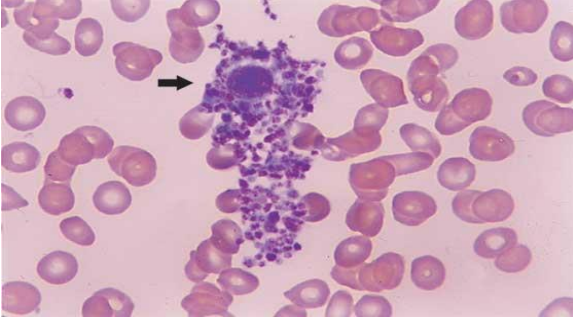
- Her lökositozlu hastaya lökoferez?
- Tartışmalı
- Kar/Zarar oranı.
- **Semptomatik, hızla artan lökosit düzeyi olan ve kemoterapisi gecikecek hastalarda düşünülmeli**
- SSS ve akciğer bulguları olan hastalar tedavi edilmediğinde mortalite: **%90**

İşlem	Hastalık	Endikasyonlar
Lökoferez	AML	Lökostaz; Lökosit > 100,000 / mm ³
	ALL	Lökostaz; Lökosit > 200,000 / mm ³
	KML	Lökostaz; Lökosit > 300,000 / mm ³
	KLL	Lökostaz; Lökosit > 400,000 / mm ³

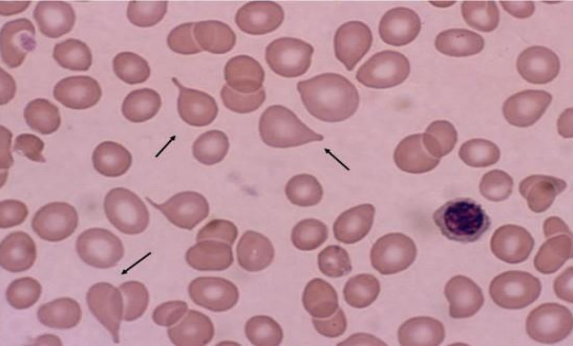
- 1,5 – 2 kan hacmi işleminden geçer
- Hayati tablo devam ediyorsa günde iki kez uygulanabilir.
- Serum fizyolojik, albumin, TDP



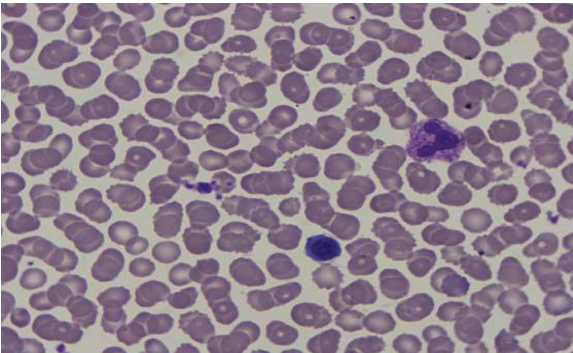
Terapötik Trombosit Aferezi



Esansiyel trombositemi



Primer myelofibroz



Polisitemi vera

Kronik myeloproliferatif hastalıklar:

Dalak büyüklüğü

Lökositoz

Eritrositoz

Trombositoz

- Periferik yayma bulguları
- Kemik iliği aspirasyon değerlendirilmesi
- JAK-2
- CALR
- MPL

- Trombosit sayısı arttıkça; tromboz, emboli, akciğer embolisi, inme, kalp hastalığı, uzuv kaybı
- $PLT > 1.000.000 /\mu L$; kanama
- Trombosit sayısının hızla düşürülmesi

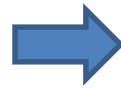
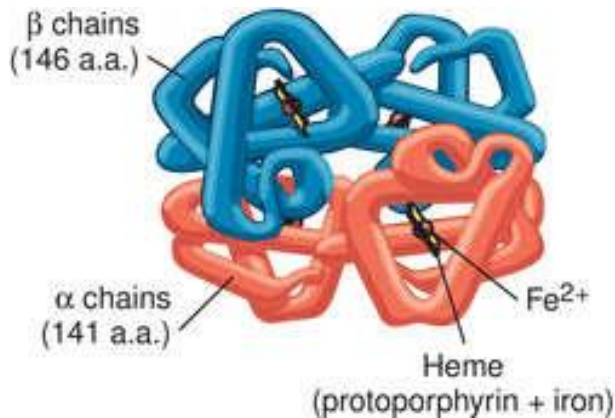
- İlaçlarla tedavinin etkisi günler sonra ortaya çıkar.
- Aspirin ve benzeri ilaçlarla kanama artabilir.
- Acil cerrahi girişim
- Gebelik

Bir kan hacmi trombosit aferezi ile...

Sağlıklı donörde trombosit ; % 25 azalma
Trombositozlu hastada %60-85 azalma

Terapötik Eritrosit Aferezi

Orak Hücreli Anemi; Vazo-oklüzyon, hemoliz



NORMAL β -GLOBIN

DNA.....	TGA	GGA	CTC	CTC.....
mRNA.....	ACU	CCU	GAG	GAG.....
Amino acid.....	thr	pro	glu	glu.....

MUTANT β -GLOBIN

DNA.....	TGA	GGA	CAC	CTC.....
mRNA.....	ACU	CCU	GUG	CTC.....
Amino acid.....	thr	pro	val	glu.....

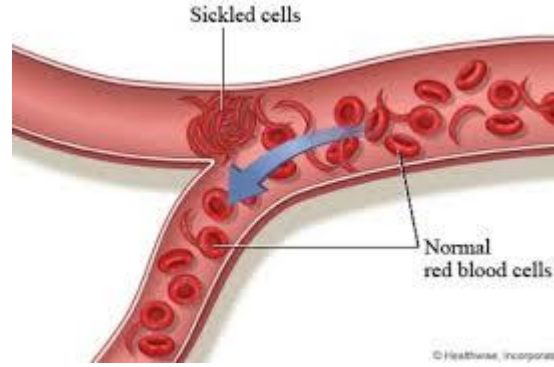
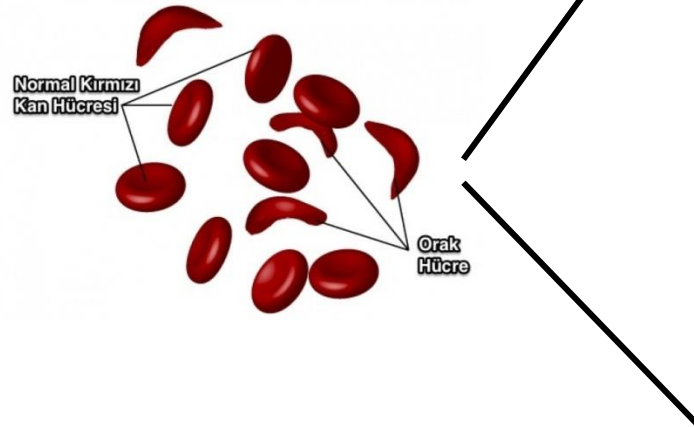
HbA

HbA %97-98
HbA₂ %1-2
HbF %1'den az

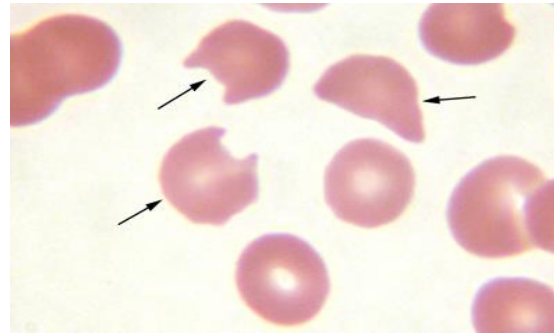
**Sağlıklı
Erişkin**

Beta zincirinde 6. aminoasit değişimi

HbS



Vazo-okluzyon



Hemoliz

Akut Olaylar

Ağrılı krizler:

- En sık acil olaylar
- Sıklıkla hastaneye yatış
- Sinir uçlarının oksijenlenememesi; ağrı

- İnme

- Priarizm

- **Aplastik kriz:** Çoğunlukla parvovirus B enfeksiyonu

- **Sekestrasyon krizi:** Ani dalak büyümesi, hemoglobinin hızlı düşmesi, şok

Akut göğüs sendromu:

- Göğüs ağrısı, öksürük, hipoksi
- **Nedeni:** Akciğer enfarktı, pnömoni (genellikle bakteriyel etkenlere bağlı), emboli

Akut inme atağında ilk 48 saat önemli

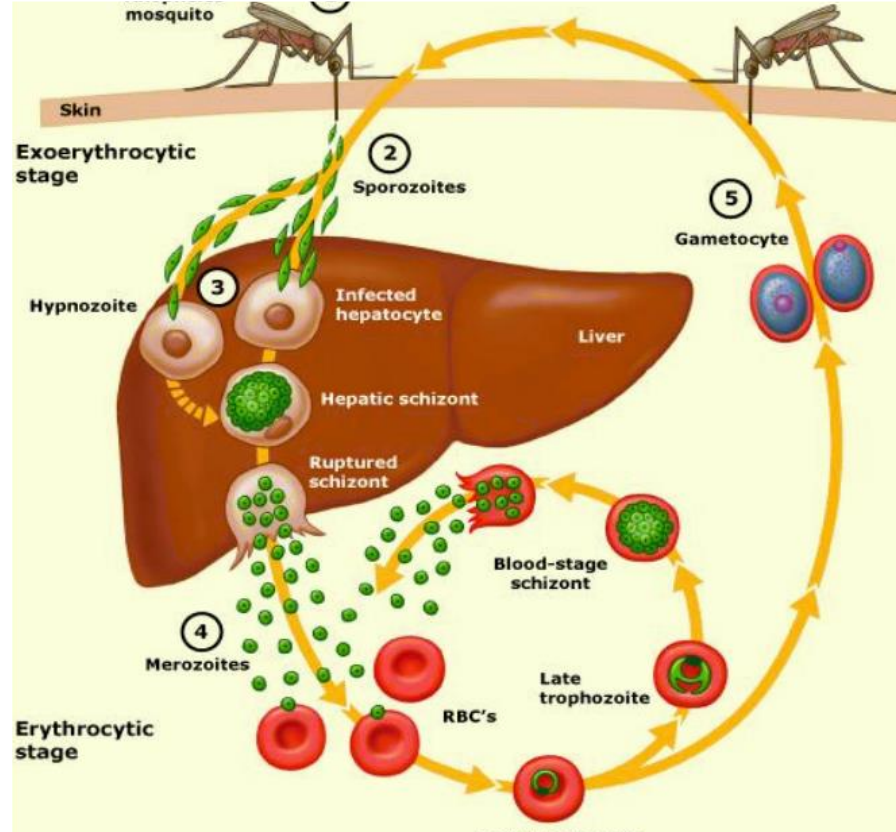
- Hedef HbA > %75
- 1,5 kan hacmi işlendiğinde HbS %10'a kadar iner.
- Tekrarlayan inmeleri önlemek için aralıklı işlem.
- Aferez sonrası; HCT %30'u geçmemeli !

- Göğüs sendromu ve priaprimizde etkin
- Ağrı krizlerinde yanıt değişken
- Ağrılı krizlerin arasında da uygulanabilir.

Malarya



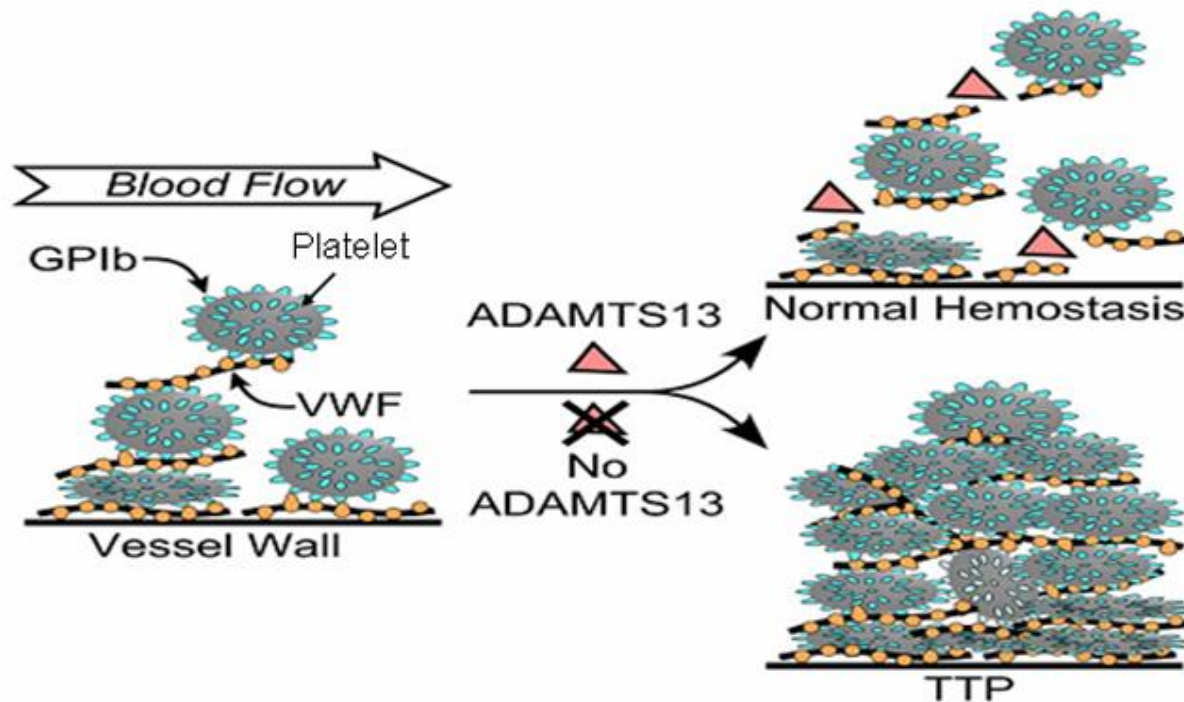
- Ölümcül
- Plazmodium
- Ülkemide vivax türü
- Yüksek ateş
- Üşüme
- Titreme
- Terleme



- Özellikle böbrek, beyin ve akciğer tutulumlu sıtma
- Parazit düzeyi % 80 azaltılıyor
- Klinik iyileşme

Terapötik Plazma Değişimi

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)



Klinik durum	Yüzde (%)
Trombositopeni	100
Mikroanjiopatik hemolitik anemi	100
Nörolojik bulgular (Felç, nöbet, baş ağrısı, konvüzyon)	30-36
Böbrek yetmezliği	9-41
Ateş	21

- **Pentad: %4**
- **Olguların yarısında böbrek fonksiyonları , % 34'ünde nörolojik fonksiyonlar korunmuştur.**
- **ADAMTS13 düzeyinin klinik önemi**
 < %5; Trombosit < 30.000 / μ

- TTP tedavisi acildir; **tanı koymak için ADAMTS13 düzeyi beklenmez.**
- Tanıdan şüphelenildiğinde tedaviye başlanmalı.

Plazma değişimi

- **Sağ kalım** %10'dan %75'in üzerine çıkmıştır.
- **Değişim:** Taze donmuş plazma, 1-1,5 litre total plazma hacmi
- **Süre:**
Trombosit >150.000 / μ L ve LDH düzeyi 2-3 gün süreyle normal oluncaya kadar günlük uygulanmalı.
- İşlemden önce ADAMTS13 ve inhibitör düzeyleri için örnek alınmalı

Paraproteinemiler

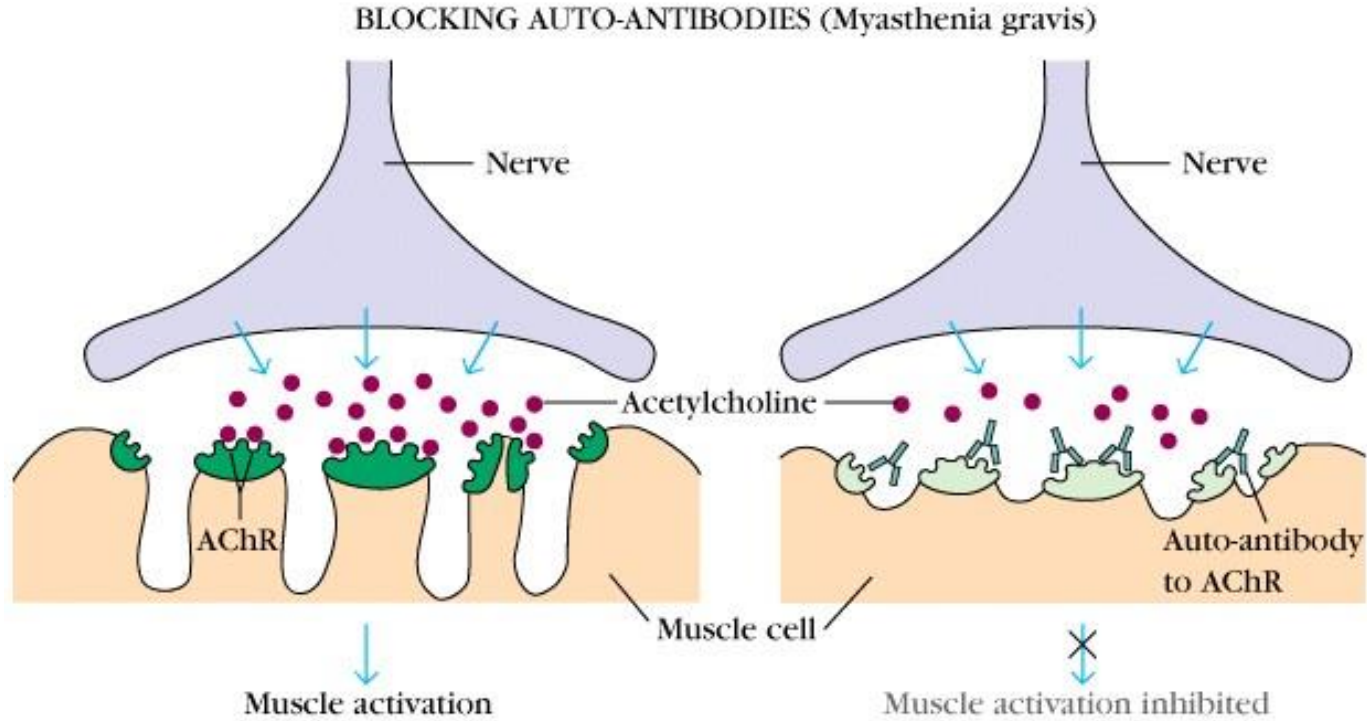
Multipl miyelom, Waldeström's makroglobulinemisi, MGUS (Özellikle IgM tipi)

- M proteinlerine bağlı **hiperviskozite semptomları**:
Baş ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, görme bozukluğu,...
- **Hiperviskoziteye** bağlı hayatı organ bozuklukları/yetmezlikleri

Plazma değişimi

- **Replasman sıvısı**: Albumin, serum fizyolojik, HES, 1-1,5 plazma hacmi
- **Süre**: Semptomlar azalana kadara günlük uygulanır, genellikle birkaç işlem yeterlidir.
- Hastalığın temel tedavisine katkıda bulunacağı için, bazen haftalık ya da aylık idame plazma değişimi gerekebilir.

Miyastenia Gravis



- Otoimmün
- Kas ağrısı: Hareket ve egzersiz ilişkili



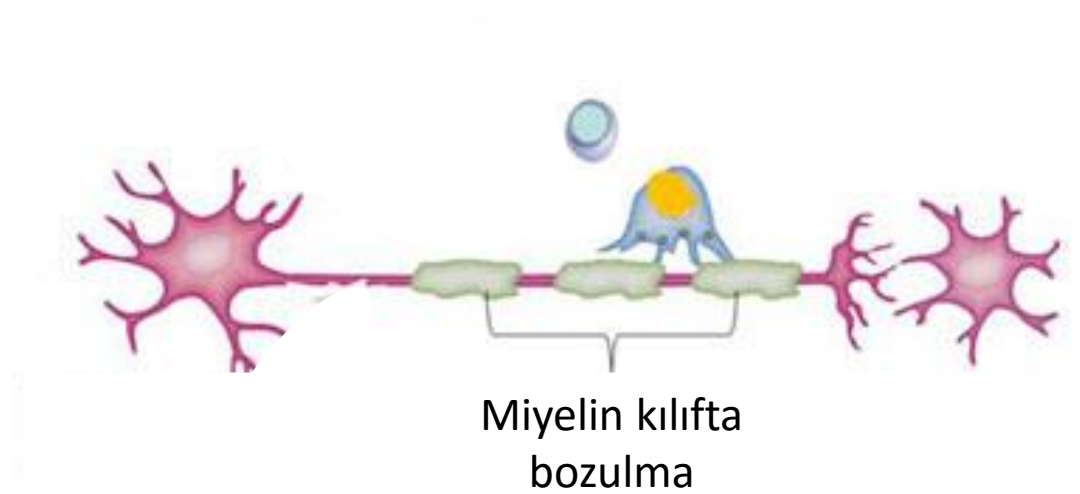
- Ptozis, çift görme, yutma güçlüğü, ses kısıklığı,
- Zamanla ekstremitelerde tutulum
- Genç kadınlar > Erkekler
- 20-30'lu yaşlar

Plazma değişimi

- **Replasman sıvısı:** Albumin, HES, 1-1,5 plazma hacmi
- **Süre:** Günlük, günaşırı. Genellikle 5 uygulamada tamamlanır.
- Belirgin akut semptomları var ise uzun süreli
- Plazmaferez ile başarı sağlanan ilk hastalık

Gullian-Barre Sendromu

- Akut
- Hızlı
- Progresif
- Ölümcül
- Polinöropati
- **Etyoloji:** Viral ya da bakteriyel enfeksiyonların tetiklediği otoimmünite
- Genellikle ÜSYE ve GIS enf.
- Enfeksiyon sonrası birkaç hafta içinde felç, solunum yetmezliği



Plazma değişimi

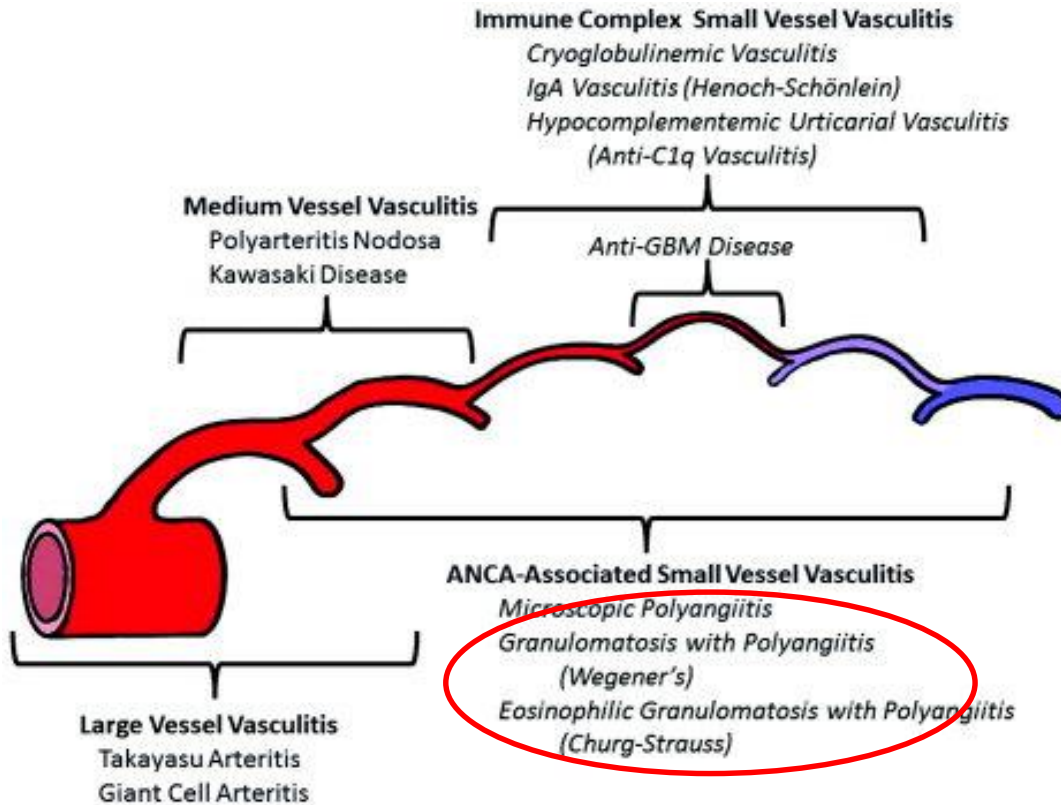
- **Replasman sıvısı:** Albumin, HES, 1-1,5 plazma hacmi
- **Süre:** Günaşırı, iki hafta
- TDP daha sık yan etkiye neden olduğu için albumin tercih edilir.
- Ancak TDP ile daha iyi yanıt sağlanan olgular da vardır

DFPP

CF

IA

ANCA ilişkili hızlı ilerleyen glomerulonefrit (Wegener Granülomatozu)



- Hızlı ilerleyen glomerulonefritlerden birisi
- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- Akciğer alveollerinde kanama
- Yüksek doz kortikosteroid, immunsupresif.
- **Diyaliz gerektirecek böbrek bozukluğu ve akciğer kanamalarında plazmaferez hayat kurtarıcı**

Plazma değişimi

- **Replasman sıvısı:** TDP veya Albumin, HES, 1-1,5 plazma hacmi
- **Süre:** Günlük, günaşırı. Ağır vakalarda 2 günde bir devam ederek 6-8 uygulama yapılır.
- Akciğer kanamalı hastalarda dilusyonel koagulopatiden kaçınmak için TDP önerilmektedir.

Anti-Glomeruler Bazal Membran Hastalığı (Good-Pasture Sendromu)



- Böbrek fonksiyon bozukluğu
 - Nefes darlığı
 - Hemoptizi
 - Kanama
-
- Virus
 - Bakteri
 - Sigara

Plazma değişimi

- **Replasman sıvısı:** TDP, Albumin, HES, 1-1,5 plazma hacmi
- **Süre:** Günlük, gúnařırı.
- Akciğer kanamalı hastalarda dilusyonel koagulopatiden kaçınmak için TDP önerilmektedir.
- Diyaliz hastaları; yarar görmeyecekleri için akciğer kanaması yoksa yapılmamalı
- Böbrek bozukluğunda erken başlandığında diyaliz ihtiyacını azaltıyor.
- En az 14 gün devam edilmeli. Akciğer ve böbrek hasarı kanıtı ortadan kalkıncaya kadar.

ABO uyumsuz kök hücre transplantasyonu

- **Majör uyumsuzluk (Hastada antikor):** Üründeki eritrosit miktarını ya da hastadaki plazma miktarını düşürmek gerekir
- **Minör uyumsuzluk (Üründe antikor):** Üründeki plazma miktarını azaltmak gerekir.
- Nakil öncesi IgM ve IgG miktarları azaltılmalıdır
- 1-2 plazma hacmi
- Günlük işlem
- 2-4 işlem yeterli

Diğer

(Çoğunlukla hemodiyaliz)

Kategori-I

- Böbrek nakli sonrası hiperakut rejeksiyon
- Fulminan karaciğer yetmezliği
- Lomber-Eaton sendromu

Kategori-II/III

- Dissemine ensefalomyelit
- Zehirlenmeler
- Tiroid krizi
- Sıcak antikorlara bağlı hemolitik anemi
- Soğuk aglutinin hastalığı



Teşekkür Ederim...