

In: Dunbar NM, ed.  
*Apheresis: Principles and Practice, 4th ed, Volume 1: Therapeutic Apheresis*  
Bethesda, MD: AABB Press, 2020

# 1

## Terapötik Aferezin Tarihçesi

Dr. Caroline R. Alquist, Dr. Nancy M. Dunbar

Çeviri: Uzm. Dr. Burcu Aslan Candır, Doç. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu

### Anahtar Noktalar

- Modern santrifüj tabanlı aferez cihazları 1950'lerden itibaren geliştirilmektedir. Bu gelişimde; tedavi akımlarının aralıklı akımdan devamlı akıma geçilmesi; hareketli contalardan contasız cihazların geliştirilmesi, devamlı sterilizasyon gerektiren sabit haznelere tek kullanımlık kan yolu setleri ve haznelere kullanılması; manuel dedektörler yerine mikroişlemci arayüzleri olan dedektörlerin kullanımı ve tek amaçlı araçlardan çok amaçlı araçlara geçilmesi gibi dikkate değer gelişmeler gözlenmiştir.
- İmmünoadsorbsiyon ve lipoprotein aferez sistemlerinde kullanılan sütun bazlı aferez teknolojisi, seçilmiş plazma elemanlarının uzaklaştırılması için, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın kullanılmamasına rağmen, uluslararası olarak kullanılmaktadır.
- Amerikan Aferez Derneği (ASFA) tarafından yayınlanan *Journal of Clinical Apheresis*'in sekizinci Özel Sayısı, aferez klinik uygulamaları açısından en kapsamlı kaynaktır; ancak birçok dernek tarafından oluşturulan tedavi kılavuzları (İngiliz Hematoloji Derneği (BSH), Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN), Amerikan Kalp Derneği (AHA), Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Derneği (ISHLT), Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) Vakfı ve Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) gibi) ve literatür derlemeleri de kanıta dayalı tıp uygulamaları için hasta yönetiminde kullanılabilir.

In: Dunbar NM, ed.  
*Apheresis: Principles and Practice, 4th ed, Volume 1: Therapeutic Apheresis*  
Bethesda, MD: AABB Press, 2020

## 2

# Terapötik Aferezde Güncel Girişimsel İşlemler

Jenna Khan, MD ve Edwin A. Burgstaler, MT, HP (ASCP)

Çeviri: Uzm. Dr. Ersin Bozan, Doç. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu

### Anahtar Noktalar

- Terapötik aferez; kan bileşenlerinin ayrılması, hedef bileşenin çıkarılması ve ardından kalan kanın veya replasman sıvısının hastaya geri verilmesi ile yapılır. Ayırma işlemi; filtreleme, santrifüjleme veya her ikisinin kombinasyonu ile gerçekleştirilebilir. Santrifüj temelli aletler, bileşenleri yoğunluğa göre ayırmak için yerçekimi kuvvetini kullanır. Filtrasyonda bileşenleri boyuta göre izole etmek için membran bazlı aletler kullanılır.
- Adsorpsiyon kolonları, antikorlar veya LDL kolesterol gibi spesifik kan bileşenlerini hedefleyen daha seçici prosedürler için tek başına kullanılacakları gibi santrifüj veya membran bazlı cihazlarla kombinasyon halinde de kullanılabilirler.
- Kullanılan cihaz türleri; Amerika Birleşik Devletleri'nde santrifüj tabanlı sistemler, Avrupa ve Japonya'da membran tabanlı sistemler ağırlıkta olmak üzere küresel olarak değişmektedir.
- Her cihazın avantajları ve dezavantajları vardır. Kullanılacak "en iyi" cihaz, gerçekleştirilen prosedürün türü ve çeşitliliği, hedef hasta popülasyonu ve mevcut kaynaklar ve teknik uzmanlık dahil olmak üzere birçok faktöre bağlı olacaktır.

In: Dunbar NM, ed.  
*Apheresis: Principles and Practice, 4th ed, Volume 1: Therapeutic Apheresis*  
Bethesda, MD: AABB Press, 2020

# 6

## Hematolojik Bozukluklarda Terapötik Aferez

Erin Goodhue Meyer, DO, MPH ve  
Laura S. Connelly-Smith, MBBCh, DM

Çeviri: Uzm. Dr. Derya Şahin, Doç. Dr. Merih Kızıl Çakar

### Anahtar Noktalar

- Hematolojik bozukluklarda terapötik aferez (TA), terapötik plazma değişimi, lökositaferez, eritrositaferez, trombositaferez ve eritrosit değişimi dahil olmak üzere birçok aferez yöntemi kullanır.
- Hipergammaglobülinemi ilişkili hiperviskozite; kalıtsal hemokromatozis; polisitemia vera; orak hücre hastalığı (OHH)'nda inme profilaksisi ve akut inme; tiklopidin ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TMA); Faktör H otoantikör aracılı TMA ve trombotik trombositopenik purpura TA için ASFA Kategori I endikasyonlarının örnekleridir (birinci sıra tedavi).
- TA'nın yardımcı tedavi olduğu, bozukluğun geleneksel tedaviye yanıt vermediği durumlar, ASFA Kategori III durumunu oluşturur ve bu bölümün kapsamında değildir.
- TMA sendromları için yeni sınıflandırma, spesifik hastalıklara bağlı karmaşık durumların karışıklıklarının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır.
- Otomatize eritrosit değişimi, OHH'li hastalarda manuel eritrosit değişiminden daha verimli bir işlem olarak düşünülmelidir.
- TA işlemleri risksiz değildir ve deneyimli aferez operatörleri gereklidir. Her durumda, işlemin riski, faydası ve maliyeti güçlü bir şekilde dikkate alınmalıdır.



**TERAPÖTİK AFEREZİ** anlatan ilk yayınlanan rapor, hematolojik bozukluğu olan bir hastadaydı; 1960 yılında *New England Journal of Medicine*'de, Waldenström makroglobulinemi (WM)'li iki hasta için terapötik plazma değişimi (TPD)'nin kullanımını ayrıntılı olarak açıkladı. Belirli hematolojik durumlarla ilişkili hastalık komplikasyonlarının, kan dolaşımındaki hücreler veya çözümler moleküller tarafından aracılık edildiği anlaşılabilir, hematolojik bozukluklarda terapötik aferez metodolojileri için başka klinik uygulamalar gelişmiştir. Bazı hematolojik bozukluklar için terapötik aferez, geleneksel kemoterapi veya immünoterapiye, hızlı etkili ve kısa vadeli bir yardımcı olarak kullanılabilir. Diğerleri için, optimum yönetim için bir dizi programlı tedavi önerilir. American Society for Apheresis (ASFA) tarafından yayınlanan *Journal of Clinical Apheresis*'in 2019 Özel Sayısında (8. baskı), hem hematolojik endikasyonlarda hem de diğer hastalıklar ve endikasyonla da aferez tedavisi, mevcut en iyi kanıtlara dayanarak gözden geçirilmiş ve sınıflandırılmıştır. Hematolojik hastalıklarda tüm terapötik aferez endikasyonlarının bir özeti Tablo 6-1'de verilmiştir ve öncelikle Kategori I ve II endikasyonlarını kapsayan kısa açıklamalar bu bölümde yer almaktadır. Kriyoglobulinemi, Bölüm 8'de daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

### **Şiddetli Otoimmün Hemolitik Anemi**

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), eritrositlere bağlanan ve eritrositlerin dolaşımında hayatta kalma süresini intravasküler veya ekstrasvasküler olarak kısaltan otoantikörlerden kaynaklanır. Otoantikör genellikle idiyopatikdir, fakat bunun yanı sıra bir otoimmün hastalık, lenfoproliferatif bozukluk veya enfeksiyona ikincil olarak ortaya çıkabilir veya ilaçla indüklenebilir. Sınıflandırma, otoantikörün termal reaktivitesine dayanmaktadır. Sıcak tip OİHA'de, immüno globulin G (IgG) antikörleri, hedef

antijenle maksimum 37°C'de reaksiyona girer. Soğuk aglutinin hastalığında (SAH) ise IgM antikörleri hedef antijenle maksimum 4°C'de bağlanır. Bu antikör özellikleri, TPD'ye yanıt dahil olmak üzere farklı patofizyolojik ve klinik sonuçlara yol açar.

### **Soğuk Aglutinin Hemolitik Anemi**

#### *Patogenezi*

Soğuk aglutinin hastalığı (SAH), optimal 0 ila 5°C'de reaksiyona giren ve eritrositler üzerindeki I/i antijenlerine karşı oluşan çoğunlukla IgM yapısındaki antikörlerden kaynaklanır. SAH, primer (idiyopatik) ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişir. İdiyopatik SAH'da, IgM antikörü bir paraprotein gibi davranır ve genellikle çok yüksek titrelerde bulunabilen kapa hafif zincirleri için spesifiktir. Bazen soğuk aglutinin sendromu (SAS) olarak da adlandırılan sekonder SAH'da ise, viral enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya lenfoid malignite gibi altta yatan bir bozukluk varlığında ortaya çıkabilir. Bazı enfeksiyonlara, özellikle *Mycoplasma pneumoniae* ve enfeksiyöz mononükleoza karşı bu immün yanıt genellikle kendi kendini sınırlar. *M. pneumoniae* enfeksiyonu sırasında veya sonrasında üretilen soğuk reaksiyonlu IgM, anti-I spesifikliğine sahipken, Epstein-Barr virüs enfeksiyonundan sonra gelişenler anti-i spesifitesindedir. Enfeksiyon sonrası durumlarda üretilen IgM antikörler genellikle poliklonal iken; lenfoproliferatif bozukluklarda görülen IgM antikörler çoğunlukla monoklonaldır.

30°C veya daha yüksek ısılarda reaktif olan soğuk aglutinin, geniş termal genliğe sahip olarak tanımlanır ve daha düşük sıcaklıklardaki titreden bağımsız olarak klinik olarak daha önemlidir. 37°C'nin altındaki sıcaklıklarda IgM antikörleri, eritrositlere geri dönüşümlü olarak bağlanır. Bağlı antikör, klasik kompleman kaskadının erken bileşenlerini bağlar. Antikör daha sonra hücreden ayrılabilir ve onu yalnızca kompleman C3b ile kaplanmış halde bırakabilir. C3b kaplı hücreler, komp-

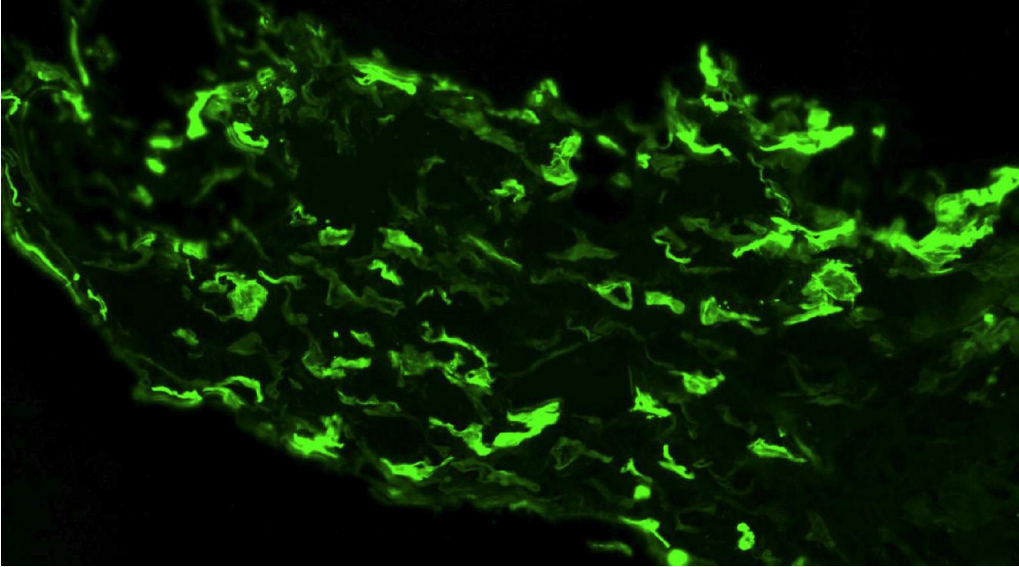
greftlerin median sağkalımı 6,8 yıldır. Bu çalışma, transplantasyon öncesi dönemde negatif bir cross-match testi elde etmenin önemini vurgulamaktadır. Saptanabilir anti-HLA'lı hastalara nakledilen organların uzun vadeli işlevi gerçekten daha kısa ve geçici olsa bile, birkaç yıl diyaliz gerektirmemesinin yararı, bu uygulamanın daha iyi desensitizasyon yöntemlerinin ve transplant- tolerans indüksiyon yöntemlerinin geliştirilmesine kadar sürdürülmesini haklı gösterebilir.

#### *Antikor Aracılı Rejeksiyon*

AAR, allogreftlerin <math><10\%</math>unu etkiler ve transplantasyondan sonra serum kreatinin yükseldiğinde şüphelenilir. Daha önce başarısız transplantasyonları olan hastalar ve PRA'sı yüksek olan hastalar AAR geliştirme açısından artmış risk altındadır. Tanı, DSA varlığı ve peritübüler kapillerlerde infiltrate nötrofiller ve çevresel C4d boyaması gösteren bir allogreft biyopsisi ile doğrulanır (Şekil 9-3). AHR, AAR ile aynı anda ortaya çıkabilir ve Banff sınıflandır-

ma kriterleri kullanılarak teşhis edilir. Pozitif cross-match testine sahip hastalarda, AAR riski, yüksek başlangıç DSA değerleri ile artar, ancak T- ve B-hücre cross-match sonuçları ile korelasyon göstermez ve AAR, negatif T-hücresi IgG cross-match testi olan hastalarda bile olabilir. Ayrıca, transplantasyondan sonraki ilk birkaç hafta içinde DSA'daki artışlar, AAR'nin gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkilidir.

Mayo Clinic'in ABO desensitizasyon deneyiminde, AAR 26 hastanın 12'sinde gelişti ve 10'unda TPD ve artmış immünosupresyon ile tersine döndü. Serum kreatinini artmış hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu kanıtı olmaksızın biyopsi ile AAR tanısı konulan hastalara göre daha fazla TPD gerekti. Böbrek transplantasyonundan sonraki ilk 2 haftada meydana gelen AAR, Columbia Üniversitesi'nde ABO ve/veya HLA antikorları için desensitizasyon yapılan 46 hastanın yarısına yakınına etkiledi. Yazarlar, transplantasyondan önce >4 TPD ve ardından düşük doz IVIG (TPD/IVIG) gereken hastalarda, transplantas-



Şekil 9-3. Peritübüler kapillerlerde C4d boyamalı böbrek biyopsisi. (Fotoğraf, Dr. A.Gallen, Milwaukee'nin izniyle, WI.)

