



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: « Θεραπεία Πλασμαφαίρεσης»**

Δέσποινα Κιτσούλη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αν.Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αν. Καθηγητής Νεφρολογίας Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Λάρισα, Ιανουάριος 2022



**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE**  
**FACULTY OF MEDICINE**



**PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES**

**“POSTGRADUATE DIPLOMA IN NEPHROLOGY CARE”**

**MASTER THESIS**

**TITLE: “Plasmapheresis Therapy”**

**Despoina Kitsouli**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Stefanidis Ioannis, Professor of Internal Medicine-Nephrology, School Medicine, University of Thessaly (Supervisor)
- Eleftheriadis Theodoros Associate Professor of Nephrology, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Associate Professor of Nephrology, General Hospital AHEPA, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January 2022

## ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ

ΠΡΟΣ	Το Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.						
Όνομα:	ΔΕΣΠΟΙΝΑ	Επώνυμο:	ΚΙΤΣΟΥΛΗ				
Όνομα και Επώνυμο Πατέρα:	ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΙΤΣΟΥΛΗΣ						
Όνομα και Επώνυμο Μητέρας:	ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΚΙΤΣΟΥΛΗ						
Ημερομηνία γέννησης							
Τόπος Γέννησης:							
Αριθμός Δελτίου Ταυτότητας:							
Τόπος							
Αρ. Τηλεομοιοτύπου (Fax):			Δ/ση Ηλεκτρ. Ταχυδρομείου (Email):				

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις που προβλέπονται από τις διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι: Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ημερομηνία: 21/12 /2021  
Η Δηλούσα

ΚΙΤΣΟΥΛΗ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλασμαφαίρεση είναι μια θεραπευτική μέθοδος κατά την οποία το πλάσμα διαχωρίζεται από τα κύτταρα του αίματος. Στοχεύει στην απομάκρυνση παθογόνων παραγόντων (χημικά, αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα, αντιγόνα, τοξίνες) από το σώμα ασθενών με παθολογίες που σχετίζονται με μεταβολικά και ανοσολογικά νοσήματα. Σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής είτε μόνη της είτε συνδυαστικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα. Πρόκειται για μια ασφαλή μέθοδο με ελάχιστες επιπλοκές. Στην παρούσα εργασία αναφέρονται οι βασικές τεχνικές πλασμαφαίρεσης, τα τεχνικά θέματα γύρω από αυτές καθώς και κάποιες από τις εφαρμογές που βρίσκει στη σημερινή κλινική πράξη. Τέλος, γίνεται αναφορά στον πολυδιάστατο ρόλο του νοσηλευτή στο πλαίσιο της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης.

Λέξεις-κλειδιά: Πλάσμα, Πλασμαφαίρεση, Θεραπευτική Πλασμαφαίρεση, Ανταλλαγή Πλάσματος

## SUMMARY

Plasmapheresis is a therapeutic method in which plasma is separated from blood cells. The aim of this method is the removal of pathogens (chemicals, antibodies and immune complexes, antigens, toxins) from patients' body with pathologies related to metabolic and immune disorders. In many cases it is used as a first line treatment either as a primary standalone treatment or in conjunction with other treatments. It can be considered a relatively safe method of treatment and its and complications are usually minor. In this study, we discuss the basic plasmapheresis techniques used today, the technical surrounding the method as well as current applications of in clinical practice. Finally, the multiple role of the nurse in therapeutic plasmapheresis.

**Keywords:** Plasma, Plasmapheresis, Therapeutic plasmapheresis, Plasma exchange

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ιωάννη Στεφανίδη για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την παρούσα εργασία « Η θεραπεία της πλασμοφαίρεσης», καθώς για την καθοδήγηση του στη συγγραφή της. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής τον κ. Ελευθεριάδη Θεόδωρο και τον κ. Λιακόπουλο Βασίλειο στην οποία ανατέθηκε η αξιολόγηση της εργασίας μου

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ</b> .....	<b>iii</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>iv</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>v</b>
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>10</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup></b> .....	<b>12</b>
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ</b> .....	<b>12</b>
1.1 Το αίμα .....	12
1.2 Το πλάσμα .....	12
1.3 Οι λειτουργίες πλάσματος .....	14
1.4 Θεραπευτική πλασμαφαίρεση .....	15
1.5 Ιστορική αναδρομή .....	16
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup></b> .....	<b>18</b>
<b>ΤΕΧΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ</b> .....	<b>18</b>
2.1 Τεχνικές διαχωρισμού .....	18
2.1.1 Διαχωρισμός πλάσματος με φυγοκέντριση .....	18
2.1.2 Διαχωρισμός πλάσματος με μεμβράνη .....	20
2.2 Αγγειακή προσπέλαση .....	21
2.3 Αντιπηκτικά .....	23
2.4 Διαλύματα υποκατάστασης .....	26
2.5 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης .....	29
2.6 Τεχνικές πλασμαφαίρεσης .....	33
2.6.1 Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος .....	33
2.6.2 Επιλεκτική ανταλλαγή πλάσματος .....	34
2.6.3 Πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης .....	35
2.6.4 Ανοσοπροσρόφηση .....	35
2.6.5 Εξωσωματική φωταφαίρεση .....	38
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup></b> .....	<b>39</b>
<b>ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ</b> .....	<b>39</b>
3.1 Ενδείξεις θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης .....	39
3.2 Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα .....	40
3.3 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο .....	42
3.4 Κρυοσφαιριναιμία .....	44

3.5 Μεταμόσχευση νεφρού .....	45
3.6 Σηψαιμία και πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων.....	46
3.7 Υπερδοσολογία φαρμάκων και δηλητηρίαση .....	47
3.8 Νόσος αντι-GBM .....	48
3.9 Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος .....	49
3.10 Ρευματοειδής αρθρίτιδα .....	50
3.11 COVID-19 .....	51
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> .....</b>	<b>53</b>
<b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ.....</b>	<b>53</b>
4.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή.....	53
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>57</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>60</b>

### **Κατάλογος Εικόνων**

Εικόνα 1. Απεικόνιση της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντριση (Προσαρμοσμένο από Janssens, 2018).....	19
Εικόνα 2. Γενική απεικόνιση της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης με φίλτρο ή μεμβράνη (προσαρμοσμένο από Ahmed & Karlan, 2020). .....	21
Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση της παθογένειας της ΘΘΠ. Τα αιμοπετάλια συνδέονται μέσω του υποδοχέα τους με τον VWF και λόγω ανεπάρκειας της ADAMTS-13 δημιουργούνται πολυμερή VWF που προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβων (Κανελλοπούλου et al., 2013) .....	42

### **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1: Οι τιμές αναφοράς των κυριότερων ιόντων εκφρασμένες σε mEq/l.....	14
Πίνακας 2: Περιγραφή της διαμέτρου των έμμορφων στοιχείων του αίματος σε μm. Προσαρμογή από την πηγή: (Goldsby, 2007).....	21
Πίνακας 3: Προτεινόμενες ενδείξεις για διαφορετικές προσεγγίσεις (Barth et al., 2020).....	22
Πίνακας 4: Σύγκριση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (Ruiz et al., 2017) .....	24
Πίνακας 5:Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα διαλυμάτων αντικατάστασης (Ruiz et al. 2017).....	28
Πίνακας 6: Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης (Malchesky et al., 2007; Basic-Jukic et al., 2005) ..	33
Πίνακας 7: Κατηγοριοποίηση των συστάσεων Σύστημα GRADE (Pham et al., 2019) .....	40



## Συντομογραφίες

αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	HUS
Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης	ASFA
Ανοσοπροσρόφιση	IA
Εκτιμώμενος όγκος πλάσματος	EPV
Εξωσωματική φωταφαίρεση	ECP
Επιλεκτική ανταλλαγή πλάσματος	SePE
Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος	TPE
Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα	TTP
Όγκος ανταλασσόμενου πλάσματος	Ve
Πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης	DFPP
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	RA
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος	ΣΕΛ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έχει περάσει περίπου ένας αιώνας από τις πρώτες αναφορές για χειροκίνητη αφαίρεση πλάσματος ως μέθοδο για τη θεραπεία ασθενών. Από τότε έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος. Αρχικά η τεχνική ονομαζόταν «πλασμαφαίρεση» από τις ελληνικές λέξεις «πλάσμα» και «αφαίρεση», και γινόταν με αιμοληψία από τον ασθενή, φυγοκέντρηση του αίματος, αφαίρεση του υπερκείμενου πλάσματος και στη συνέχεια επιστροφή του στον ασθενή (Lozano et al., 2019).

Μόλις στη δεκαετία του '60 του περασμένου αιώνα σημειώθηκε ένα μεγάλο άλμα προόδου σε αυτή τη μορφή θεραπείας: η εισαγωγή αυτοματοποιημένων διαχωριστών αίματος επέτρεψε την αυτόματη εκτέλεση της θεραπείας. Αυτός ο αυτοματισμός επέτρεψε την αύξηση του όγκου του πλάσματος που αφαιρέθηκε με την αντικατάσταση του αφαιρεθέντος πλάσματος. Η αντικατάσταση του αφαιρεθέντος πλάσματος ήταν απαραίτητη γιατί σύντομα κατέστη σαφές ότι για να επιτευχθεί μια ισορροπία μεταξύ ενός μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος και των ελάχιστων επιπλοκών, έπρεπε να αφαιρεθούν όγκοι πλάσματος άνω του 1.0 και 1.5l (Hall & Lightfoot, 2021). Η εξέλιξη της τεχνικής οδήγησε και σε αλλαγή της ορολογίας. Ένας νέος όρος, η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος, εισήχθη για να αναφέρεται στη διαδικασία αφαίρεσης μεγαλύτερων όγκων πλάσματος και αντικατάστασης με ένα διάλυμα για θεραπευτικούς σκοπούς. Ωστόσο, αν και πρόκειται για διαφορετικές διαδικασίες αυτοί οι δύο όροι πολλές φορές συγχέονται (Lozano et al., 2019).

Στόχος της πλασμαφαίρεσης είναι η απομάκρυνση παθολογικών στοιχείων του πλάσματος όπως αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα ή και φυσιολογικά στοιχεία του πλάσματος, τα οποία ανιχνεύονται σε αυξημένες ποσότητες, όπως τα λιπίδια, τα οποία αποτελούν κίνδυνο για την επιβίωση των ασθενών (Μαυροματίδης, 2017). Η πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται σε διάφορα αιματολογικά και νεφρολογικά νοσήματα (Ruiz et al., 2017).

Στην παρούσα εργασία αναλύεται ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης είτε ως θεραπεία πρώτης γραμμής είτε ως συνδυαστική με άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Στο 1<sup>ο</sup> κεφάλαιο γίνεται αναφορά στο αίμα, στο πλάσμα και στις λειτουργίες του καθώς και στην θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Επιπλέον, γίνεται μια ιστορική αναδρομή για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναλύεται η τεχνική

της πλασμαφαίρεσης. Αναλύονται οι δύο βασικές τεχνικές πλασμαφαίρεσης, η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρωση και με φίλτρο ή μεμβράνη, η αγγειακή προσπέλαση, τα αντιπηκτικά, τα διαλύματα υποκατάστασης που χρησιμοποιούνται συνήθως. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν. Στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναφέρονται κάποιες εφαρμογές που έχει η πλασμαφαίρεση σε διάφορες παθήσεις αιματολογίας, νεφρολογίας και ρευματολογίας, όπως η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, η απευαισθητοποίηση πριν τη μεταμόσχευση, οι δηλητηριάσεις, η σηψαιμία και στην αντιμετώπιση του COVID-19. Στο τέλος αναλύεται ο ρόλος του νοσηλευτή στο πλαίσιο της πλασμαφαίρεσης και ακολουθεί η συζήτηση.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

### 1.1 Το αίμα

Το αίμα αποτελεί το σπουδαιότερο βιολογικό τον υγρό του ανθρώπινου σώματος. Κυκλοφορεί αδιάκοπα μέσω του κυκλοφορικού συστήματος το οποίο αποτελείται από αιμοφόρα αγγεία, αρτηρίες, τριχοειδή και φλέβες, και την καρδιά. Με τη συνεχή κυκλοφορία του μέσα στο καρδιαγγειακό σύστημα χρησιμεύει για την επικοινωνία των διαφόρων ιστών και οργάνων του οργανισμού και για τη διαρκή ανανέωση των συστατικών του εξωκυττάριου και έμμεσα του ενδοκυττάριου υγρού τους (McPhee, 2000).

Το αίμα είναι κολλώδες και παχύρευστο με οσμή ιδιάζουσα και γεύση ελαφρώς αλμυρή. Έχει pH 7.35-7.45 και το ειδικό βάρος του ανέρχεται σε 1052-1061. Στον ενήλικα υπάρχουν κατά μέσο όρο 5.5 λίτρα αίματος, ενώ τα παιδιά έχουν μεγαλύτερο όγκο αίματος σε σχέση με το βάρος τους (Mathew et al., 2021).

Το αίμα αποτελείται από 55% πλάσμα και 45% έμμορφα στοιχεία (Hall, 2011). Μέσω του πλάσματος «ταξιδεύουν» τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος στο κυκλοφορικό σύστημα. Τα έμμορφα συστατικά του αίματος είναι τα ερυθροκύτταρα (ερυθρά αιμοσφαίρια), τα λευκοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια) και τα αιμοπετάλια (θρομβοκύτταρα). Ο αριθμός των ερυθροκυττάρων κυμαίνεται 4.000.000-5.000.000 ανά mm<sup>3</sup> αίματος, των λευκοκυττάρων 5.000-10.000 ανά mm<sup>3</sup> και των αιμοπεταλίων 250.000 έως 400.000 ανά mm<sup>3</sup> αίματος (Λουκόπουλος, 2015).

### 1.2 Το πλάσμα

Το πλάσμα, είναι η ρευστή μεσοκυττάρια ουσία του αίματος μέσα στην οποία αιωρούνται τα έμμορφα συστατικά. Έχει υποκίτρινο χρώμα, το οποίο οφείλεται κυρίως στη χολερυθρίνη, προϊόν αποικοδόμησης της αιμοσφαιρίνης. Ο όγκος του πλάσματος σε ένα φυσιολογικό ενήλικα είναι περίπου το 55% του συνολικού όγκου του αίματος (Hall, 2011).

Το πλάσμα αποτελείται από 90% νερό, το οποίο χρησιμεύει ως διαλύτης των κρυσταλλικών ουσιών καθώς επίσης και στην ομοιόμορφη διανομή της θερμότητας στο σώμα. Εκτός από το νερό, τα κυριότερα συστατικά του πλάσματος (8-10%) ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: τα οργανικά και τα ανόργανα συστατικά (Mulroney & Myers, 2009).

Στα οργανικά συστατικά του πλάσματος περιλαμβάνονται οι αζωτούχες και οι μη αζωτούχες ενώσεις. Στις αζωτούχες ενώσεις ανήκουν πρωτίστως οι πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 70%, η ουρία, το ουρικό οξύ, η χολερυθρίνη, η κρεατινίνη, τα ελεύθερα αμινοξέα κ.ά. Οι μη αζωτούχες ενώσεις είναι το σάκχαρο, η χοληστερίνη, το γαλακτικό οξύ, τα λίπη κ.ά.

Οι πρωτεΐνες αποτελούν το σπουδαιότερο οργανικό συστατικό του πλάσματος και διακρίνονται στα εξής είδη:

α) Λευκωματίνες (προαλβουμίνη και αλβουμίνη). Οι λευκωματίνες ορού αντιπροσωπεύουν το 55% των πρωτεϊνών του αίματος, συμβάλλουν σημαντικά στη διατήρηση της οσμωτικής πίεσης του πλάσματος και βοηθούν, ως φορείς, στη μεταφορά λιπιδίων και στεροειδών ορμονών.

β) Σφαιρίνες (α, β, γ,-σφαιρίνες). Οι σφαιρίνες αποτελούν το 38% των πρωτεϊνών του αίματος και μεταφέρουν ιόντα, ορμόνες και λιπίδια βοηθώντας στη λειτουργία του ανοσοποιητικού.

γ) Ινωδογόνο. Το ινωδογόνο αποτελεί το 7% των πρωτεϊνών του αίματος και είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος. Αν από το πλάσμα αφαιρεθεί το ινωδογόνο, το υγρό που παραμένει ονομάζεται ορός (Mathew et al., 2021).

Οι λευκωματίνες, οι σφαιρίνες και το ινωδογόνο αποτελούν τα λευκώματα του πλάσματος. Λιγότερο από 1% είναι ρυθμιστικές πρωτεΐνες, όπως ένζυμα, προένζυμα και ορμόνες. Όλες οι πρωτεΐνες του αίματος συντίθενται στο ήπαρ εκτός από τις γ-σφαιρίνες. Τα ανόργανα συστατικά του πλάσματος είναι άλατα διαφόρων στοιχείων, κυρίως του νατρίου (Na), καλίου (K), ασβεστίου (Ca), χλωρίου (Cl), μαγνησίου (Mg), καθώς και θειικά, φωσφορικά, διπανθρακικά κ.ά. Τα άλατα αυτά βρίσκονται σε μικρές ποσότητες και σε μεγάλη αραιώση στο πλάσμα. Τα περισσότερα από αυτά δίστανται πλήρως σε ιόντα εκτός από τα άλατα ασβεστίου, το οποίο είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (Λουκόπουλος, 2015).

**Πίνακας 1: Οι τιμές αναφοράς των κυριότερων ιόντων εκφρασμένες σε mEq/l**

Na <sup>+</sup>	142 mEq/l
K <sup>+</sup>	5 mEq/l
Cl <sup>-</sup>	103 mEq/l
Ca <sup>++</sup>	5 mEq/l
Mg <sup>++</sup>	3 mEq/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27 mEq/l

Στο πλάσμα υπάρχουν επιπλέον και άλλες, μεταφερόμενες, ουσίες. Σ' αυτές περιλαμβάνονται τα προϊόντα του μεταβολισμού (π.χ. γαλακτικό οξύ, πυροσταφυλικό οξύ κ.ά.), ορμόνες, βιταμίνες, ένζυμα, φάρμακα, και χρωστικές. Η μέση τιμή του pH του πλάσματος είναι 7.4 με φυσιολογικό εύρος διακύμανσης από 7.34 έως 7.44. Οι ακραίες τιμές, συμβατές με τη ζωή, είναι 6.8 το ελάχιστο και 7.8 το μέγιστο. Όμως ακόμη και οι μικρές μεταβολές του pH μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Το ειδικό βάρος του πλάσματος ανέρχεται σε 1.022 με 1.026 (Mathew et al., 2021).

### 1.3 Οι λειτουργίες πλάσματος

Καθώς το πλάσμα αποτελεί την υγρή βάση του αίματος, οι λειτουργίες που εκτελούνται από το πλάσμα και το αίμα επικαλύπτονται. Το πλήθος των λειτουργιών περιλαμβάνει:

- Την πήξη του αίματος: Το ινωδογόνο παίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος μαζί με άλλα προπηκτικά όπως η θρομβίνη και ο παράγοντας X.
- Την άμυνα του οργανισμού: Οι ανοσοσφαιρίνες και τα αντισώματα στο πλάσμα παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού ενάντια στα βακτήρια, τους ιούς, τους μύκητες και τα παράσιτα.
- Τη διατήρηση της ωσμωτικής πίεσης: η κολλοειδής οσμωτική πίεση διατηρείται περίπου στα 25 mmHg από τις πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η αλβουμίνη, και τους ηλεκτρολύτες (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).
- Την οξεοβασική ισορροπία.: οι πρωτεΐνες του πλάσματος συμβάλλουν στην οξεοβασική ισορροπία μέσω της ρυθμιστικής δράσης τους. Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος: αυτή διατηρείται εξισορροπώντας την απώλεια θερμότητας και την αύξηση της θερμότητας στο σώμα.

- Τη μεταφορά ουσιών: η μεταφορά θρεπτικών συστατικών όπως η γλυκόζη, τα αμινοξέα, τα λιπίδια και οι βιταμίνες που απορροφώνται από τον πεπτικό σωλήνα σε διάφορα μέρη του σώματος ενεργούν ως πηγή καυσίμου για ανάπτυξη.
- Την αναπνοή: μεταφορά αναπνευστικών αερίων, δηλαδή μεταφορά οξυγόνου στα διάφορα όργανα και μεταφορά διοξειδίου του άνθρακα πίσω στους πνεύμονες για απέκκριση.
- Την απέκκριση: το αίμα απομακρύνει τα αζωτούχα απόβλητα που παράγονται μετά τον κυτταρικό μεταβολισμό και τα μεταφέρει στα νεφρά, τους πνεύμονες και το δέρμα για απέκκριση.
- Τη μεταφορά ορμονών: οι ορμόνες απελευθερώνονται στο αίμα και μεταφέρονται στα όργανα-στόχους τους.
- Ρόλος στον ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR): το ινωδογόνο, ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης, αυξάνεται κατά τις οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις και συμβάλλει στην αύξηση του ESR, το οποίο χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο (Mathew et al., 2021).

#### 1.4 Θεραπευτική πλασμαφαίρεση

Η πλασμαφαίρεση αποτελεί μια θεραπευτική μέθοδο εξωσωματικής κυκλοφορίας που αφορά την απομάκρυνση και το διαχωρισμό του πλάσματος από τα κύτταρα του αίματος και την επανέγχυση του ή συστατικών αυτού ή αντικατάσταση του με άλλα διαλύματα (Μαυροματίδης, 2017).

Η θεραπευτική μέθοδος στοχεύει στην απομάκρυνση παθογόνων παραγόντων (χημικά, αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα, αντιγόνα, τοξίνες) από το σώμα ασθενών με παθολογίες που σχετίζονται με μεταβολικά και ανοσολογικά νοσήματα (Janssens, 2018). Κατά την πλασμαφαίρεση, το αίμα ρέει σε έναν διαχωριστή πλάσματος και περίπου 0.6–1.2 πλάσματος την ώρα διαχωρίζονται από το πλήρες αίμα για 3–4 ώρες (Nakanishi et al., 2014).

Στην κλινική πράξη, οι όροι «πλασμαφαίρεση» και «ανταλλαγή πλάσματος» χρησιμοποιούνται συνώνυμα, αν και στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, το πλάσμα που διαχωρίζεται από το πλήρες αίμα απομακρύνεται και αντικαθίσταται με τον ίδιο όγκο άλλου διαλύματος (Παγώνη, 2006).

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η πλασμαφαίρεση ασκεί τη θεραπευτική δράση είναι άγνωστος, αν και φαίνεται πιθανό ότι η πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να λειτουργήσει με την απομάκρυνση παθολογικών ουσιών από το πλάσμα ή τη μείωση συγκέντρωσή τους. Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων παθολογιών, ειδικά στους τομείς της νευρολογίας, της αιματολογίας και της ρευματολογίας (Ruiz et al., 2017).

## 1.5 Ιστορική αναδρομή

Ο διαχωρισμός των στοιχείων του αίματος πραγματοποιήθηκε το 1902 στη Γαλλία, ενώ το 1914 Abel και συν., πραγματοποίησαν την πρώτη διαδικασία πλασμαφαίρεσης. Οι Abell, Rowntree και Turner ανέφεραν την πρώτη περιγραφή χειροκίνητης αφαίρεσης πλάσματος σε ουραιμικούς σκύλους και ο όρος έκτοτε επικράτησε διεθνώς (Abell et al., 1914).

Μεταξύ των δύο Παγκοσμίων Πολέμων, ο Whipple χρησιμοποίησε την τεχνική για να αξιολογήσει τη δυναμική ισορροπία μεταξύ των πρωτεϊνών ιστού και πλάσματος, αλλά κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου εκτιμήθηκε ότι η πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να καλύψει τη ζήτηση μετάγγισης αίματος ώστε να ικανοποιούνται οι στρατιωτικές ανάγκες χωρίς κίνδυνο για την υγεία των αιμοδοτών. Αυτό ώθησε τον Cohn να δημιουργήσει τον πρώτο διαχωριστή κυψελών ημισυνεχούς ροής καθιερώνοντας μια τεχνική κλασμάτωσης των συστατικών του αίματος η οποία διαχωρίζει την αλβουμίνη από το πλάσμα ώστε να διατηρείται η οσμωτική πίεση σταθερή κατά τη διενέργεια μεταγγίσεων. Οι εξελίξεις αυτού του μηχανήματος αποτελούν το βασικό στήριγμα της δωρεάς πλάσματος σήμερα (Hamblí, 1998).

Το 1952, ο Adadms χρησιμοποίησε τη πλασμαφαίρεση θεραπευτικά για πρώτη φορά σε ασθενή με σύνδρομο υπεριξώδους λόγω μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom (Adadms, 1952). Δέκα χρόνια αργότερα, το 1965 η εμφάνιση του πρώτου διαχωριστή κυψελών συνεχούς ροής ώθησε περισσότερο την κλινική εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης. Την ίδια χρονιά, μια προσπάθεια συνεργασίας μεταξύ της IBM Corporation και του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου βελτιστοποίησε τον αρχικό διαχωριστή κυψελών συνεχούς ροής (Friereich et al., 1965).

Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν αυτοματοποιημένοι διαχωριστές κυττάρων για τη συλλογή κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων από αιμοδοτές για την υποστήριξη



ανοσοκατασταλτικών ασθενών με καρκίνο. Ωστόσο, το 1975-77 η αυτοματοποιημένη ανταλλαγή πλάσματος χρησιμοποιήθηκε ως μια θεραπευτική μέθοδο στο σύνδρομο Goodpasture, μυασθένεια Gravis και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (Lockwood et al., 1975; Jones et al, 1976; Bukowski et al., 1977).

Μια ενδιαφέρουσα ανασκόπηση σχετικά με την αφαίρεση το 1993 από την Robinson δείχνει ότι η ανταλλαγή πλάσματος δοκιμάστηκε σε περισσότερες από 90 διαφορετικές ασθένειες-σχεδόν οποιαδήποτε διαταραχή με ανοσοποιητικό συστατικό. Ερευνητικές μελέτες που χρησιμοποιούν ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν πλέον καθορίσει ορισμένες από τις κατηγορίες ασθενειών στις οποίες η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος έχει αποδεδειγμένο όφελος ( Robinson, 1993).

Στην ελληνική βιβλιογραφία ο όρος θεραπευτική πλασμαφαίρεση εμφανίζεται τις δεκαετίες 80 και 90. Αρχικά η πλασμαφαίρεση εφαρμόστηκε στις αιμοδοσίες για τη συλλογή παραγώγων αίματος από υγιείς δότες, αλλά και στην αντιμετώπιση διαφόρων αιματολογικών και νεφρολογικών νοσημάτων (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου, & Μπόλλας, 2005).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### ΤΕΧΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

#### 2.1 Τεχνικές διαχωρισμού

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συνήθως για τον διαχωρισμό του πλάσματος από το αίμα είναι η φυγοκέντρηση και η διήθηση.

##### 2.1.1 Διαχωρισμός πλάσματος με φυγοκέντρηση

Η φυγοκέντρηση είναι η παλαιότερη μέθοδος, που βασίζεται στον διαχωρισμό των κυτταρικών στοιχείων από το πλάσμα με ταχεία περιστροφή, κατά την οποία η φυγόκεντρος δύναμη διαχωρίζει τα διάφορα συστατικά ανάλογα με την πυκνότητα, το μέγεθος και το μοριακό τους βάρος (Ruiz et al., 2017).

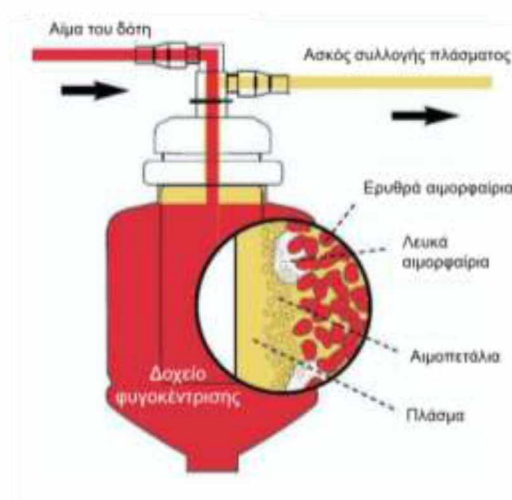
Οι σύγχρονες συσκευές φυγόκεντρου διαχωρισμού χρησιμοποιούν βαρυτικές δυνάμεις για να διαχωρίσουν το πλάσμα και τα κυτταρικά συστατικά του αίματος. Το αίμα συλλέγεται από τον ασθενή και πριν τη φυγοκέντρηση προστίθεται το αντιπηκτικό, συνήθως κιτρικό. Εν συνεχεία εισάγεται στο δοχείο φυγοκέντρησης και περιστρέφεται στις 2000–2500 στροφές ανά λεπτό (rpm), διαχωρίζοντας έτσι τα συστατικά. Κατά τη φυγοκέντρηση, τα ερυθρά αιμοσφαίρια μετακινούνται στο εξωτερικό χείλος του δοχείου, το πλάσμα κοντά στον άξονα περιστροφής και τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια μεταξύ των στρωμάτων των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του πλάσματος. Αυτά τα κλασματοποιημένα συστατικά συλλέγονται σε ξεχωριστούς σάκους συλλογής και εγχέονται εκ νέου στον ασθενή (Ranganathan & John, 2019). Η ροή του αίματος κατά τη διενέργεια της πλασμαφαίρεσης είναι γενικά χαμηλή (90 – 150 ml/min) (Μαυροματίδης, 2017).

Η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση χρησιμοποιεί δύο ειδών συσκευές: α) συνεχούς ροής και β) διαλείπουσας ή ασυνεχούς ροής. Κατά τη φυγοκέντρηση συνεχούς ροής, η διαδικασία προώθησης και διαχωρισμού είναι συνεχής, διαρκεί λίγο, απαιτείται μικρός εξωσωματικός όγκος και χρησιμοποιούνται δύο φλεβικές γραμμές. Το πλεονέκτημα αυτής της διαδικασίας είναι ότι διαρκεί λίγο και είναι

πλήρως αυτοματοποιημένη. Απαιτεί όμως τη χρήση καθετήρα διπλού αυλού και ο εξοπλισμός είναι σταθερός. Είναι μια ακριβή τεχνική (Asif, 2010).

Στην διαλείπουσα ή ασυνεχή ροής φυγοκέντρωση, η διαδικασία γίνεται κατά ώσεις. Αυτός ο κύκλος επαναλαμβάνεται όσο συχνά χρειάζεται για να αφαιρεθεί ο επιθυμητός όγκος πλάσματος (δηλαδή 1-1,5 όγκος πλάσματος). Ο εξοπλισμός είναι φορητός σε αντίθεση με αυτόν στην τεχνική συνεχούς ροής και αρκεί μια περιφερική φλεβική παρακέντηση με μία μόνο βελόνα. Οι περιορισμοί αυτής της τεχνικής περιλαμβάνουν τον χρόνο που απαιτείται, δηλαδή χρειάζονται περισσότερες από 4 ώρες για έναν κύκλο και απαιτείται μεγάλος επιπλέον όγκος αίματος (>225 ml) (Pham et al., 2019).

Αυτή η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν υπάρχει ανώτατο όριο στο μοριακό βάρος των ουσιών που πρόκειται να διαχωριστούν. Καθιστά δυνατή την πραγματοποίηση κυτταραφαίρεσης, στην οποία τα κύτταρα που μας ενδιαφέρουν μπορούν να αφαιρεθούν για θεραπευτικούς σκοπούς ή για μεταγενέστερες δωρεές. Το κύριο μειονέκτημα της φυγοκέντρωσης είναι ο κίνδυνος θρομβοπενίας. Επιπλέον, απαιτεί αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό, επομένως μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία. Η φυγοκέντρωση είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται από τις τράπεζες αίματος. Απαιτεί εξελιγμένο δύσκολο στη μεταφορά εξοπλισμό που περιορίζει τη χρήση του στη θεραπευτική αφαίρεση σε περιβάλλοντα εντατικής θεραπείας (Ruiz et al., 2017).



**Εικόνα 1.** Απεικόνιση της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντρωση (Προσαρμοσμένο από Janssens, 2018).

### 2.1.2 Διαχωρισμός πλάσματος με μεμβράνη

Κατά τη διήθηση, τα κυτταρικά συστατικά του αίματος διαχωρίζονται από το πλάσμα περνώντας το αίμα μέσω ενός φίλτρου με μεγάλους πόρους (0.2-0.7  $\mu\text{m}$ ) που εξάγει μόρια βάρους έως και 3MDa. Ο μηχανισμός διαχωρισμού συνίσταται στην άσκηση πίεσης για τη μεταφορά του αίματος σε μια συνθετική μεμβράνη που είναι εξαιρετικά διαπερατή λόγω του μεγάλου μεγέθους των πόρων της. Αυτή η μεμβράνη είναι το κεντρικό στοιχείο ενός εξωσωματικού κυκλώματος, παρόμοιο συνολικά με αυτά που χρησιμοποιούνται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) για άλλες θεραπείες καθαρισμού, όπως θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) ή εξωσωματική κάθαρση λευκωματίνης με το σύστημα μοριακής ανακυκλοφορίας προσροφητικού (MARS®). Αυτή η προσέγγιση απαιτεί κεντρικό φλεβικό καθετήρα και αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη (Ruiz et al., 2017). Η ροή αίματος που απαιτείται είναι 90-200 ml/min. Από τη μεμβράνη διέρχονται μακρομόρια όπως IgE, IgA, IgM, ανοσοσυμπλέγματα και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) (Μαυροματίδης, 2017).

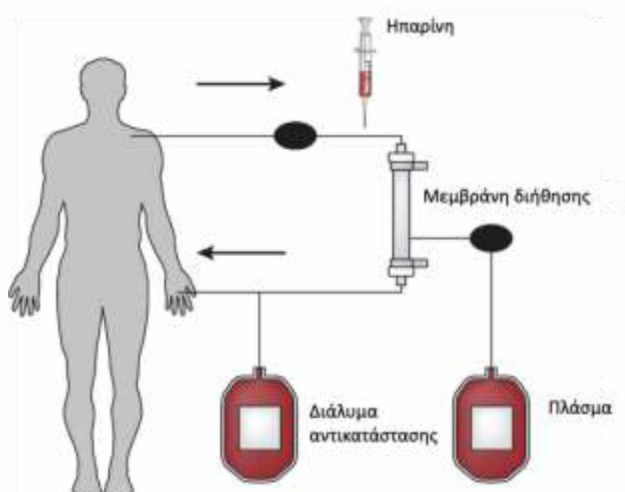
Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει επίσης τη διπλή διήθηση ή τη διαδοχική διήθηση κατά την οποία το πρώτο φίλτρο διαχωρίζει το πλάσμα, το οποίο με τη σειρά του διέρχεται από ένα δεύτερο φίλτρο που έχει την ικανότητα να διαχωρίζει επιλεκτικά ορισμένα μόρια μέσω διήθησης ή προσρόφησης (Ruiz et al., 2017).

Συνήθως χρησιμοποιούνται μεμβράνες πολυσουλφόνης, πολυπροπυλενίου, διοξικής κυτταρίνης, πολυμεθυλμεθακρυλικού ή πολυακρυλονιτρίλης (Μαυροματίδης, 2017). Υπάρχουν 3 διαφορετικοί τύποι πρωτεύοντος φίλτρου: η επίπεδη μεμβράνη, η κοίλη ίνα και η μεμβράνη σε σχήμα τυμπάνου που περιστρέφεται μέσα σε έναν κύλινδρο. Οι δευτερογενείς μεμβράνες κλασματοποίησης πλάσματος, αφαιρούν επιλεκτικά τα μακρομόρια ενώ αποφεύγουν την απώλεια βασικών συστατικών του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη και οι παράγοντες πήξης, εξαλείφοντας την ανάγκη για διάλυμα αντικατάστασης πλάσματος (Siami & Siami, 2001)

Η αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του φίλτρου, τους ρυθμούς διήθησης, την εναπόθεση του σχηματισμένου στοιχείου, απόφραξη της μεμβράνης, και τις προσροφητικές ιδιότητες (Ranganathan & John, 2019).

Αυτή η τεχνολογία είναι απλή, οικονομικά αποδοτική και αξιόπιστη χωρίς απώλεια κυτταρικών συστατικών αίματος σε σύγκριση με την τεχνική φυγοκέντρησης όπου παρατηρείται απώλεια αιμοπεταλίων έως και 50%. Τα πλεονεκτήματα της διήθησης περιλαμβάνουν επίσης τον χαμηλό κίνδυνο θρομβοπενίας και τη δυνατότητα αποβολής περισσότερου πλάσματος σε λιγότερο χρόνο (Ranganathan & John, 2019).

Ωστόσο, ένα μειονέκτημα είναι ότι το μέγεθος των μορίων που αφαιρούνται περιορίζεται από το μέγεθος του πόρου του φίλτρου. Αυτό είναι προβληματικό επειδή ορισμένα μόρια πλάσματος είναι μεγαλύτερα από τα υπάρχοντα διαθέσιμα φίλτρα και δεν μπορούν να απομακρυνθούν (Nguyen et al., 2012).



Εικόνα 2. Γενική απεικόνιση της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης με φίλτρο ή μεμβράνη (προσαρμοσμένο από Ahmed & Kaplan, 2020).

Πίνακας 1: Περιγραφή της διαμέτρου των έμμορφων στοιχείων του αίματος σε  $\mu\text{m}$ . Προσαρμογή από την πηγή: (Goldsby, 2007)

Έμμορφα στοιχεία αίματος	Διάμετρος ( $\mu\text{m}$ )	Ειδικό βάρος ( $\text{gr/ml}$ )
Ερυθρά αιμοσφαίρια	6-8	1078-1114
Λευκά αιμοσφαίρια	12-17	1050-1066
Αιμοπετάλια	1-4	1040

## 2.2 Αγγειακή προσπέλαση

Η αγγειακή προσπέλαση με τη δημιουργία αυτόλογου συστήματος ή την τοποθέτηση συνθετικού υλικού επιτρέπει τη εξαγωγή αίματος και επανεισαγωγή πλάσματος (μετά τη πλασμαφαίρεση). Η αγγειακή προσπέλαση και η ροή του αίματος μέσω του εξωσωματικού κυκλώματος είναι πολύ σημαντικές για την επιτυχή

έκβαση της πλασμαφαίρεσης. Οι αγγειακές προσπελάσεις μπορεί να είναι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (προσωρινοί, μόνιμοι) και αγγειακά μοσχεύματα (Bath et al., 2020).

Πολλοί τύποι αγγειακής προσπέλασης χρησιμοποιούνται σε όλο τον κόσμο για την εκτέλεση της πλασμαφαίρεσης, που κυμαίνονται από περιφερικές φλέβες και αρτηρίες του χεριού και του βραχίονα, εσωτερικές σφαγιτιδικές φλέβες, υποκλείδιες φλέβες, μηριαίες φλέβες και αρτηρίες. Στα παιδιά, η κερκιδική αρτηρία ή η ραχιαία αρτηρία ποδιού έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί διεθνώς με επιτυχία (Ipe & Marques, 2018).

Η ιδανική αγγειακή προσπέλαση θα πρέπει να επιτρέπει υψηλές αιματικές ροές να είναι ανθεκτική σε λοιμώξεις και θρομβώσεις και να έχει ελάχιστες επιπλοκές (Μικρός et al., 2018).

**Πίνακας 3: Προτεινόμενες ενδείξεις για διαφορετικές προσεγγίσεις (Barth et al., 2020)**

<b>Τύπος αγγειακής προσπέλασης</b>	<b>Ενδείξεις χρήσης</b>
Αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις	Χρόνια πλασμαφαίρεση Πλασμαφαίρεση είτε μέσω φυγοκέντρησης ή διήθησης
Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες χωρίς υποδόριο κανάλι (προσωρινοί)	Βραχυπρόθεσμη χρήση Οξεία πλασμαφαίρεση Πλασμαφαίρεση είτε μέσω φυγοκέντρησης ή διήθησης
Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με υποδόριο κανάλι (μόνιμοι, port))	Βραχυπρόθεσμη ή μακροχρόνια χρήση Οξεία ή χρόνια πλασμαφαίρεση Πλασμαφαίρεση μέσω φυγοκέντρησης ή διήθησης
Αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα	Χρόνια πλασμαφαίρεση Πλασμαφαίρεση είτε μέσω φυγοκέντρησης ή διήθησης
Περιφερικές φλέβες	Βραχυχρόνια ή μακροχρόνια χρήση Οξεία ή χρόνια πλασμαφαίρεση Πλασμαφαίρεση μέσω φυγοκέντρησης

Η αγγειακή προσπέλαση μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την τεχνική της πλασμαφαίρεσης, την κατάσταση που αντιμετωπίζεται ή/και τη διάρκεια της θεραπείας. Στην πλασμαφαίρεση με διαλείπουσα φυγοκέντρηση και σε βραχυπρόθεσμες διαδικασίες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιφερικές φλεβικές προσβάσεις που παρέχουν ροή αίματος 50 - 90 ml ανά λεπτό. Σε οξείες διεργασίες, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες προσπελάσεις είναι οι προσωρινοί κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες που παρέχουν ροή αίματος τουλάχιστον 70 ml ανά λεπτό, καθιστώντας

δυνατή την ολοκλήρωση της διαδικασίας σε 3-4 ώρες. Σε καταστάσεις που απαιτούν χρόνια θεραπεία με πλασμαφαίρεση, μπορεί να χρησιμοποιηθούν αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις ή μόσχευμα. Για διαδικασίες πλασμαφαίρεσης που ενδείκνυνται σε ασθενείς ο διαχωρισμός του πλάσματος μέσω μεμβράνης, όπου πιθανώς υπάρχει επίσης νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκειες άλλων οργάνων, οι προσωρινοί κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με διπλό αυλό είναι η πρώτη επιλογή για φλεβική προσπέλασης και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για άλλες τεχνικές εξωσωματικής υποστήριξης (Ruiz et al., 2017).

Το είδος της αγγειακής προσπέλασης εξαρτάται επίσης από την κατάσταση των αγγείων του ασθενή, τις προϋπάρχουσες προσπελάσεις, τα υποκείμενα νοσήματα και την ψυχική κατάσταση του ασθενή, (Γεωργιάδης, 2007; Dill et al., 2018).

### **2.3 Αντιπηκτικά**

Οι διαδικασίες αφαίρεσης απαιτούν αντιπηκτική αγωγή ώστε να αποτραπεί ο σχηματισμός θρόμβων στο εξωσωματικό κύκλωμα. Το κιτρικό, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η ιρουδίνη χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικά (Ruiz et al., 2017).

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συχνά αναφέρεται ως «κλασική ηπαρίνη» ώστε να διαχωρίζεται από τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Πρόκειται για φυσικό βλέννοπολυσακχαρίτη με μοριακό βάρος που ποικίλλει από 3000 έως 30.000 Da. Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια 2000-4000IU και στη συνέχεια συνεχής ενδοφλέβια έγχυση 500-2.000 IU/ ώρα ή διαλείπουσα υποδόρια χορήγηση. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της ηπαρίνης είναι η σύνδεσή της με την αντιθρομβίνη III (ATIII) και τη μετατροπή της από βραδύ σε ταχύ αναστολέα θρομβίνης. Το σύμπλεγμα ηπαρίνης-αντιθρομβίνης III απενεργοποιεί διάφορους παράγοντες του καταρράκτη πήξης (IXα, Xα, XIα, XIIα) αποτρέποντας τη δημιουργία ινώδους θρόμβου (Κατσούρας & Γιαννοπούλου, 2004). Η ηπαρίνη εκτός από τη δέσμευσή της με πρωτεΐνες του πλάσματος, δεσμεύεται από τα ενδοθήλια, τα μακροφάγα και τον παράγοντα Willebrand. Για την παρακολούθηση και την προσαρμογή της κλασσικής ηπαρίνης απαιτείται ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ο οποίος θα πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 1.5 (Χουντή et al., 2014). Ωστόσο, η χρήση της ηπαρίνης μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία

(επίπτωση 1-1.5%), αιμορραγία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Purpe & Kingdon, 2014).

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες έχουν μοριακό βάρος 4000-5000 Da, χρησιμοποιούνται εξίσου ως αντιπηκτικό. Έχουν μακρότερη διάρκεια δράσης, καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με την κλασική ηπαρίνη. Έχουν ελαττωμένη αντι-θρομβινική δράση (αντι-IIa) σε σχέση με την αντι-Χα, επειδή τα μικρότερα μόρια δεν μπορούν να συνδεθούν με θρομβίνη και αντιθρομβίνη μαζί. Χορηγούνται υποδορίως σε 1-2 δόσεις ημερησίως, γεγονός που τις καθιστά πιο εύχρηστες. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους που χρησιμοποιούνται είναι η δαλτεπαρίνη, ενοξαπαρίνη, τη ναδροπαρίνη, τινζαπαρίνη και τη βεμηπαρίνη. Η δραστηριότητα και οι ενδείξεις της κάθε ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους διαφέρει. Κατά την χορήγηση δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση. Ο εργαστηριακός έλεγχος γίνεται με τον προορισμό της αντι-Χα δραστηριότητας. Αν και οι επιπλοκές είναι σπάνιες μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει και άλλος επιβαρυντικός παράγοντας, θρομβοπενία, τοπική νέκρωση του δέρματος, αλλεργικές εκδηλώσεις, αύξηση τρανσαμινασών (Λουκόπουλος, 2015).

**Πίνακας 4: Σύγκριση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (Ruiz et al., 2017)**

	<b>Μη κλασματοποιημένη</b>	<b>Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους</b>
Δράση	Αντι- XIIa, XIa, IXa, VIIa, αντιθρομβίνη	Αντι- Χα
Οδός χορήγησης	Υποδόρια- Ενδοφλέβια	Υποδόρια
Απορρόφηση από υποδόριο	Αργή	Αυξημένη
Σύνδεση με πρωτεΐνες	Πλάσμα, ενδοθήλια	Ελαττωμένη
Βιοδιαθεσιμότητα	Υποδόρια: 10-30% σε χαμηλές δόσεις, 90% σε υψηλότερες δόσεις, Ενδοφλέβια: 100% εξ ορισμού	>90%
Χρόνος ημιζωής	Υποδόρια: 1.5 ώρες Ενδοφλέβια: 30 λεπτά	4 ώρες
Ιδιοσυστασιακή διακύμανση	Μεγάλη	Μικρή
Έλεγχος	aPTT	Δεν απαιτείται
Μεταβολισμός	Ήπαρ και νεφροί	Νεφροί



Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η δόση των αντιπηκτικών πρέπει να είναι σημαντικά χαμηλότερη. Άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι η χορήγηση αντιπηκτικών κατά την πλασμαφαίρεση με διήθηση μεμβράνης δεν είναι απαραίτητη. Καμία δημοσιευμένη μελέτη δεν εξέτασε την αναλογία κινδύνου προς όφελος της κοινής πρακτικής του κυκλώματος αντιπηκτικής αγωγής και επομένως θα πρέπει να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα. Τα τελευταία χρόνια, η τοπική αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό έχει προταθεί ως μια νέα θεραπευτική στρατηγική για τη διατήρηση της διαπερατότητας των εξωσωματικών κυκλωμάτων, αποτρέποντας την πρόωμη πήξη και ελαχιστοποιώντας τις συστηματικές επιδράσεις στον ασθενή (Ruiz et al., 2017).

Το κιτρικό είναι ένα μικρό αρνητικά φορτισμένο μόριο με μοριακό βάρος 191 Da. Δεσμεύει το ιονισμένο ασβέστιο ( $iCa^{++}$ ) και αποτρέπει την πήξη του αίματος. Η συγκέντρωση στόχου εξωσωματικού κιτρικού αίματος για την αναστολή της πήξης είναι 4–6 mmol/l, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση  $iCa^{++}$  προ-φίλτρου <0,35 mmol/l. Καθώς το κιτρικό είναι ένα μικρό μόριο, η πλειονότητα του συμπλόκου ασβεστίου-κιτρικού φιλτράρεται ελεύθερα κατά τη διάρκεια της διήθησης ή κινείται κατά μήκος της μεμβράνης με διήθηση κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης και χάνεται στην υπερδιήθημα ή στην εκροή του διηθήματος. Επομένως, μια συστηματική έγχυση ασβεστίου είναι απαραίτητη για την αντικατάσταση του χαμένου ασβεστίου με κιτρικό. Οποιοδήποτε σύμπλοκο ασβεστίου-κιτρικού απομένει επιστρέφει στον ασθενή και μεταβολίζεται σε διττανθρακικό από το ήπαρ, τους νεφρούς και τους σκελετικούς μύες. Κάθε μόριο κιτρικού αποδίδει δυνητικά τρία μόρια διττανθρακικού, καθώς το κιτρικό τρινάτριο μπορεί να αντιδράσει με το ανθρακικό οξύ για να σχηματίσει διττανθρακικό νάτριο. Το ασβέστιο που απελευθερώνεται από το σύμπλεγμα ασβεστίου-κιτρικού βοηθά στην αποκατάσταση του φυσιολογικού επιπέδου  $iCa^{++}$  (Davenport & Tolwani, 2009).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τα κιτρικά είναι σπάνιες και τείνουν να είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Από την παρουσία των κιτρικών μπορεί να προκληθεί μεταβολική αλκάλωση η οποία αντιμετωπίζεται με διάλυμα κάθαρσης με χαμηλά διττανθρακικά. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από κιτρικά μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου ασθενή (Ruiz et al., 2017).

Η ιφρουδίνη είναι ένα φυσικό αντιπηκτικό πολυπεπίδιο, το οποίο δεσμεύεται μη αναστρέψιμα με το καταλυτικό άκρο της θρομβίνης, αναστέλλοντας τη δράση της.

Η αποτελεσματικότητα της παρακολουθείται με τον προορσισμό της aPTT (Λουκόπουλος, 2015).

## 2.4 Διαλύματα υποκατάστασης

Τα χαρακτηριστικά του διαλύματος υποκατάστασης θα εξαρτηθούν από τον τύπο της νόσου για την οποία γίνεται η θεραπεία. Ο όγκος του διαλύματος υποκατάστασης που απαιτείται είναι ίσος με τον όγκο του απορριπτόμενου πλάσματος (Ruiz et al., 2017). Ο όγκος πλάσματος υπολογίζεται από την εξίσωση  $VP = (0.065 \times BΣ) \times (1 - Hct)$  (Reverberi & Reverberi, 2007).

Τα ιδανικά χαρακτηριστικά του διαλύματος υποκατάστασης είναι τα εξής: (1) επαρκής οσμωτική (ογκωτική) πίεση στο πλάσμα, (2) κατάλληλη ισορροπία ηλεκτρολυτών, (3) παράγοντας πήξης ή/και συμπλήρωμα ανοσοσφαιρίνης, (4) υποαλλεργικό, (5) χαμηλός κίνδυνος ιογενούς μόλυνσης και (6) διαθεσιμότητα. Αν και κανένα υγρό υποκατάστασης δεν πληρεί επί του παρόντος όλες αυτές τις προϋποθέσεις, το κατάλληλο διάλυμα υποκατάστασης πρέπει να επιλέγεται με βάση την παθοφυσιολογική κατάσταση του ασθενούς και τις διαδικασίες πλασμαφαίρεσης (Nakanishi et al., 2014).

Η ανθρώπινη λευκωματίνη ορού (HSA) είναι το κοινό διάλυμα υποκατάστασης, αν και, σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις απαιτείται συνδυασμός πλάσματος, λευκωματίνη, 0,9% φυσιολογικός ορός και σπάνια υδροξυ- αιθυλικό άμυλο (HES) (Zhang et al., 2019).

Η ανθρώπινη λευκωματίνη ορού 5% έχει διαμορφωθεί ώστε να έχει την ίδια ογκωτική πίεση με το φυσιολογικό πλάσμα. Έτσι, η αντικατάσταση του πλάσματος που αφαιρείται στην ανταλλαγή πλάσματος με 4-5% αλβουμίνη ανθρώπινου ορού θα διατηρήσει τον όγκο του πλάσματος και θα αποτρέψει την υπόταση και το οίδημα. Ένα ισο-ογκωτικό διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης ορού είναι μακράν η πιο κοινή επιλογή για την αντικατάσταση πλάσματος στην ανταλλαγή πλάσματος, παρόλο που αυτή η στρατηγική οδηγεί πιθανώς σε μια παροδική μείωση των επιπέδων όλων των φυσιολογικών συστατικών πλάσματος εκτός από της αλβουμίνης, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων πήξης, των πρωτεϊνών μεταφοράς, και στοιχείων συμπληρώματος. Επιπλέον, υπάρχει μια πιο παρατεταμένη εξάντληση όλων των αντισωμάτων, ειδικά των αντισωμάτων IgG. Τα διαλύματα λευκωματίνης

παστεριώνονται και η λευκωματίνη παραμένει μη μετουσιωμένη στους 60° C για 10 ώρες. Αυτές οι συνθήκες θα απενεργοποιήσουν όλους τους μεταδιδόμενους ιούς με μετάγγιση. Έτσι, το 5% της ανθρώπινης λευκωματίνης ορού δεν μεταδίδει τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, τον ανθρώπινο T-λεμφοτρόπο ιό (τύπου I ή II) ή οποιονδήποτε από τους ιούς της ηπατίτιδας. Άλλα στάδια κλασμάτωσης αδρανοποιούν ή καταστρέφουν ιούς που είναι σταθεροί στη θερμότητα όπως ο ιός της ηπατίτιδας A και οι παρβοϊοί. Η λευκωματίνη μπορεί να αποθηκευτεί ως υδατικό διάλυμα σε θερμοκρασία δωματίου και να χορηγηθεί ανεξάρτητα από την ομάδα αίματος του ασθενή (McLeod, 2006).

Η λευκωματίνη έχει πολύ χαμηλή συχνότητα εμφάνισης άμεσων ανεπιθύμητων ενεργειών. Έχουν αναφερθεί αλλεργικές και εμπύρετες αντιδράσεις, αλλά αυτές είναι πολύ σπάνιες και τείνουν να είναι ειδικά για τη μάρκα, την παρτίδα ή/και τον ασθενή. Αιμόλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν συμβεί ως αποτέλεσμα της ανταλλαγής πλάσματος με 20-25% λευκωματίνη αραιωμένη σε 4-5% σε αποστειρωμένο νερό, αλλά αυτές οι επιπλοκές μπορούν να αποφευχθούν με τη χρήση κατάλληλου ισοτονικού αραιωτικού, κατά προτίμηση φυσιολογικό ορό (McLeod, 2006).

Ο Vincet και συν, 2003, βασισμένοι σε αναφορές προμηθευτών θεραπευτικής ανθρώπινης λευκωματίνης, ανέφεραν συνολικό ποσοστό επιπλοκών για την λευκωματίνη 5.28 ανά εκατομμύριο δόσεις, εκ των οποίων οι 0.6 ανά εκατομμύριο δόσεις είχαν θανατηφόρο έκβαση. Από τις μη θανατηφόρες αντιδράσεις, μόνο το 21% ήταν «πιθανώς» σχετιζόμενες με την λευκωματίνη ενώ το 29.3% ήταν «πιθανώς» σχετιζόμενες. Δέκα από τα 13 θανατηφόρα περιστατικά κρίθηκαν «άσχετα» με την λευκωματίνη, τα υπόλοιπα 3 κρίθηκαν «πιθανώς σχετιζόμενα». Το κύριο μειονέκτημά της είναι ότι οι περισσότερες πρωτεΐνες του πλάσματος δεν αντικαθίστανται (Vincent et al., 2003).

Ορισμένα κέντρα προτιμούν την αντικατάσταση του αρχικού ενός τρίτου του όγκου με φυσιολογικό ορό που ακολουθείται από υποκατάσταση λευκωματίνης. Αυτό είναι οικονομικό καθώς σημαντικό ποσοστό της εγχύμενης λευκωματίνης χάνεται κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης (Ranganathan & John, 2019).

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται επίσης ως διάλυμα υποκατάστασης. Προέρχεται από το πλάσμα ενός δότη το οποίο καταψύχεται εντός 8 ωρών μετά τη συλλογή και φυλάσσεται σε θερμοκρασία -18°C. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης (McLeod, 2006).

Το πλεονέκτημα του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι ότι αντικαθίστανται όλες οι πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σαφώς πιο συχνές με το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σε σύγκριση με τη λευκωματίνη. Μπορεί να μεταδώσει ιούς, να προκαλέσει εμπύρετες και αλλεργικές αντιδράσεις, προβλήματα συμβατότητας ομάδας αίματος, δυσκολία στο χειρισμό (ψύξη/απόψυξη). Επιπλέον, με την έγχυση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (που περιέχει 17.4 mM/l κιτρικό) στην ανταλλαγή πλάσματος συνεπάγεται ακόμη υψηλότερο φορτίο κιτρικών ανά μονάδα όγκου που έχει υποστεί επεξεργασία από διαδικασίες κυτταραφαίρεσης (McLeod, 2006).

**Πίνακας 5: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα διαλυμάτων αντικατάστασης (Ruiz et al. 2017)**

<b>Διάλυμα αντικατάστασης</b>	<b>Πλεονεκτήματα</b>	<b>Μειονεκτήματα</b>
<b>Αλβουμίνη</b>	Χαμηλή συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών Κανένας κίνδυνος μόλυνσης Εύκολη χορήγηση Εύκολη αποθήκευση	Μερικές φορές προκαλεί υπόταση ή ναυτία Απουσία πρωτεϊνών του πλάσματος Υψηλό κόστος
<b>Κρυσταλλοειδή διαλύματα</b>	Χαμηλό κόστος, Χωρίς παρενέργειες Κανένας κίνδυνος μόλυνσης	Δεν διατηρεί οσμωτική πίεση
<b>Φυσιολογικός ορός</b>	Χαμηλό κόστος	Υπο-ωσμωτικά απουσία παραγόντων πήξης και ανοσοσφαιρίνων
<b>Συνθετικοί διαστολείς</b>	Χαμηλό κόστος	Σύντομος χρόνος ημιζωής Απουσία πρωτεϊνών του πλάσματος
<b>Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα</b>	Πρωτεΐνες πλάσματος παράγοντες πήξης Ισο-ωσμωτικά	Υψηλό κόστος Κίνδυνος μετάδοσης λοιμώξεων Αλλεργικές αντιδράσεις/προβλήματα συμβατότητας ομάδων αίματος Αναμονή προετοιμασίας

## 2.5 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης

Το ποσοστό των επιπλοκών της πλασμαφαίρεσης είναι χαμηλό και κυμαίνεται από 5% έως 12%. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι η παραισθησία, μυϊκές κράμπες, υπόταση και κνίδωση και άλλες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι περισσότερες επιπλοκές είναι ήπιες δηλαδή δεν απαιτείται κάποια παρέμβαση ή μέτριες όπου απαιτείται παρέμβαση, αλλά η θεραπεία με πλασμαφαίρεση μπορεί να ολοκληρωθεί. Οι σοβαρές επιπλοκές, οι οποίες απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας με πλασμαφαίρεση αντιπροσωπεύουν μόνο το 0.8% των περιπτώσεων. Παρόλο που έχουν αναφερθεί οκτώ θάνατοι σε περισσότερες από 15.000 θεραπείες πλασμαφαίρεσης, στην πλειοψηφία τους συνέβησαν σε ασθενείς με σοβαρή νόσο και οι διαδικασίες πλασμαφαίρεσης δεν ήταν από μόνες τους η αιτία. Στην πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, δεν έχουν εντοπιστεί θάνατοι που να σχετίζονται με την τεχνική της πλασμαφαίρεσης (Ruiz et al., 2017).

Πρόσφατα, μια έκθεση του World Apheresis Association παρείχε μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση των επιπλοκών της πλασμαφαίρεσης, οι οποίες βαθμολογήθηκαν με βάση τη σοβαρότητα και συγκρίθηκαν μεταξύ των τεχνικών της φυγοκέντρησης και διήθησης. Συνολικά, οι επιπλοκές ήταν σπάνιες: ήπια συμβάντα εμφανίστηκαν στο 2,4% των επεμβάσεων, κυρίως λόγω της αγγειακής προσπέλασης (54%) ή υπότασης (15%). Μέτριας μορφής συμβάντα εμφανίστηκαν στο 3,0% των επεμβάσεων, που περιελάμβαναν κυρίως μούδιασμα (58%), κνίδωση (15%) και υπόταση (10%). και σοβαρά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 0,4% των επεμβάσεων, κυρίως υπόταση/συγκοπή (32%) και κνίδωση (17%). Όσον αφορά τον τύπο της διαδικασίας, η τεχνική της διήθησης συσχετίστηκε με σημαντικά περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα συγκριτικά με τη διαδικασία φυγοκέντρησης. Σε άλλη μελέτη σε περιβάλλον μονάδας εντατικής θεραπείας, αναφέρθηκαν παρόμοια ποσοστά επιπλοκών και για τις διαδικασίες με φυγοκέντρησης (23.9%) και διήθησης (31.7%) αν και τα υψηλά ποσοστά επιπλοκών μπορεί να οφείλεται στο περιβάλλον εντατικής θεραπείας (Mortzell et al., 2016).

Έχουν επίσης εντοπιστεί συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν μόνο στη διαδικασία πλασμαφαίρεση με μεμβράνη. Αυτά περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση ενός φίλτρου, ειδικά με υψηλούς ρυθμούς ροής αίματος (και επομένως υψηλές διαμεμβρανικές

πιέσεις), όπως η αιμόλυση, η ρήξη των ινών του φίλτρου που οδηγεί σε μόλυνση του πλάσματος και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των λευκών αιμοσφαιρίων στην ίδια την τεχνητή μεμβράνη. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να οφείλεται στον συγκεκριμένο τύπο φίλτρου και επομένως μπορεί να αποφευχθεί εάν χρησιμοποιηθεί κατάλληλο φίλτρο (Janssens & Wakelin, 2018)

Τα αντιπηκτικά καθώς και τα υγρά υποκατάστασης που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης μπορούν προκαλέσουν υπασβεσταιμία, μεταβολική αλκάλωση θρομβοπενία και έναν αυξημένο κίνδυνο συστηματικής αντιπηξίας (De Vos & Hombrouckx, 2003; Puppe & Kingdon, 2014).

Το κιτρικό που χορηγείται ως αντιπηκτικό για την πλασμαφαίρεση συνδέεται με το ασβέστιο και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα υπασβεσταιμίας. Ομοίως, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει υψηλή αναλογία κιτρικού άλατος, επομένως εάν χορηγηθεί ως υγρό υποκατάστασης, μπορεί να προκαλέσει το ίδιο αποτέλεσμα. Η χορήγηση λευκωματίνης ως υγρού υποκατάστασης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υπασβεσταιμία λόγω άμεσης δέσμευσης ασβεστίου. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μούδιασμα γύρω από το στόμα και τα άκρα, ζάλη, μυϊκές κράμπες, ναυτία και έμετο (Mokrzycki & Balogun, 2011). Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του QT μεσοδιάστηματος, αρρυθμίες, πόνος στο στήθος, επιληπτικές κρίσεις και υπόταση. Για τη μείωση της συχνότητας αυτών των επιπλοκών, μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια ασβέστιο προληπτικά και/ή η ποσότητα του κιτρικού που διαχέεται μπορεί να μειωθεί. Παρόλο που υπάρχουν πολλές οδηγίες για την ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου, μια απλή προσέγγιση είναι η χορήγηση 10 ml 10% γλυκονικού ασβεστίου κάθε ώρα κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης (Karlan, 2012).

Η ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης είναι μια πολύ ασυνήθιστη επιπλοκή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση, αν και ο κίνδυνος αυτής της επιπλοκής αυξάνεται όταν το κιτρικό χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό και/ή όταν χορηγείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια (Mokrzycki & Balogun, 2011).

Επιπλέον, η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ως διάλυμα υποκατάστασης μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτικές αντιδράσεις όπως πυρετός, ουρτικάρια, κνίδωση, κνησμός, βρογχοσπασμό, υπόταση και οίδημα του λάρυγγα. Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις στη λευκωματίνη είναι πολύ πιο σπάνιες. Μπορούν να

συσχετιστούν με το σχηματισμό αντισωμάτων κατά της πολυμερισμένης λευκωματινής ή μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ). Οι περισσότερες αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι ήπιες έως μέτριες. Μόνο το 0.1% των περιπτώσεων ταξινομούνται ως σοβαρές. Λόγω της σχετικά υψηλής συχνότητας αναφυλακτικών αντιδράσεων, οι ασθενείς που χρειάζονται πλασμαφαίρεση με μαζική υποκατάσταση υγρών με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα συχνά υποβάλλονται σε προθεραπεία με 50 mg ενδοφλέβιας διφαινυδραμίνης. Σε ασθενείς με προηγούμενες αντιδράσεις σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα στους οποίους πρέπει να χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ως διάλυμα υποκατάστασης, μπορεί να χορηγηθεί 50 mg πρεδνιζόνη από το στόμα 13 ώρες, 7 ώρες και 1 ώρα πριν τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης, 50 mg διφαινυδραμίνης από το στόμα χορηγούμενη 1 ώρα πριν από τη συνεδρία και 25 mg εφεδρίνης χορηγούμενη 1 ώρα πριν από τη συνεδρία. Εάν εμφανιστεί σοβαρή αντίδραση, με ανθεκτική υπόταση, σοβαρό βρογχόσπασμο ή λαρυγγικό οίδημα, πρέπει να χορηγηθεί η συνήθης ιατρική θεραπεία και υποστήριξη στη ΜΕΘ για αναφυλακτικό σοκ. Οι αναστολείς ΜΕΑ πρέπει να αναστέλλονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από οποιαδήποτε διαδικασία πλασμαφαίρεσης (Ruiz et al., 2017).

Όταν η λευκωματίνη είναι το διάλυμα υποκατάστασης, ο κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται στην εξάντληση των ανοσοσφαιρινών (Ig). Η αντικατάσταση του πλάσματος με λευκωματίνη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων Ig κατά 60% και οι πολλαπλές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης σε σύντομες χρονικές περιόδους μπορεί να οδηγήσουν σε πτώση των επιπέδων Ig για αρκετές εβδομάδες. Δεδομένου ότι η εξάντληση της Ig μπορεί να επιδεινώσει την ικανότητα του ασθενούς να καταπολεμά τις λοιμώξεις, συνιστάται η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων Ig με ενδοφλέβια έγχυση. Όταν το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα είναι το διάλυμα υποκατάστασης, ο κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται στη μετάδοση του ιού (Karlan, 2008). Ο εκτιμώμενος κίνδυνος μετάδοσης είναι 1-2 για κάθε εκατομμύριο μονάδες που μεταγγίζονται για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και για τον ιό της ηπατίτιδας C και 1 για κάθε 200.000-500.000 μονάδες που μεταγγίζονται για τον ιό της ηπατίτιδας B (Stramer, 2007).

Οξεία βλάβη των πνευμόνων σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (TRALI) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας με μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, που συχνά συνοδεύεται από υπόταση που

εμφανίζεται απότομα κατά τη μετάγγιση προϊόντων αίματος ή εντός ωρών μετά τη διαδικασία. Προκαλείται από την παρουσία αντισωμάτων (Ab) στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα που έχει εγχυθεί και την αντίδρασή τους με αντιγόνα (Ag) στα λευκά αιμοσφαίρια του ασθενούς. Το σύμπλεγμα Ag-Ab έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και την απελευθέρωση κυτοκίνης, οδηγώντας σε αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές για την ανάπτυξη αυτής της σοβαρής επιπλοκής, επομένως, η συχνότητα και ο παράγοντας κινδύνου για το TRALI σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης παραμένουν ακόμη προς προσδιορισμό σε μεγάλες προοπτικές μελέτες (Añón et al., 2010).

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση αντιπροσωπεύουν το 1% όλων των επιπλοκών και συνήθως είναι θρόμβωση, αιμορραγία, λοιμώξεις και πνευμοθώρακας (Ruiz et al., 2017).

Η θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες και παρατηρείται περισσότερο στη τεχνική της φυγοκέντρησης. Μπορεί επίσης να προκληθεί από την άμεση απώλεια αιμοπεταλίων στο εξαγόμενο πλάσμα ή από πήξη του φίλτρου πλάσματος (Karlan, 2012). Επιπλέον έχει παρατηρηθεί θρομβοπενία σε ποσοστό 2-3% όταν χρησιμοποιείται ηπαρίνη (Χουντή et al., 2014).

Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης αιμόλυσης είναι πολύ χαμηλή. Υπολογίζεται σε <0,01% όλων των θεραπειών. Όταν εφαρμόζεται πλασμαφαίρεσης με τη μέθοδο φυγοκέντρησης, μπορεί να συμβεί αιμόλυση όταν το σύστημα είναι αδικαιολόγητα γεμισμένο με υποτονικό υγρό. Όταν χρησιμοποιείται διήθηση για πλασμαφαίρεση, μπορεί να συμβεί αιμόλυση όταν η πίεση κατά μήκος της μεμβράνης είναι υψηλή. Όταν η πίεση ξεπερνά τα 50 mmHg, επιτυγχάνεται ένα επίπεδο στη διήθηση του πλάσματος και η αύξηση της πίεσης σε όλη τη μεμβράνη δεν συνοδεύεται από αύξηση της μεταφοράς μαζών, αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμόλυσης (Ruiz et al., 2017).

Τέλος, όταν χρησιμοποιείται λευκωματίνη ως διάλυμα υποκατάστασης, τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III (AT-III) μειώνονται. Τα επίπεδα AT-III 24 ώρες μετά τη συνεδρία αυξάνονται φτάνοντας το 85% των αρχικών επιπέδων και μπορεί να χρειαστούν 48-72 ώρες για πλήρη αποκατάσταση. Αν και η συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων είναι πολύ χαμηλή, περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού έχουν αναφερθεί (Ruiz et al., 2017).



Πίνακας 6: Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης (Malchesky et al., 2007; Basic-Jukic et al., 2005)

Επιπλοκές	Συχνότητα
Κνίδωση	0.7-12%
Παραισθήσεις	1.5-9%
Μυϊκές κράμπες	0.4-2.5%
Ναυτία	0,1-1%
Υπόταση	0.4-4.2%
Πόνος στο στήθος	0.03- 1.3%
Αρρυθμίες	0.1-0.7%
Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις	0.03-0.7%
Βρογχόσπασμος	0.1-0.4%
Επιληπτικές κρίσεις	0.03-0.4%
Εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία	0.03-0.1%
Πνευμονικό οίδημα/Αναπνευστική ανεπάρκεια	0.2-0.3%
Ισχαιμία μυοκαρδίου/Εμφραγμα	0.03-1.5%
Πνευμονική εμβολή	0.1%
Μεταβολική αλκάλωση	0.03%
Ηπατίτιδα	0.7%
Αιμορραγία	0.06-0.2%
Αιμόλυση	0.01%
Σχετιζόμενες με την αγγειακή προσπέλαση	
Θρόμβωση/Αιμορραγία	0.02-0.7%
Λοίμωξη	0.06-0.3%
Πνευμοθώρακας	0.04-0.1%
Μηχανικό	0.08-4%

## 2.6 Τεχνικές πλασμαφαίρεσης

### 2.6.1 Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος

Κατά την θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (TPE) το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω μιας ιατρικής συσκευής που διαχωρίζει το πλάσμα από τα υπόλοιπα κυτταρικά συστατικά του αίματος. Το αφαιρούμενο πλάσμα απορρίπτεται και αντικαθίσταται με ένα κολλοειδές, ή συνδυασμό κρυσταλλοειδούς και κολλοειδούς διαλύματος ή με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Επιπλέον, η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος είναι μια ευρέως αναγνωρισμένη θεραπευτική επιλογή σε παιδιατρικούς ασθενείς καθώς και σε ενήλικες (Padmanabhan et. al., 2019).

Η εκτίμηση του όγκου πλάσματος που πρέπει να ανταλλάσσεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι κρίσιμης σημασίας. Ο όγκος του ανταλλασσόμενου

πλάσματος (Ve) κατά τη διάρκεια της ανταλλαγής πλάσματος μπορεί να προσδιοριστεί σύμφωνα με τον εκτιμώμενο όγκο πλάσματος (EPV) για τον ασθενή . Εάν το Ve ήταν ίσο με το EPV του ασθενούς, τότε θα αφαιρούνταν το 61,3 % του IgG. Εάν το Ve ήταν διπλάσιο του EPV, τότε το 85,0 % του IgG θα αφαιρούνταν. Αν και ο βέλτιστος όγκος δεν έχει καθοριστεί επαρκώς, η Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης (ASFA) έχει συστήσει ότι για οποιαδήποτε ασθένεια, ο όγκος ανταλλαγής πρέπει να είναι 1–1,5 φορές το EPV (Nakanishi et al., 2014)

Ενδείκνυται για διάφορες αιματολογικές (π.χ.θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο), νεφρολογικές (π.χ. υποψήφιος μεταμόσχευση νεφρού, απόρριψη νεφρικού αλλομοσχεύματος με τη μεσολάβηση αντισώματος) ή νευρολογικές παθήσεις (χ. μυασθένεια gravis, σύνδρομο Guillain-Barré), μεταβολικές διαταραχές (π.χ. εγγενή σφάλματα μεταβολισμού, ομόζυγη οικογενής υπερχοληλαιμία) (Padmanabhan et. al., 2019).

### 2.6.2 Επιλεκτική ανταλλαγή πλάσματος

Η επιλεκτική ανταλλαγή πλάσματος (SePE) είναι μια νέα απλή μέθοδος ανταλλαγής πλάσματος που χρησιμοποιεί διαχωριστή πλάσματος μεμβράνης με μικρότερο μέγεθος πόρων σε σύγκριση με τους συμβατικούς διαχωριστές πλάσματος και επιτρέπει την αφαίρεση μικρού και μεσαίου μεγέθους μορίων χωρίς την αφαίρεση μεγαλύτερων ουσιών όπως οι παράγοντες πήξης. Η SePE έχει ολοένα και περισσότερο αναφερθεί ως αποτελεσματική μέθοδος σε περιπτώσεις όπου ο αιτιολογικός παράγοντας μπορεί να αφαιρεθεί καθώς παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες μέσω της χρήσης λευκωματίνης ως υγρού υποκατάστασης, σε αντίθεση με τη χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στην ανταλλαγή πλάσματος. Η SePE έχει επίσης όφελος κόστους επειδή η λευκωματίνη είναι φθηνότερη από το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Ωστόσο, ένα μειονέκτημα της SePE είναι ότι είναι λιγότερο αποτελεσματική στην αφαίρεση σχετικά μεγαλύτερων μορίων και απαιτεί μεγαλύτερο όγκο υγρού υποκατάστασης σε σύγκριση με τη κλασική διαδικασία ανταλλαγής πλάσματος (Hanaoka et al., 2019).

Η SePE μπορεί να αφαιρέσει περίπου το 50% της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) και μπορεί να θεωρηθεί ως χρήσιμη θεραπευτική επιλογή για την αφαίρεση IgG σε ανοσολογικές διαταραχές. Πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα και η χρησιμότητα της

SePE έχουν αναφερθεί σε μια νευρολογική διαταραχή που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, μια αυτοάνοση δερματική διαταραχή και τη θρομβοπενία (Ohkubo & Okado, 2017).

### **2.6.3 Πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης**

Η πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης (DFPP) ή η πλασμαφαίρεση με καταρράκτη διήθησης, είναι μια παραλλαγή της πλασμαφαίρεσης με διήθηση, που εισήχθη στην Ιαπωνία από τους Agishi και συν., τη δεκαετία του 1980 για να μειώσει την ποσότητα του διαλύματος υποκατάστασης. Το κύκλωμα περιέχει δύο φίλτρα πλάσματος με διαφορετικά μεγέθη πόρων, έναν κύριο διαχωριστή πλάσματος μεμβράνης για την απομόνωση του πλάσματος και στη συνέχεια τον κλασματοποιητή πλάσματος, που είναι ένα φίλτρο υψηλής μοριακής μάζας το οποίο αφαιρεί τα μακρομόρια στόχους με βάση το μοριακό μέγεθος και τη μάζα, κυρίως ανοσοσφαιρίνες (Ig). Το πλεονέκτημα της DFPP είναι ότι ο κλασματοποιητής πλάσματος επιτρέπει σε μικρότερα μόρια, όπως η λευκωματίνη, να περάσουν από τη μεμβράνη και να επιστρέψουν στον ασθενή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση, ή ενδεχομένως την εξάλειψη, της ανάγκης για διάλυμα υποκατάστασης και των σχετικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής αντίδρασης και της μόλυνσης. Ένα μειονέκτημα της DFPP είναι ότι η απόδοση του κλασματοποιητή πλάσματος δεν είναι επαρκής για την αφαίρεση IgG μικρής μοριακής μάζας και ουσιών μικρότερων από την αλβουμίνη (Salvadori & Tsalouchos, 2019).

Η DFPP χρησιμοποιείται κυρίως για καταστάσεις στις οποίες σχετικά μεγαλύτερα μόρια στο πλάσμα είναι υπεύθυνα για την παθογένεση (π.χ. σύνδρομο υπεριζώδους και αρκετές νευρολογικές ασθένειες). Επιπλέον, η DFPP έχει χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση αντισωμάτων λόγω μεταμόσχευσης νεφρού που δεν είναι συμβατή με το ABO (Nakanishi et al., 2014).

### **2.6.4 Ανοσοπροσρόφηση**

Η ανοσοπροσρόφηση (ΙΑ) είναι μια τεχνική θεραπευτικής αφαίρεσης που επιτρέπει την επιλεκτική απομάκρυνση των χυμικών παραγόντων από το διαχωρισμένο πλάσμα μέσω μιας δευτερεύουσας συσκευής με απορροφητές υψηλής συγγένειας. Κατά την ανοσοπροσρόφηση μετά το διαχωρισμό του πλάσματος από το αίμα είτε με φυγοκέντρηση είτε με διήθηση, το πλάσμα διέρχεται από μια άλλη συσκευή η οποία έχει σφαιρίδια ή μεμβράνη με ακινητοποιημένο προσδέτη με ικανότητα πρόσδεσης ανοσοσφαιρινών με αποτέλεσμα να τις απομακρύνει και εν συνεχεία το πλάσμα επιστρέφεται στον ασθενή Ένα πλεονέκτημα της ΙΑ είναι ότι δεν απαιτείται διάλυμα υποκατάστασης επειδή ο όγκος του πλάσματος παραμένει ίδιος και η λευκοματίνη δεν απορροφάται. Με την πάροδο του χρόνου, έχουν αναπτυχθεί διαφορετικές συσκευές ΙΑ (Salvadori & Tsalouchos, 2019).

### **ΙΑ με χρήση ακινητοποιημένων αντισωμάτων**

Οι στήλες ΙΑ που περιέχουν ακινητοποιημένα αντισώματα δεσμεύουν επιλεκτικά ένα κυκλοφορούν μόριο και το απομακρύνουν από το πλάσμα. Μια στήλη προσρόφησης Thera-Sorb™-Ig, που περιέχει πολυκλωνικά αντισώματα προβάτου κατά της ανθρώπινης IgG, ακινητοποιημένα στη σεφαρόζη, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση όλων των υποκατηγοριών IgG και έχει χρησιμοποιηθεί στην ABO ασυμβατότητα ομάδων αίματος λήπτη στη μεταμόσχευση νεφρού (ABO-i KT). Η ΙΑ με τη χρήση δεσμευμένων αντισωμάτων μπορεί επίσης να εφαρμοστεί για την εξάντληση των προσχηματισμένων ή νεοσυντιθεμένων κυτταροτοξικών αντισωμάτων στην απόρριψη αλλογενών μοσχευμάτων οργάνων. Αυτές οι στήλες χρησιμοποιούνται σε ζεύγη, η μία λειτουργεί ενώ η άλλη αναγεννάται με διαλύματα πλύσης κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας και μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί. Τα αναγεννητικά συστήματα προσρόφησης επιτρέπουν την επεξεργασία μεγάλων όγκων πλάσματος. Συνήθως, έως και δύο όγκοι πλάσματος υποβάλλονται σε επεξεργασία κατά τη διάρκεια μιας θεραπείας αφαίρεσης Ig (Sanchez et al., 2013).

### **Ανοσοπροσρόφηση με στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A**

Στήλες ΙΑ που περιέχουν ακινητοποιημένη σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A (SPA), η οποία έχει μεγάλη τάση σύνδεσης με το Fc τμήμα των IgG1, IgG2 και IgG4, έχουν χρησιμοποιηθεί για την απομάκρυνση των αυτοαντισωμάτων IgG ή των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν IgG (Sanchez et al., 2013).

Επιπλέον, η σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα υπεραντιγόνο των B-κυττάρων. Η αλληλεπίδραση σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A με τα περιφερικά B κύτταρα, που εκφράζουν υποδοχείς B-λεμφοκυττάρων (BCRs) με περιοχές VH ικανές να δεσμεύουν SPA, επάγει την απόπτωση των B κυττάρων μέσω αύξησης της διαπερατότητας της μιτοχονδριακής μεμβράνης, ενεργοποίησης κασπασών και κατακερματισμού του DNA (Goodyear & Silverman, 2003).

Έτσι, η έκθεση του αίματος του ασθενούς σε σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A κατά τη διάρκεια της ΙΑ μπορεί επίσης να προκαλέσει ένα ευεργετικό ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα.

Η στήλη Immunosorb, που περιέχει σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A δεσμευμένη σε σεφαρόζη, έχει χρησιμοποιηθεί στην οξεία απόρριψη μοσχεύματος λόγω αντισωμάτων και σε εξαιρετικά ευαίσθητοποιημένους ασθενείς που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού. Κατά τη διάρκεια μιας θεραπείας, δύο προσροφητές λειτουργούν εναλλάξ. Ενώ το ένα απορροφά, το άλλο αναγεννάται μέσω της έκκλισης δεσμευμένων αντισωμάτων και αντίστροφα (Salvadori & Tsalouchos, 2019).

### **ΙΑ με χρήση ακινητοποιημένων αντιγόνων και συνθετικών επιτόπων**

Οι στήλες ΙΑ που περιέχουν ακινητοποιημένα αντιγόνα και συνθετικούς επιτόπους είναι ο πιο ειδικές για την αφαίρεση της Ig, καθώς αυτές οι στήλες αναπτύσσονται για την εξαγωγή μόνο των αντισωμάτων που αντιδρούν με αυτό το συγκεκριμένο αντιγόνο, αφήνοντας ανεπηρέαστα όλα τα άλλα συστατικά του πλάσματος (Sanchez et al., 2013).

Η στήλη Globaffin είναι ένα αναγεννητικό σύστημα διπλού προσροφητή που χρησιμοποιεί το συνθετικό πεπτίδιο GAM το οποίο συνδέεται ομοιοπολικά σε ένα αδιάλυτο υπόστρωμα σεφαρόζης. Το πεπτίδιο GAM έχει ισχυρή συγγένεια δέσμευσης, με το Fc τμήμα των αντισωμάτων IgG υποκατηγορίας 1, 2 και 4 και βρίσκει κλινική εφαρμογή σε διαφορετικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της οξείας απόρριψης μοσχεύματος λόγω αντισωμάτων και της περιεγχειρητικής μείωσης Ig, σε ευαίσθητοποιημένους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (Rönspeck et al., 2003).

Η στήλη glycosorb ABO περιέχει συνθετικά τρισακχαριδικά αντιγόνα της ομάδας αίματος A/B συνδεδεμένα ομοιοπολικά με ένα υπόστρωμα σεφαρόζης. Χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση των αντισωμάτων αντι-A των αντι-B. καθότι δεν παρατηρείται απώλεια πλάσματος δεν υπάρχει περιορισμός στον αριθμό των

συνεδριών. Ωστόσο, σε μια μειοψηφία ασθενών που επρόκειτο να υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, έχει παρατηρηθεί ότι τα αντισώματα τα αντι- A/B δεν απομακρύνθηκαν πλήρως με τη στήλη glycosorb ABO. Η αδυναμία αυτή της μεθόδου, πιθανόν να οφείλεται στην ειδικότητα που έχουν αντι-A/B που στην κεντρική περιοχή (core) του υδατανθρακικού αντιγόνου και όχι στο τελικό του άκρο και έτσι ότι η στήλη δεν μπορεί να τα απομακρύνει επαρκώς (Salvadori & Tsalouchos. 2019).

### 2.6.5 Εξωσωματική φωταφαίρεση

Η εξωσωματική φωταφαίρεση (ECP) είναι μια διαδικασία κυτταρικής θεραπείας που ξεκινά με τον διαχωρισμό των περιφερικών λευκών αιμοσφαιρίων (WBCs) και των μη πυρηνικών κυττάρων από το πλάσμα με φυγοκέντρηση. Στη συνέχεια, το απομονωμένο εναιώρημα των λευκών αιμοσφαιρίων υφίσταται εξωσωματική επεξεργασία με 8-μεθοξυψωραλένιο (8-MOP) που ακολουθείται από έκθεση σε υπεριώδες φως A (UVA) πριν από την επανέγχυση στον ασθενή. Ο συνδυασμός 8-MOP και UVA έχει ως αποτέλεσμα τη διασύνδεση βάσεων πυριμιδίνης στο DNA, οδηγώντας στην απόπτωση λεμφοειδών κυττάρων, κυρίως T-κυττάρων και κυττάρων φυσικών φονέων (NK). Κατά την επανέγχυση, η φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών λεμφοειδών κυττάρων πραγματοποιείται από ανώριμα δένδριτικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (iDCs), τα οποία στη συνέχεια ωριμάζουν και παρουσιάζουν αυτοαντιγόνα σε ένα προανεκτικό περιβάλλον σηματοδότησης. Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε διάφορες κυτταρικές σειρές, ιδιαίτερα σε Tregs, που μεσολαβούν σε μια ειδική ανοσολογική ανοχή προκαλώντας ανεργία ή απόπτωση των λεμφοκυττάρων.

Η ECP χρησιμοποιήθηκε αρχικά σε ασθενείς με δερματικό λέμφωμα T-κυττάρων (CTCL) Ωστόσο, με τα χρόνια, οι ενδείξεις για ECP έχουν αυξηθεί καθώς προάγει αντιφλεγμονώδεις και ανεκτικές αποκρίσεις χωρίς να προκαλεί ολική ανοσοκαταστολή. Στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, το ECP έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης αλλομοσχεύματος καρδιάς και της χρόνιας δυσλειτουργίας αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα. Επιπλέον, hECP χρησιμοποιήθηκε επίσης ως μέρος των πρωτοκόλλων εξοικονόμησης αναστολέων καλσινευρίνης (CNI) για τη μείωση των παρενεργειών

του φαρμάκου όπως η νεφροτοξικότητα και οι νευρολογικές ή μολυσματικές επιπλοκές. Η ECP χρησιμοποιήθηκε επίσης ως προληπτική θεραπεία σε μια μικρή σειρά περιπτώσεων μεταμόσχευσης νεφρού με ευνοϊκό αποτέλεσμα. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε απόρριψη και παρατηρήθηκε μια αξιοσημείωτη αύξηση στα κυκλοφορούντα Tregs (Salvadori & Tsalouchos, 2019).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

#### 3.1 Ενδείξεις θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης

Κατά καιρούς έχει τεθεί η ένδειξη της πλασμαφαίρεσης μόνης ή σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικές μεθόδους σε πολλές ανοσολογικές καταστάσεις. Το 1991 και το 2003 η American Association Of Blood Banks (AABB) και η American Society for Apheresis (ASFA), έθεσαν τις ενδείξεις εφαρμογής της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες αναθεωρούνται και αναδημοσιεύονται κάθε τριετία. Τα νοσήματα ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες βάσει της αναγκαιότητας και της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης για την αντιμετώπισή τους.

**Κατηγορίας I:** Διαταραχές για τις οποίες η μέθοδος είναι αποδεκτή ως πρώτη γραμμής θεραπεία, είτε ως πρωτογενής αυτόνομη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες.

**Κατηγορία II:** Διαταραχές για τις οποίες η μέθοδος είναι αποδεκτή ως δεύτερης γραμμής θεραπεία, είτε ως αυτόνομη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους τρόπους θεραπείας.

**Κατηγορία III :** Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Η λήψη αποφάσεων πρέπει να εξατομικεύεται.

**Κατηγορία IV:** Η μέθοδος δεν είναι αποδεδειγμένης αξίας. Διαταραχές στις οποίες δημοσιευμένα στοιχεία καταδεικνύουν ή υποδηλώνουν ότι η μέθοδος είναι αναποτελεσματική ή επιβλαβής (Padmanabhan et. al., 2019).

Επιπλέον, η βαθμολόγηση του συστήματος αξιολόγησης, ανάπτυξης και αξιολόγησης συστάσεων (GRADE) παρέχεται επίσης μαζί με την κατηγορία ASFA για κάθε ένδειξη (Pham et al., 2019).

**Πίνακας 7: Κατηγοριοποίηση των συστάσεων Σύστημα GRADE (Pham et al., 2019)**

<b>Grade 1A</b>	Ισχυρή σύσταση με υψηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα, Μπορεί να εφαρμοστεί στους περισσότερους ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις χωρίς επιφύλαξη
<b>Grade 1B</b>	Ισχυρή σύσταση, μέτριας ποιότητας αποδεικτική ικανότητα Μπορεί να εφαρμοστεί στους περισσότερους ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις χωρίς επιφύλαξη
<b>Grade 1C</b>	Ισχυρή σύσταση με χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα Μπορεί να αλλάξει όταν καταστούν διαθέσιμα στοιχεία υψηλότερης ποιότητας
<b>Grade 2A</b>	Αδύναμη σύσταση με υψηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα Η βέλτιστη δράση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τις περιστάσεις
<b>Grade 2B</b>	Αδύναμη σύσταση με μέσης ποιότητας αποδεικτική ικανότητα Η βέλτιστη δράση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τις περιστάσεις
<b>Grade 2C</b>	Πολύ δύναμη σύσταση με χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας αποδεικτική ικανότητα Άλλες εναλλακτικές λύσεις πρέπει να εξετασθούν ως πιο κατάλληλες

### 3.2 Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

Η Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα ( TTP) είναι μια γενικευμένη μορφή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, η οποία προκαλεί θρομβοπενία μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, νευρολογικές ανωμαλίες, νεφρική ανεπάρκεια και πυρετό. Η TTP οφείλεται στην ανεπάρκεια του ενζύμου ADAMTS-13 (γνωστό και ως πρωτεΐαση διάσπασης του παράγοντα von Willebrand (VWF), η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μη διάσπαση των μεγάλων πολυμερών του vWF και τη συγκόλληση αιμοπεταλίων, σχηματίζοντας μικροθρόμβους πλούσιους σε αιμοπετάλια στη μικροκυκλοφορία (Nguyen et al. 2013).

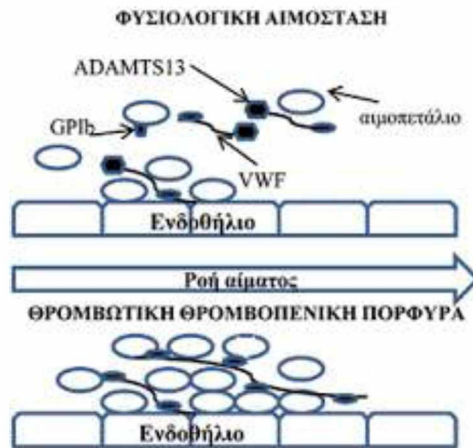


Υπάρχουν δύο μορφές TTP, η συγγενής και η επίκτητη. Στη συγγενή μορφή, υπάρχει μια γενετική ανωμαλία στο ADAMTS-13. Η επίκτητη μορφή οφείλεται σε αναστολείς ADAMTS-13 και/ή σε πρωτεολυτικούς αδρανοποιητές που υπάρχουν στο πλάσμα. 8,9 όπως η ιντερλευκίνη-6, η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, το αυτοαντισώμα IgG, η τοξίνη Shiga, η πλασμίνη, η θρομβίνη και η ελαστάση κοκκιοκυττάρων (Korkmaz et al., 2013).

Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος αποδείχθηκε ότι βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση ασθενών με TTP σε σύγκριση με τις μεταγγίσεις πλάσματος. Ωστόσο, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανταλλαγή πλάσματος έλαβαν τρεις φορές περισσότερο πλάσμα από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έγχυση πλάσματος. Σε μια μικρότερη πολυκεντρική ελεγχόμενη δοκιμή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο αποτέλεσμα όταν οι ασθενείς έλαβαν είτε ημερήσιες εγχύσεις 15 ml/kg φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είτε ανταλλαγή πλάσματος με μείγμα 15 ml/kg φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και 45 ml/kg λευκωματίνης 5% ως υγρό υποκατάστασης (Madore, 2002).

Η ASFA δίνει μια σύσταση κατηγορίας I για θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος στη TTP. Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος πιστεύεται ότι απομακρύνει τα μεγάλα πολυμερή vWF τους αναστολείς ADAMTS-13 και τους πρωτεολυτικούς απενεργοποιητές και αναπληρώνει το ADAMTS-13. Επειδή η υποκείμενη παθολογία είναι η ανεπάρκεια του ADAMTS-13, το συνιστώμενο υγρό αντικατάστασης πλασμαφαίρεσης είναι φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή το υπερκείμενο του προϊόντος της κατάψυξης, το οποίο περιέχει την πρωτεάση και είναι φτωχό σε πολυμερή vWF (Nguyen et al., 2012; Αναγνωστόπουλος & Τσακρής 2002). Πριν την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης, η θνητότητα της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας υπερέβαινε το 90% ενώ σήμερα με την έγκαιρη εφαρμογή έχουν αναφερθεί σταθερά ποσοστά ύφεσης μεγαλύτερα από 75% και ποσοστά επιβίωσης μεγαλύτερα από 85% (Madore, 2002).

Η τυπική θεραπεία για τη TTP είναι TPE στα 40–60 mL/kg καθημερινές συνεδρίες. Συνήθως οι συνεδρίες διαρκούν 15 ημέρες, ενώ σε βαριές περιπτώσεις εφαρμόζονται δύο συνεδρίες ημερησίως (Κανελλοπούλου et al., 2013).



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση της παθογένειας της ΘΘΠ. Τα αιμοπετάλια συνδέονται μέσω του υποδοχέα τους με τον VWF και λόγω ανεπάρκειας της ADAMTS-13 δημιουργούνται πολυμερή VWF που προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβων (Κανελλοπούλου et al., 2013)

### 3.3 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) χαρακτηρίζεται από την τριάδα θρομβοπενίας, μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτό το σύνδρομο διακρίνεται σε τυπικό HUS και άτυπο HUS.

Το τυπικό HUS, το οποίο αντιπροσωπεύει το 85-90% του συνόλου του HUS, συνδέεται συνήθως με λοίμωξη και διάρροια. Το στέλεχος *Escherichia coli* 0157:H7 που παράγει τοξίνη Shiga (Stx-1 και Stx-2) αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία των τυπικών HUS με θνησιμότητα <5%. Η τοξίνη Shiga έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι 1) ότι προκαλεί την απελευθέρωση εξαιρετικά μεγάλου VWF από το ενδοθήλιο και 2) αναστέλλει το ADAMTS-13, παρόμοια με την παθοφυσιολογία της TTP. Ωστόσο, κλινικές μελέτες συσχέτισης δεν έχουν δείξει σταθερά σοβαρή ανεπάρκεια ADAMTS-13 σε *Escherichia coli* 0157: H7-επαγόμενη HUS.

Ορισμένα βακτήρια που παράγουν νευραμινιδάση, όπως ο *Streptococcus pneumoniae*, ευθύνονται για τη μειοψηφία του τυπικού HUS και έχουν υψηλότερη θνησιμότητα με ποσοστό 19-50%. Η νευραμινιδάση έχει αποδειχθεί ότι διασπά υπολείμματα σαλικυλικού οξέος από την πρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας εκθέτοντας το αντιγόνο Thomsen-Freidenreich (T-). Το HUS εμφανίζεται όταν το ενδογενές IgM κατευθυνόμενο ενάντια στο T-αντιγόνο συνδέεται με το εκτεθειμένο T-αντιγόνο στο ενδοθήλιο, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια στο μικροαγγειακό

σύστημα. Επί του παρόντος, η ASFA δεν συνιστά TPE (κατηγορία IV) για τυπικό HUS (Nguyen et al., 2013).

Δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις ότι η ανταλλαγή πλάσματος γενικά ωφελεί τους ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο που σχετίζεται με διάρροια (HUS), αν και ορισμένοι ασθενείς στην πρόσφατη ευρωπαϊκή επιδημία ανταποκρίθηκαν. Αντίθετα, η ανταλλαγή πλάσματος ήταν θεραπεία πρώτης γραμμής για το άτυπο HUS αν και χωρίς προοπτικές δοκιμές (Williams & Balogun., 2013).

Στο άτυπο HUS, εκτός από την τυπική «τριάδα» συμπτωμάτων, οι ασθενείς εμφανίζουν νευρολογικές ανωμαλίες πέρα από αυτή της συνήθους «ευερεθιστότητας» που παρατηρείται στα περισσότερα παιδιά με τυπικό HUS. Το άτυπο HUS μπορεί να οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες ή επίκτητα αυτοαντισώματα. Επί του παρόντος, πιστεύεται ότι έως και το 60% των ασθενών με άτυπο HUS έχουν γενετικές ανωμαλίες στην οδό του συμπληρώματος, αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα ή έχουν παρατηρηθεί σε έως και 10% των ασθενών με άτυπο HUS. Και στις δύο περιπτώσεις, υπάρχει μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού συμπληρώματος, με αποτέλεσμα τον άμεσο τραυματισμό του μικροαγγειακού συστήματος. Στο άτυπο HUS έχει αναφερθεί ποσοστό θνησιμότητας 25% (Karlan et al., 2014).

Οι κατευθυντήριες γραμμές της ASFA εντάσσουν το άτυπο HUS λόγω αυτοαντισώματος στον παράγοντα Η στη κατηγορία I για ανταλλαγή πλάσματος Ο παράγοντας Η ρυθμίζει και αναστέλλει την εναλλακτική οδό της οδού του συμπληρώματος. Η TPE πιστεύεται ότι αφαιρεί το αυτοαντίσωμα στον παράγοντα Η και ομαλοποιεί τις λειτουργίες του συμπληρώματος. Το άτυπο HUS λόγω μεταλλάξεων γονιδίων που κωδικοποιούν διάφορες ρυθμιστικές πρωτεΐνες συμπληρώματος ταξινομείται κατά ASFA στην κατηγορία II. Αυτά τα γονίδια περιλαμβάνουν αναστολείς εναλλακτικών οδών συμπληρώματος όπως ο παράγοντας Η, ο παράγοντας I, ο μεμβρανικός πρωτεϊνικός συμπαράγοντας MCP, οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον παράγοντα Η του συμπληρώματος και η C4b δεσμευτική πρωτεΐνη. Μεταλλάξεις κέρδους-λειτουργίας για εναλλακτικές οδούς συμπληρώματος έχουν επίσης περιγραφεί όπως στον παράγοντα Β και στο C3 (Nguyen et al., 2013).

### 3.4 Κρυοσφαιριναίμια

Οι κρυοσφαιρίνες αποτελούνται από μη φυσιολογικές σφαιρίνες και συστατικά συμπληρώματος, με μοριακή μάζα περίπου 200 kD, με την ασυνήθιστη ιδιότητα να καθιζάνουν σε θερμοκρασίες <math><37^{\circ}\text{C}</math> και να επαναδιαλύονται κατά τη θέρμανση (Nguyen et al., 2013).

Η κρυοσφαιριναίμια διακρίνεται σε:

**Απλή κρυοσφαιριναίμια (τύπου I)**: προκαλείται από μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες ενός ισοτύπου, κυρίως IgM, σπανιότερα IgG, IgA και Bence-Jones πρωτεΐνη. Αποτελεί το 5- 10% όλων των κρυοσφαιριναϊμών.

**Μεικτή κρυοσφαιριναίμια (τύπου II και τύπου III)**: περιέχουν τουλάχιστον δύο πληθυσμούς ανοσοσφαιρινών. Η μία είναι πολυκλωνική IgG και η δεύτερη έχει δράση αντιανοσοσφαιρίνης

*Τύπος II*: η αντιανοσοσφαιρίνη, συνήθως IgM κλάσεως, είναι μονοκλωνική. Αποτελεί το 50- 65% των περιπτώσεων

*Τύπος III*: η αντιανοσοσφαιρίνη είναι πολυκλωνική (Θωμάς et al., 2015).

Όταν αναλύεται ανοσολογικά, η πιο κοινή μορφή περιλαμβάνει ένα πολυκλωνικό Ig, συνήθως IgM ή IgA, με δραστηριότητα ρευματοειδούς παράγοντα και συνήθως οφείλεται σε χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις όπως η ηπατίτιδα C ή ο HIV. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν σύνδρομο υπερξίωδους.

Η πεγκυλιωμένη IFN-a και η ριμπαβιρίνη θεωρούνται πλέον το πρότυπο φροντίδας για τη διαχείριση της ηπατίτιδας C, η οποία είναι η αιτία μικτής κρυοσφαιριναϊμίας (Nguyen et al., 2013).

Η προσθήκη ανταλλαγής πλάσματος επιτρέπει την αποτελεσματική απομάκρυνση των κρυοσφαιρινών και μπορεί επίσης να βελτιώσει τη διαλυτότητα του ανοσοποιητικού συμπλέγματος αλλάζοντας την αναλογία αντιγόνου-αντισώματος (Nguyen et al. 2013). Συνήθως απαιτείται μία συνεδρία ανταλλαγής πλάσματος ημερησίως. Ως υγρό υποκατάστασης χρησιμοποιούνται κρυσταλλοειδή και λευκωματίνη σε αναλογία 1:1. Σε περιπτώσεις διαταραχής πήξεως χορηγείται και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Η ανταλλαγή πλάσματος πραγματοποιείται με θερμαινόμενες γραμμές για την πρόληψη της καθίζησης (Παραρά, 2005).

Είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με ενεργό, μέτρια έως σοβαρή κρυοσφαιριναίμια, συμπεριλαμβανομένου του μεμβρανικού πολλαπλασιαστικού GN, νευροπάθειας, αρθραλγιών ή ελκωτικών πορφυριδώσεων. Σειρές περιπτώσεων και

αναφορές, αλλά όχι τυχαιοποιημένες δοκιμές, υποστηρίζουν τη χρήση της ανταλλαγής πλάσματος στην κρυσφαιριναιμία, που πραγματοποιείται με θερμαινόμενες γραμμές και υγρά υποκατάστασης για την πρόληψη της καθίζησης (Nguyen et al., 2013).

### 3.5 Μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιείται για να επιτρέψει στα άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου να διακόψουν την αιμοκάθαρση. Ωστόσο τα αντισώματα κατά των ανθρώπινων λευκοκυττάρων αντιγόνων και η ασυμβατότητα των ομάδων αίματος (ABO) με τον δότη μπορεί να προκαλέσουν απόρριψη του μοσχεύματος.

Στη μεταμόσχευση νεφρού, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται είτε (1) ως πρωτόκολλο προμεταμόσχευσης για τη μείωση του ανοσολογικού κινδύνου απόρριψης νεφρικού αλλομοσχεύματος (απευαισθητοποίηση αντισωμάτων αντι-HLA ή μεταμόσχευση ασυμβίβαστη με ομάδα αίματος (ABO), (2) ως μέρος θεραπείας σε περίπτωση απόρριψης που προκαλείται από αντισώματα μετά τη μεταμόσχευση. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που έχουν αντιδραστικά αντισώματα υψηλού τίτλου ή ειδικά αντισώματα δότη υποβάλλονται σε απευαισθητοποίηση, ένα σύνθετο ιατρικό σχήμα στο οποίο εξαλείφονται τα ειδικά αντισώματα του δότη και αναστέλλεται η παραγωγή νέων αντισωμάτων για να μειωθεί ο ανοσολογικός κίνδυνος και να επιτραπεί ασφαλέστερη μεταμόσχευση (Xie et al., 2019).

Για την επίτευξη της απευαισθητοποίησης εκτός από την ανταλλαγή πλάσματος μπορεί να εφαρμοστούν οι τεχνικές της πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης (DFPP) και ανοσοπροσρόφησης (IA) (Padmanabhan et al., 2019).

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο είναι ένας συνδυασμός TPE εναλλακτικής ημέρας που ακολουθείται από χαμηλή δόση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (100-150 mg/kg) πριν από τη μεταμόσχευση (Salvadori & Tsalouchos, 2019).

Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να προκληθεί οξεία απόρριψη του μοσχεύματος. Η οξεία απόρριψη εμφανίζεται στο 10 -25% των νεφρικών μοσχευμάτων. Η οξεία χυμική απόρριψη νεφρικών αλλομοσχευμάτων

προκαλείται από αυτοαντισώματα που προκαλούν νεφρική βλάβη στα περισωληνάρια τριχοειδή αγγεία, με αποτέλεσμα ενδοθηλιακή βλάβη, απώλεια της βατότητας των τριχοειδών, ισχαιμία και πολλαπλασιασμό των μυοϊνοβλαστών. Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος χρησιμοποιείται ως μέρος της θεραπείας της οξείας χυμικής απόρριψης (Xie et al., 2019).

Η οξεία χυμική απόρριψη νεφρικών αλλομοσχευμάτων προκαλείται από αυτοαντισώματα που προκαλούν νεφρική βλάβη στα περισωληνάρια τριχοειδή αγγεία, με αποτέλεσμα ενδοθηλιακή βλάβη, απώλεια της βατότητας των τριχοειδών, ισχαιμία και πολλαπλασιασμό των μυοϊνοβλαστών. Το TPE χρησιμοποιείται ως μέρος της θεραπείας της οξείας χυμικής απόρριψης. Συνήθως συνδυάζεται με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (Xie et al., 2019).

### **3.6 Σηψαιμία και πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων**

Η σηψαιμία αποτελεί απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από μια απορρυθμισμένη απόκριση του ξενιστή στη μόλυνση. Κατά τη σήψη απελευθερώνονται τόσο οι εξωγενείς βακτηριακές τοξίνες όσο και οι ενδογενείς φλεγμονώδεις μεσολαβητές απελευθερώνονται, που με τη σειρά προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις οι οποίες οδηγούν σε σηπτικό σοκ, ανεπάρκεια οργάνων ακόμα και σε θάνατο. Η πλασμαφαίρεση έχει προταθεί ως μέσο ταχείας μείωσης των κυκλοφορούντων επιπέδων βακτηριακών τοξινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών. Κατά την πλασμαφαίρεση απομακρύνονται οι επιβλαβείς ουσίες, ενεργοποιημένο συμπλήρωμα και ενεργοποιημένες κυτοκίνες, και αποκαθίσταται η ομοιόσταση στο αίμα. Τα περισσότερα στοιχεία υπέρ του ρόλου της πλασμαφαίρεσης στη σήψη προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων ή μικρές μη ελεγχόμενες μελέτες. Ο ειδικός ρόλος της πλασμαφαίρεσης στη σήψη δεν έχει ποτέ αξιολογηθεί σωστά από προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Η πλασμαφαίρεση αναφέρεται ότι βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, την επιβίωση ή και τα δύο. Τα αποτελέσματα περισσότερων από 10 μελετών, συμπεριλαμβανομένων σχεδόν 75 ασθενών, που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 15 χρόνια, υποδηλώνουν ποσοστό θνησιμότητας 76% σε ασθενείς με σήψη που έλαβαν θεραπεία με πλασμαφαίρεση. Αυτά τα αποτελέσματα συγκρίνονται ευνοϊκά με την επιβίωση που αναφέρθηκε σε

ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τυπικά υποστηρικτικά μέτρα (20%). Συνολικά, δεν μπορούν να εξαχθούν σταθερά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στη σήψη λόγω έλλειψης επαρκών ταυτόχρονων ελέγχων, μικρού αριθμού ατόμων και σημαντικής μεταβλητότητας στα σχήματα πλασμαφαίρεσης. Δεδομένων των ευνοϊκών προκαταρκτικών αποτελεσμάτων, ωστόσο, ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης αξίζει περαιτέρω μελέτης (Madore, 2002). Έτσι, η σύσταση ASFA κατηγορίας III για ανταλλαγή πλάσματος σε σήψη με πολυοργανική ανεπάρκεια (Nguyen et al., 2013).

### 3.7 Υπερδοσολογία φαρμάκων και δηλητηρίαση

Η πλασμαφαίρεση έχει θεωρητικά μεγαλύτερη αξία από την αιμοκάθαρση ή την αιμοδιήθηση για τη θεραπεία δηλητηρίασης/υπερδοσολογίας από ουσίες που συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες ή λιπίδια. Αυτές οι ουσίες δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά με την αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση και επομένως η απομάκρυνση του πλάσματος θα πρέπει να είναι ευεργετική. Οι παράγοντες που καθορίζουν την εφαρμογή της τεχνικής είναι η ικανότητα των τοξινών ή των μεταβολιτών τους να προσδένονται σε πρωτεΐνες, η υδατοδιαλυτότητα, η κατανομή στο (Disel et al., 2015). Οι τοξίνες και τα φάρμακα που συνδέονται με την πρωτεΐνη για τα οποία έχουν αναφερθεί ότι είναι χρήσιμη η πλασμαφαίρεση είναι: μεθυλοπαραθείο (οργανοφωσφορικό ζιζανιοκτόνο), τοξίνη *Amanita phalloides* (μανιτάρι), δήγματα φιδιού, L-θυροξίνη, βινκριστίνη και σισπλατίνη, διγοξίνη, βιολογικά φάρμακα (Schutt et al., 2012).

Όλες οι αναφορές που αξιολογούν τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση είναι αναφορές περιστατικών ή σειρές περιπτώσεων στις οποίες πολλοί από τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία ταυτόχρονα με αιμοκάθαρση και/ή ειδικά αντίδοτα. Δεν έχει υπάρξει τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που να συγκρίνει την πλασμαφαίρεση με άλλες μεθόδους θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι συστάσεις για τη θεραπεία των δηλητηριάσεων και της υπερδοσολογίας είναι δύσκολες. Η πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις ή βάσει ερευνητικού πρωτοκόλλου, φάρμακα και τοξίνες για τις οποίες η πλασμαφαίρεση έχει αποδειχθεί ότι παρέχει μικρό ή καθόλου όφελος περιλαμβάνουν: βαρβιτουρικά,

τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες, κινίνη, φαινοτοΐνη, διγοξίνη, πρεδνιζόνη, τομπραμυκίνη και προπανολόλη (Winter et al., 2000).

Επιπλέον, σε σύγκριση με άλλες εξωσωματικές τεχνικές, η TPE μπορεί επίσης να αντιμετωπίσει ορισμένες επιπλοκές που προκαλούνται από τοξίνες. Για παράδειγμα, με δηλητηριάσεις που οφείλονται σε ουσίες, όπως η αρσενίνη ή το χλωρικό νάτριο που μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αιμόλυση, η TPE μπορεί να αφαιρέσει τα υποπροϊόντα της διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Άλλα πλεονεκτήματα της TPE περιλαμβάνουν την ικανότητά της να καθαρίζει γρήγορα ένα δηλητήριο σε σύγκριση με την αιμοδιάχυση και την αιμοκάθαρση. Η TPE μπορεί επίσης να επωφεληθεί από τις ιδιαίτερες ιδιότητες της αντικατάστασης. Ένα παράδειγμα είναι όταν το πλάσμα μπορεί να αποδώσει ενεργή χολινεστεράση η οποία μπορεί να είναι ευεργετική σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από οργανοφωσφορικά (Schut et al., 2012).

### 3.8 Νόσος αντι-GBM

Η νόσος της αντισπειραματικής βασικής μεμβράνης (GBM) είναι μια σπάνια, αυτοάνοση, αγγειίτιδα μικρών αγγείων που προκαλείται από τα αντισώματα κατά της σπειραματικής μεμβράνης (anti-GBM) (Williams & Balogun, 2014).

Ο υποκινούμενος παράγοντας είναι άγνωστος. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν αντισώματα anti-GBM ανιχνεύσιμα στο αίμα τους. Αν και οι αυξήσεις του τίτλου anti-GBM δεν είναι τεκμηριωμένες ως προγνωστικοί παράγοντες για τις νεφρικές επιπλοκές, συσχετίστηκαν σημαντικά με τη σοβαρότητα των μορφολογικών αλλαγών στη νεφρική βιοψία. Στο σύνδρομο Goodpasture, τα anti-GBM είναι αντισώματα που κατευθύνονται ενάντια στα κολλαγονικά συστατικά ( $\alpha 3$  IV κολλαγόνου) της βασικής μεμβράνης του νεφρού και του πνεύμονα (Prendecki & Pusey, 2019).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι τυπικά μιας ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας με ή χωρίς πνευμονική αιμορραγία. Η θεραπεία στοχεύει στην ταχεία απομάκρυνση των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων με ανταλλαγή πλάσματος και στην πρόληψη της περαιτέρω παραγωγής αντισωμάτων και στην καταστολή της φλεγμονής χρησιμοποιώντας ανοσοκαταστολή και κορτικοστεροειδή.

Η ASFA κατηγοριοποιεί τη νόσο anti-GBM ως ένδειξη κατηγορίας I για θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (Nguyen et al., 2013). Έχει αναφερθεί ότι ο



συνδυασμός ανταλλαγής πλάσματος με κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη είχε ευεργετική επίδραση στους ασθενείς σε σύγκριση με τη θεραπεία χωρίς ανταλλαγή πλάσματος. Οι τίτλοι αντισωμάτων κατά της GBM θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και η αφαίρεση θα πρέπει να διακόπτεται όταν δεν είναι ανιχνεύσιμα, συνήθως μετά από 10–14 θεραπείες (Prendecki & Pusey, 2019)

### 3.9 Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη αυτοάνοση νόσος με σημαντική ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις και την πορεία της νόσου.

Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, αυτοαντισώματα, όπως διπλής έλικας DNA αντισώματα anti-dsDNA, αντι-SSA, και άλλα ανοσοποιητικά αντιδρώντα (π.χ. συστατικά συμπληρώματος, κυτοκίνες) έχουν εμπλακεί στην παθογένεση του ΣΕΛ. Η ανταλλαγή πλάσματος μπορεί να αφαιρέσει υποτιθέμενα παθογόνα αυτοαντισώματα και κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα από το αίμα ασθενών με ΣΕΛ. Πράγματι, οι Jones et al. και άλλοι αντιμετώπισαν επιτυχώς ορισμένους ασθενείς με ανταλλαγή πλάσματος, αλλά τα μακροπρόθεσμα κλινικά δεδομένα, όταν ήταν διαθέσιμα, ήταν αντιφατικά. Επιπλέον η αποτελεσματικότητά της μεθόδου έχει υποστηριχθεί μόνο από μη ελεγχόμενες ή/και αναδρομικές μελέτες. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για τη νεφρίτιδα του λύκου απέτυχαν να καταδείξουν όφελος της ανταλλαγής πλάσματος στη νεφρική έκβαση και τη θνησιμότητα (Ho & Mock 2020).

Παρόλα αυτά, η ανταλλαγή πλάσματος εξακολουθεί να είναι σημαντική σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς με ΣΕΛ και ως συμπληρωματική θεραπεία, σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (CS) και άλλα ανοσοκατασταλτικά.

Κατά ASFA ο ΣΕΛ ταξινομείται στην κατηγορία II όπου στις περιπτώσεις αυτές η ανταλλαγή πλάσματος γίνεται ανά ημέρα ή κάθε δεύτερη ημέρα, συνήθως 3-6 επαναλήψεις επαρκούν για την εγκεφαλίτιδα του λύκου και για την κυψελιδική αιμορραγία (Filipov et al., 2018). Η ανταλλαγή πλάσματος πιστεύεται ότι αφαιρεί αυτοαντισώματα, συμπλήρωμα, ιντερφερόνη άλφα και ανοσοσυμπλέγματα. Το συνιστώμενο διάλυμα αντικατάστασης είναι είτε πλάσμα είτε λευκοματίνη Η ASFA δεν συνιστά την TPE (κατηγορία IV) για νεφρίτιδα που σχετίζεται με ΣΕΛ (Nguyen et al., 2013).

### 3.10 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια συστηματική φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει τις αρθρώσεις και τα εσωτερικά όργανα. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν λειτουργική αναπηρία κατά την πορεία της νόσου. Παρόλο που η φυσιοπαθολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας παραμένει ασαφής, η παρουσία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων και ρευματοειδών παραγόντων είχε οδηγήσει στη εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης (Seror et al., 2007).

Οι Οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην Κίνα το 2010 επεσήμαναν ότι για ασθενείς με υψηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων και ανοσοσφαιρινών, οι μέθοδοι ανοσοκαθαρισμού όπως η ανταλλαγή πλάσματος και η ανοσοπροσρόφηση θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Xing et al., 2020). Ωστόσο, τα αποτελέσματα της ανταλλαγής πλάσματος ήταν απογοητευτικά σε ασθενείς με σοβαρή και ανθεκτική ΡΑ στη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ενώ η ανοσοπροσρόφηση, και ιδιαίτερα σε στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης Α, έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους αντίστοιχους ασθενείς (Seror et al., 2007). Παρόλο που οι διαδικασίες ανταλλαγής πλάσματος έχουν εξελιχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, οι ενδείξεις και η χρήση τους στη ρευματοειδή αρθρίτιδα πρέπει να αντικατασταθούν στο πλαίσιο της εξέλιξης των τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (Xing et al., 2020).

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης έχει εξαιρετική θεραπευτική επίδραση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αναφέρεται επίσης στις τελευταίες οδηγίες ως εναλλακτική θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ο συνδυασμός DFPP και βιολογικών παραγόντων έχουν οδηγήσει σε ταχύτερη ύφεση σε ασθενείς με ή χαμηλή δραστηριότητα της νόσου της ενεργού ανθεκτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, γεγονός που βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Υπάρχουν πολλά είδη βιολογικών παραγόντων για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α, των αναστολέων της ιντερλευκίνης (IL)-1,

της ενεργοποίησης των T κυττάρων, της αναστολής μικρών μορίων όπως η τοφασιτινίμη κ.λπ. (Xing et al., 2020; Seror et al., 2007).

### 3.11 COVID-19

Η νόσος του κοροναϊού 2019 (COVID-19) είναι μια ιογενής μολυσματική ασθένεια που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 και έχει κηρυχθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως πανδημία. Ένας από τους συχνά συζητούμενους μηχανισμούς παθογένεσης για τη σοβαρή πορεία του COVID-19 είναι η υπερβολική ανοσοαπόκριση που οδηγεί σε προφλεγμονώδη καταιγίδα κυτοκινών (συχνά παρόμοια με την πορεία του συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων) που σχετίζεται με πολυοργανική δυσλειτουργία (Redant et al., 2021). Επιπλέον, παρατηρείται υπερπηκτικότητα, η οποία προκαλείται από την υπερβολική ενεργοποίηση συμπληρώματος, την παραγωγή επιβλαβών αντισωμάτων (συχνά παρόμοια με αυτά που απαντώνται στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), σχηματισμό ανοσολογικών συμπλεγμάτων, απελευθέρωση πηκτικών παραγόντων (π.χ. παράγοντας von Willebrand) και τη διάχυτη ενδοθηλίτιδα (Krzych et al., 2021).

Η ανταλλαγή πλάσματος λειτουργεί ευεργετικά αφαιρώντας τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, σταθεροποιώντας τις ενδοθηλιακές μεμβράνες, επαναφέροντας την κατάσταση υπερπηκτικότητας και μειώνοντας το υικό φορτίο (Shi et al., 2020; Keith et al., 2020). Ο SARS-CoV-2 έχει διάμετρο 60–140 nm, η οποία είναι αρκετά μεγάλη ώστε να εξαλειφθεί με πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης (Turgutkaya et al., 2021). Δημοσιεύτηκε μια αναφορά περιστατικού ενός 50χρονου ασθενούς με σοβαρή μορφή COVID-19, ο οποίος αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με 4 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης με 6.000 mL πλάσματος ακολουθούμενες από 20 g IVIG (Shi et al., 2020). Η εφαρμογή ανταλλαγής πλάσματος σε ασθενείς με σοβαρή μορφή COVID-19 έχει συσχετιστεί με υψηλότερο ρυθμό αποσωλήνωσης και χαμηλότερη θνησιμότητα 14 και 28 ημερών (Khamis et al., 2020).

Συνήθως, η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), η φερριτίνη, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και τα D-διμερή συζητούνται ως οι βιοδείκτες για την πρόβλεψη της σοβαρότητας της νόσου. Καθώς ο τραυματισμός οργάνων προκαλείται από την ανοσολογική αντίδραση που προκαλείται από καταιγίδα κυτοκινών, θεωρητικά, η εξάλειψη των κυτοκινών και των επιβλαβών αντισωμάτων

θα μπορούσε να μετριάσει τη σοβαρότητα της νόσου (Clark & Huang, 2019). Η πρόσθετη αφαίρεση προϊόντων αποδόμησης ινώδους (π.χ. D-διμερή) θα μπορούσε επίσης να βελτιώσει την αιμοστατική ισορροπία (Gucyetmez et al., 2020). Για αυτούς τους λόγους, η ανταλλαγή πλάσματος έχει συζητηθεί πρόσφατα ως πιθανή υποστηρικτική θεραπεία για σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 (Keith et al., 2020).

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση η οποία περιελάμβανε μελέτες ασθενών με COVID19 που έχουν υποβληθεί σε ανταλλαγή πλάσματος παρατηρήθηκε ότι ο αριθμός των συνεδριών κυμαινόταν από 1 έως 9 και ο τύπος του υγρού υποκατάστασης διέφερε σημαντικά μεταξύ των μελετών (φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή διάλυμα αλβουμίνης 5% ή πλάσμα ανάρρωσης). Ωστόσο, στην πλειονότητα των μελετών παρατηρήθηκε βιοχημική βελτίωση όσο αφορά την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τη φερριτίνη, τη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), τις συγκεντρώσεις D-διμερούς και τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Η βελτίωση σε εργαστηριακό επίπεδο συσχετίστηκε με ενίσχυση της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν σε πέντε επεισόδια παροδικής υπότασης και μία παρακέντηση μηριαίας αρτηρίας και θρομβοφλεβίτιδα (Krzych et al., 2021).

Αν και η επίδραση της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος στη θνησιμότητα παραμένει αδιευκρίνιστη, η διαδικασία φαίνεται να βελτιώνει διάφορα δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως οι βιοδείκτες φλεγμονής. Επιπλέον φαίνεται να είναι μια ασφαλής μέθοδος θεραπείας σε ασθενείς με COVID-19 όσον αφορά τις παρενέργειες (Krzych et al., 2021).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**

### **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ**

#### **4.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή**

Ο ρόλος του σύγχρονου νοσηλευτή στη διαδικασία της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης είναι πολυδιάστατος. Ο νοσηλευτής παρέχει ολιστική φροντίδα, συνδυάζοντας την εξειδικευμένη γνώση, τις τεχνικές δεξιότητες και τις ανθρωπιστικές αξίες στους ασθενείς με πλασμαφαίρεση.

Ο νοσηλευτής παρέχει πρωτοβάθμια περίθαλψη στον ασθενή, τον εκπαιδεύει και τον συμβουλεύει, δημιουργώντας μαζί του μια υποστηρικτική σχέση. Στην κλινική πράξη, ο νοσηλευτής θα πρέπει να διατηρεί και να βελτιώνει τα πρότυπα νοσηλευτικής φροντίδας, να χρησιμοποιεί αποτελεσματικά τους πόρους και να βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και την παροχή υπηρεσιών υγείας. Επιπλέον, ο νοσηλευτής συνεργάζεται με τη διεπιστημονική ομάδα και διαμεσολαβεί διευκολύνοντας την επικοινωνία μεταξύ των ιατρών, των ασθενών και των οικογενειών τους. Ο νοσηλευτής πρέπει να βεβαιωθεί ότι οι ασθενείς κατανοούν την ασθένειά τους, τις διάφορες επιλογές θεραπείας και τις υπηρεσίες υποστήριξης σε συνεργασία με τους υπεύθυνους γιατρούς (αιματολόγους ή /και νεφρολόγους) ώστε

να παρέχει αποτελεσματικό συντονισμό για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση (Gerogianni, 2015).

Δεν απαιτείται ο νοσηλευτής να γνωρίζει πώς να εκτελεί μια διαδικασία σε όλα τα μηχανήματα αφαίρεσης που είναι διαθέσιμα στην αγορά, αλλά χρειάζεται να έχει την τεχνογνωσία για τα μηχανήματα αφαίρεσης με τα οποία εργάζεται. Είναι απαραίτητο να γνωρίζει πώς να χειρίζεται το μηχάνημα και πώς να ενεργεί σε περίπτωση τεχνικών προβλημάτων (Neyrinck & Vrieling, 2019).

Πριν από την έναρξη της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για την επιβεβαίωση της ταυτότητας του ασθενούς, την συγκατάθεση του ασθενούς, τη λήψη πλήρους ιστορικού, την προετοιμασία του μηχανήματος πλασμαφαίρεσης, των υγρών υποκατάστασης και του σετ φλεβοκέντησης με την εφαρμογή άσηπτης τεχνικής. Επίσης είναι υπεύθυνος για τη λήψη δείγματος αίματος για τον έλεγχο αιματοκρίτη, βιοχημικών δεικτών, ιογενών λοιμώξεων και αντισωμάτων καθώς και για τον έλεγχο κατάλληλης αγγειακής προσπέλασης επαληθεύοντας ότι δεν έχουν προκύψει επιπλοκές από την εισαγωγή του καθετήρα. Έπειτα εισάγει στο μηχάνημα το φύλο, το ύψος, το σωματικό βάρος και την τιμή του αιματοκρίτη του ασθενή.

Αφού ο ασθενής συνδεθεί στο μηχάνημα πλασμαφαίρεσης, ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για τη λήψη των ζωτικών σημείων κάθε μισή ώρα και να είναι έτοιμος να παρέμβει σε περίπτωση πυρετικής αντίδρασης, υποτασικού επεισοδίου ή αλλεργικών-αιμολυτικών αντιδράσεων.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ο ρόλος του νοσηλευτή εστιάζεται στην παρακολούθηση του ασθενούς και του μηχανήματος πλασμαφαίρεσης, αξιολογώντας ανά τακτά χρονικά διαστήματα τα ζωτικά σημεία και ενημερώνοντας το φύλλο φροντίδας του ασθενούς (ζωτικά σημεία, παρενέργειες, χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ροή αίματος, ποσότητες υποκατάστατων που λαμβάνονται και εκκρίνονται, υγρά υποκατάστασης και αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται), και στη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών. Ο ασθενής παρακολουθείται συνεχώς καθόλη τη διάρκεια της διαδικασίας για τυχόν εμφάνιση επιπλοκών όπως έξαψη, ναυτία, κνησμός, ρίγη, πονοκέφαλος, πτώση της αρτηριακής πίεσης, αιμορραγία, υπασβεστιαμία, αλλεργικές αντιδράσεις, μολύνσεις (Gerogianni, 2015).

Ο νοσηλευτής θα πρέπει να έχει βασικές γνώσεις για το φάρμακο που χρησιμοποιείται γενικά στη μονάδα αφαίρεσης. Ποιες είναι οι ενδείξεις, η δοσολογία, ο τρόπος χορήγησης (π.χ. από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια) και ποιες είναι οι

πιθανές παρενέργειες αυτών των φαρμάκων. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να γνωρίζει ότι ορισμένα φάρμακα έχουν ανασταλτικές ή αυξητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους, αλλά και με τα διαλύματα (αντικατάστασης πλάσματος) που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας πλασμαφαίρεσης (Neyrinck & Vrieling, 2019).

Επίσης, οι κλινικές ευθύνες του νοσηλευτή περιλαμβάνουν την πρόληψη λοιμώξεων στη μονάδα πλασμαφαίρεσης με προσεκτική αντισηψία στο σημείο εισόδου της βελόνας ή του καθετήρα, έγκαιρη αναγνώριση παραγόντων κινδύνου και τήρηση κριτηρίων διασφάλισης ποιότητας με στόχο την παροχή υψηλής ποιότητας υπηρεσιών υγείας (Gerogianni, 2015; Σαχίνη-Καρδάση, 2008).

Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι πολύ σημαντική παράμετρος είναι η συνεχής αξιολόγηση του ασθενούς που καθορίζει τις επεμβάσεις που πρέπει να κάνει ο νοσηλευτής για την επίτευξη των στόχων της πλασμαφαίρεσης.

Η αξιολόγηση της πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνει φυσική εξέταση, ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων, εργαστηριακών εξετάσεων, αξιολόγηση πριν από την πρώτη συνεδρία πλασμαφαίρεσης, αξιολόγηση κάθε συνεδρίας (πριν, μετά και κατά τη διάρκεια αυτής) και αξιολόγηση από τη διεπιστημονική ομάδα βάσει των κατευθυντήριων γραμμών της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (Gerogianni et al., 2015).

Είναι σημαντικό να δοθεί προσοχή στις ανάγκες του ασθενή. Λόγω της άγνοιας του ασθενούς για τη διαδικασία, μπορεί να υπάρχει φόβος και άγχος για τη διαδικασία. Ο νοσηλευτής, ως εκπαιδευτής, ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με την διαδικασία και μειώνει το άγχος του λύνοντας τυχόν απορίες σχετικά με τη θεραπεία και προσπαθεί να εξασφαλίσει ένα άνετο και ήρεμο περιβάλλον (Neyrinck & Vrieling, 2019).

Η συνεχής εκπαίδευση των ασθενών θα τους βοηθήσει να ξεπεράσουν τις αρνητικές πτυχές της θεραπείας τους, να αντιμετωπίσουν την ασθένειά τους με ωριμότητα, να συμμετάσχουν ενεργά σε ένα σχέδιο φροντίδας και να προωθήσουν το μέγιστο επίπεδο αποκατάστασης. Η αποτελεσματική εκπαίδευση επιτυγχάνεται με συνεχή μαθήματα κατάρτισης, διανομή φυλλαδίων, αποτελεσματικές μεθόδους επικοινωνίας, εξατομικευμένη αξιολόγηση, προσεκτική ακρόαση του ασθενούς χωρίς κριτική, δημιουργία υποστηρικτικής σχέσης με τον ασθενή, συνεργασία με τα άλλα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας, ενημέρωση και υποστήριξη της οικογένειας και συνεργασία μεταξύ νοσοκομείου και κοινότητας. Ωστόσο, ο ρόλος του νοσηλευτή ως εκπαιδευτή επεκτείνεται στη διδασκαλία και των οικογενειών των ασθενών σχετικά

με τη σχετικά με τη διαχείριση της κατάστασης και τις στρατηγικές αντιμετώπισης ψυχοκοινωνικών θεμάτων των ασθενών (Gerogianni et al., 2015).

Επίσης, η εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας με συνεργαζόμενες κλινικές και νοσοκομεία, η τακτική συμμετοχή σε ολοκληρωμένα εκπαιδευτικά και επιστημονικά προγράμματα και η συνεχής ενημέρωση σε νέες τεχνικές νοσηλευτικής και ιατρικής περίθαλψης θα πρέπει να ενισχύουν τις γνώσεις των νοσηλευτών σχετικά με τις βασικές αρχές της θεραπείας της πλασμαφαίρεσης (Gerogianni et al., 2015).

Ο νοσηλευτής διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην ψυχολογική υποστήριξη ασθενών που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση. Κι αυτό διότι ο ειδικός νοσηλευτής συμβάλλει στην ψυχολογική - συναισθηματική τους υποστήριξη μέσω της διαπροσωπικής επικοινωνίας, της εξατομικευμένης φροντίδας, της ανάπτυξης αμοιβαίας εμπιστοσύνης, της αξιόπιστης ενημέρωσης και συμβουλευτικής (Λουκοπούλου & Αντωνιάδου, 2008). Ο νοσηλευτής είναι ο μέντορας του ασθενούς που τον ενθαρρύνει να αναπτύξει μια θετική αντίληψη για τη ζωή και τον βοηθά να δημιουργήσει ένα υποστηρικτικό δίκτυο (Gerogianni et al., 2015).

Ο νοσηλευτής ως ερευνητής συντονίζει τα ερευνητικά προγράμματα που σχετίζονται με τη πλασμαφαίρεση. Επίσης, είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ νοσηλευτών και ερευνητών σχετικά με νέα ευρήματα στον τομέα της θεραπευτικής αφαίρεσης. Το κλειδί, ωστόσο, είναι η ανάγκη να αξιοποιηθούν τα αποτελέσματα της έρευνας στην πράξη και να κριθούν από αυτήν, προκειμένου να ξεκινήσει μια νέα έρευνα. Στο πλαίσιο αυτής της προσπάθειας, ο ερευνητής-νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για τη διάδοση των ερευνητικών αποτελεσμάτων στους τομείς που εργάζονται οι νοσηλευτές, μέσω σεμιναρίων – εργαστηρίων. Για την επίτευξη των παραπάνω απαιτείται εκπαίδευση των νοσηλευτών ώστε να αναγνωριστεί η σημασία της έρευνας για την αναβάθμιση της περίθαλψης στον τομέα της πλασμαφαίρεσης, να δοθούν κίνητρα στους νοσηλευτές, να δημιουργηθεί τμήμα νοσηλευτικής έρευνας και να εμπλουτιστούν οι βιβλιοθήκες με επιστημονικά περιοδικά και βιβλία (Gerogianni et al., 2015).



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πλασμαφαίρεση είναι η διαδικασία μέσω της οποίας τα μακρομόρια αφαιρούνται από το πλάσμα για θεραπευτικούς σκοπούς. Τα κλινικά οφέλη βασίζονται στην αποβολή παθολογικών ουσιών ή στην αντικατάσταση μη φυσιολογικών συστατικών του πλάσματος. Οι κλινικές ενδείξεις αναθεωρούνται περιοδικά από την ASFA. Κατά την ASFA, οι διαταραχές στις οποίες μπορεί να εφαρμοστεί η θεραπευτική πλασμαφαίρεση ομαδοποιούνται σε τέσσερις κατηγορίες όπου η θεραπευτική αφαίρεση μπορεί να εφαρμοστεί, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία (Padmanabhan et al., 2019).

Η τεχνολογία πλασμαφαίρεσης έχει βελτιωθεί δραματικά τα τελευταία 40 χρόνια και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των εκδηλώσεων και συμπτωμάτων πολλών ασθενειών απομακρύνοντας τους παθογόνους παράγοντες ή αντικαθιστώντας μη φυσιολογικά συστατικά του πλάσματος.

Η πλασμαφαίρεση συνήθως συγχέεται με την ανταλλαγή πλάσματος στη βιβλιογραφία. Η πλασμαφαίρεση είναι μια διαδικασία κατά την οποία λιγότερο από το 15% του συνολικού πλάσματος αφαιρείται και δεν αντικαθίσταται. Ενώ, στην ανταλλαγή πλάσματος, το διαχωρισμένο πλάσμα αντικαθίσταται με λευκωματίνη ή/και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και κρυσταλλοειδή. Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται συχνά για την αφαίρεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος χρησιμοποιείται επίσης για τον ίδιο σκοπό, αλλά προτιμάται όταν πρέπει να αφαιρεθούν πολύ μεγάλες ποσότητες πλάσματος και επομένως πρέπει να αντικατασταθούν (Disel et al., 2015).

Υπάρχουν δύο θεμελιωδώς διαφορετικές τεχνολογικές προσεγγίσεις για να επιτευχθεί ο διαχωρισμός πλάσματος ανταλλαγής πλάσματος: ο διαχωρισμός με φυγόκεντρες δυνάμεις και ο διαχωρισμός με μια συσκευή που βασίζεται σε μεμβράνη φίλτρου (Janssens, 2018). Λειτουργούν με διαφορετικές φυσικές αρχές, αλλά η καθμία είναι ικανή να κλασματώνει αποτελεσματικά τα περιεχόμενα του πλάσματος από το πλήρες αίμα και να επιτρέπει την αντικατάσταση με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή άλλα διαλύματα υποκατάστασης όπως λευκωματίνη. Η φυγόκεντρη διαχωρίζει το πλάσμα από τα κυτταρικά συστατικά με βάση την πυκνότητα, ενώ η τεχνική διήθησης βασίζεται στο μοριακό μέγεθος (Williams & Balogun, 2014).

Ως επεμβατική μέθοδος, η πλασμαφαίρεση παρουσιάζει επιπλοκές. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών εκτιμάται στο 0.025–4.75% των επεμβάσεων. Οι επιπλοκές σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση, τα διαλύματα υποκατάστασης, αντιπηκτικά και η ίδια διαδικασία της πλασμαφαίρεσης (Sik et al., 2020; Lu et al., 2019). Είναι πιθανό να αναπτυχθεί απειλητική για τη ζωή πτώση της αρτηριακής πίεσης, καρδιακές αρρυθμίες και ανισορροπία νερού-ηλεκτρολύτη. Λιγότερο σοβαρές αντιδράσεις και συμπτώματα είναι πιο συχνά, π.χ. κνίδωση, κνησμός, παραισθησία και πόνοι των άκρων, μυϊκές συσπάσεις, ζάλη, ναυτία, έμετος, παροδικά αυξημένη θερμοκρασία, ρίγη, σπασμοί, πόνοι στο κεφάλι και στο στήθος. Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, μαζί με τις μεμονωμένες αποκλίσεις από τις τιμές αναφοράς σε εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες κυρίως περιλαμβάνουν: μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, θρομβοπενία, υποκαλιαιμία και μειωμένες συγκεντρώσεις ινωδογόνου, η συνολική επίπτωση των επιπλοκών εκτιμάται σε 25 –40%. Η ασφάλεια των διαδικασιών εξαρτάται σημαντικά από τις εμπειρίες της θεραπευτικής ομάδας και τη σοβαρότητα της νόσου (στάδιο) (Disel et al., 2015).

Η ικανότητα της πλασμαφαίρεσης, να απομακρύνει τοξικές ουσίες, παθογόνα ανοσοσυμπλεγμάτα, αυτοαντισώματα, από το πλάσμα του ασθενούς, είχε ως αποτέλεσμα να ενταχθεί στη θεραπεία διάφορων νευρολογικών, αιματολογικών, ρευματολογικών και άλλων παθήσεων είτε ως θεραπεία πρώτης εκλογής είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (Μαυροματίδης, 2017). Η πλασμαφαίρεση προσφέρει μια αποτελεσματική θεραπεία για πολλές οξείες και χρόνιες ασθένειες. Η πλασμαφαίρεση ενδείκνυται κυρίως στη θεραπεία ανοσολογικών νοσημάτων όπως σύνδρομο η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, κρυσφαιριναιμία, σύνδρομο

υπεργλοιότητας, aHUS που χαρακτηρίζονται από την παρουσία στον ορό αντισωμάτων ή ανοσοσυμπλεγμάτων. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα για την προετοιμασία για επεμβάσεις, χειρουργικές επεμβάσεις, ακόμη και για τη βελτίωση της μετεγχειρητικής αποκατάστασης όπως σε περιπτώσεις μεταμόσχευση νεφρού (Nguyen et al., 2012; Szczepiorowski et al., 2010). Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της ASFA που δημοσιεύθηκαν το 2010 και ενημερώθηκαν το 2013, περιλαμβάνουν έναν αυξανόμενο κατάλογο ενδείξεων κατηγορίας I για πλασμαφαίρεση, όπου η θεραπευτική αφαίρεση θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία (Padmanabhan et al., 2019).

Η πλασμαφαίρεση είναι μια διαδικασία εντατικής θεραπείας που απαιτεί κατάλληλες αποφάσεις, εξειδικευμένη εκπαίδευση στενή παρακολούθηση και αξιολόγηση αποτελεσμάτων. Συνιστάται να σχεδιάζεται ένα προσαρμοσμένο ειδικό πλάνο σε όλα τα κέντρα που εκτελούν διαδικασίες πλασμαφαίρεσης. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα σύντομο ιστορικό, με τεκμηριωμένη/πιθανή διάγνωση. Η περιγραφή διαδικασίας μαζί συσχετιζόμενα προβλήματα του ασθενή, θα πρέπει να αναφέρονται. Αυτό το πλάνο θα πρέπει επίσης να υποδεικνύει τον συνολικό αριθμό των προγραμματισμένων συνεδριών πλασμαφαίρεσης. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να συζητούν ξεκάθαρα τις κλινικές ή/και εργαστηριακές παραμέτρους για να παρακολουθούν την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας και να επιλέγουν τα κριτήρια ολοκλήρωσης/διακοπής. Ο επείγων χαρακτήρας της διαδικασίας (έκτακτης ανάγκης, επείγουσας ανάγκης ή ρουτίνας) πρέπει να οριοθετείται κατά τον σχεδιασμό της πλασμαφαίρεσης. Αυτοί οι ολιστικοί στόχοι μπορούν να εξασφαλίσουν την αποτελεσματικότητα και να μειώσουν τις επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης (Sergent & Ashurst, 2021).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abell J, Rowntree L, Turner B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther.* 1914;5:625.
2. Adams WH, Bland WH, Bassett SH. A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;80:377-89.
3. Ahmed S, Kaplan A. Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1364-1370.
4. Añón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas MJ. Transfusion-related acute lung injury. *Med Intensiva.* 2010;34:139-49.
5. Asif S. “Therapeutic Apheresis” – Plasmapheresis. *Journal of Oral Research & Review.* 2010;2 (1) :48-53.
6. Barth D, Sanchez A, Thomsen AM, Garcia A, Malachowski R, Weldon R, Mayhew M, Mudie K, Faller D, Schwartz J. Peripheral vascular access for therapeutic plasma exchange: A practical approach to increased utilization and selecting the most appropriate vascular access. *J Clin Apher.* 2020;35(3):178-187.
7. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005;9: 391-395.
8. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1977;50(3):413-417.
9. Cheuk Man Ho CM, Mok CC. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology.* 2020; 20(02):65-70.
10. Clark W, Huang S. Introduction to therapeutic plasma exchange. *Transfus. Apher. Sci.* 2019;58:228-229.
11. Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva.* 2017;41(3):174-187.
12. Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus.* 2009;2(6):439-447.
13. De Vos J, Hombrouckx R. Citrate anticoagulation and adverse events. *EDTNA ERCA J.* 2003;29:112-3, 117.

14. Dişel NR, Akpınar AA, Sebe A, Karakoç E, Sürer S, Turhan FT, Matyar S. Therapeutic plasma exchange in poisoning: 8 years' experience of a university hospital. *Am J Emerg Med.* 2015;33(10):1391-5.
15. Friereich EJ, Judson G, Levin RH. Separation and collection of leukocytes. *Cancer Res* 1965;25:1516–20.
16. Gerogianni SK, Panagiotou MC, Grapsa EI. The Role of Nurses in Therapeutic Plasma Exchange Procedure. *International Journal of Caring Sciences.* 2015; 8:194-200.
17. Goldsby R, Kindt T, Kuby J, Osborne B. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ. Εκδ.: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, 2007. Αθήνα.
18. Goodyear CS, Silverman GJ. Death by a B cell superantigen: In vivo VH-targeted apoptotic supraclonal B cell deletion by a Staphylococcal Toxin. *J Exp Med.* 2003;197:1125–1139.
19. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. COVID-19 Study Group Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: A retrospective study. *Crit. Care.* 2020;24:492.
20. Hall CP, Lightfoot JK. Exchange Transfusion. [Updated 2021 Oct 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563179/>
21. Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Elsevier SAUNDERS. 2011. Philadelphia.
22. Hamblin T. Plasmapheresis. *Encyclopedia of Immunology (Second Edition)*, Elsevier, 1998;1969-1971.
23. Hanaoka A, Naganuma T, Takemoto Y. et al. Efficacy of selective plasma exchange as pre-transplant apheresis in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Replace Ther.*2019; 5: 6.
24. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion.* 2018;58 Suppl 1:580-589.
25. Janssens ME, Wakelin S. Centrifugal and Membrane Therapeutic Plasma Exchange – A Mini-review, *European Oncology & Haematology.* 2018;14(2):105–9.
26. Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC, Asplin CM. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus? *Lancet.* 1976;1(7962):709-11.
27. Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Physiology, Blood Plasma. [Updated 2021 Apr 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
28. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial.* 2012;25: 152-8.
29. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:1180-96.
30. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3(2):34-45.
31. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):128
32. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis.* 2020; 99:214–8.
33. Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, Yildirim R, Tombak A, Kaya ME, Acik DY, Esen R, Hacioglu SK, Sencan M, Kiki I, Tiftik EN, Kuku I, Okan V, Yilmaz M, Demir C, Sari I, Altuntas F, Unal A, Ilhan O. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2013;48(3):353-8.
34. Krzych LJ, Putowski Z, Czok M, Hofman M. What Is the Role of Therapeutic Plasma Exchange as an Adjunctive Treatment in Severe COVID-19: A Systematic Review. *Viruses.* 2021;13(8):1484.

35. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, Simpson IJ, Peters DK. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J*. 1975;2(5965):252-4.
36. Lozano M, Rivero A, Cid J. Plasma exchange activity in the European Union. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;59: 278-280.
37. Madore F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. *Crit Care Clin*. 2002;18(2):375-92.
38. Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA. 2005 International Apheresis Registry. Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial*. 2007;11:341-62.
39. Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Physiology, Blood Plasma. [Updated 2021 Apr 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
40. McLeod BC. Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(1):157-67.
41. McPhee S. Παθολογική φυσιολογία, Επιστ. Επιμέλεια: Μουτσόπουλος Χ, Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2000.
42. Mokrzycki MH, Balogun RA. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *Clin Apher*. 2011;26:243-8.
43. Mortzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:2-15.
44. Mulrone ES, Myers KA. Βασικές αρχές φυσιολογίας του ανθρώπου. Επιμέλεια Ανωγειανάκης Γ, Παπαδημητρίου Ε, Χανιώτης Δ. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2009. Αθήνα.
45. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T. et al. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:41-49.
46. Neyrinck MM, Vrieling H. Performance of an apheresis procedure: The apheresis nurse-operator and nursing aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):296-299.
47. Nguyen TC, Kiss JE, Goldman JR, Carcillo JA. The role of plasmapheresis in critical illness. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):453-68.
48. Ohkubo A, Okado T. Selective plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(5):657-660.
49. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz GEJ. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
50. Pham HP, Staley EM, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange - A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237-246
51. Predecki M, Pusey C. Plasma exchange in anti-glomerular basement membrane disease. *Presse Med*. 2019;48(11 Pt 2):328-337.
52. Puppe B, Kingdon EJ. Membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange: practical difficulties in anticoagulating the extracorporeal circuit. *Clin Kidney J*. 2014;7(2):201-5
53. Ranganathan D, John GT. Therapeutic Plasma Exchange in Renal Disorders. *Indian J Nephrol*. 2019;29(3):151-159.
54. Redant S, De Bels D, Ismaili K, Honoré PM. Membrane-Based Therapeutic Plasma Exchange in Intensive Care. *Blood Purif*. 2021;50(3):290-297.
55. Robinson EA. Apheresis in the 1990s: technological innovations are opening up new therapeutic vistas. *British Medical Journal*. 1993;307(6904):578-579.
56. Rönspäck W, Brinckmann R, Egner R, Gebauer F, Winkler D, Jekow P, Wallukat G, Müller J, Kunze R. Peptide based adsorbers for therapeutic immunoadsorption. *Ther Apher Dial*. 2003;7:91-97.

57. Salvadori M, Tsalouchos A. Therapeutic apheresis in kidney transplantation: An updated review. *World J Transplant.* 2019;9(6):103-122.
58. Sanchez AP, Cunard R, Ward DM. The selective therapeutic apheresis procedures. *J Clin Apher.* 2013;28:20-29.
59. Schutt RC, Ronco C, Rosner MH. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial.* 2012;25(2):201-6.
60. Seror R, Pagnoux C, Guillevin L. Plasma exchange for rheumatoid arthritis. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(2):195-9.
61. Shi H, Zhou C, He P, Huang S, Duan Y, Wang X, et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):105974.
62. Siami GA, Siami FS. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher.* 2001;5(4):315-20.
63. Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:702-7.
64. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH., Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. 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.* 2010;25(3):83-177.
65. Turgutkaya A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z. Application of plasmapheresis for Covid-19 patients. *Ther Apher Dial.* 2021;25(2):248-249.
66. Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ. Safety of human albumin—serious events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth* 2003; 91: 625–630.
67. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):181-90.
68. Winters JL, Pineda AA, McLeod BC, Grima KM. Therapeutic apheresis in renal and metabolic diseases. *J Clin Apheresis* 2000;15:53-73.
69. Xie P, Tao M, Peng K, Zhao H, Zhang K, Sheng Y, Ankawi G, Ronco C: Plasmapheresis Therapy in Kidney Transplant Rejection. *Blood Purif* 2019;47:73-84.
70. Xing Y, Wang S, Liu C, et al. Efficacy and safety of dual filtration plasmapheresis combined with biological agents in active refractory rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(28):e20966.
71. Zhang R, Dahl AB, Marchant B, Jackups RR Jr, Karnes HE, Shah P, Dynis M, Thibodeaux SR, Despotis GJ. Optimizing management of replacement fluids for therapeutic plasma exchange: Use of an automated mathematical model to predict post-procedure fibrinogen and antithrombin levels in high-risk patients. *J Clin Apher.* 2020;35(1):41-49.
72. Sergent SR, Ashurst JV. Plasmapheresis. [Updated 2021 Jul 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560566/>

## Ελληνική βιβλιογραφία

1. Θωμάς Κ, Τσαλαπάκη Χ, Κουτσιάνας Χ, Βσιλόπουλος Δ. Θεραπεία συστηματικών αγγειίτιδων βασισμένη σε ενδείξεις. *Mediterranean Journal of Rheumatology.* 2015; 26(2):18-42.
2. Κανελοπούλου Θ, Γιαννούλη Σ, Πεκτασίδης Δ. Επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες μη ανοσολογικής αρχής - Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία. *Haema* 2013; 4(1): 47-57.

3. Κατσούρας Χ, Γιαννοπούλου Χ. Βασικές αρχές σύγχρονης αντιπηκτικής αγωγής. *Φάρμακα και Συνταγογραφία*. 2004;10:2-7.
4. Λουκόπουλος Δ, Πολίτη Μ. Μαθήματα Αιματολογίας. Κάλλιπος, 2015. Αθήνα.
5. Λουκοπούλου Η, Αντωνιάδου Δ. Αιμορροφιλία Βασικές αρχές παροχής νοσηλευτικής φροντίδας σε αιμορροφιλικούς ασθενείς. *Νοσηλευτική*. 2008;47(2).181-192.
6. Μαυροματίδης Κ. Φυσιολογία του νεφρού. Εκδόσεις Ροτόντα. 2017. Θεσσαλονίκη.
7. Παγώνη Μ, Γιγάντες Σ. Συστηματικά νοσήματα και πλασμαφαίρεση. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 2006. Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Θεραπευτηρίου "Ευαγγελισμός".
8. Παραρά, Μ. Ιστορική Αναδρομή - Γενικότητες - Ενδείξεις. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 2005. Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Θεραπευτηρίου "Ευαγγελισμός".
9. Σαχίνη-Καρδάση Α, Πάνου Μ. Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική. ΒΗΤΑ. 2008. Αθήνα
10. Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου Α, Μπόλλας Γ. Αιμοδοσία. Εκδόσεις Νέων Τεχνολογιών, 2005. Αθήνα.
11. Χουντή Μ, Χατζηβέης Κ, Χουντή Π. Μηχανισμός δράσης και η σημασία της ηπαρίνης στη χειρουργική νοσηλευτική. *Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης* 2014;7(1): 11-19.