

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Doç. Dr. Gürhan Kadıköylü¹, Dr. Neslihan Soysal², Yrd. Doç. Dr. İrfan Yavaşoğlu¹,
Prof. Dr. Zahit Bolaman¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, AYDIN

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

ÖZET

Terapötik aferez, tedavi amacı ile hasta tam kanından plazma ya da hücresel bileşenlerinin ayrılması işlemidir. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise büyük hacimlerde hasta plazmasının ayrılarak yerine replasman sıvısının konmasıdır.

TPD başta hematoloji ve nöroloji olmak üzere, onkoloji, romatoloji, immünoloji, nefroloji, endokrinoloji, toksikoloji ve dermatolojide ilk seçenek ya da destekleyici tedavi olarak kullanılan bir terapötik aferezdür. TPD

ile monoklonal oto-alloantikörler, immün kompleksler, kriyoglobulinler, lipoproteinler, makromoleküller, metabolik ya da fiziksel sorunlara yol açabilen proteine bağlı toksinler plazmadan uzaklaştırılır. American Society For Apheresis (ASFA) 2007'de yeni kanıt düzeyleri ile terapötik aferez ve TPD endikasyonlarında ve kategorilerinde değişikliklere gitmiştir. Bu yazıda ASFA 2007 kılavuzuna dayalı olarak hematolojik hastalıklarda TPD endikasyonları tartışılacaktır.

• **Anahtar Kelimeler:** Hematolojik hastalık, terapötik plazma değişimi, Nobel Med 2008; 4(2): 12-18

ABSTRACT

THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE IN HEMATOLOGICAL DISEASES

Therapeutic apheresis is a procedure of separation of plasma or other cellular components from whole blood as a treatment modality. Therapeutic plasma exchange (TPE) is a replacement of large volumes of patient plasma by replacement fluids. TPE is a therapeutic apheresis that is used as first line or supportive treatment mainly in hematology, neurology, oncology, rheumatology, immunology, nephrology, endocrinology, toxicology and dermatology.

Monoclonal auto-alloantibodies, immune complexes, cryoglobulins, lipoproteins, macromolecules, protein bound toxins that may cause metabolic or physical problems are removed from the plasma with TPE.

In 2007, American Society For Apheresis (ASFA) made some changes in the indications and categories of therapeutic apheresis and TPE with the lights of new evidences. In this paper, we will discuss the indications of TPE in hematological diseases, according to new ASFA 2007 guideline.

• **Key Words:** Hematological diseases, therapeutic plasma exchange. Nobel Med 2008; 4(2): 12-18

GİRİŞ

Terapötik aferez, tedavi amacı ile hasta tam kanından plazma ya da hücresel bileşenlerinin ayrılması işlemidir. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise büyük hacimlerde hasta plazmasının uzaklaştırılarak yerine replasman sıvısının konulması işlemidir. TPD ile monoklonal oto ya da alloantikorlar, immün kompleksler, kriyoglobulinler, lipoproteinler, makromoleküller, metabolik ya da fiziksel sorunlara yol açabilen proteine bağlı toksinler plazmadan uzaklaştırılır. Bunun yanı sıra fazla plazma içeriğinin ve enflamatuvar mediyatörlerin azaltılması da TPD ile sağlanabilmektedir.^{1, 2}

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendromlu (HÜS) hastalarda replasman sıvısı olarak mutlaka taze donmuş plazma (TDP) seçilmesi gerekirken, solvent deterjanla işlenmiş plazma, %5'lik albumin, dekstran 40, %3 ve %6'lık hidroksietil nişasta, Isohes ve Varihes solüsyonları (%0,9'luk NaCl içinde %6 HES solüsyonu) diğer replasman sıvısı seçeneklerini oluşturur.²⁻⁵ TPD için uygulanacak plazma hacmi genellikle 40 ml/kg'dır. Ancak plazma hacmi; kan hacmi (hasta ağırlığı x 70) x (1-hematokrit) formülü ile hesaplanabilir. Hesaplanan plazma hacminin 1-1,5 katı TPD için kullanılmakta olup genellikle 3000-4500 ml'dir.^{6, 7}

Başta hematoloji ve nöroloji olmak üzere, onkoloji, romatoloji, immünoloji, nefroloji, endokrinoloji, toksikoloji ve dermatolojide TPD primer ya da yardımcı tedavi olarak kullanılan terapötik aferezdür.^{1, 2, 7} American Society For Apheresis (ASFA) 2007'de yeni kanıt düzeyleri ile terapötik aferez ve TPD endikasyonlarında ve kategorilerinde değişikliklere gitmiştir.^{8, 9} Tablo 1'de kanıt düzeyleri ve kategoriler, Tablo 2'de ise hematolojide TPD endikasyonları belirtilmiştir. Bu yazıda ASFA 2007 kılavuzuna dayalı olarak hematolojik hastalıklarda TPD endikasyonları tartışılacaktır.

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ilk kez 1924 yılında Moschowitz tarafından tanımlanmış olmasına karşın patogenezi ancak yakın geçmişte açıklığa kavuşmuştur. Kalıtsal, sisplatin, bleomisin, vinka alkaloidleri, mitomisin-C, kinin, oral kontraseptifler, siklosporin, takrolimus ve tiklopidin gibi ilaçlar; gebelik, sistemik lupus eritematozus (SLE), diğer otoimmün ve kötücül hastalıklar, kemik iliği transplantasyonu sonrası sekonder ve idiopatik olarak TTP görülmektedir.¹⁰⁻¹²

TTP'li hastaların plazmasında beklenmedik derecede büyük multimerli von Willebrand faktörü (vWF) saptanmıştır.^{12, 13} Normalde endotel hücrelerinden salgılanan beklenmedik derecede büyük multimerli vWF, küçük

Tablo 1: Kanıt ve kategori düzeyleri^{8,9}

Kanıt Düzeyi	
Düzey I	En az bir tane uygun tasarlanmış randomize kontrollü çalışmadan sağlanmış kanıtlar
Düzey II-1	Randomize olmayan iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalardan sağlanmış kanıtlar
Düzey II-2	İyi tasarlanmış kohort ya da tercihen bir/fazla merkez/araştırma grubunun olgu-kontrollü analitik çalışmalardan sağlanan kanıtlar
Düzey II-3	Girişimli/girişimsiz çoklu zaman serileri, kontrolsüz deneylerin sonuçlarından sağlanan kanıtlar
Düzey III	Uzman komitelerin raporları, tanımlayıcı çalışmalar ya da klinik deneyimlere dayalı saygın yazarların görüşleri
Kategori Düzeyi	
Kategori I	Terapötik aferez bu grup hastalıklar için primer tedavi olarak ya da diğer ilk seçenek tedavilere yardımcı tedavi olarak standart ve kabul edilebilir. Etkinliği, kontrollü, iyi tasarlanmış randomize çalışmaların ya da çok sayıda yayınlanmış tartışmasız temele dayalıdır.
Kategori II	Terapötik aferez bu grup hastalıklarda primer ilk seçenek tedaviden ziyade diğer mutlak tedavilere destekleyici veya yardımcı olarak uygulanmalıdır. Etkinliği, bazı hastalıklarda için randomize kontrollü çalışmalar bazılarında küçük olgu serileri ya da bilgilendirici olgu sunularına dayalıdır.
Kategori III	Terapötik aferez yeterli kanıtların olmadığı, ya olumlu risk/yarar bazen maliyet/etkinlik oranı sağlayamaması ya da terapötik aferezin etkinliğinin saptanamadığı bu grup hastalıklarda önerilebilir. Klasik tedavilerle uygun yanıt alınmayan hastalarda uygulanabilir. Etkinliği konusunda görüş birliğini destekleyen raporlar çok azdır ya da değişkendir. Kontrollü çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.
Kategori IV	Bu grup hastalıklarda terapötik aferezin yararı saptanmamıştır.
Kategori P (pending)	Bu grup hastalıklar, terapötik aferezin ABD'de uygun olmayan ya da FDA tarafından onaysız araçlarla yapılan ancak ABD'deki faz-III çalışmaların yapıldığı hastalıklardır.

Tablo 2: Hematolojik hastalıklarda terapötik plazma değişimi (ASFA 2007)^{8,9}

Hematolojik hastalıklar	ASFA 2007 Endikasyon Kategorisi	Kanıt Düzeyi
Trombotik trombositopenik purpura	I	I
Hemolitik üremik sendrom		
Diare ilişkili (D+ tipik)	IV	II-1
Atipik (D-)	III	II-1
Posttransfüzyon purpura	III	II-3
ABO-uyumsuz kemik iliği transplantasyonu	II	III
Monoklonal gamopati de hiperviskozite	I	II-3
M. Miyeloma akut böbrek yetersizliği	III	I
Paraproteinemik polinöropatiler		
Ig G/A demiyelinizan polinöropati	I	I
Ig M polinöropati (± Waldenström)	II	I
M.Miyeloma bağlı polinöropati	III	III
POEMS	IV	II-3
Koagülasyon faktör inhibitörleri	III	II-3
Otoimmün hemolitik anemi	III	III
Aplastik anemi ve saf eritroid seri aplazisi	III	III
Gebelikte eritrosit alloimmünizasyonu	II	II-3
İdiopatik trombositopenik purpura	IV	II-3

POEMS: Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal protein, Deri bulguları
ASFA: American Society For Apheresis (Amerikan Aferez Derneği)

multimerlerine bir metalloproteinaz (vWF'ü parçalayan proteaz) tarafından parçalanmaktadır. Bu proteaz ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) olarak da tanımlanmıştır. ADAMTS13 aktivitesinde azalma kalıtsal ya da →

edinsel olabilir. Kronik tekrarlayan kalıtsal TTP'de doğuştan metalloproteinaz çok azalmış ya da yoktur. Şiddetli (<%5) ADAMTS13 eksikliği idiyomatik TTP'li hastaların %33-100'ünde saptanmıştır. Gebelik ve tiklopidin kullanımı ile ilişkili şiddetli ADAMTS13 eksikliği gözlenebilirken transplantasyon sonrasında ve kötücul hastalıklarda normal ya da hafif düşük miktarlarda olabilir. Kazanılmış idiyomatik TTP'de vWF'ü parçalayan metalloproteinaza karşı IgG tipi inhibitör otoantikörler rol oynamaktadır. Bu inhibitörler nedeniyle vWF parçalanamamakta, büyük multimerli vWF trombositlere tutunarak intravasküler adezyon ve agregasyona yol açmaktadır. Bu agregatlar mikrosirkülasyonu tıkayarak TTP'nin klinik semptomlarına yol açarlar. Bunun yanı sıra trombosit-vWF agregatları hemolize yol açarlar. Sekonder TTP'de ise endotel hasarının en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir.^{12, 14-16} Trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi, nörolojik bulgular, ateş ve böbrek tutulumu TTP'nin klasik pentadını oluşturur. Tanı için trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik anemi ikilisi yeterli kabul edilmektedir. Periferik yaymada şistositler, polikromazi, normo-blastlar ve parçalanmış eritrositler saptanır. Serum laktat dehidrogenaz artışı karakteristiktir.¹⁰

Eskiden TTP'de %90'ın üzerinde olan mortalite oranları 1990'lardan itibaren TPD'nin kullanıma girmesiyle %10-20'ye kadar düşmüştür. TPD ile beklenmedik derecede büyük multimerli vWF ile metalloproteinaz inhibitörlerinin uzaklaştırılması ve plazma infüzyonuyla eksik ya da az miktarda olan ADAMTS13 enziminin yerine konulması ile etkili olmaktadır.^{12, 17}

ASFA, TTP'de TPD'yi kategori I endikasyon olarak önermektedir. TDP veya kriyopresipitat uzaklaştırılmış plazma (kriyosupernatant) ile günlük 30-40 ml/kg (ya da 1-1,5 plazma volümü) TPD yapılmalıdır. Metilen mavisi, solvent-deterjan, ışık ya da fotokimyasal işlem görmüş plazma ile TPD düşük ADAMTS13 aktiviteli hastalarda yapılabilir. Başlangıçta ardışık günlerde trombosit sayısı >150.000/mm³, LDH ve bilirubin düzeyleri normale gelene kadar TPD'ye devam edilmelidir. Stabil hastalarda güneşirni yapılabilir. Başlangıçta güneşirni TPD uygulaması tartışmalı olup nüks oranları yüksektir. Her gün yapılan TPD ile güneşirni yapılan TPD'nin etkinliğini karşılaştıran prospektif randomize çalışmalar da mevcut değildir. TPD sayısı 3-90 arasında olup süresini önceden belirleyen bir parametre yoktur.

Gebelikte ortaya çıkan TTP'de TPD güvenle uygulanmaktadır.^{2, 9, 12, 18-20} TPD uygulanan hastaların %40'ın da çoğu plazma ilişkili alerjik ve febril reaksiyonlar görülürken anafilaksiyi de içeren şiddetli yan etkiler %0,4'dür.^{2, 21} TDP ve kriyosupernatant plazma ile yapılan TPD arasında yapılan iki randomize prospektif

çalışmada bir fark bulunmamıştır.^{22,23} Genellikle ilk bir haftada (7-20 gün arası) yanıt alınır. Ancak %21-64 oranında nüks gözlenebilir. Nüks ortaya çıkan olgularda 200 mg/gün steroid, intravenöz immünglobulin (İVİG), vinkristin, siklosporin, azatioprin ve siklofosamid gibi immünsüpresif ilaçlar, rituksimab ve splenektomi diğer tedavi seçenekleridir.^{2, 12, 24-26}

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) çocuklarda ortaya çıkan, akut başlangıçlı mikroanjyopatik hemolitik anemi, böbrek yetersizliği ve trombositopeni ile karakterize bir trombotik mikroanjyopati nedenidir. *Shiga* toksini (verositotoksin) üreten *Escherichia coli* enfeksiyonu ile ilişkili HÜS'de diare (D+) daha sık görülürken atipik (D-) HÜS böbrek veya kemik iliği transplantasyonu, solunum yolu enfeksiyonu, gebelik, otoimmün hastalıklar ve siklosporin, kinin, mitomisin-c, oral kontraseptif gibi bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak görülebilir. HÜS'lü hastalarda ADAMTS13 aktivitesinde azalma saptanabilir.^{2, 12, 27}

D+ tipte *Shiga* toksininin glomerüler kapiller endotel hücrelerinde zedelenmeye, endotelden beklenmedik derecede büyük multimerli vWF salınımına, trombosit adezyon ve agregasyonuna yol açtığı düşünülürken atipik HÜS'de doğrudan mikrovasküler endotel hücre zedelenmesi ve kompleman regülasyon bozukluğu suçlanmaktadır.^{2, 12, 28}

ASFA, D+ HÜS'de kategori IV olarak betimlemekte önermemektedir. D- HUS gurubunda kategori III endikasyon olarak betimlemiş ve TPD önerilmiştir.^{8, 9} D+ hastalarda tedavide izlem, eritrosit transfüzyonu, diyaliz ve transplantasyon uygulanmaktadır. D- hastalarda ise 1-1,5 plazma hacmi ile önce her gün sonra güneşirni olarak TDP veya kriyopresipitat uzaklaştırılmış plazma ile TPD yapılmaktadır. Nörolojik bulgular düzelen, trombosit sayısı >150.000/mm³, LDH düzeyleri normale gelene kadar uygulanmalıdır.^{2, 9, 17, 18}

POSTTRANSFÜZYONAL PURPURA

Posttransfüzyonal purpura, kan transfüzyonundan 5-14 gün sonra gelişen ani başlangıçlı şiddetli trombositopeni (<10.000/mm³) ile karakterizedir. Purpurik döküntüler yanı sıra ölümcül intrakranial kanamalar gözlenebilir. Mortalite oranı %10-20'dir. Taze yada depo tam kan, depo ya da yıkanmış eritrosit süspansiyonu, TDP ve trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu sonrası gelişebilir.

Multipar kadınlarda ve çok transfüzyon yapılan hastalarda çoğunlukla trombosit membran glikoproteini IIIa'da eksprese edilen HPA-1a, nadiren de HPA-1b, →

2b, 3a, 3b, 4a, 5b antijenlerine karşı antikorlar ile sensitizasyon ortaya çıkmakta bu anamnestic reaksiyonun hasta trombositlerini yıkıma uğratarak posttransfüzyonel purpuraya yol açtığı düşünülmektedir.^{2, 9, 29, 30}

İlk basamak tedavi 1 g/kg/gün 2 gün ya da 0,4 g/kg/gün 2-5 gün süre ile İVİG'dir. Genellikle ilk bir hafta (1-20 gün) içinde yanıt elde edilmektedir. Yüksek doz steroid de tedavide uygulanabilir.^{2, 9, 17}

ASFA, posttransfüzyonel purpura tedavisinde TPD'yi kategori III endikasyon olarak önermektedir.^{8,9} İntravenöz immünglobulin tedavisi etkili olmayan, şiddetli trombositopeni ve kanamalı hastalarda plazma ya da albumin ile günlük 1-1,5 plazma hacmi TPD uygulanabilir. Trombosit sayısı >20.000/mm³ ve non-purpurik kanamalar durana kadar TPD sürdürülmelidir.^{2, 9, 17}

ABO-UYUMSUZ KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU

ABO-uyumsuz kemik iliği transplantasyonu akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, akut böbrek yetersizliği, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, vasküler kollaps ve ölüme yol açabilir. Majör ABO-uyumsuzluğunda alıcıda vericinin ABO antijenlerine karşı, minör ABO-uyumsuzluğunda ise vericide alıcının ABO antijenlerine karşı izohemaglutininler vardır. IgM, ABO-uyumsuzluğunda intravasküler hemolizin asıl sorumlusudur. Transplantasyon için toplanan kemik iliği tam kanla aynı yoğunlukta akyuvar sayısına sahiptir. Aferez ile çevresel kandan kök hücre toplanmasında üründe akyuvar azdır (%2-5). Bu nedenle de hemoliz kemik iliği transplantasyonu sonrasına göre daha azdır (%25-35).^{9, 17, 31, 32}

İzohemaglutinin titresini azaltma amacıyla TPD, **ASFA tarafından kategori II olarak önerilmektedir.**^{8,9} 1:1 plazma-albumin yerine koyma sıvısı ile günlük 1-1,5 plazma hacmi değişimi önerilir. Hedef izohemaglutinin oranının <1:16 olmasıdır. Bu amaca yönelik olarak 2-4 kez TPD uygulaması yeterli olmaktadır. Bazen transplantasyon sonrası erkenden engraftman olması halinde minor ABO uyumsuz olgularda da TPD gerekebilir. İmmünadsorbsiyon ve eritrosit uzaklaştırması diğer tedavi yaklaşımlarıdır.^{9, 33}

MULTİPL MİYELOM VE WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ

Multipl miyelom (MM) plazma hücrelerinden kaynaklanan klonal bir hastalıktır. MM hastalarının %15-20'sinde akut böbrek yetersizliği görülür. Böbrek yetersizliğinin en önemli nedeni hafif zincirlerin renal distal tübüllerde birikmesidir. Diğer nedenler ise amiloidoz, hiperkalsemi, hiperürisemi, yineleyen üriner enfeksiyonlardır.³⁴⁻³⁷

ASFA, MM'ye bağlı gelişen akut böbrek yetersizliği tedavisinde TPD'yi kategori III endikasyon olarak önermektedir. VAD (vikristin, adriamisin, deksametazon) kemoterapisi, izotonik sodyum klorür ile hidrasyon, idrar alkalizasyonuna ek olarak kısa dönem (5-7 kez) her gün ya da gün aşın yerine koyma sıvısı olarak albumin kullanılarak 1-1,5 plazma hacmi ile yapılan TPD hafif zincirleri azaltmaktadır. TPD, periton diyalizi veya hemodiyaliz ile birlikte uygulanabilir.^{8,9} TPD'nin etkisinin araştırıldığı 3 randomize kontrollü çalışmada konvansiyonel kemoterapiye olumlu katkı saptanırken sağkalıma etkisi bulunmamıştır.^{35, 37, 38}

Hiperviskozite sendromu, Waldenström makroglobulinemili (WM) hastaların %50-70'inde ve MM'li hastaların %5'inde monoklonal immünglobulinlerin endoteli zedeleyerek, kapiller kan akımını engellemesi ile gelişen iske mi ve organ işlev kusurudur. Paraprotein düzeyleri ile kan viskozitesi ve vasküler komplikasyonlar arasında korelasyon her zaman bulunmaz. Ancak WM'de IgM >3 g/dl, IgA MM'de >4 g/dl ve IgG3 MM'de >6-7 g/dl olması durumlarında genellikle hiperviskozite sendromu ortaya çıkar. IgM'nin molekül ağırlığı daha fazla olduğu için WM'li hastalarda hiperviskozite sendromuna daha sık rastlanır. Serum viskozitesi normalde 1,5-1,8 Ostwald ünitesidir. Semptomatik hastalarda ise 6'nın üzerindedir. Hiperviskozite sendromu klinik baş ağrısı, baş dönmesi, nistagmus, işitme ve görme kaybı, somnolans, koma ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar, mukozal kanamalar ve retinopati, nadiren kalp yetersizliği, halsizlik, iştahsızlık, periferik nöropatiyi kapsar.^{2, 9, 39, 40}

ASFA, monoklonal gamopatiye bağlı hiperviskozite sendromu tedavisinde TPD'yi kategori I endikasyon olarak önermektedir.^{8,9} Yerine koyma sıvısı olarak albumin ile her gün 1-1,5 plazma hacmi TPD plazma viskozitesini hızla azaltarak hiperviskozite semptomlarında hızlı bir düzelme sağlar. Genellikle 1-3 işlem TPD serum viskozitesini düşürmede etkilidir. IgM tipi paraproteinlerin %85'i intravasküler kompartmanda bulunur. Bu nedenle WM'de intravasküler kompartmanda gerçekleşen TPD ile hızla yanıt elde edilir. Ekstravasküler dağılım gösteren IgG ve IgA monoklonal paraproteine mli MM'de daha fazla sayıda ve büyük hacim değişimli TPD gereksinimi olur. Hiperviskozite sendromunda kaskad filtrasyon veya membran filtrasyonu da faydalı olmaktadır.^{9, 41} Monoklonal gamopatili hastalarda (IgM'de %30, IgG/A'da %5-10 sıklıkta) hem duyuşal hem de motor polinöropati izlenebilir.

POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, deri bulguları) sendromunda ve önemli bilinmeyen monoklonal gamopatide polinöropati siktir.^{42, 43} Myelin-associated glycoprotein ve GM-1 gibi periferik sinir antijenlerine karşı oluşan antikorlar periferik nöropatiden sorumlu tutulmaktadır.^{9, 44, 45}

ASFA, TPD'yi IgG/A demiyelinizan polinöropatide kategori I, IgM polinöropatisinde (\pm WM) kategori II, MM'ye bağlı polinöropatide kategori III olarak önerirken POEMS'de kategori IV olarak görmektedir.^{8,9} Yerine koyma sıvısı olarak albumin ya da TDP ile yapılan 1-1,5 plazma hacmi TPD gūnaşını 10-14 gūnde 5-6 kez uygulanabilir. Steroid, siklofosamid, siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlar, nūkleozid analogları, rituksimabın yanı sıra çift filtrasyon şeklinde plazma değişimi de bu hastalarda uygulanabilecek tedavi alternatifleridir.^{9, 44, 45}

KOAGÜLASYON FAKTÖR İNHİBİTÖRLERİ

Koagülasyon faktörlerinin aktivitesini nötralize eden ve genellikle IgG yapısındaki alloantikörler olan koagülasyon faktör inhibitörleri, hemofili A'da %20-30 ve hemofili B'de %3-5 ortaya çıkmaktadır. Gebelik, otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıklar, ilaç kullanımı ile ilişkili olarak meydana gelir.

Amiloidoz, SLE, otoimmün, lenfoproliferatif veya miyeloproliferatif hastalıklarda Faktör II, V, X ve vWF'ye karşı otoantikörler gelişebilir. Allo- ve otoantikörler koagülasyon faktörlerine bağlanak monosit-makrofaj sistemi tarafından yıkılarak sıklıkla kanama bulgularına neden olurken nadiren trombotik olaylar da izlenebilir.^{2,9, 46, 47} İnhibitör düzeyi 5 Bethesda ünitesinden küçük olan hastalarda yüksek doz (100 Ü/kg) faktör kullanılırken, >5 Bethesda ünite olan hastalarda hem kanamayı durdurmak hem de antikör sentezini basılamak amacıyla yüksek doz steroid tek başına ya da siklofosamid, siklosporin gibi alkilleyici veya immünsüpresif ilaçlarla birlikte verilir. İVİG, rituksimab, Faktör VII konsantreleri de diğer tedavi seçenekleridir.^{2,9, 47}

ASFA, koagülasyon faktör inhibitörlerinin tedavisinde TPD'yi kategori III endikasyon olarak önermektedir.^{8,9} Günlük 1-1,5 plazma hacmi plazma ile yapılır. TPD sayısını kanamanın durması ve antikör titresinde azalma belirler.^{2,9, 48} Son yıllarda immünadsorbsiyon yönteminin de tedavide yararlı olabildiği gösterilmiştir.^{2,9, 49}

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Otoimmün hemolitik anemide (OİHA) eritrositlere karşı gelişen otoantikörler nedeni ile hemoliz gelişir. Halsizlik ve sarılık temel bulgulardır. Eritrosit I/i antijenlerine karşı oluşan IgM yapısındaki antikörlerin neden olduğu soğuk aglütininin hastalığı düşük derecelerde (4-18°C) aglutinasyona yol açar. Çoğunlukla enfeksiyonlar (mikoplazma, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs) ve lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde izlenir. Klinik bulgular genellikle soğukta ortaya çıkar ve ateş, Raynaud fenomeni, akrosiyanoz, parmaklarda infarkt, nekroz, akut böb-

rek yetersizliği görülebilir.

Eritrositlerin Rh antijenlerine karşı oluşan IgG yapısındaki sıcak antikörlerin oluşturduğu hemolizde ise reaksiyon 37 °C'de ortaya çıkar. %30'u idiyopatik olup lenfoproliferatif, otoimmün veya kötücül hastalıklar seyrine ya da ilaçlara bağlı görülür. Viral ve sifiliz enfeksiyonu seyrinde gelişen paroksizmal soğuk hemoglobülinürisine neden olan IgG yapısındaki Donath-Landsteiner antikoru, soğukta eritrosit membranına tutunur ve kompleman aktivasyonu ile hemolize neden olur.^{50, 51}

OİHA tedavisinde hemolizin durdurulması amacıyla kortikosteroidler ve diğer immünsüpresifler, vinka alkaloidleri, danazol, İVİG, rituksimab ve splenektomi kullanılır.^{51,52} Plazmaferez, otoantikörleri uzaklaştırarak semptomatik düzelme sağlar.³²

ASFA, OİHA tedavisinde TPD'yi kategori III endikasyon olarak önermektedir.^{8,9} Her gün ya da gūnaşını 1-1,5 plazma hacmi ile yerine koyma sıvısı olarak albumin kullanılarak hemoliz kontrol altına alınana ve transfüzyon gereksinimi azalana kadar diğer tedavilerle birlikte yapılan TPD etkilidir. Özellikle dirençli olgularda siklofosamid ve İVİG ile birlikte iyi sonuçlar bildirilmiştir. IgG büyük oranda ekstrasvasküler dağıldığından sıcak OİHA'da etkisi azdır.^{2,9,48, 52-55}

APLASTİK ANEMİ VE SAF ERİTROİD SERİ APLAZİSİ

Aplastik anemi (AA) ve saf eritroid seri aplazisi (SESA) hematopoetik kök hücre hastalıkları olup ve çoğu idiyopatik ve edinseldir. AA'da çoğunlukla üç seri de tutulur. Pansitopeni ve kemik iliğinde hipo/asellülerite saptanır. SESA'da yalnız eritroid seri etkilenir ve normositer-normokrom anemi, retikülositopeni, kemik iliğinde eritroid seri öncü hücrelerinde ileri derecede azalma saptanır. Her iki hastalığın etiyojisinde immünolojik mekanizmalar suçlanmakta olup temel tedavisinde immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır.^{9, 56, 57}

ASFA, AA ve SESA tedavisinde TPD'yi kategori III endikasyon olarak önermektedir.^{8,9} Her gün ya da gūnaşını 1-1,5 plazma hacmi ile yapılan TPD hematopoez düzelene ya da uygun eritropoez sağlanana kadar (1-24 tedavi, 2-3 hafta) etkili olabilir. TPD bu hastalıklarda primer tedavi olmayıp kök hücre transplantasyonu adayı olmayan ve immünsüpresif tedaviye yanıtız hastalarda uygulanabilir.^{2,9, 17}

GEBELİKTE ERİTROSİT ALLOİMMÜNİZASYONU

Gebelikte çoğunlukla D (Rh) nadiren de Kell, Kidd, Duffy, C, E gibi eritrosit antijenlerine karşı gelişen alloantikörler nedeniyle ortaya çıkan alloimmünizasyon →

yeni doğanların 1/1.000'inde görülmektedir. Gebelik ya da doğum sırasında fetal-maternal hemoraji ya da daha önceki yapılmış eritrosit transfüzyonu sonrasında 0,1 ml fötal hücre bile D antijenine sensitizasyona yol açabilir.

Maternal alloantikorlar IgG yapısında olduğu için plasentadan geçerek fütusta intra/ekstravasküler hemolize neden olur. Klinikte fötüs ya da yeni doğanın hemolitik hastalığı, hidrops fötalis veya kern ikterus gözlenir. Ardısıra gebeliklerde risk artar. Anti-D kullanımı riski azaltmaktadır.^{2, 9, 58} Kan grubu uyumsuz babada antijen yok ise risk yoktur. Uyumsuz baba heterozigot ise fötüs için %50'dir. Baba homozigot ve maternal antikör titrasyonu (>1/16 veya >4 kat artış) yüksek ise ultrasonografi ve amniosentez ile izlem gereklidir.^{9, 58}

ASFA, gebelikte eritrosit allomünizasyonu için TPD'yi kategori II endikasyon olarak önermektedir.^{8, 9} Yüksek riskli gebelerde 7-20 haftalar arasında albumin ile yapılacak gūnaşın 1-1,5 plazma hacmi TPD, takiben 20. haftadan sonra intrauterin eritrosit transfüzyonu, İVİG ve TPD ile %70 sağkalım sağlanmıştır.^{2, 9, 58-60}

İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

İdiyopatik/immün trombositopenik purpurada (İTP),

sıklıkla GPIIb/IIIa ve daha az olarak GPIb/IX, GPIa/IIa ve GPIV gibi trombosit antijenlerine karşı oluşan oto-antikorların bu antijenlere bağlanarak trombosit yıkımına yol açması ile kanamaya yatkınlık ortaya çıkar. Akut İTP genellikle çocuklarda görülür ve %70-80'i 6 ay içerisinde iyileşir. 6 aydan uzun süren trombositopeni ise kronik İTP'dir, çoğunlukla erişkinlerde izlenir. %30-40'ı remisyona girer, %40-50'si tedaviye dirençli kalır. Erişkin İTP'li hastaların %10'nunda sekonder olarak SLE, lenfoproliferatif hastalık, ilaç alımı ve insan immün yetersizliği virüs enfeksiyonu saptanır.⁶¹⁻⁶³

Kanamama semptomları olan ve trombosit sayısı <20-30.000/mm³ hastalarda başta steroid ilk basamak tedavidir. Acil durumlarda İVİG kullanılabilir. Dirençli ya da nüks etmiş olgularda splenektomi, anti-D, siklosporin, siklofosamid, azathiopürin gibi immünsüpresifler, vin-ka alkaloidleri, danazol, interferon ve rituksimab uygulanabilir.^{2, 9, 61-63}

ASFA, İTP'de TPD'yi kategori IV olarak görmektedir.^{8, 9} Bazı az sayıda hasta içeren çalışmalarda TPD'nin splenektomi gereksinimini azalttığı ileri sürülse de bunu destekleyen randomize kontrollü çalışma yoktur.^{2, 9, 64, 65} Ancak son yıllarda immünadsorbsiyonla dirençli İTP'de olumlu sonuçlar elde edilmiştir. İmmünadsorbsiyon ASFA tarafından kategori II olarak kabul edilmiştir.^{2, 9, 66}



İ	İLETİŞİM İÇİN: Doç. Dr. Gürhan Kadıköylü, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı/AYDIN gurhan@prontomail.com
✓	GÜNDERİLDİĞİ TARİH: 07 / 08 / 2007 • KABUL TARİHİ: 05 / 12 / 2007

KAYNAKLAR

- 1 Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: part 1: technical and physiological considerations. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 18-27.
- 2 Drew MJ. Therapeutic plasma exchange in hematological diseases and dysproteinemias. In: *Apheresis, principles and practice*. McLeod BC (editor). Second edition, Maryland, AABB Press 2003; 345-373.
- 3 Reimann PM, Mason PD. Plasmapheresis: technique and complications. *Intensive Care Med* 1990; 16: 3-10.
- 4 Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, et al. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 342-324.
- 5 Arslan O, Tek I, Arat M, Ciftci I, İlhan O. Effects of replacement fluids on plasma viscosity used for therapeutic plasma exchange. *Ther Apher Dialysis* 2004; 8: 144-147.
- 6 Arslan O, Arat M, Göktürk S, Ayyıldız E, İlhan O. Therapeutic plasma exchange and the clinical applications. *Turk J Haematol* 2003; 20: 7-17.
- 7 Galel AG, Malone JM, Viele MK. *Transfusion Medicine*. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds). 11th edition, Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins 2004; 831-882.
- 8 Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories-introduction to fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22: 96-105.
- 9 Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, 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: 106-175.
- 10 Eldor A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 475-495.
- 11 Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States-analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol* 1995; 50: 84-90.
- 12 Fontana S, Hovinga JA, Taleghani BM. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2006; 90: 245-254.
- 13 Moake JL. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2004; 41: 4-14.
- 14 Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585-1594.
- 15 Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. VonWillebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100: 710-713.
- 16 Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 4043-4049.
- 17 Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apher* 2000; 15: 28-52.
- 18 von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002; 6: 320-328.
- 19 Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1996; 94: 383-386.
- 20 Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 1998; 13: 133-141.
- 21 Rock G, Clark B, Sutton D. The Canadian apheresis registry. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 167-177.
- 22 Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher* 2001; 16: 19-22.

- 23** Rock G, Anderson D, Clark W, et al. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol* 2005; 129: 79-86.
- 24** Bohm M, Betz C, Miesbach W, et al. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine. *Br J Haematol* 2005; 129: 644-652.
- 25** Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 130: 768-776.
- 26** Hong JJ, Kwaan HC. Haemostasis and Thrombosis: Current Clinical Practice: Current Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hematology* 2000; 4: 461-469.
- 27** Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
- 28** Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006; 77-78: 5-22.
- 29** Gonzalez CE, Pengetze YM. Post-transfusion purpura. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 154-159.
- 30** McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders. *Transfus Apher Sci* 2003; 28: 297-305.
- 31** Klumpp TR. Immunohematologic complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 159-170.
- 32** Wu A, Buhler LH, Cooper DK. ABO-incompatible organ and bone marrow transplantation: current status. *Transpl Int* 2003; 16: 291-299.
- 33** Warkentin PI, Hilden JM, Kersey JH, Ramsay NK, McCullough J. Transplantation of major ABO-incompatible bone marrow depleted of red cells by hydroxyethyl starch. *Vox Sang* 1985; 48: 89-104.
- 34** Rahman T, Harper L. Plasmapheresis in nephrology: an update. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 2006; 15: 603-609.
- 35** Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 863-869.
- 36** Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000; 65: 175-181.
- 37** Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175-1180.
- 38** Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-784.
- 39** Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenstrom macroglobulinaemia. *Lancet Oncol* 2003; 4: 679-685.
- 40** Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 199-208.
- 41** Accorsi P, Passeri C, Onofrillo D, Iacone A. Hyperviscosity syndrome in hematological diseases and therapeutic apheresis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1032-1038.
- 42** Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 383-390.
- 43** Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy: The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1919-1923.
- 44** Bosch EP, Smith BE. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. *Med Clin North Am* 1993; 77: 125-139.
- 45** Oksenhendler P, Chevret S, Leger JM, et al. Plasma Exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 243-247.
- 46** Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 331-354.
- 47** Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 287-303.
- 48** von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 127-140.
- 49** Freedman J, Garvey MB. Immunoabsorption of factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 327-333.
- 50** Semple JW, Freedman J. Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005; 42: 122-130.
- 51** Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Williams Hematology. Lichtman MA, Beutler MA, Kipps TJ, et al (eds). 7th edition, International edition, McGraw-Hill 2006; 729-750.
- 52** King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005; 42: 131-136.
- 53** Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. *J Clin Apher* 2000; 15: 18-27.
- 54** Hughes P, Toogod A. Plasma exchange as a necessary prerequisite for the indication of remission by human immunoglobulin in auto-immune hemolytic anemia. *Acta Haematol* 1994; 91: 166-169.
- 55** Silva VA, Seder RH, Weintraub LR. Synchronization of plasma Exchange and cyclophosphamide in severe and refractory autoimmune hemolytic anemia. *J Clin Apheresis* 1994; 9: 120-123.
- 56** Marsh JC. Bone marrow failure syndromes. *Clin Med* 2005; 5: 332-336.
- 57** Nakao S, Feng X, Sugimori C. Immune pathophysiology of aplastic anemia. *Int J Hematol* 2005; 82: 196-200.
- 58** Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 600-611.
- 59** Berlin G, Selbing A, Gottvall T. Plasmapheresis Exchange and high-dose IV immunoglobulin in the treatment of severe Rhesus hemolytic disease. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337: 337-340.
- 60** Voto LS, Mathet ER, Zapaterio JL, et al. High-dose gammaglobulin (IVIg) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med* 1997; 25: 85-88.
- 61** British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596.
- 62** Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244-2251.
- 63** Bolaman Z. Approach to immune thrombocytopenic purpura in adults. *Haema* 2003; 6: 157-165.
- 64** Blanchette VS, Hogan VA, McCombie NE, et al. Intensive plasma Exchange therapy in ten patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1984; 24: 388-394.
- 65** Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow-up of plasma Exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1981; 21: 291-298.
- 66** Snyder HW Jr., Cochran SK, Balint JP Jr., et al. Experience with protein A-immunoabsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992; 79: 2237-2245.