

# Nefroloji Pratiğinde Plazmaferez Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

## *Evaluation of Efficacy of Plasmapheresis in Nephrology Practice: A Single Center Experience*

### ÖZ

Plazmaferez immünkompleksler, proteine bağlı toksinler, otoantikolar, kriyoglobulinler, miyeloma hafif zincir, endotoksinler gibi yüksek molekül ağırlıklı solütlerin plazmadan ekstrakorporeal kan temizleme teknikleri ile uzaklaştırılması yöntemidir. Plazmaferez genellikle destek tedavisi olarak kullanılmakla beraber birçok nefrolojik, nörolojik ve hematolojik hastalıkta primer tedavi seçeneği haline gelmiştir. Nefroloji pratiğinde sıklıkla renal transplantasyon, anti GBM hastalığı ve hızlı ilerleyen glomerulonefrit gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Çalışmamızda GATA Nefroloji Bilim Dalı tarafından son 10 yılda (2000-2010) plazmaferez tedavisi uygulanan hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve plazmaferez etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya plazmaferez tedavisi uygulanan 28 hasta alındı. Hastaların 9'u (%32,15) posttransplant rejeksiyon, 7'si (%25,00) kresentik glomerulonefrit, 6'sı (%21,43) antiglomeruler bazal membran hastalığı, 2'si (%7,14) multipl miyelom, 2'si (%7,14) hemolitik üremik sendrom ve 1'er (%3,57) vaka fokal segmental glomerüloskleroz ve membranoproliferatif glomerulonefrit tanısı ile takip edilmekteydi. Hastalara toplam 265 seans plazmaferez tedavisi uygulandı. Plazmaferez uyguladığımız hastalarda hastalıkların patogeneğinde rol oynayan immünkomplekslerin, immünglobulinlerin ve makromoleküllerin uzaklaştırılması ile tedaviden yarar gördüklerini, daha iyi prognoz sağlandığını ve mortalitenin azaldığını saptadık. Sonuç olarak plazmaferez nefroloji pratiğinde immünsüpresif tedavi ile yanıt alınamayan vakalarda başvuru olan seçkin ve etkili bir tedavi seçeneğidir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Plazmaferez, Nefroloji

### ABSTRACT

Plasmapheresis is a method of cleaning the high molecular weight solutes such as immune complexes, protein-bound toxins, autoantibodies, cryoglobulins, myeloma light chains, and endotoxins from the extracorporeal blood plasma with removal techniques. Generally supportive therapy with plasmapheresis has been used as a primary treatment option in many nephrological, neurological, and hematologic diseases. In nephrology practice, it is used for disorders such as renal transplantation, anti-GBM disease and rapidly progressive glomerulonephritis. In our study, patients treated with plasmapheresis at the GATA Nephrology Department in the last 10 years (2000-2010) were retrospectively analysed to evaluate the efficacy of plasmapheresis. 28 patients treated with plasmapheresis were enrolled in the study. Of the patients; 9 (32.15%) were posttransplant rejection, 7 (25.00%) crescentic glomerulonephritis, 6 (21.43%) antiglomerular basement membrane disease, 2 (7.14%), multiple myeloma, 2 (7.14%) hemolytic uremic syndrome, 1 (3.57%) focal segmental glomerulosclerosis and 1 (3.57%) case of membranoproliferative glomerulonephritis. Patients were treated with a total of 265 plasmapheresis sessions. We found that patients treated with plasmapheresis benefited from treatment with the removal of macromolecules such as immunocomplexes and immunoglobulins; better prognosis and decreased mortality were achieved. In conclusion, plasmapheresis is an effective and reasonable treatment option in Nephrology practice for cases that do not respond to standard immunosuppressive therapy.

**KEY WORDS:** Plasmapheresis, Nephrology

**Battal ALTUN<sup>1</sup>**  
**Mustafa ÇAKAR<sup>1</sup>**  
**Seyid Ahmet AY<sup>1</sup>**  
**Murat KARAMAN<sup>1</sup>**  
**Mahmut İlker YILMAZ<sup>2</sup>**  
**Tayfun EYİLETEN<sup>2</sup>**  
**Kayser ÇAĞLAR<sup>2</sup>**  
**Yusuf OĞUZ<sup>2</sup>**  
**Müjdat YENİCESU<sup>2</sup>**  
**Abdülgaflar VURAL<sup>2</sup>**

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 26.06.2010

Kabul Tarihi : 25.08.2010

Yazışma Adresi:

**Mahmut İlker YILMAZ**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,

Nefroloji Bilim Dalı,

Ankara, Türkiye

Tel : 0 312 304 40 92

Gsm : 0 532 381 54 89

E-posta : mahmutilkeryilmaz@gmail.com

## GİRİŞ

Aferez, Yunanca bir terim olup ayırıştırmak, çıkarmak, dışarı atmak anlamına gelmektedir. Kan eritrositler, lökositler, trombositler ve plazma olmak üzere 4 komponentten oluşur. Plazmaferez işlemi, kanın vücut dışına alınarak bu 4 komponentten biri olan plazmanın kandan ayırıştırlıp geri kalan kısmın replasman sıvısı ile tekrar dolaşıma verilmesi temeline dayanır. Tedavi amaçlı plazma değişimi (plasma exchange olarak da adlandırılır) nefroloji klinik pratiğinde en sık kullanılan terapötik aferez çeşididir. Tedavi amaçlı plazma değişimi, plazmaferez cihazı ile tam kanın hastadan alınarak plazmasının ayrılması ve şekilli elemanlarının replasman sıvısı (taze donmuş plazma, albümin, albümin-salin solüsyonu) ile birlikte hastaya geri verilmesidir. Plazmaferez ile immünkompleksler, proteine bağlı toksinler, otoantikörler, kriyoglobulinler, miyeloma hafif zincir, endotoksinler gibi yüksek molekül ağırlıklı solütlerin dolaşımdan uzaklaştırılması sağlanır. Klinik etkisi genellikle immünesupresif tedaviden daha hızlıdır (1). Plazmaferez tedavisi ile birlikte genellikle altta yatan hastalığa yönelik immünesupresif tedavi de başlanır (2). Bu çalışmada, hastanemiz Nefroloji Bilim Dalı kliniğinde plazmaferez uyguladığımız olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından son 10 yılda (2000-2010) plazmaferez tedavisi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların verilerine dosya tarama yöntemi ile ulaşıldı. Yerel etik kurul onayının ardından veriler SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma dahilindeki plazmaferez tedavileri GATA Nefroloji Bilim Dalı envanterinde bulunan 90183 seri numaralı Asahi Medical Co. Plasauto plazmaferez cihazıyla ve hasta başında gerçekleştirilmiştir.

Replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanıldı. Replasman sıvısı değişim oranı olarak 1 ya da 1,5 plazma hacmi kullanıldı. İşlem esnasında plazmaferez için yeterli kan akımının sağlanması amacıyla tedavi süreleri göz önünde bulundurularak santral venöz kateter veya mevcut ise arteriovenöz fistül kullanıldı.

Çalışmada, plazmaferez uygulanan olguların sayısı, toplam plazmaferez seans sayıları, endikasyonları, uygulama yolu, komplikasyon oranları, laboratuvar verileri, ek hastalıkları, ek tedavileri ve mortalite oranları kaydedildi.

Toplam 28 olguya 265 seans plazmaferez uygulandı. Hastaların kadın/erkek oranı 6/21 idi. Yaş ortalamaları 35±17 idi. Olguların plazmaferez endikasyonlarına göre tanıları incelendiğinde; 9 olgunun renal transplant (%32,15), 7 olgunun kresentik glomerülofrit (%25,00), 6 olgunun antiglomerüler bazal membran hastalığı (%21,43), 2 olgunun multipl miyelom (%7,14), 2 olgunun hemolitik üremik sendrom (%7,14) ve birer olgunun fokal segmental glomerüloskleroz ve membranoproliferatif glomerülofrit olduğu saptandı (Tablo I).

## BULGULAR

Toplam 28 olguya 265 seans plazmaferez uygulandı. Plazmaferez işlemi olgu başına en az 8, en fazla 58 seans uygulandı.

Plazmaferez işlemi esnasında taze donmuş plazma, albümin ve albümin-salin kombinasyonu kullanılabilir. Taze donmuş plazma maliyet ve kolay elde edilebilirliği ile tercih sebebi olduğundan Nefroloji kliniğinde replasman sıvısı olarak tüm olgularda taze donmuş plazma kullandık.

Plazmaferez esnasında damar yolu olarak olguların %68'sinde santral venöz kateter (n=19), %32'sinde arteriovenöz fistül (n=9) kullanıldı.

Plazmaferez uygulanan hastaların %32,1'inde (n=9) ek hastalık bulunuyordu. Hipertansiyon %17,8'inde (n=5), diyabetes mellitus %10,7'inde (n=3) ve hipotiroidi %3,5'inde (n=1) saptandı (Tablo I).

Anti GBM antikoru pozitif olan 6 hastadan 2'sinde tedavi sonrasında antikorun negatifleştiği saptandı.

Plazmaferez tedavisi seansları sırasında, hasta cihaza bağlı iken herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Birer kresentik glomerülofrit ve membranoproliferatif glomerülofrit olgusunda plazmaferez tedavisiyle ilişkili olmayan, işlemden birkaç sonra oluşan ani kardiyak ölüm gözlemlendi. Tüm hastalarda genel mortalite oranı %7,1 olarak saptandı (Tablo I).

## TARTIŞMA

Plazmaferez klinik pratikte nefrolojik, nörolojik, hematolojik ve immünolojik hastalıklar başta olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Plazmaferez giderek artan bir endikasyon listesine sahiptir (5-8). Nefroloji pratiğinde de sıklıkla renal transplantasyon, anti GBM hastalığı ve hızlı ilerleyen glomerülofrit gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Temel olarak, altta yatan hastalık nedeniyle plazmada bulunan immünkompleksler, proteine bağlı toksinler, otoantikörler, kriyoglobulinler, miyeloma hafif zincir, endotoksinler gibi moleküllerin miktarının arttığı durumlarda endikedir (5). AABB (American Association of Blood Banks) ve ASFA (American Society for Apheresis) tarafından plazmaferez uygulanacak hastalıkların endikasyon listesi ve endikasyon sınıflandırılması yapılmıştır (6-8). Kliniğimizde plazmaferez uyguladığımız hastaların endikasyonları ve endikasyon sınıflamasına göre hastalarımız kategori I, II ve III içerisinde yer almaktadır (Tablo II).

Plazmaferez mantar zehirlenmesinde kullanıldığında başarılı sonuçlar alındığına dair yayınlar vardır (7-9). Mantar toksinlerinin herhangi bir ekstrakorporeal detoksifikasyon yönteminin temizleme hızından daha süratli olarak karaciğer ve diğer organlara yerleştiği, hepatik hücre endoplazmik retikulumunda irreversible ve süregelen hücre hasarını devam ettirmekte olduğu bilinmektedir. Toksinlerin molekül ağırlıklarının 1.000 Dalton'un altında olmasına ve proteine bağlanmalarına karşın, ekstra-

**Tablo I:** Olguların tanı ve ek hastalıklarına göre sayısal dağılımları.

Hastalık	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)	Ölüm Sayısı (n)	Ek Hastalık
Kresentik glomerülo nefrit	7	25,00	1	Hipertansiyon (2)
MPGN	1	3,57	1	-
FSGS	1	3,57	-	-
Multipl miyelom	2	7,14	-	Diabetes Mellitus (1)
Anti GBM hastalığı	6	21,43	-	-
Renal transplant reddi	9	32,15	-	Hipertansiyon (3) Diabetes Mellitus(2) Hipotiroidi (1)
HÜS	2	7,14	-	-

*MPGN, Membrano Proliferatif Glomerulonefrit; FSGS, Fokal Segmental Glomeruloskleroz, HÜS, Hemolitik Üremik Sendrom; GBM, Glomeruler Bazal Membran*

korporeal tedavi yöntemlerinin her zaman başarılı olmadıkları bilinmektedir (9).

Plazmaferezin antikorların, immünkomplekslerin, monoklonal proteinlerin, sitokinlerin ortadan kaldırılmasında, spesifik bir plazma faktörünün yerine konmasında etkili olduğu düşünülmektedir (12). Tedavinin etkinliği işlenen kan hacmi, her işlemde değiştirilen plazma hacmi, işlem sayısı ve sıklığı, hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilmeye, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızları gibi parametrelere bağlıdır (5). Plazmaferez uyguladığımız hastalıkların patogenezinde rol oynayan immünkomplekslerin, immünglobulinlerin ve makromoleküllerin işlem ile vücuttan atılımı sağlanmıştır. Bu retrospektif çalışmada da, Anti GBM antikor pozitif olan 6 hastadan 2'sinde tedavi sonrası antikorun negatifleştiğini ve tedaviden fayda gördüklerini saptadık.

Komplikasyonlar genel olarak replasman solüsyonları, damar yolu ve işlem kaynaklı olmaktadır (13-15). Replasman solüsyonu olarak taze donmuş plazma kullanıldığında albümin kullanımına göre daha fazla komplikasyon görülmektedir (14). En sık gözlenen komplikasyonlar sitratın indüklediği parestezi, kas krampları ve ürtikerdir (15). En ciddi komplikasyon anafilaksidir ve tipik olarak taze donmuş plazma replasmanı sonrası gözlenir (14,15). Çalışmalar dikkate alındığında ölüm oranı %0.03-0.05 (16) olarak saptanmış olup bizim olgularımızda işleme ait herhangi bir komplikasyon gözlemlenmemiştir.

**Tablo II:** Plazmaferez uygulanan olguların endikasyon sınıflaması.

Hastalık	ASFA	AABB
Kresentik glomerulonefrit	II	II
FSGS	I	III
Multipl miyelom	II	II
Anti GBM hastalığı	I	I
Renal transplant	II	III
HÜS	II	III

- I- Standart tedavi
- II- Kabul edilen destek tedavi
- III- Refrakter hastalık
- IV- Kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiş

## SONUÇ

Plazmaferez gittikçe yaygınlaşan bir endikasyon listesine sahiptir. Genellikle destek tedavisi olarak kullanılmakla beraber Goodpasture sendromunu da içeren birçok nefrolojik, nörolojik ve hematolojik hastalıklarda primer tedavi seçeneği haline gelmiştir. Plazmaferez uyguladığımız hastalarda hastalıkların patogenezinde rol oynayan immünkomplekslerin, immünglobulinlerin ve makromoleküllerin uzaklaştırılması ile tedaviden yarar gördüklerini, daha iyi prognoz sağlandığını ve mortalitenin azaldığını saptadık.

Sonuç olarak plazmaferez nefroloji pratiğinde immünsüpresif tedavi ile yanıt alınamayan vakalarda başvuru olan seçkin ve etkili bir tedavi seçeneğidir.

### KAYNAKLAR

1. Madore F, Lazarus JM., Brady HR: Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:367-386
2. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB: Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:219.
3. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D, Sutton DM: Therapeutic plasma exchange: An update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131:453
4. Donmez O, Celebi S, Okan M, Dilek K: Atypical hemolytic uremic syndrome: Report of a pediatric case. *Turk Neph Dial Transpl* 2001;10(3) :186-188
5. Polat M, Ceylan BG, Alanoğlu G, Eroğlu F, Sipahi T: Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi plazmaferez uygulamaları. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2009;16(4):1-4
6. Smith JW, Weinstein R, AABB Hemapheresis Committee: Therapeutic apheresis: A summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43:820.
7. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL: The new approach to assignment of ASFA categories--introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22:96
8. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk A, Winters JL: Evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22:106
9. Evrenkaya TR, Atasoyu EM: Extracorporeal techniques in the treatment of mushroom poisoning. *Turk Neph Dial Transpl* 2001;10(1) :14-18
10. Russo GE, Giusti S, Maurici M, Bosco M, Vitalino E, Caramiclo MS, Bauco B, De Marco CM, Marigliano V: Plasmapheresis and mushroom poisoning: Report of a case of *Amanita phalloides* poisoning. *Clin Ter* 1997;148:277-280
11. Chaiear K, Limpiboon R, Mecchai C, Poovorawan Y: Fatal mushroom poisoning caused by *Amanita virosa* in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30: 157-160
12. Demirkan F, Öztıp İ: Nörolojik Hastalıklarda Plazmaferez, Damla Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Bülteni. 1998; 19: 6-7
13. Eşkazan E: Aferez Komplikasyonları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Herkes İçin Transfüzyon Tıbbi Sempozyum Dizisi. 2005; 44: 203-218
14. Mokrzycki MH, Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange: Complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:817
15. Sutton DM, Nair RC, Rock G, Canadian Apheresis Study Group: Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989; 29:124
16. Huestis DW: Mortality in therapeutic haemapheresis (letter). *Lancet* 1983;1:1043