

## Alternative Treatment Option Therapeutic Apheresis Diagnosis and Clinical Approach 5 Year Experience

### Alternatif Bir Tedavi Seçeneği Terapötik Aferez Tanı ve Klinik Bazlı Yaklaşım 5 Yıllık Deneyim

Mehmet Hilmi Doğu<sup>1</sup>, Sibel Kabukcu Hacıoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği İstanbul

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Denizli

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.03.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 15.05.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.86158

#### ÖZET

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Terapötik aferez işlemi kanda bulunun ve hastalık nedeni olduğu düşünülen patolojik maddelerin özel işlemler ve gerekli replasman sıvıları kullanılarak uzaklaştırma işlemidir. Terapötik aferez hematolojik, nörolojik, nefrolojik, romatolojik, dermatolojik ve metabolik bozukluklar gibi birçok endikasyon listesine sahiptir. Güncel pratikte özellikle aferez ünitesi olmayan kliniklerde göz ardı edilebilen terapötik aferez işleminin farkındalığını arttırmak adına 5 yıl süre ile terapötik aferez ünitesi bünyesinde yapılan işlemleri ve özellikleri ile birlikte incelemeyi amaçladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Araştırmamız retrospektif olarak hastanemiz aferez ünitesinde farklı kliniklerden hastalara uygulanan terapötik aferez işlemlerine ait 5 yıllık veriler kullanılarak yapılmıştır. Yapılan işlemler tanı bazlı ve klinik bazlı gruplara ayrılarak incelenmiştir.

**BULGULAR:** Klinik bazlı inceleme yapıldığında en fazla hematoloji bölümü bünyesinde terapötik aferez işlemi uygulanmıştır. İkinci sırada nefroloji bölümü yer almakta olup bunu yoğun bakım ve nöroloji klinikleri takip etmektedir. Tanı bazlı inceleme yapıldığında ise ilk sırada hematolojik hastalıklar yer alırken bunu takiben nefrolojik, nörolojik ve romatolojik hastalıklar gelmektedir. Yapılan işlemler koyulan endikasyonlara göre değişim göstermektedir.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Sonuç olarak, terapötik aferez işlemi günümüzde giderek artan bir kullanım alanına sahip olmaktadır. Daha öncesinde destek veya yardımcı tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olan terapötik aferez işlemi günümüzde yeni geliştirilen teknik donanımlar sayesinde hastalık spesifik işlemlerin yapılabilmesi nedeniyle ana tedavinin bir parçası olma yolunda ilerlemektedir. Bu nedenle klinikler ile aferez ünitelerinin birlikte ortak hareket etmesine ve multidisipliner konseylerin düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Aferez çeşitleri, Plazmaferez, Terapötik aferez

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Therapeutic apheresis is a procedure, which removes pathologic substances, that are the causes of the diseases in the plasma of patients, by separation of plasma from the blood and exchange it with replacement fluid via special technics. Therapeutic apheresis is indicated in a number of hematologic, neurologic, nephrologic, rheumatologic, dermatologic and metabolic disorders. In order to increase the awareness of the therapeutic apheresis process which can be overlooked in the current practice, especially in the clinics which do not have the apheresis unit, we examined the procedures and technics carried out within the therapeutic apheresis unit of our hospital.

**METHODS:** Our study was performed retrospectively using 5 years data of therapeutic apheresis treatments applied to the patients from various clinics, in our hospital apheresis unit. The procedures performed were investigated according to the diagnosis of the patients and the departments whose patients were applied the procedure.

**RESULTS:** Therapeutic apheresis treatment was applied mostly in the hematology department when compared with other clinics. Respectively, nephrology, intensive care unit and neurology departments were the other clinics whose patients needed therapeutic apheresis treatment frequently. When a diagnosis-based examination was performed, hematological diseases were in the first place, subsequently followed by nephrological, neurological and rheumatologic diseases. The procedures performed varied according to the indications.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Therapeutic apheresis, which has been previously used as a supportive or adjunctive treatment option, is now becoming a part of the main treatment due to the availability of disease-specific

treatments through newly developed technical equipments. For this reason, there is a need for coordination of multidisciplinary councils with the cooperation of clinics and apheresis units

**Keywords:** Apheresis types, Plasmapheresis, Therapeutic apheresis

## Giriş:

Aferez kelime olarak ayırmak uzaklaştırmak anlamına gelmektedir. Gönüllü vericilerden daha konsantre kan komponentleri elde etmek üzere kullanılması donör aferezi olarak tanımlanmaktadır (1). Terapötik aferez ise tedavi amacıyla kanda bulunun istenmeyen unsurların özel işlemler ve gerekli replasman sıvıları kullanılarak uzaklaştırma işlemidir. Bu konuda ilk uygulamalar 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Manuel aferez yöntemleri ile başlayan işlemler, günümüzde devamlı akımın kullanılması ile kolay uygulanabilir hale gelmiştir (2).

Terapötik aferez işlemi ilk planda hematolojik hastalıklarla birlikte anılmakla birlikte nöroloji, romatoloji, nefroloji, yoğun bakım üniteleri gibi farklı birçok klinikte farklı tanılarda kullanılmakta ve bazı durumlarda hayat kurtarıcı olabilmektedir (3-5). Bir tedavi seçeneği olarak kullanılan terapötik aferez özellikle büyük moleküler ağırlıklı maddeleri (immünkompleksler, endotoksinler ve lipoproteinler gibi) plazmadan temizlemek amacıyla kullanılmaktadır. Terapötik aferez işlemi esnasında farklı filtrasyon teknikleri tercih edilmekte olup, birçok endikasyonda kullanım alanı bulmaktadır. Tercih edilen teknikler açısından çalışmalar olmakla birlikte üstünlükleri konusunda klinik çalışmalar sınırlıdır. Hangi hastalıkta hangi işlemin daha

etkin olacağı net bir şekilde seçilebilmesi için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (6). Bu bilgiler ışığında güncel pratikte özellikle aferez ünitesi olmayan hastanelerde göz ardı edilebilen terapötik aferez işleminin farkındalığını arttırmak adına 5 yıl süre ile terapötik aferez ünitesi bünyesinde yapılan işlemleri, tanıları ve takip edildikleri klinikleri birlikte incelemeyi amaçladık.

## Yöntem:

Araştırmamız, retrospektif olarak üniversite hastanesi aferez ünitesinde farklı kliniklerde ve farklı tanılarla uygulanan terapötik aferez işlemlerine ait 5 yıllık veriler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmamızın herhangi bir hasta bilgisi içermemesi, kan örneği alınmaması, laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmemesi, anket yapılmaması nedeniyle onam formu bulunmamaktadır. Yapılan işlemler tanı bazlı ve takip edilen klinik bazlı gruplara ayrılarak incelenmiştir.

## Bulgular:

Hematoloji bölümü bünyesinde hizmet veren aferez ünitesi tarafından yapılan 5 yıllık işlemler incelendiğinde tüm hastaların işlem yapılmadan önce bir hematoloji uzmanı tarafından değerlendirildiği görülmüştür. Klinik bazlı inceleme yapıldığında en fazla hematoloji bölümü

bünyesinde terapötik aferez işlemi uygulanmıştır. İkinci sırada nefroloji bölümü yer almakta olup bunu yoğun bakım ve nöroloji klinikleri takip etmektedir. Genel bakıldığında ise yoğunluğun dahili branşlarda olduğu görülmektedir (Tablo 1). Tanı bazlı inceleme

yapıldığında ise ilk sırada hematolojik hastalıklar yer alırken bunu takiben nefrolojik, nörolojik ve romatolojik hastalıklar gelmektedir (Tablo 2). Yapılan işlemler koyulan endikasyonlara göre değişim göstermektedir (Tablo 3).

**Tablo 1:** Terapötik aferez işlemi uygulanan klinikler

Klinik adı	Yapılan hasta sayısı
Hematoloji	132
Nefroloji	29
Yoğun bakımlar	21
Nöroloji	17
Romatoloji	15
Kemik iliği ve Organ nakli	11
Çocuk Nefroloji	4
Endokrinoloji	4
Dermatoloji	4
Diğer	12
(Gastroenteroloji, Kardiyoloji, Onkoloji, vb)	
<b>Toplam</b>	<b>249</b>

**Tablo 2:** Terapötik aferez işlemi uygulanan tanıları

Tanı	Yapılan hasta sayısı
Multiple Myeloma/WaldenS. Mak.	71 (68/3)
TTP/aHÜS	52
Nörolojik Hastalıklar	17
(Myasteni Graves, Guillan Barre, Multiple Sklerozis, CIDP, Transvers myelit,Otoimmün ensefalit)	
Lökoferez (AML, KLL)	14
Hiperbilirubinemi	14
Glomerulonefritler	12
Vaskülitler	12
Otoimmun Hemolitik Anemi	10
Wegener	9
HELLP	7
Hiperlipidemi	6
SLE	5

Toksik Epidermal Nektolizis (TEN)	3
Paraneoplastik Sendromlar	3
Hipertiroidi	3
Soğuk Aglutinin	2
Diğer	9
(Pemfigus, Allo greft rejeksiyon, Goodpasture, Sucid, Viral uzaklaştırma vs. )	
<b>Toplam</b>	<b>249</b>

**Tablo 3:** Terapötik aferez amaçlı yapılan işlemler

<b>İşlem adı</b>	<b>Yapılan hasta sayısı</b>
Terapötik Plazma Değişimi	204
Çift Filtrasyon Plazma Değişimi	16
İmmunoadsorbsiyon	14
Lökoferez	10
Ekstrakorporal Fotoferez	2
Seçici Plazma Değişimi	2
Terapötik Eritrosit Değişimi	1
<b>Toplam</b>	<b>249</b>

### **Tartışma:**

Aferez kelimesi yunan dilinden köken almakta olup ayırmak çıkarmak anlamına gelmektedir. Kan ürünü elde etmek amacıyla kullanılabilceği gibi bu işlemin tedavi amaçlı yapılması durumunda terapötik aferez olarak adlandırılmaktadır. Terapötik aferez işleminde kullanılan teknik ve tercih edilen replasman sıvısına göre farklı tanımlamalar yapılmaktadır. Sıklıkla karşımıza çıkan ve terapötik aferez denince ilk akla gelen plazmaferez işleminde

öncelikle antikorlar olmak üzere plazmada bulunan zararlı bileşenin vücuttan uzaklaştırılması hedeflenmektedir. Tedavi amacıyla yapılması nedeniyle de terapötik plazma değişimi olarak da adlandırılabilir. İşlemin yapılmasına sebep olan hastalığa göre ve hastanın klinik durumuna göre replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma, albumin yada farklı bileşenler tercih edilebileceği gibi replasman sıvısı kullanılmadan da yapılabilir (7).

Hematoloji pratiğinde terapötik aferez kullanımı birçok farklı tanıda karşımıza çıkmaktadır. Özellikle trombotik trombositopenik purpura, hiperviskositeye neden olabilecek multipl myelom ve waldenström makroglobulinemisi, lökostat semptomlarının eşlik ettiği lökosit yükseklikleri, standart tedavilere yanıtız immun mekanizmaların eşlik ettiği hastalıklar ve orak hücreli anemi krizleri, transplant ilişkili komplikasyonlar ve nefroloji ile iş birliği içinde takip edilen atipik hemolitik üremik sendrom dahil sayılabilecek bir çok farklı durumda kendine yer bulmaktadır (8). 5 yıllık verilemizi incelediğimizde en fazla işlemin hematoloji kliniği tarafından yapıldığı görülmektedir. Hematolojik hastalıklar içinde de ilk sırayı multipl myelom/waldenström makroglobulinemisi almaktadır. Bunu TTP/aHUS ve akut myeloid lösemi ve kronik lenfositik lösemi nedeniyle yapılan lökoferez takip etmektedir. Hematoloji kliniği bünyesinde yer alan kemik iliği nakil ünitesinde yapılan allojenik nakil sayısının az olması ve buna bağlı olarak takip edilen graft versus host hastalığının az olması nedeniyle hematolojik hastalıklar ile ilişkili ekstrakorporal fotoferez yapılmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca kliniğin bulunduğu bölge nedeniyle orak hücreli anemi sıklığı az olması ve aynı şekilde yapılan allojenik nakil sayısının az olmasından dolayı (ABO uyumsuz nakil açısından) terapötik eritrosit aferez yapılma oranının çok düşük olduğu görülmüştür.

Terapötik aferez nörolojik hastalıkların tedavisinde yer almakta olup özellikle Guillain

Barre Sendromu ve Myastenia Gravis tanılarında yaygın bir kullanım alanı bulmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmekle birlikte günümüzde ana tedavinin bir parçası olarak yerini almıştır (9,10). Çalışma verilerimizden de anlaşıldığı gibi güncel kabul görmüş endikasyonlarda nöroloji kliniğinde kullanım alanı bulmuştur.

Otoimmun hastalıklar, romatolojik hastalıklar, vaskülit ve glomerulonefrit gibi bazı hastalık gruplarında da immunsupresif tedaviler ile yeterli yanıt alınamaması durumunda tedaviye terapötik aferez işlemi eklenebilmektedir. Bazı gruplarda özellikle immunabsorbsiyon tekniği sıkça kullanılmaktadır (11-13). Çalışma verilemizde de kullanım sıklığı açısından hematolojik ve nörolojik hastalıklardan sonra yerini aldığı görülmektedir. Terapötik aferez nakli kolaylaştırmak amacıyla solid oran nakli planlanan hastalarda destek tedavisi olarak sıkça kullanılabilmektedir (14,15). Hastanemiz bünyesinde karaciğer nakil merkezi olmaması renal transplantın sayıca az yapılması nedeniyle nakil öncesi ve sonrası dönemde sıkça kullanılabilen terapötik aferezin hiç yapılmadığı sadece hiperbilirubinemisi olan bazı hastalarda nedeniyle destek amaçlı yapıldığı görülmüştür.

Sonuç olarak, terapötik aferez işlemi günümüzde giderek artan bir kullanım alanına sahip olmaktadır. Daha öncesinde destek veya

yardımcı tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olan terapötik aferez işlemi günümüzde yeni geliştirilen teknik donanımlar sayesinde hastalık spesifik işlemlerin yapılabilmesi nedeniyle ana tedavinin bir parçası olma yolunda ilerlemektedir. Bu nedenle uygun hastaların seçilmesi ve uygun işlemin yapılabilmesi adına klinikler ile aferez ünitelerinin birlikte ortak hareket etmesine ve multidisipliner konseylerin düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir

**Teşekkür:** Terapötik aferez ekibinde yer alan Kübra Uçar, Ekrem Özdemir ve Özkan Tekeci' ye teknik desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

### Referanslar:

1. Petil NB. Donör aferezi. Hematolog 2015;5:319-324.
2. Öngören S. Terapötik aferez uygulamaları. Herkes için transfüzyon tıbbi Sempozyum dizisi. 2005;44:189-201.
3. Kaya E, Keklik M, Sencan M, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases : multicenterretrospective analysis. Transfus Apher Sci. 2013;48(3):349-352.
4. Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. Transfus Apher Sci. 2013 Jun;48(3):353-358.
5. Li QY, Yu F, Zhou FD, Zhao MH. Plasmapheresis Is Associated With Better Renal Outcomes in Lupus Nephritis Patients With Thrombotic Microangiopathy: A Case Series Study. Medicine (Baltimore). 2016 May;95(18):e3595.
6. Kozanoğlu I, Solmaz S. Terapötik plazma değişimi veya filtrasyon plazmaferezi: Ne zaman hangisini tercih edelim?. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8(1):1-4.
7. Kaynar L. Terapötik aferezde prosedür ve komplikasyonlar. Hematolog 2015;5:325-334.
8. Özgür G, Nevruz O. Erişkin hematolojik hastalıklarda terapötik aferez uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8(1):69-74.
9. Lehmann HC, Hartung HP. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies. J Neuroimmunol 2011;231:61-69.
10. Gwathmey K, Balogun AR, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. J Clin Apher 2014;29(4):211-219
11. Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. J Clin Apher 2000;15:18-27.
12. Zeuner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2002;39(1):28-35.
13. Yıldız F. Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda terapötik aferez. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8(1):83-89.
14. Heeger PS, Dinavahi R. Transplant immunology for non-immunologist. MMt Sinai J Med 2012;79(3):376-387.
15. Ahmed T, Senzel L. The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody mediated kidney rejection. J Clin Apheresis 2012;27(4):173-177.