



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Πλασμαφαίρεση

Χρυσούλα Σεφερλή

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας –Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων καθηγητής)
- Κυριάκου Δέσποινα, Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Μάιος 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

MASTER THESIS

TITLE: “Plasmapheresis”

Λάρισα, Μάιος 2020

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ

ΠΡΟΣ	Το Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.						
Όνομα:	ΧΡΥΣΟΥΛΑ	Επώνυμο:	ΣΕΦΕΡΛΗ				
Όνομα και Επώνυμο Πατέρα:	ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΕΦΕΡΛΗΣ						
Όνομα και Επώνυμο Μητέρας:	ΕΥΑΝΘΙΑ ΣΕΦΕΡΛΗ						
Ημερομηνία γέννησης	11051991						
Τόπος Γέννησης:	ΛΑΡΙΣΑ						
Αριθμός Δελτίου Ταυτότητας:	AH266153	Τηλ:	6978861407				
Τόπος Κατοικίας:	ΣΥΚΟΥΡΙΟ	Οδός:	B.TZOYKA	Αριθ:	46	TK:	40006
Αρ. Τηλεομοιοτύπου (Fax):			Δ/ση Ηλεκτρ. Ταχυδρομείου (Email):	xrysaseferli@gmail.com			

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: 29/5/2020
Η Δηλ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ.....	iii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	vii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	viii
ABSTRACT	ix
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	
ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ	12
1.1 Αίμα και πλάσμα.....	12
1.2 Πλασμαφαίρεση και Ιστορική αναδρομή	13
1.3 Διαδικασία και εφαρμογές της πλασμαφαίρεσης	16
1.4 Τεχνικές πλασμαφαίρεσης	17
1.4.1 Διαχωρισμός πλάσματος με φυγοκέντριση	18
1.4.2 Διαχωρισμός πλάσματος με μεμβράνη.....	20
1.5 Αντιπηκτικά	23
1.6 Διαλύματα αντικατάστασης.....	25
1.7 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	
ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ	30
2.1 Εφαρμογές πλασμαφαίρεσης.....	30
2.1.1 Ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption -IA).....	32
2.1.2 Απευαισθητοποίηση πριν από μεταμόσχευση	34
2.1.3 Δηλητηριάσεις.....	36

2.1.4	Σηψαιμία	39
2.1.5	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (HUS – TTP)	40

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΤΕΧΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ	44
----------------------	----

3.1	Αγγειακές προσπελάσεις στην πλασμαφαίρεση	44
-----	---	----

3.1.1	Περιφερικές φλέβες	46
-------	--------------------------	----

3.1.2	Επιπλοκές	51
-------	-----------------	----

3.2	Ο ρόλος του νοσηλευτή	53
-----	-----------------------------	----

3.2.1	Πριν τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης	54
-------	---------------------------------------	----

3.2.2	Μετά το πέρας της θεραπείας πλασμαφαίρεσης	54
-------	--	----

3.3	Κόστος πλασμαφαίρεσης	55
-----	-----------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ	60
----------------	----

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	65
--------------------	----

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Το ειδικό βάρος των διαφόρων στοιχείων του αίματος. Προσαρμογή από την πηγή (Λουκόπουλος, 2015).....	20
Πίνακας 2. Περιγραφή της διαμέτρου των έμμορφων στοιχείων του αίματος σε μm. Προσαρμογή από την πηγή: (Goldsby, 2007)	21
Πίνακας 3. Τα διάφορα είδη πλασμαφαίρεσης που χρησιμοποιούνται από τη σύγχρονη ιατρική κοινότητα [πηγή: (Padmanabhan et al., 2019)].....	31
Πίνακας 4. Οι βασικές φλέβες που χρησιμοποιούνται για την προσπέλαση κατά την πλασμαφαίρεση. Πηγή (Γεωργιάδης, 2007, Μαυροματίδης, 2017, Λουκόπουλος, 2015).....	45
Πίνακας 5. Συνοπτική περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών των βελονών που δύναται να χρησιμοποιηθούν για την πλασμαφαίρεση. Πηγή (Γεωργιάδης, 2007)	47
Πίνακας 6. Λίστα με τις διαθέσιμες μονάδες θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντρου σε διάφορες χώρες της Ευρώπης. Πηγή: (Lozano et al., 2019).....	57

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου κ. Ιωάννη Στεφανίδη για την ανάθεση του θέματος «πλασμαφαίρεση» για τη διπλωματική μου εργασία δίνοντας μου τη δυνατότητα να αντλήσω πληροφορίες εμπλουτίζοντας τις γνώσεις μου. Ακόμη, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του στη συγγραφή της εργασίας μου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μέθοδος της πλασμαφαίρεσης είναι μία θεραπευτική μέθοδος η οποία έχει στόχο την απομάκρυνση παραγόντων που βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος και μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση μιας ασθένειας ή να παροξύνουν τα συμπτώματά της. Εφαρμόστηκε πρώτη φορά περίπου το 1960 και μέχρι σήμερα μετρά μεγάλη τεχνολογική πρόοδο και πολλές εφαρμογές για την υγεία του ανθρώπου. Στην παρούσα εργασία αναφέρονται οι βασικές τεχνικές πλασμαφαίρεσης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, τα τεχνικά θέματα γύρω από αυτές, κάποιες από τις εφαρμογές που βρίσκει στη σημερινή κλινική πράξη αλλά και περιορισμούς που μπορεί να προκύπτουν. Τέλος, γίνεται αναφορά στο ρόλο του νοσηλευτή στο πλαίσιο της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και το κόστος που έχει η μέθοδος αυτή αλλά και πόσο διαθέσιμη είναι για τους πολίτες ανά τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Λέξεις-κλειδιά: πλασμαφαίρεση, πλάσμα, φυγοκέντρωση, μεμβράνη, φίλτρο

ABSTRACT

Plasmapheresis is a therapeutic method aiming to remove factors from blood plasma which may account for the onset of disease or exacerbate its symptoms. It was first performed in a therapeutic set up in the 1960s and so far it has been developed and enhanced by technology and has many applications for various health conditions. In this study, we discuss the two basic plasmapheresis techniques used today in clinical applications, technical issues surrounding the method and some of its applications as well as restrictions one might have to take into consideration. Finally, the role of the nurse in plasmapheresis is considered as well as the cost to the healthcare system and how accessible it is for the citizens of European Union countries.

Keywords: Plasmapheresis, plasma, centrifugation, membrane, filtration

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην παρούσα εργασία αναλύεται η πλασμαφαίρεση. Η πλασμαφαίρεση είναι μια θεραπευτική τεχνική κατά την οποία το αίμα αντλείται από το σώμα του ασθενούς με σκοπό να γίνει διαχωρισμός των συστατικών του στα έμμορφα στοιχεία του και το πλάσμα. Τα κύτταρα του αίματος στη συνέχεια αναμιγνύονται με κατάλληλο διάλυμα και επανεισάγονται στο σώμα του ασθενούς. Το πλάσμα που αφαιρείται είτε αντικαθίσταται από άλλο διάλυμα, είτε μετά από κατάλληλη επεξεργασία επανεισάγεται και αυτό στον ασθενή. Η πλασμαφαίρεση είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσο νόσημα στις οποίες εμπλέκονται συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος (ανοσοσυμπλέγματα) (Μαυροματίδης, 2017) ή για τον περιορισμό των επιπέδων αντισωμάτων, συμπλόκων αντιγόνων-αντισωμάτων (ανοσοσυμπλεγμάτων), κυτοκινών, μη φυσιολογικών πρωτεϊνών του πλάσματος, στοιχείων του συμπληρώματος, τοξινών που προσροφώνται στο πλάσμα και φαρμάκων (Janssens, 2018). Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία πραγματοποιείται με το διαχωρισμό του πλάσματος από το αίμα με τη βοήθεια του διαχωριστή κυττάρων. Αυτό συμβαίνει είτε με φυγοκέντριση ή με διήθηση μέσω μίας λεπτής μεμβράνης που επιτρέπει να περάσει μόνο το πλάσμα. Η διαδικασία αποσκοπεί στην απομάκρυνση των παθολογικών παραγόντων που εμπεριέχονται στο πλάσμα και την αντικατάσταση του με διάλυμα αναπλήρωσης (Μαυροματίδης, 2017, Παγώνη, 2006).

Στο κύριο μέρος της εργασίας γίνεται μια ιστορική αναδρομή για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση και στη συνέχεια αναλύονται οι δύο βασικές τεχνικές πλασμαφαίρεσης, η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντριση και με φίλτρο ή μεμβράνη, τα αντιπηκτικά τα διαλύματα αντικατάστασης που χρησιμοποιούνται συνήθως, καθώς και τα πλεονεκτήματα ή μειονεκτήματα που μπορεί να έχουν. Επίσης, γίνεται μια αναφορά στις επιπλοκές που μπορεί να οφείλονται στην πλασμαφαίρεση. Στη συνέχεια, αναφέρονται κάποιες εφαρμογές που έχει η πλασμαφαίρεση αλλά και μια αναφορά σε ένα μικρό φάσμα παθήσεων ή θεραπευτικών προσεγγίσεων στις οποίες βρίσκει εφαρμογή, όπως η απευαισθητοποίηση πριν τη μεταμόσχευση, οι δημητηριάσεις, η σηψαιμία και η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Κατόπιν, γίνεται συζήτηση για πιο τεχνικά θέματα που αφορούν την αγγειακή προσπέλαση, όπως η αγγειακή προσπέλαση και τα είδη αυτής αλλά και οι επιπλοκές που μπορεί να

τη συνοδεύουν. Επιπλέον, αναλύεται ο ρόλος του νοσηλευτή στο πλαίσιο της πλασμαφαίρεσης και το κόστος που έχει αυτή η θεραπευτική μέθοδος αλλά και μια ενδεικτική έρευνα της προσβασιμότητας της πλασμαφαίρεσης στους πολίτες σε διάφορες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τέλος, η εργασία συνοψίζει τα κύρια μέρη της στην ενότητα των συμπερασμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

1.1 Αίμα και πλάσμα

Το αίμα είναι το μέσο μεταφοράς των απαραίτητων ουσιών μεταξύ των οργάνων του σώματος μέσω των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος. Μεταφέρει οξυγόνο και θρεπτικά από τα σημεία που προσλαμβάνονται ώστε να αξιοποιούνται από όλους τους ιστούς, αλλά και τα «άχρηστα» προϊόντα μετά το μεταβολισμό τους προς τα όργανα αποβολής τους (Κατρίτση, 2007). Το αίμα είναι ένα υγρό με ιξώδες ~ 1,5 φορές πιο πυκνό από το νερό και αποτελείται από πλάσμα (60%) και κύτταρα (40%) (Hall, 2011, Κατρίτση, 2007). Το ιξώδες του αίματος οφείλεται στον αιματοκρίτη και την περιεκτικότητα του πλάσματος σε πρωτεΐνες (Hall, 2011). Ο όγκος του αίματος αντιστοιχεί περίπου στο 7% του σωματικού βάρους και αντιστοιχεί περίπου σε 5 λίτρα (Κατρίτση, 2007).

Το πλάσμα περιέχει περίπου 92% νερό και 8% διαλυμένες ουσίες όπως άλατα, πρωτεΐνες, γλυκόζη, βιταμίνες, λιπίδια, μέταλλα, ορμόνες και χρωστικές ουσίες. Όταν διαχωριστεί από τα κύτταρα του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια) έχει υποκίτρινο χρώμα (Λουκόπουλος, 2015). Το πλάσμα είναι μέρος του εξωκυττάριου υγρού και αποτελεί το μη κυτταρικό μέρος του αίματος και βρίσκεται συνεχώς σε επικοινωνία με το διάμεσο υγρό (Hall, 2011, Κατρίτση, 2007). Έτσι, η σύσταση του πλάσματος δεν είναι σταθερή καθώς αλλάζουν διαρκώς τα συστατικά του ανάλογα με την τοπική διάχυση που συμβαίνει, ενώ μοιάζει αρκετά με τη σύσταση του διάμεσου υγρού (Hall, 2011). Σε επείγουσες καταστάσεις απώλειας μεγάλου όγκου αίματος και όπου δεν είναι διαθέσιμο ολικό αίμα για μετάγγιση, το πλάσμα μπορεί να υποκαταστήσει επαρκώς το ολικό αίμα καθώς αυξάνει τον όγκο του αίματος και επαναφέρει τη φυσιολογική αιμοδυναμική. Σημειώνεται πως δεν επαναφέρει τον αιματοκρίτη, αλλά το ανθρώπινο σώμα συνήθως μπορεί να αντέξει

μείωση του αιματοκρίτη έως και στο μισό από τα αρχικά επίπεδα χωρίς σοβαρές συνέπειες από τη στιγμή που η καρδιακή λειτουργία παραμένει επαρκής. Σε περιπτώσεις όπου το πλάσμα δεν είναι διαθέσιμο προς μετάγγιση υπάρχουν υποκατάστατα (π.χ. βασιζόμενα σε δεξτράνη) που επιφέρουν τις ίδιες αιμοδυναμικές λειτουργίες με το πλάσμα (Hall, 2011).

Οι λειτουργίες του πλάσματος είναι ποικίλες και πιο συγκεκριμένα, συμμετέχει στη διατήρηση της ομοιόστασης του νερού και των ηλεκτρολυτών και της πήξης του αίματος λόγω της παρουσίας πρωτεϊνών στο πλάσμα, στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας λόγω των ρυθμιστικών πρωτεϊνών και των ιόντων που περιέχονται σε αυτό, στην άμυνα του οργανισμού καθώς μεταφέρει τις ανοσοσφαιρίνες, στη μεταφορά ουσιών και στη θερμορύθμιση (Hall, 2011).

1.2 Πλασμαφαίρεση και Ιστορική αναδρομή

Η πλασμαφαίρεση είναι η εξωσωματική διαδικασία αφαίρεσης, μετατροπής και εκ νέου εισαγωγής του πλάσματος του αίματος ή συστατικών αυτού. Σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σύνδρομα που είτε προκαλούνται είτε παροξύνονται από παθολογικούς παράγοντες και τοξίνες που κυκλοφορούν μέσα στο πλάσμα, η πλασμαφαίρεση μπορεί να επιφέρει ύφεση των συμπτωμάτων ή να αποτρέψει τη βλάβη που μπορεί να προκληθεί στα όργανα ή τα συστήματα του οργανισμού που εμπλέκονται στην πάθηση. Αξίζει να σημειωθεί πως οι όροι «πλασμαφαίρεση» και «πλασμαφαίρεση και αντικατάσταση πλάσματος» δεν είναι συνώνυμοι όροι καθώς αναφέρονται σε διαφορετικές θεραπευτικές διαδικασίες. Πολλές εργασίες στο πεδίο της τοξικολογίας χρησιμοποιούν λάθος τον όρο «πλασμαφαίρεση» αναφερόμενοι στη μέθοδο «πλασμαφαίρεσης και αντικατάστασης πλάσματος». Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται συχνά για την απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων από το αίμα του ασθενούς. Η πλασμαφαίρεση και αντικατάσταση πλάσματος χρησιμοποιείται για τον ίδιο σκοπό, αλλά συγκεκριμένα όταν πρόκειται να αφαιρεθεί μεγάλος όγκος πλάσματος ο οποίος πρέπει να αντικατασταθεί μετά την αφαίρεσή του από τον ασθενή (Disel et al., 2015). Έτσι, η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται συχνά για τον περιορισμό των επιπέδων αντισωμάτων, συμπλόκων αντιγόνων-αντισωμάτων (ανοσοσυμπλεγμάτων), κυτοκινών, μη φυσιολογικών πρωτεϊνών του πλάσματος,

στοιχείων του συμπληρώματος, τοξινών που προσροφώνται στο πλάσμα και φαρμάκων (Janssens, 2018). Πιο συγκεκριμένα, διαδικασία πραγματοποιείται με το διαχωρισμό του πλάσματος από το αίμα με τη βοήθεια του διαχωριστή κυττάρων. Αυτό συμβαίνει είτε με φυγοκέντριση ή με διήθηση μέσω μίας λεπτής μεμβράνης που επιτρέπει να περάσει μόνο το πλάσμα. Η διαδικασία αποσκοπεί στην απομάκρυνση των παθολογικών παραγόντων που εμπεριέχονται στο πλάσμα και την αντικατάστασή του με διάλυμα αναπλήρωσης (Μαυροματίδης, 2017, Παγώνη, 2006).

Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς και πλέον ο όρος «πλασμαφαίρεση» αναφέρεται στη συλλογή του πλάσματος για άλλους θεραπευτικούς σκοπούς (μετάγγιση) ή για αντικατάσταση του πλάσματος με άλλο υγρό (θεραπευτική πλασμαφαίρεση ή θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος - TPE) (Παγώνη, 2006). Η πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει έναν ελαττωματικό παράγοντα στο αίμα, όπως ο παράγοντας πήξης von Willebrand ή να συμπληρώσει παράγοντες για τη θεραπεία θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών όπως η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenic purpura - TTP), και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συμπληρωματικά στη συμβατική θεραπεία (Janssens, 2018).

Η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται για την απομάκρυνση από το πλάσμα του αίματος κάποιου παράγοντα που προκαλεί παθολογία. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αυτή προσέγγιση χωρίζονται σε 2 κατηγορίες, την πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρωση είτε με τη χρήση μεμβρανών ή/και στηλών που απομακρύνουν μέσω συγγένειας κάποιους παράγοντες από το πλάσμα (Παραρά, 2005). Για την εφαρμογή της θεραπευτικής αυτής μεθόδου είναι απαραίτητο να πληρούνται κάποια κριτήρια ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα και να μην κινδυνεύει ο ασθενής από περιττές ιατρικές πράξεις. Αρχικά, θα πρέπει να είναι γνωστό ποιος παράγοντας του αίματος οφείλεται στην πάθηση από την οποία πάσχει ο ασθενής και της οποίας τα συμπτώματα οφείλονται ή παροξύνονται από τον παράγοντα αυτό, ώστε να προβεί ο θεράπων ιατρός στην πρακτική της πλασμαφαίρεσης. Επιπλέον, άλλο ένα βασικό κριτήριο αποτελεί ο παράγοντας που πρόκειται να απομακρυνθεί από το αίμα του ασθενούς με τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης να παράγεται με ρυθμό τέτοιο που ο χρόνος να επιτρέπει την απομάκρυνσή του πριν την εκ νέου συσσώρευσή του στο αίμα του ασθενούς. Δεδομένου ότι η πλασμαφαίρεση είναι μια θεραπεία που μπορεί να πραγματοποιείται καθημερινά ή ανά δύο ημέρες, και σε κάθε συνεδρία μπορεί να

αντλούνται 40 ml πλάσματος ανά kg βάρους σώματος του ασθενούς και γνωρίζοντας το ρυθμό παραγωγής του παράγοντα που πρόκειται να αφαιρεθεί, προγραμματίζονται και οι απαραίτητες συνεδρίες (Παραρά, 2005).

Η διαδικασία αφαίρεσης του αίματος, ή μέρος αυτού, αποτελεί μια αρκετά παλιά θεραπευτική πράξη. Μετά την παραδοχή της αναγεννησιακής ιδέας πως μια ασθένεια μπορεί να υποχωρήσει με την αφαίμαξη έπρεπε να αντιμετωπιστεί το μειονέκτημα της απώλειας αίματος και στοίχιζε τη ζωή των ασθενών, μεταξύ των οποίων και ο Λουδοβίκος XIII και ο Γεώργιος Ουάσινγκτον ήταν θύματα αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής (Shumak and Rock, 1984). Ο διαχωρισμός των στοιχείων του αίματος πραγματοποιήθηκε το 1902 στη Γαλλία, ενώ ο όρος «πλασμαφαίρεση» εισήχθη από τον Abel το 1914 (Robinson, 1994). Ο Abel και οι συνεργάτες του με κύριο αντικείμενο μελέτης γύρω από τους τεχνητούς νεφρούς παρατήρησαν πως οι ίπποι μετά από επιστροφή του πλάσματος του αίματος μαζί με ισοτονικό διάλυμα (διάλυμα Locke) επιβίωναν ακόμη και μετά από θανάσιμη φλεβοτομή (Wallace, 1999). Οι πρώτες μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε κονίκλους και κύνες οι οποίοι παρουσίαζαν ουραιμικό σύνδρομο. Για πολλά χρόνια κατόπιν, η εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης δεν αφορούσε νεφρολογικά νοσήματα αλλά περισσότερο χρησιμοποιήθηκε στην πρακτική της αιματολογίας, ενώ η πρώτη εφαρμογή σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκε από τον Fleig το 1909 για την αντιμετώπιση της τοξιναιμίας. Κατά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, ο Erwin J. Cohn καθιέρωσε μια τεχνική κλασμάτωσης των συστατικών του αίματος διαχωρίζοντας την αλβουμίνη από το πλάσμα ώστε να διατηρείται η οσμωτική πίεση σταθερή κατά τη διενέργεια μεταγγίσεων. Το 1944, περιγράφηκε πως η πλασμαφαίρεση μπορεί να αντιμετωπίσει τις αυξημένες ανάγκες μετάγγισης αίματος κατά τις περιόδους πολέμου (Robinson, 1994). Το 1952, περιγράφηκε η χρήση της πλασμαφαίρεσης ως μια τεχνική που επιτρέπει στους αιμοδότες να γίνουν δωρητές στοιχείων του αίματος πιο συχνά, χωρίς κίνδυνο για την υγεία τους (Grifols-Lucas, 1952). Περίπου την ίδια περίοδο, αναπτύχθηκε και ο αυτόματος διαχωριστής κυττάρων από την IBM Corporation και το National Cancer Institute (Robinson, 1994). Επιπλέον, οι Skoog και Adadms συμπέραναν πως η κατ' επανάληψη πλασμαφαίρεση οδηγούσε σε μείωση παραπρωτεϊνών στο πολλαπλό μυέλωμα και στην μακροσφαιριναιμία Waldenström. Μεγάλο βήμα σε αυτή την κατεύθυνση περί τα 1960 αποτέλεσε το γεγονός πως κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός των συστατικών του αίματος στα έμμορφα συστατικά και το πλάσμα (Παγώνη, 2006) με φυγοκέντριση με πρώτο να τη χρησιμοποιεί για το σκοπό αυτό τον Cohn το 1953

στο Πανεπιστήμιο του Harvard (Shumak and Rock, 1984). Με αυτή την τεχνική, το 1959 ο Rubinstein έσωσε τη ζωή ενός παιδιού που έπασχε με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura -TTP) στις ΗΠΑ (Wallace, 1999).

Περί τα 1960, οπότε και πραγματοποιήθηκε η πρώτη θεραπευτική εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης από τους Fahey και συνεργάτες για τη θεραπεία ασθενών με μακροσφαιριναιμία Waldenström (Patten, 1986). Στα μέσα της ίδιας δεκαετίας οι Freireich και Jodson κατασκεύασαν μια φυγόκεντρο διαχωρισμού αίματος (Freireich et al., 1965) η οποία ήταν πρόδρομος για το μοντέρνο μοντέλο διαχωριστή Cobe Spectra[®]. Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε για την απευαισθητοποίηση προς τον παράγοντα Rhesus σε μια γυναίκα πριν από τη δεύτερη εγκυμοσύνη της (Παραρά, 2005). Από τα μέσα του 1970, χρησιμοποιήθηκε ως θεραπευτική τεχνική με μεγάλη αποτελεσματικότητα στο σύνδρομο Goodpasture και τη βαριά μυασθένεια (myasthenia gravis), αλλά και σε άλλες ασθένειες όπου υπήρχε η πεποίθηση πως είχαν συνεισφορά από το ανοσοποιητικό (Robinson, 1994). Η τεχνολογική εξέλιξη του σήμερα, επιτρέπει την προσέγγιση της πλασμαφαίρεσης πιο ειδικά, προσπαθώντας να απομακρυνθεί ο παθογόνος παράγοντας από το πλάσμα και όχι όλα τα στοιχεία του με χρήση στηλών ρητίνης διαφορικής προσρόφησης παραγόντων, όπως η χρήση προσδεδεμένων πάνω σε σεφαρόζη αντισωμάτων που αναγνωρίζουν την LDL (αντίσωμα έναντι της απολιποπρωτεΐνης) που θα επιτρέπουν την επαναχρησιμοποίησή τους για τη θεραπεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (Παγώνη, 2006).

1.3 Διαδικασία και εφαρμογές της πλασμαφαίρεσης

Με τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης απομακρύνονται μόρια μεγάλης μοριακής μάζας από το πλάσμα όπως τα αντισώματα, τα στοιχεία του συμπληρώματος, τα ανοσοσυμπλέγματα, οι ενδοτοξίνες, οι λιποπρωτεΐνες και τα παράγωγα του παράγοντα Willebrand. Η πλασμαφαίρεση είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσο νόσημα στις οποίες εμπλέκονται συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος (ανοσοσυμπλέγματα) (Μαυροματίδης, 2017). Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά απομακρύνονται και παρατηρείται προσωρινή ύφεση των

συμπτωμάτων. Όταν μια αυτοάνοση συνδρομή έχει ένδειξη για θεραπευτική πλασμαφαίρεση, οι πάσχοντες επωφελούνται τα μέγιστα καθώς παλαιότερα η θεραπεία εκλογής ήταν αγωγή καταστολής του ανοσοποιητικού του ασθενή με σημαντική αντίθετη ενέργεια αυτήν της έκθεσης του οργανισμού του σε πολλές ασθένειες και λοιμώξεις ή και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Goldsby, 2007).

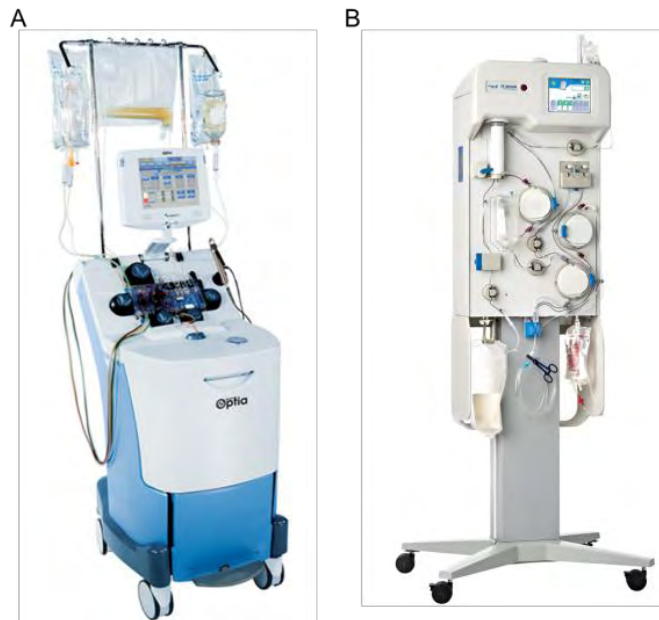
Κατά την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης, μετά το διαχωρισμό μέρους του πλάσματος, το αίμα επιστρέφεται στον ασθενή μετά από αντικατάσταση από άλλο υγρό. Το πλάσμα που επιστρέφεται μπορεί να είναι του ίδιου του ασθενούς μετά από κατάλληλη επεξεργασία, είτε έγκαιρα καταψυχθέν πλάσμα, είτε αλατώδες διάλυμα εμπλουτισμένο με πρωτεΐνες. Σε κάθε περίπτωση η πλασμαφαίρεση μειώνει το ιξώδες του πλάσματος, με συνέπεια τη βελτίωση της ροή αίματος στη μικροαγγειακή κυκλοφορία (Μαυροματίδης, 2017).

1.4 Τεχνικές πλασμαφαίρεσης

Η πλασμαφαίρεση μπορεί να πραγματοποιηθεί, με αυτοματοποιημένο ή όχι τρόπο. Στην πλασμαφαίρεση με το χέρι, η διαδικασία πραγματοποιείται *ex vivo* και το αίμα συλλέγεται από τον ασθενή επαναλαμβανόμενα και φυγοκεντρείται ώστε να διαχωριστούν τα συστατικά του αίματος. Το υπερκείμενο πλάσμα μετά τη φυγοκέντριση απορρίπτεται και τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος αναμιγνύονται με κατάλληλο διάλυμα αντικατάστασης και επιστρέφονται στον ασθενή (Janssens, 2018).

Η αυτοματοποιημένη πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται με τη χρήση κατάλληλου εξοπλισμού (Εικόνα 1) και χωρίζεται σε δυο βασικές τεχνικές, αυτή της φυγοκέντρισης και αυτή της χρήσης μεμβράνης ή φίλτρου οι οποίες εμφανίζουν παρόμοια ποσοστά αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Ranganathan and John, 2019, Janssens, 2018). Κατά το διαχωρισμό του πλάσματος με φυγοκέντριση, το ολικό αίμα συλλέγεται και φυγοκεντρείται προς το διαχωρισμό του πλάσματος από τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το υπερκείμενο πλάσμα απομακρύνεται και το υπόλοιπο αίμα επιστρέφεται στον ασθενή μετά από ανάμιξη με διάλυμα αντικατάστασης για να αποφευχθεί η υποογκαιμία. Στην περίπτωση του διαχωρισμού

του πλάσματος με τη χρήση μεμβρανών, το αίμα του ασθενούς αντλείται μέσω παράλληλων πλακών ή κενού πορώδους φίλτρου. Οι πόροι των μεμβρανών του φίλτρου έχουν διάμετρο που επιτρέπουν την διόδο του πλάσματος αλλά όχι των κυτταρικών στοιχείων, οδηγώντας σε ικανοποιητικό διαχωρισμό (Janssens, 2018).



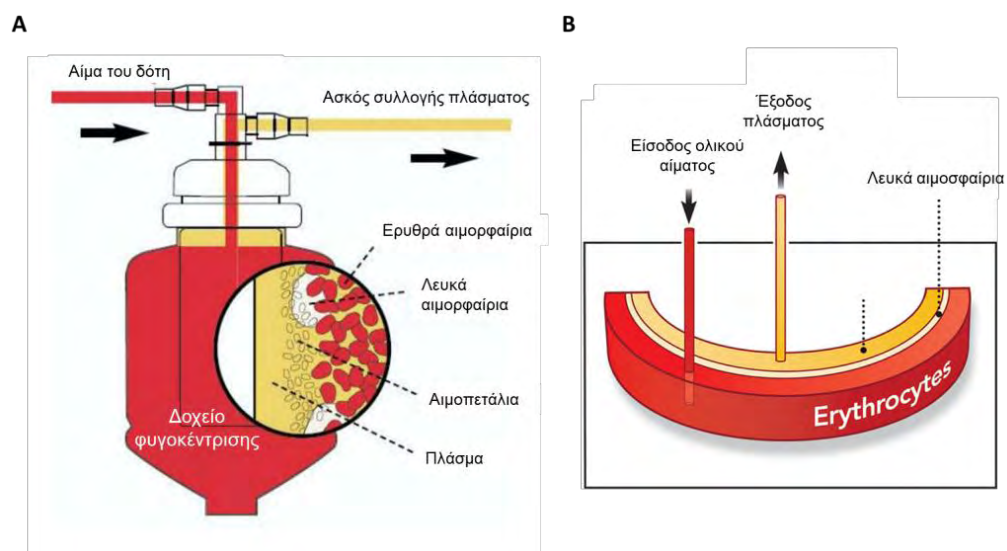
Εικόνα 1. Απεικόνιση των συσκευών πλασμαφαίρεσης. Α. Συσκευή πλασμαφαίρεσης με χρήση φυγοκέντρου (Spectra Optia, Terumo BCT) Β. Συσκευή πλασμαφαίρεσης με χρήση φίλτρου (Aurora Xi, Fersenius Kabi AG).

1.4.1 Διαχωρισμός πλάσματος με φυγοκέντρωση

Στη διαδικασία διαχωρισμού με φυγοκέντρωση, το ολικό αίμα φυγοκεντρείται έτσι ώστε τα βασικά στοιχεία του να διαχωριστούν σε στοιβάδες διαφορετικών πυκνοτήτων (Nguyen et al., 2012), καθώς τα συστατικά του αίματος έχουν διαφορά στο ειδικό βάρος τους και στο κυτταρικό μέγεθος (Μαυροματίδης, 2017). Ο διαχωρισμός μπορεί να γίνει είτε με συσκευές διαλείπουσας ή ασυνεχούς ροής είτε με συσκευές συνεχούς ροής. Τα χαρακτηριστικά της ασυνεχούς ροής είναι ο μεγάλος εξωσωματικός όγκος που μπορεί να υποστεί επεξεργασία, η παροχή μίας φλέβας και πως η διαδικασία απαιτεί περισσότερο χρόνο και για να είναι ανεκτή γίνεται κατά ώσεις. Τα χαρακτηριστικά της συνεχούς ροής είναι ότι απαιτείται λιγότερος χρόνος, η ύπαρξη δυο φλεβών, ο εξωσωματικός όγκος είναι μικρότερος και η διαδικασία προώθησης και διαχωρισμού είναι συνεχής (Μαυροματίδης, 2017). Παραδείγματα συσκευών ασυνεχούς ροής αποτελούν οι συσκευές της εταιρίας Haemonetics (PCS2,

MCS+ 8150 και MCS+ 9000) η οποία είναι η πρώτη που ανέπτυξε αυτοματοποιημένο σύστημα πλασμαφαίρεσης περί τα 1970 (Παραρά, 2005), ενώ παραδείγματα συσκευών συνεχούς ροής διατίθενται από τις εταιρίες TerumoBCT [Cobe Spectra, Trima, Spectra Optia (βλ. Εικόνα 1 Α)], Fenwal (Amicus, Alyx) και Fersenius (COM.TEC, AS 104) μεταξύ άλλων.

Καθώς το αίμα αντλείται από τον ασθενή και προωθείται προς φυγοκέντριση, πριν από το στάδιο αυτό, προστίθεται αντιπηκτικό, συνήθως διάλυμα κιτρικών, και το μίγμα αίματος και αντιπηκτικού προωθούνται προς το δοχείο φυγοκέντρου και πραγματοποιείται η φυγοκέντριση στις 2000 - 2500 στροφές το λεπτό (revolutions per minute –rpm) ώστε να διαχωριστούν τα στοιχεία του αίματος (Ranganathan and John, 2019). Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα ερυθρά αιμοσφαίρια μετακινούνται προς το εξωτερικό τοίχωμα του δοχείου, το πλάσμα εντοπίζεται κοντά στο κέντρο ή άξονα του δοχείου φυγοκέντρισης, ενώ τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια βρίσκονται μεταξύ των στιβάδων του πλάσματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Εικόνα 2). Τα διαχωρισμένα συστατικά συλλέγονται σε διαφορετικούς ασκούς και επανεγχύονται στον ασθενή (Ranganathan and John, 2019). Η ροή του αίματος κατά τη διενέργεια της πλασμαφαίρεσης είναι γενικά χαμηλή (90 – 150 ml/min) (Μαυροματίδης, 2017).



Εικόνα 2. Α. Γενική απεικόνιση της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντριση Β. Πλευρική άποψη του εσωτερικού του δοχείου φυγοκέντρισης. Προσαρμοσμένο από την πηγή: (Janssens, 2018).

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της τεχνικής διαχωρισμού του πλάσματος με φυγοκέντριση είναι πως δεν υπάρχει όριο στο μέγεθος των μορίων που απομακρύνονται (Nguyen et al., 2012) αλλά και το ότι είναι αποτελεσματικότερη η

απομάκρυνση των συστατικών του πλάσματος και μπορεί να συνδυαστεί με κυτταφαίρεση. Επιπλέον, ενώ απαιτείται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, δεν απαιτείται ηπαρίνη. Στα μειονεκτήματα της τεχνικής αυτής περιλαμβάνονται το μεγάλο κόστος, η ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή με κιτρικά και η απώλεια των αιμοπεταλίων που είναι ένα ιδιαίτερο πρόβλημα στις φυγόκεντρες συσκευές καθώς ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί ακόμη και 50% (Μαυροματίδης, 2017). Τέλος, ένα σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί πως απαιτεί συνεχώς τη συμβουλευτική από το τμήμα αιμοδοσίας (Nguyen et al., 2012).

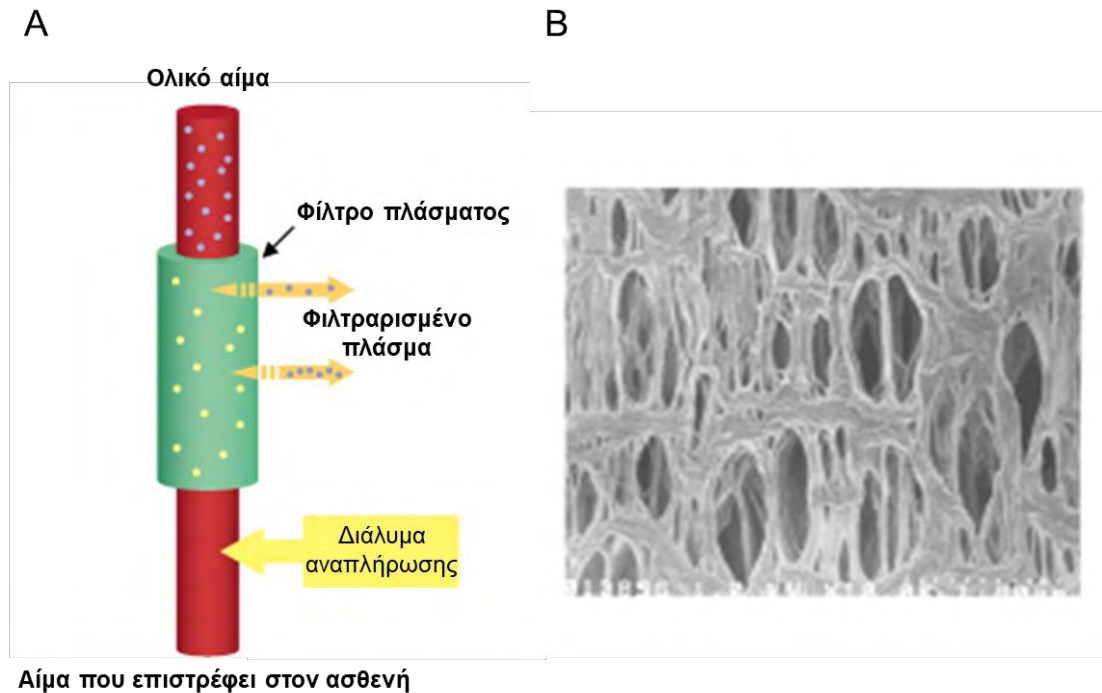
Πίνακας 1. Το ειδικό βάρος των διαφόρων στοιχείων του αίματος. Προσαρμογή από την πηγή (Λουκόπουλος, 2015)

Συστατικό πλάσματος	Ειδικό βάρος (g/ml)
Πλάσμα	1.025-1.029
Αιμοπετάλια	1.04
Λευκά αιμοσφαίρια	
B-λεμφοκύτταρα	1.05-1.06
T-λεμφοκύτταρα	1.05-1.061
Μονοκύτταρα	1.065-1.066
Ουδετερόφιλα	1.087-1.092
Δικτυοερυθροκύτταρα	1.078
Ερυθροκύτταρα	1.078-1.114

1.4.2 Διαχωρισμός πλάσματος με μεμβράνη

Η διαδικασία αυτή βασίζεται στο διαχωρισμό του πλάσματος μέσω μεμβράνης. Το αίμα διέρχεται μέσα από τη μεμβράνη με πόρους επιτρέποντας την διέλευση του πλάσματος και κατακρατώντας κυτταρικά στοιχεία μεγάλου μεγέθους, όπως ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (Μαυροματίδης, 2017) (Εικόνα 3. Α) (Πίνακας 2). Τα φίλτρα που χρησιμοποιούνται είναι τριχοειδικών ιών μεγάλης διαπερατότητας σε μηχανήματα αιμοκάθαρσης τροποποιημένα κατάλληλα για τη συγκεκριμένη διαδικασία (Nguyen et al., 2012, Μαυροματίδης, 2017). Η διάμετρος των πόρων του φίλτρου για το διαχωρισμό θα πρέπει να είναι 0.2 - 0.6 μm (Εικόνα 3. Β). Από τη μεμβράνη διέρχονται όλες οι ανοσοσφαιρίνες (η IgG αποτελεσματικότερα από την IgM), εντούτοις ορισμένα μεγάλα ανοσοσυμπλέγματα και κρυσφαιρίνες ενδέχεται να μην απομακρύνονται επαρκώς, αν και πολλές μεμβράνες επιτρέπουν την κάθαρση μορίων μεγέθους έως 3 MDa (3 εκατομμύρια Dalton). Οι ροή αίματος που απαιτείται είναι 90-200 ml/min. Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει αύξηση στη διήθηση

του πλάσματος σε υψηλότερες αιματικές ροές, ενώ αντίθετα αυξάνεται ο κίνδυνος της αιμόλυσης (Μαυροματίδης, 2017).



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση του συστήματος πλασμαφαίρεσης με φίλτρο ή μεμβράνη. Α. Περιγραφή της λειτουργίας του φίλτρου. Το αίμα εισέρχεται μέσω του κενού φίλτρου, το πλάσμα και τα στοιχεία του διέρχονται από αυτό και απομακρύνονται ενώ το υπόλοιπο αίμα καθώς δεν μπορεί να διαπεράσει τους πόρους της μεμβράνης του φίλτρου συνεχίζει την πορεία του μέσα στη συσκευή έως την προσθήκη του διαλύματος αντικατάστασης και την τελική επιστροφή του στον ασθενή. **Β.** Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο της μεμβράνης του φίλτρου, όπου φαίνονται οι πόροι του υλικού από όπου διέρχεται το πλάσμα. Πηγή: Asahi KASEI Medical Co., Ltd.

Πίνακας 2. Περιγραφή της διαμέτρου των έμμορφων στοιχείων του αίματος σε μm . Προσαρμογή από την πηγή: (Goldsby, 2007)

Έμμορφα στοιχεία αίματος	Διάμετρος (μm)
Αιμοπετάλια	3
Ερυθρά αιμοσφαίρια	7
Λευκά αιμοσφαίρια	10
Ουδετερόφιλα	13

Πλεονέκτημα της πλασμαφαίρεσης με τη μέθοδο του διαχωρισμού του πλάσματος με τη χρήση μεμβράνης είναι πως είναι ταχεία και αποδοτική (Ranganathan and John, 2019). Επιπλέον, στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγεται και το ότι δεν απαιτούνται κιτρικά ως αντιπηκτικό αλλά και το γεγονός πως μπορεί να πραγματοποιηθεί διπλή διήθηση. Ιδιαίτερα σημαντικό πλεονέκτημα αποτελεί το ότι

με αυτή τη μέθοδο δεν παρατηρείται απώλεια αιμοπεταλίων (Μαυροματίδης, 2017). Αντίθετα, στα μειονεκτήματα της μεθόδου του διαχωρισμού του πλάσματος με μεμβράνη περιλαμβάνεται το ότι η απομάκρυνση των ουσιών επηρεάζεται από το συντελεστή διήθησης της μεμβράνης και άρα περιορίζει το φάσμα των ουσιών που απομακρύνονται και δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί κυτταφαίρεση (Nguyen et al., 2012, Μαυροματίδης, 2017) ή η απομάκρυνση μορίων μεγαλύτερων από τους πόρους των διαθέσιμων φίλτρων, όπως ο παράγοντας von Willebrand πολύ μεγάλης μοριακής μάζας που σχηματίζει πολυμερή που φτάνουν έως και 12 MDa (12 εκατομμύρια Dalton) (Nguyen et al., 2012). Επιπλέον, απαιτείται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη. Τέλος, εάν αυξηθούν οι διαμεμβρανικές πιέσεις προς πολύ υψηλές μπορεί να προκληθεί αιμόλυση, αν και αυτό αποτελεί μια ιδιαίτερα σπάνια περίπτωση (Μαυροματίδης, 2017). Τέλος, είναι μια μέθοδος που απαιτεί την παρουσία νεφρολόγου ή/και εντατικολόγου (Nguyen et al., 2012). Γενικά, η πλασμαφαίρεση με τη χρήση μεμβρανών θεωρείται πιο χρονοβόρος διαδικασία από αυτή του διαχωρισμού με φυγόκεντρο, καθώς απαιτεί περισσότερο χρόνο προετοιμασίας του ασθενή και του εξοπλισμού, είχε πιο συχνά επιπλοκές με αποτέλεσμα να γίνεται μεγαλύτερη σπατάλη χρόνου και πόρων προκειμένου να γίνει αλλαγή της εξωσωματικής μονάδας χωρίς να έχει ολοκληρωθεί η συνεδρία με τον ασθενή. Κάτι τέτοιο επίσης είναι απαγορευτικό στην περίπτωση που χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, το οποίο έχει αυξημένο κόστος και μικρή διάρκεια ζωής όσων αφορά στην πλασμαφαίρεση (Purpe and Kingdon, 2014). Οι μεμβράνες που χρησιμοποιούνται στα φίλτρα για πλασμαφαίρεση είναι από πολυσουλφόνη, πολυπροπυλένιο, διοξική κυτταρίνη, πολυμεθυλμεθακρυλικό ή πολυακρυλονιτρίλη. Έχει προταθεί ότι ορισμένες ωφέλιμες συνέπειες της διήθησης του πλάσματος οφείλονται στις προσροφητικές ιδιότητες των μεμβρανών για κυτοκίνες και άλλα βιομόρια. Επαναχρησιμοποίηση των φίλτρων της πλασμαφαίρεσης δεν συστήνεται. Ωστόσο, τα στοιχεία απόδοσης δεν δείχνουν σημαντική απώλεια της λειτουργίας τους κατά τη διάρκεια μιας πλασμαφαίρεσης ρουτίνας (Μαυροματίδης, 2017).

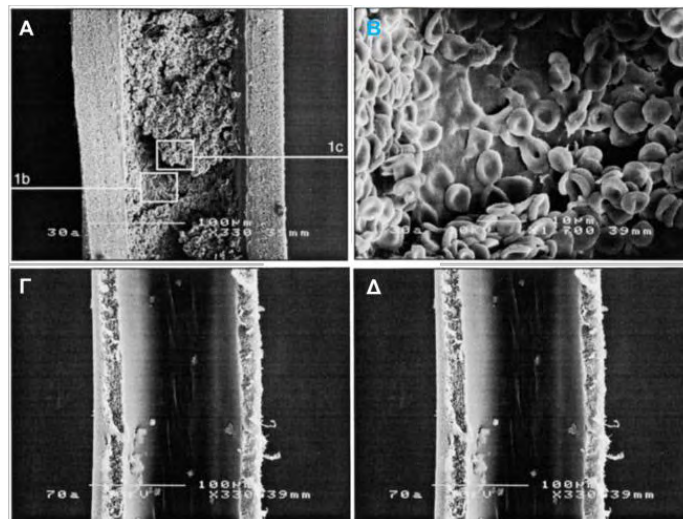
1.5 Αντιπηκτικά

Η χρήση αντιπηκτικών είναι προαπαιτούμενη τόσο στη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης όσο και στη διαδικασία της αιμοκάθαρσης ώστε να αποτραπεί η φυσιολογική διαδικασία της δημιουργίας θρόμβων πήξης του αίματος εξωσωματικά. Κατά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης όπως και της αιμοκάθαρσης χρησιμοποιούνται πιο κοινά τα κιτρικά και η ηπαρίνη ως αντιπηκτικά (Hofbauer et al., 1999). Τα κιτρικά χρησιμοποιούνται πιο διαδεδομένα όταν γίνεται διαχωρισμός του πλάσματος με τη διαδικασία της φυγοκέντρου και η ηπαρίνη είναι πιο δημοφιλής στην περίπτωση διαχωρισμού του πλάσματος μέσω φίλτρου (Μαυροματίδης, 2017).

Τα κιτρικά χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση σε ασθενείς με μεγαλύτερη αιμορραγική διάθεση καθώς δεν επιφέρει συστηματικές αντιπηκτικές δράσεις. Το κιτρικό δεσμεύει τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}) που είναι απαραίτητα για τον καταρράκτη αντιδράσεων που πραγματοποιούνται κατά την πήξη του αίματος. Επιπλέον, τα κιτρικά έχουν το πλεονέκτημα να μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, και άρα παραμένουν βιοδιαθέσιμα για λίγες μόλις ώρες (2 - 3 ώρες) ενώ παραμένουν ενεργά στην εξωσωματική κυκλοφορία. Επιπλέον, τα κιτρικά παραμένουν κυρίως στο πλάσμα, και επιστρέφεται στο σώμα περίπου το 15% μειώνοντας έτσι τις παρενέργειες (Hofbauer et al., 1999, Λουκόπουλος, 2015). Τα κιτρικά ως αντιπηκτικό είναι πιο ευέλικτα, καθώς έχουν πολύ λιγότερες παρενέργειες, έχει πολύ χαμηλό κόστος και είναι εύκολη η χορήγησή της (Hofbauer et al., 1999). Στην Εικόνα 4 (Γ-Δ) απεικονίζεται ένα φίλτρο αιμοκάθαρσης όπου το αντιπηκτικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν τα κιτρικά και παρατηρείται η απουσία θρόμβων, προθρομβωτικών συσσωματωμάτων ή ερυθροκυττάρων προσκολλημένων στη μεμβράνη του φίλτρου.

Η ηπαρίνη είναι ένας αντιπηκτικός παράγοντας που παράγεται φυσικά από τον οργανισμό και συγκεκριμένα από το ήπαρ και τα μαστικά κύτταρα. Είναι μια γλυκοζαμινογλυκάνη η οποία αποτρέπει το σχηματισμό συσσωματωμάτων από τα αιμοπετάλια. Ο τρόπος με τον οποίο διατηρεί τη ρευστότητα του αίματος και αποτρέπει τη δημιουργία θρόμβων είναι πως ενεργοποιεί την αντιθρομβίνη III (ATIII) και εξουδετερώνει η δράση της θρομβίνης και έτσι αποτρέπει τη δημιουργία ινώδους θρόμβου. Επίσης, προσδένεται στους παράγοντες IXa, Xa, XIa και XIIa. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η πρόσδεση της ATIII στη θρομβίνη και στους άλλους ενεργοποιημένους παράγοντες του ενδογενούς μονοπατιού πήξης του αίματος είναι

αργή. Παρουσία ηπαρίνης, η πρόσδεση αυτή επιταχύνεται και απουσία της ΑΤΠ, η ηπαρίνη δεν έχει καμία αντιπηκτική δράση (Hofbauer et al., 1999). Στην Εικόνα 4 (Α-Β) παρατηρείται η επίδραση που έχει η χρήση της ηπαρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης. Η ηπαρίνη δεν εμποδίζει αποτελεσματικά το σχηματισμό συσσωματωμάτων και επιτρέπει στα ερυθρά αιμοσφαίρια να παραμένουν προσκολλημένα στη μεμβράνη του φίλτρου. Η χρήση της ηπαρίνης ενδείκνυται καθώς η μεμβράνη του φίλτρου διαχωρισμού του πλάσματος φράζει κατά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης ενώ η επανειλημμένη αντικατάσταση των φίλτρων αυξάνει το κόστος της θεραπείας (Purpe and Kingdon, 2014). Λόγω της δομής της, η ηπαρίνη προσροφάται μερικώς από τα φίλτρα ή και να προσδένεται σε πρωτεΐνες, οπότε απαιτείται χρήση υψηλότερων δόσεων από ότι κιτρικών. Χορηγούνται δόσεις έναρξης κλασικής ηπαρίνης 2.000-5.000 U αρχικά και στη συνέχεια 500-2.000 U/ώρα. Απαιτείται πολύ προσεκτική διαχείριση στους ασθενείς με αιμορραγική διάθεση (π.χ. ασθενείς που πάσχουν από αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, πρόσφατη ή ενεργό πνευμονική αιμορραγία ή πρόσφατη νεφρική βιοψία) παρότι το αντιπηκτικό χορηγείται εξωσωματικά πριν την είσοδο του αίματος στο φίλτρο (Μαυροματίδης, 2017). Η χρήση της ηπαρίνης επίσης μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σχετίζονται με τη θρομβοπενία και τον αυξημένο κίνδυνο γενικής αντιπηξίας και κατ' επέκταση αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία (Purpe and Kingdon, 2014).



Εικόνα 4. Επίδραση του αντιπηκτικού κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης. Α-Β. Χορήγηση ηπαρίνης. Η ηπαρίνη φαίνεται να μην εμποδίζει αποτελεσματικά την πήξη του αίματος και την προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη μεμβράνη που χρησιμοποιείται από τη συσκευή. **Γ-Δ. Χορήγηση κιτρικών.** Παρατηρείται ότι ελάχιστα μονήρη κύτταρα εντοπίζονται προσκολλημένα στη μεμβράνη. Οι φωτογραφίες προέρχονται από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης. Οι εικόνες είναι αντιπροσωπευτικές ~5 ασθενών που υποβλήθησαν σε αιμοκάθαρση με κάθε ένα από τα αντιπηκτικά. Προσαρμογή από την πηγή: (Hofbauer et al., 1999).

Αξίζει να σημειωθεί πως παρότι η εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης από μόνη της μπορεί να οδηγήσει στην αλλαγή της δυναμικής της πήξης του αίματος του ασθενή ασχέτως του αντιπηκτικού που χορηγείται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, καθώς επηρεάζει τα επίπεδα των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον καταρράκτη αντιδράσεων του μονοπατιού της πήξης του αίματος, δεν θέτει σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Επιπλέον, επηρεάζεται εξίσου και από τη συχνότητα και τη διάρκεια των θεραπευτικών συνεδριών, τον όγκο του πλάσματος που αντλείται και με τι αντικαθίσταται αυτό (Hodulik et al., 2019). Παρότι η ηπαρίνη είναι κάπως πιο ενοχοποιημένη για τις παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει και αναφέρθηκαν επιγραμματικά και παραπάνω, και τα κιτρικά μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Μεταξύ των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση των κιτρικών είναι η υποασβεστιαμία, η υποκαλλιαμία και η μεταβολική αλκάλωση λόγω του μεταβολισμού των κιτρικών προς διτανθρακικό νάτριο και αυξάνοντας τα επίπεδά του στο αίμα, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν μπορούν να τα αποβάλλουν. Επιπλέον η υπερφόρτωση όγκου μπορεί να οδηγήσει σε υπερνατρίαμία. Η υποασβεστιαμία που μπορεί να παρατηρηθεί μετά τη θεραπευτική συνεδρία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χορήγηση calcium gluconate λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα ασβεστίου πριν την έναρξη της θεραπείας για τη διαμόρφωση της δόσης (Purpe and Kingdon, 2014). Τέλος, δεν είναι απίθανη η εμφάνιση τοξικότητας από το αλουμίνιο το οποίο προέρχεται από τα μπουκάλια στα οποία περιέχεται το διάλυμα κιτρικών. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω της χηλικής δράσης που εμφανίζει το κιτρικό για το αλουμίνιο που βρίσκεται στο γυαλί του περιέκτη του διαλύματος. Αυτή η παρενέργεια μπορεί να αποφευχθεί ή/ και να αντιμετωπιστεί με τη χρήση διαλύματος που περιέχεται σε ασκούς από άλλο υλικό (π.χ. πολυβινυλχλωρίδιο – PVC) (De Vos and Hombrouckx, 2003).

1.6 Διαλύματα αντικατάστασης

Τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται ως υγρό αντικατάστασης στην πλασμαφαίρεση είναι κυρίως η ανθρώπινη αλβουμίνη και το πλάσμα. Συνθετικά ογκωτικά του πλάσματος που στηρίζονται στη ζελατίνη μπορεί να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια αγωγής υποκατάστασης, αλλά έχουν μικρότερο χρόνο ημιζωής σε

σύγκριση με την ανθρώπινη αλβουμίνη, η οποία είναι το κύριο υγρό υποκατάστασης που χρησιμοποιείται (Μαυροματίδης, 2017). Το κύριο μειονέκτημα των διαλυμάτων αλβουμίνης είναι η έλλειψη παραγόντων πήξης, αφήνοντας το ενδεχόμενο δυνητικής ανάπτυξης διαταραχών πήξης λόγω της απομάκρυνσής τους μετά την πλασμαφαίρεση (Shumak and Rock, 1984). Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma - FFP) συνήθως χορηγείται επιπρόσθετα στα διαλύματα ανθρώπινης αλβουμίνης, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ωστόσο, σχεδόν όλες οι σοβαρές επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης (υπόταση, αναφυλαξία, παραισθησίες που προκαλούνται από τα κιτρικά, κνίδωση) έχουν αναφερθεί περισσότερο σε ασθενείς που λαμβάνουν φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, παρά σε αυτούς που παίρνουν αλβουμίνη. Σε όλες τις περιπτώσεις πλασμαφαίρεσης χρησιμοποιείται διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης εκτός από τις περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, όπου γίνεται πλήρης αναπλήρωση με πλάσμα. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα θα πρέπει να είναι αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας της πλασμαφαίρεσης όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας ή όταν παρατηρείται διαταραχή στα επίπεδα του ινωδογόνου και το χρόνο της προθρομβίνης.

Επιπρόσθετα, τα χαρακτηριστικά του κάθε διαλύματος αντικατάστασης το κάνουν ιδανικό για χρήση σε κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Η αλβουμίνη, σαν διάλυμα αντικατάστασης δε φέρει τον κίνδυνο μετάδοσης νοσημάτων, εμφανίζονται σπάνια αλλεργικές αντιδράσεις από τους ασθενείς και δεν υπάρχει πρόβλημα συμβατότητας ομάδων αίματος, ενώ η χρήση της αλβουμίνης σαν υγρό αντικατάστασης μπορεί να μην προτιμηθεί λόγω του ότι δεν το διάλυμα αλβουμίνης δεν περιέχει παράγοντες πήξης ή ανοσοσφαιρίνες, ενώ επίσης στερείται και τροποποιητών της φλεγμονής. Αντίθετα, η χρήση του πλάσματος ως υγρό αντικατάστασης μπορεί να προτιμηθεί λόγω της ύπαρξης παραγόντων πήξης και ανοσοσφαιρινών σε αυτό όσο και άλλων ωφέλιμων παραγόντων. Παράλληλα, και το πλάσμα μπορεί να λειτουργήσει ως μολυσματικός παράγοντας καθώς υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης νοσημάτων, ή να εμφανιστούν αλλεργικές ή αιμολυτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, είναι σημαντικό το ότι πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος προετοιμασίας του πλάσματος, αλλά και η συγκέντρωση αντιπηκτικών που μπορεί να περιέχονται σε αυτό ως υπολειματικοί παράγοντες της διαδικασίας πλασμαφαίρεσης του για δωρεά.

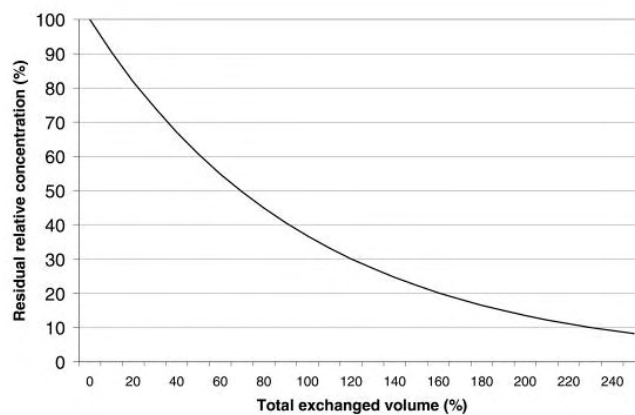
Το υγρό αντικατάστασης το οποίο χορηγείται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της πλασμαφαίρεσης παίζει σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των κυκλοφορούντων εντός του πλάσματος ουσιών. Η παρακάτω εξίσωση προτάθηκε από

τους Wiener και Wexler το 1946 για την κινητική της ανταλλαγής κατά τη μετάγγιση ενώ ουσιαστικά περιγράφει την κινητική της πλασμαφαίρεσης συνεχούς ροής (Reverberi and Reverberi, 2007).

$$x = e^{-\frac{v}{V}}$$

Εξίσωση 1 . Περιγραφή της κινητικής πλασμαφαίρεσης συνεχούς ροής. v : ο όγκος του πλάσματος που έχει αφαιρεθεί, V : είναι ο όγκος πλάσματος του ασθενή, e : άρρητη υπερβατική σταθερά, x : είναι η σχετική υπολειπόμενη συγκέντρωση της ουσίας που πρόκειται να αφαιρεθεί. Πηγή (Reverberi and Reverberi, 2007)

Η Εξίσωση 1 απεικονίζεται διαγραμματικά στην Εικόνα 5. Η καμπύλη αυτή βασίζεται στις παρακάτω παραδοχές: το πλάσμα του ασθενούς παραμένει σταθερό, η ουσία είναι αποκλειστικά στην κυκλοφορία του αίματος ή δεν είναι σε ισορροπία με το εξωαγγειακό διαμέρισμα, η σύνθεση και ο καταβολισμός της ουσίας αγνοούνται. Σε αυτές τις συνθήκες, το 63% και 86% της ουσίας απομακρύνονται όταν απομακρύνονται ένας και δυο όγκοι πλάσματος αντίστοιχα (Reverberi and Reverberi, 2007).



Εικόνα 5. Απομάκρυνση μιας υποθετικής ουσίας κατά τη διάρκεια πλασμαφαίρεσης συνεχούς ροής. Πηγή (Reverberi and Reverberi, 2007)

Γενικά, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας το πλάσμα απομακρύνεται και αντικαθίσταται από έναν ίσο όγκο διαλύματος άλατος, αλβουμίνης ή κολλοειδών. Παρόλα αυτά, αυτό δεν εγγυάται τη σταθερότητα στον όγκο αίματος του ασθενή. Συγκεκριμένα σε σύνδρομο υπεργλοιότητας, ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται και υποβάλλεται σε οξείες αλλαγές κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Ο όγκος του

πλάσματος του ασθενή μπορεί να εκτιμηθεί με ικανοποιητική ακρίβεια με ένα άβακα, ο οποίος όμως δεν είναι αρκετός για ασθενείς με σπληνομεγαλία ή παραπρωτεϊναιμία. Γι' αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται άλλη εξίσωση για τον υπολογισμό του όγκου πλάσματος του ασθενή (Reverberi and Reverberi, 2007).

Σημειώνεται ότι ο όγκος του πλάσματος υπολογίζεται από την Εξίσωση 2.

$$VP = (0.065 \times B\sigma) \times (1 - Hct)$$

Εξίσωση 2. Η εξίσωση για τον υπολογισμό του όγκου του πλάσματος. VP: όγκος πλάσματος, BΣ: βάρος σώματος υπολογίζεται σε κιλά (kg) και Hct: αιματοκρίτης. Πηγή (Μαυροματίδης, 2017)

1.7 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης

Όλες οι θεραπείες, και ιδιαίτερα αυτές που είναι κάπως περίπλοκες ή φέρουν ένα βαθμό επεμβατικότητας, έχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες και ενέχουν κινδύνους για τον ασθενή. Η πλασμαφαίρεση, παρότι είναι μια ιδιαίτερα ασφαλής πρακτική μπορεί να έχει κάποιες επιπλοκές, οι οποίες σπανίως μπορεί να είναι σοβαρές ή επικίνδυνες για τη ζωή (Kara et al., 2013). Οι επιπλοκές συνήθως σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση, τα υγρά αντικατάστασης, την ίδια τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης ή τη χρήση αντιπηκτικών. Το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών λόγω της πλασμαφαίρεσης ποικίλει μεταξύ 8 - 12% (Sik et al., 2020, Cortina et al., 2017, Lu et al., 2019, Szczeklik et al., 2013, Kara et al., 2013, Basic-Jukic et al., 2005, Byku and Chang, 2019). Είναι αξιοσημείωτο πως το ποσοστό αυτό είναι σταθερό ακόμη και στην περίπτωση παιδιατρικών ασθενών (Sik et al., 2020, Cortina et al., 2017, Lu et al., 2019, Kara et al., 2013).

Οι κυριότερες επιπλοκές αφορούν στα αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται κατά την πλασμαφαίρεση, και όπως αναφέρθηκε παραπάνω πρόκειται για υπασβεσταιμία, μεταβολική αλκάλωση (De Vos and Hombrouckx, 2003, Puppe and Kingdon, 2014), θρομβοπενία και έναν αυξημένο κίνδυνο συστηματικής αντιπηξίας (Puppe and Kingdon, 2014). Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες χαμηλού κινδύνου που παρατηρούνται είναι η ουρτικήαρια, οι μυικές κράμπες ή παραισθήσεις στην περιοχή της φλεβοκέντησης, η ναυτία, ο πονοκέφαλος, η σύγχυση, η υπόταση, η υποθερμία και η κατάθλιψη οι οποίες συνήθως αντιμετωπίζονται συμπτωματικά ή απλά

παρακολουθούνται από τον ασθενή (De Vos and Hombrouckx, 2003, Sik et al., 2020, Cortina et al., 2017, Szczeklik et al., 2013, Kara et al., 2013, Basic-Jukic et al., 2005, Weinstein, 1996, Dill et al., 2018). Αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η μείωση των επιπέδων των φαρμάκων που παίρνει ο ασθενής ως αγωγή, ιδιαίτερα όταν αυτά συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος (Cheng et al., 2017). Επιπλέον μπορεί να παρατηρηθεί δύσπνοια και βροχόσπασμος. Στις πιο σοβαρές επιπλοκές περιλαμβάνονται οι αρρυθμίες, η πιθανή αιμόλυση που συνήθως προκαλείται από επαναλαμβανόμενες πλασμαφαιρέσεις ή και καρδιακή ανεπάρκεια, που μπορεί να προκληθεί από υπερφόρτωση όγκου και μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Σημαντικό παράγοντα επιπλοκών αποτελεί ο καθετηριασμός. Επιπλοκές στην τοποθέτηση του καθετήρα και στη μη τήρηση της σωστής υγιεινής από τον ασθενή έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση λοιμώξεων όπως φλεβίτιδα και σήψη, ενώ αυξάνεται ο κίνδυνος και εμφάνισης πνευμοθώρακα (Basic-Jukic et al., 2005, Kara et al., 2013, Williams et al., 2019, Szczeklik et al., 2013, Sik et al., 2020, Hall, 2011). Αξίζει να σημειωθεί, πως οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία πλασμαφαίρεσης πολύ συχνά εκδηλώνουν συμπτώματα κατάθλιψης, καθώς πολύ συχνά εκδηλώνουν το παράπονο πως αισθάνονται βάρος για τα άτομα που τους φροντίζουν (Dill et al., 2018). Τέλος, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία πλασμαφαίρεσης έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω της μείωσης των παραγόντων πήξης στο πλάσμα του αίματος, όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ως διάλυμα αντικατάστασης μόνο αλβουμίνη και ο χρόνος προθρομβίνης αυξάνεται κατά 30 % και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης κατά 100% (Basic-Jukic et al., 2005, Szczeklik et al., 2013, Μαυροματίδης, 2017).

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, φαίνεται κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες να διαφέρουν καθώς μπορεί να προκληθεί ενδοκοιλιακή και εγκεφαλική αιμορραγία, κυρίως σε νεογέννητα, το σύστημα της πλασμαφαίρεσης να φράζει αλλά και να μη λειτουργεί όπως πρέπει η αγγειακή προσπέλαση (Puppe and Kingdon, 2014, Sik et al., 2020, Cortina et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

2.1 Εφαρμογές πλασμαφαίρεσης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σήμερα υπάρχει η δυνατότητα εφαρμογής τεχνικών που επιτρέπουν πιο επιλεκτική απομάκρυνση συστατικών του πλάσματος. Πολλές φορές το θεραπευτικό αποτέλεσμα της πλασμαφαίρεσης είναι πολύ μεγάλο για κάποια νοσήματα σε βαθμό που αμφισβητείται πως ο μηχανισμός δράσης της επιδρά και σε επόμενο επίπεδο πέρα από αυτό της απομάκρυνσης των παθογενετικών ή παθογόνων παραγόντων (Μαυροματίδης, 2017), για παράδειγμα, η τροποποιημένη ανοσολογική αντίδραση που προκαλείται μετά την πλασμαφαίρεση μπορεί να είναι ευεργετική πέρα από την απομάκρυνση των μη φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών. Πιο συγκεκριμένα, η τροποποίηση των T λεμφοκυττάρων αλλά και η καταστολή της παραγωγής της ιντερλευκίνης 2 (IL-2) και ιντερφερόνης γ (IFN- γ) δείχνουν μια συμπληρωματική δράση στην ανοσοαπάντηση (Kirton et al., 1983). Κάποιες από τις πιο εξειδικευμένες εφαρμογές της πλασμαφαίρεσης περιγράφονται στις οδηγίες που παρατέθηκαν στο έγκριτο περιοδικό *Journal of clinical apheresis* το 2019 και παρατίθενται στον Πίνακας 3.

Πίνακας 3. Τα διάφορα είδη πλασμαφαίρεσης που χρησιμοποιούνται από τη σύγχρονη ιατρική κοινότητα [πηγή: (Padmanabhan et al., 2019)]

Διαδικασία/ονομασία	Ορισμός
Προσοροφτική κυτταφαίρεση	Η θεραπευτική διαδικασία όπου το αίμα του ασθενούς περνάει μέσα από μια συσκευή, στην οποία περιέχεται μια στήλη ή φίλτρο που προσροφά επιλεκτικά ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα. Τα υπολειπόμενα λευκοκύτταρα και τα άλλα συστατικά του αίματος επιστρέφονται στον ασθενή.
Στήλη β₂ μικροσφαιρίνης	Η διαδικασία θεραπευτικής αφαίρεσης που χρησιμοποιεί μια στήλη που περιέχει ειδικά πορώδη σφαιρίδια κυτταρίνης σχεδιασμένα να δεσμεύουν την β ₂ -μικροσφαιρίνη καθώς το αίμα του ασθενούς περνά πάνω από τα σφαιρίδια.
Πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης (Double filtration plasmapheresis -DFPP)	Η θεραπευτική διαδικασία που βασίζεται σε φίλτρο που αφαιρεί τις παθογόνες ουσίες από το διαχωρισμένο πλάσμα με βάση το μέγεθος τους, το οποίο καθορίζεται κυρίως από το μοριακό βάρος και την τρισδιάστατη διαμόρφωσή τους (π.χ., αυτοαντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, λιποπρωτεΐνες κλπ.), χρησιμοποιώντας φίλτρα με διαφορετικά μεγέθη πόρων.
Ερυθροκυτταφαίρεση	Η διαδικασία στην οποία το αίμα του ασθενούς ή του δότη περνά μέσω μιας ιατρικής συσκευής η οποία διαχωρίζει τα ερυθρά αιμοσφαίρια από τα άλλα συστατικά του αίματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αφαιρούνται και αντικαθίστανται με κρυσταλλοειδές ή κολλοειδές διάλυμα, όταν είναι απαραίτητο.
Εξωσωματική φωτοφαίρεση (Extracorporeal photopheresis -ECP)	Η θεραπευτική διαδικασία στην οποία η αδρή στιβάδα διαχωρίζεται από το αίμα του ασθενούς και εκτός του σώματος επεξεργάζεται με μία φωτοενεργή ένωση (π.χ. ψωραλένιο) εκτίθεται σε υπεριώδες φως και επανεγχύεται στον ασθενή κατά τη διάρκεια της ίδιας διαδικασίας.
Ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption -IA)	Η θεραπευτική διαδικασία στην οποία το πλάσμα του ασθενούς, μετά από το διαχωρισμό από το αίμα, με μεμβράνη ή φυγόκεντρο, διέρχεται από μια ιατρική συσκευή η οποία έχει πάνω στο υλικό (σφαιρίδια ή μεμβράνη) ακινητοποιημένο προσδέτη (ligand) με ικανότητα πρόσδεσης ανοσοσφαιρινών και να τις απομακρύνει από το πλάσμα.
Λευκοκυτταφαίρεση	Η διαδικασία στην οποία το αίμα του ασθενούς διέρχεται από μια ιατρική συσκευή η οποία χωρίζει τα λευκά αιμοσφαίρια (π.χ., λευχαιμικές βλάστες ή κοκκιοκύτταρα), συλλέγει τα επιλεγμένα κύτταρα και επιστρέφει το υπόλοιπο του αίματος του ασθενούς με ή χωρίς προσθήκη ρευστού αντικατάστασης όπως κολλοειδές ή / και κρυσταλλοειδές διάλυμα.
Η αφαίρεση της λιποπρωτεΐνης (LA)	Η επιλεκτική απομάκρυνση των μορίων λιποπρωτεΐνης από το αίμα με την επιστροφή των υπολοίπων συστατικών. Πραγματοποιείται με διάφορες μεθόδους και περιλαμβάνουν την DFPP, την αφαίρεση HELP, την ανοσοπροσρόφηση πολυκλωνικού -αντι-ΑpoB από πρόβατο, προσρόφηση πλάσματος ή ολικού αίματος με θεϊκή δεξτράνη και προσρόφηση ολικού αίματος με χρήση πολυακρυλίου.
Ανταλλαγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC exchange)	Η θεραπευτική διαδικασία στην οποία το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω μιας ιατρικής συσκευής η οποία διαχωρίζει τα ερυθρά αιμοσφαίρια από άλλα συστατικά του αίματος. Τα ερυθροκύτταρα του ασθενούς αφαιρούνται και αντικαθίστανται με ερυθροκύτταρα δότη και κολλοειδές διάλυμα.
Ρεοφαίρεση (Rheopheresis)	Η θεραπευτική διαδικασία στην οποία το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω μιας ιατρικής συσκευής η οποία διαχωρίζει τα συστατικά πλάσματος υψηλού μοριακού βάρους όπως το ινωδογόνο, α ₂ -μακροσφαιρίνη, χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και IgM προκειμένου να μειωθεί το ιξώδες του πλάσματος και τα συσσωματώματα ερυθροκύτταρα. Πραγματοποιείται για να βελτιωθεί η ροή του αίματος και η οξυγόνωση των ιστών. Χρησιμοποιούνται συσκευές LA και συσκευές επιλεκτικού φίλτραρίσματος δύο φίλτρων, ένα για το διαχωρισμό του πλάσματος από τα κύτταρα και το δεύτερο για το διαχωρισμό των συστατικών υψηλού μοριακού βάρους.
Θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (Therapeutic plasma exchange -TPE)	Μια θεραπευτική διαδικασία στην οποία το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω μιας ιατρικής συσκευής η οποία διαχωρίζει το πλάσμα από τα άλλα συστατικά του αίματος. Το πλάσμα αφαιρείται και αντικαθίσταται με διάλυμα αντικατάστασης όπως κολλοειδές διάλυμα (π.χ. αλβουμίνη ή πλάσμα) ή συνδυασμό κρυσταλλικού/κολλοειδούς διαλύματος.
Θρομβοκυτταφαίρεση	Η θεραπευτική διαδικασία στην οποία το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσω μιας ιατρικής συσκευής η οποία διαχωρίζει τα αιμοπετάλια, τα αφαιρεί και επιστρέφει το υπόλοιπο αίμα του ασθενούς με ή χωρίς προσθήκη υγρού αντικατάστασης όπως κολλοειδές ή / και κρυσταλλοειδές διάλυμα.

2.1.1 Ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption -IA)

Η πλασμαφαίρεση μπορεί να εφαρμοστεί για την απομάκρυνση αντισωμάτων από την κυκλοφορία του αίματος. Αναλόγως την εφαρμογή, τα θεραπευτικά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν μία έως πέντε συνεδρίες την εβδομάδα για μία έως τέσσερις εβδομάδες. Για τα αντισώματα που παράγονται αργά μπορεί να απαιτούνται πέντε συνεδρίες σε μια περίοδο επτά έως δέκα ημερών ώστε να απομακρυνθεί αποτελεσματικά το 90% των αντισωμάτων. Μπορεί να παρατηρηθεί επάνοδος των αντισωμάτων (rebound) έως και έντεκα ημέρες μετά την παύση της θεραπείας πλασμαφαίρεσης (Byku and Chang, 2019). Τα μόρια που δεν περιορίζονται αποκλειστικά στον ενδοαγγειακό χώρο και διαχέονται μεταξύ διαμερισμάτων δεν μειώνονται με τον ίδιο ρυθμό μέσω της πλασμαφαίρεσης, όπως αναφέρεται και παραπάνω (βλ. Διαλύματα αντικατάστασης). Πιο συγκεκριμένα, όσο πραγματοποιείται αφαίρεση του μορίου αυτού από το ενδοαγγειακό διαμέρισμα, διαχέονται από το τον εξωαγγειακό χώρο ακολουθώντας τη βαθμίδωση συγκέντρωσής τους προς τον ενδοαγγειακό χώρο. Τα αντισώματα IgM καθαίρονται πιο εύκολα ενώ για τα αντισώματα IgG έχει περιγραφεί πως συμπεριφέρονται είτε σα να μην μετακινούνται από τον ενδοαγγειακό χώρο είτε σα να μετακινούνται μεταξύ των δυο διαμερισμάτων οδηγώντας σε ενός είδους ισορροπία (Winters et al., 2004).

Η ανοσοπροσρόφηση (IA) αποτελεί μια εφαρμογή της κλασικής πλασμαφαίρεσης. Η IA παρουσιάζει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον. Όπως περιγράφεται και στον Πίνακα 3, η IA είναι η θεραπευτική διαδικασία η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί και στις δυο τεχνικές διαχωρισμού του πλάσματος (διαχωρισμός με φυγοκέντριση ή με φίλτρο). Στην IA το πλάσμα διέρχεται από μια ιατρική συσκευή η οποία έχει σφαιρίδια ή μεμβράνη με ακινητοποιημένο προσδέτη (ligand) με ικανότητα πρόσδεσης ανοσοσφαιρινών και να τις απομακρύνει από το πλάσμα. Ένα πλεονέκτημα της IA σε σύγκριση με την απλή πλασμαφαίρεση είναι πως δεν είναι απαραίτητη η χρήση προϊόντων ανθρώπινου πλάσματος ως διαλύματα αντικατάστασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται η παρακολούθηση του ινωδογόνου στις περιπτώσεις όπου οι θεραπείες εκτελούνται καθημερινά. Γενικά, με την εφαρμογή της IA μπορεί να αποφευχθούν οι κίνδυνοι περί μη ανοχής σχετικά με

το προϊόν πλάσματος από τον ασθενή, μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων ή απόφαση σχετικά με το σύστημα πήξης (Padmanabhan et al., 2019).

Οι απορροφητές ΙΑ μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δυο κατηγορίες, τις μη αναγεννητικές και τις αναγεννητικές στήλες. Οι μη αναγεννητικές στήλες είναι μιας χρήσης και έχουν τον περιορισμό πως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αφαίρεση ενός όγκου πλάσματος του ασθενούς και έχουν την κύρια ένδειξη σε περιπτώσεις οξείας παρόξυνσης ασθενειών που προκαλούνται από αυτοαντισώματα. Τα αναγεννητικά συστήματα προσρόφησης αποτελούνται από ζεύγη στηλών, τα οποία αναγεννώνται διαδοχικά κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας θεραπείας, και μπορεί να είναι επαναχρησιμοποιηθούν. Μπορούν να αντιμετωπίσουν μέχρι τρεις όγκους πλάσματος του ασθενούς σε μία μόνο συνεδρία. Αυτό το σύστημα αποτελεί τη θεραπευτική τεχνική εκλογής πρέπει να μειωθεί ο τίτλος των αντισωμάτων κάτω από τα όρια ανιχνευσιμότητας, όπως μπορεί να απαιτείται για την προετοιμασία των παραληπτών μοσχευμάτων νεφρού με ασυμβατότητα στις ομάδες αίματος ή υπάρχει ευαισθητοποίηση HLA (βλ. παρακάτω).

Οι περισσότερες στήλες ΙΑ είναι προσροφητές ευρείας ζώνης ανοσοσφαιρίνης χρησιμοποιώντας διαφορετικούς συνδέτες (π.χ., πρωτεΐνη Α ανασυνδυσμένη ή προερχόμενη από σταφυλόκοκκο, πολυκλωνικά αντισώματα προβάτου έναντι ανθρώπινων αντισωμάτων, τρυπτοφάνη, συνθετικά ολιγοπεπτίδια, θραύσματα μονόκλωνικών αντισωμάτων καμήλου) ώστε να δεσμευτούν όλες τις κύριες τάξεις ανοσοσφαιρινών. Υπάρχουν στήλες για τα αντιγόνα των ομάδων αίματος (κατά ABO) (υδατάνθρακες συνδέτες) ή ανοσοσφαιρίνες IgE (μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού).

Η χρήση συστημάτων ΙΑ επιλέγεται σε περιπτώσεις όπως αναφέρθηκε παραπάνω, όπου είναι επιθυμητή η απομάκρυνση αυτοαντισωμάτων ή αντισωμάτων πριν από τη μεταμόσχευση όπου υπάρχει ασυμβατότητα ομάδων αίματος και στην περίπτωση που χρειάζεται να γίνει απευαισθητοποίηση σε ασθενείς με ασυμβατότητα HLA και δεν εφαρμόζεται στη φροντίδα ρουτίνας λόγω της διαφορετικής ρύθμισης που απαιτεί η έγκριση χρήσης της ιατρικής συσκευής και τους περιορισμένους οικονομικούς πόρους των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης (Padmanabhan et al., 2019).

2.1.2 Απευαισθητοποίηση πριν από μεταμόσχευση

Τα αντισώματα που κυκλοφορούν στο αίμα και στοχεύουν τις πρωτεΐνες του αίματος μπορεί να οδηγήσουν σε απόρριψη του μοσχεύματος σε περίπτωση που δεν υπάρχει συμβατότητα ομάδων αίματος. Η συμβατότητα των ομάδων αίματος δεν είναι απαραίτητη μόνο κατά τη μετάγγιση αίματος, αλλά και σε κάθε είδους μεταμόσχευση, καθώς τα αντισώματα που είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία ανοσιακής απόκρισης που θα οδηγήσει σε απόρριψη του μοσχεύματος βρίσκονται σε όλα τα όργανα και τους ιστούς του σώματος. Η μεταμόσχευση οργάνων όπου δεν υπάρχει συμβατότητα των ομάδων αίματος μεταξύ δότη και δέκτη έχει ως αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή βλάβη με επακόλουθη θρόμβωση των μικροαγγείων τη διενέργεια της επαναιμάτωσης του οργάνου. Αυτού του είδους η απόρριψη ονομάζεται υπεροξεία και οφείλεται στην παρουσία των ήδη σχηματισμένων αντισωμάτων και αποτελεί σημαντικό σκόπελο της μεταμόσχευσης οργάνων στην περίπτωση που δεν υπάρχει συμβατότητα των ομάδων αίματος μεταξύ δότη και δέκτη (Winters et al., 2004).

Με σκοπό να παρακαμφθεί αυτό το μεγάλο εμπόδιο στην προσπάθεια μεταμόσχευσης, καθώς τα διαθέσιμα μοσχεύματα είναι σπάνια και η περίοδος αναμονής μπορεί να υπερβεί τα τρία χρόνια με τον κίνδυνο ο ασθενής να υποτροπιάζει στο διάστημα αυτό, έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικά πρωτόκολλα πλασμαφαίρεσης τα οποία αποσκοπούν στη μείωση του τίτλου των πρωτεϊνών στο αίμα του δέκτη που μπορεί να οδηγήσουν σε απόρριψη του μοσχεύματος αλλά και στη διατήρηση του τίτλου των πρωτεϊνών αυτών σε χαμηλά επίπεδα για τις πρώτες μέρες μετά την επέμβαση της μεταμόσχευσης (Winters et al., 2004). Η πλασμαφαίρεση πριν τη διαδικασία της μεταμόσχευσης απομακρύνει τα αντισώματα που υπάρχουν ενάντια της ομάδας αίματος του δότη, ώστε να μην αντιδράσουν ενάντια στο μόσχευμα και οδηγήσουν σε απόρριψή του από το δέκτη. Από τις πιο επιτυχείς μεταμοσχεύσεις είναι η μεταμόσχευση νεφρού καθώς αποτελεί και την ιδανική θεραπεία αντικατάστασης για τους ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια τελευταίου σταδίου. Η επιτυχία της διαδικασίας αντανακλάται από τη βιωσιμότητα του μοσχεύματος. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις εκτός από την ασυμβατότητα των ομάδων αίματος που μπορεί να οδηγήσουν στην απόρριψη του μοσχεύματος όπως η οξεία και χρόνια απόρριψη, συγκεκριμένες παθήσεις του νεφρού

αλλά και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχει δειχθεί πως η εφαρμογή πλασμαφαίρεσης πριν τη μεταμόσχευση είναι ασφαλής και έχει καλά αποτελέσματα με αποτέλεσμα έως και πέντε έτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού το 67% των περιπτώσεων να έχουν λειτουργικό μόσχευμα (Gungor et al., 2011). Τα μόρια που δεν περιορίζονται αποκλειστικά στον ενδοαγγειακό χώρο και διαχέονται μεταξύ διαμερισμάτων δεν μειώνονται με τον ίδιο ρυθμό μέσω της πλασμαφαίρεσης, όπως αναφέρεται και παραπάνω (βλ. Διαλύματα αντικατάστασης). Πιο συγκεκριμένα, όσο πραγματοποιείται αφαίρεση του μορίου αυτού από το ενδοαγγειακό διαμέρισμα, διαχέονται από το τον εξωαγγειακό χώρο ακολουθώντας τη βαθμίδωση συκέντρωσής τους προς τον ενδοαγγειακό χώρο. Για τα IgG έχει περιγραφεί πως συμπεριφέρονται είτε σα να μην μετακινούνται από τον ενδοαγγειακό χώρο είτε σα να μετακινούνται μεταξύ των δυο διαμερισμάτων οδηγώντας σε ενός είδους ισορροπία (Winters et al., 2004).

Η κύρια ασυμβατότητα των ομάδων αίματος αναφέρεται στην παρουσία φυσικών αντισωμάτων (ισοαγκλουτινινών) στον δέκτη έναντι των αντιγόνων A και / ή B ομάδων αίματος του δότη, που μπορεί να προκαλέσει οξεία απόρριψη του μοσχεύματος (Bolan et al., 2001). Με σκοπό την αποφυγή της αλληλεπίδρασης των ισοαγκλουτινινών έναντι του δότη, κατά την τελευταία συνεδρία πλασμαφαίρεσης, στο δέκτη το διάλυμα αντικατάστασης είναι φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα από αιμοδότες που έχουν τα ίδια αντιγόνα της ομάδας αίματος του δότη. Αυτό πραγματοποιείται με το σκεπτικό πως το πλάσμα του δότη θα περιέχει διαλυμένα τα αντιγόνα της ομάδας αίματός του, ενώ οι ισοαγκλουτινίνες του δέκτη δεν είναι παρούσες ώστε να προκληθεί ανοσολογική απόκριση. Στις συνεδρίες πλασμαφαίρεσης πριν την τελευταία, στην οποία προστίθεται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, το διάλυμα αντικατάστασης είναι η αλβουμίνη καθώς με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται και η κατ' επανάληψη απομάκρυνση του συμπληρώματος με κάθε συνεδρία πλασμαφαίρεσης, μειώνοντας ακόμη περισσότερο τις πιθανότητες υπεροξείας απόρριψης του μοσχεύματος μιας και πιθανόν εναπομείνουσες ισοαγκλουτινίνες του δέκτη δεν θα είναι αρκετές για την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την έναρξη της ανοσιακής απόκρισης προς την απόρριψη (Winters et al., 2004).

Οι ιστοί που έχουν όμοια αντιγονικότητα θεωρούνται ιστοσυμβατοί και δεν προκαλούν ανοσολογική αντίδραση που να οδηγεί σε απόρριψη. Οι υπεύθυνοι γενετικοί τόποι για τις πιο έντονες αντιδράσεις βρίσκονται στην περιοχή του μείζονος

συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex –MHC) το οποίο ονομάζεται και σύμπλεγμα αντιγόνων ανθρώπινων λευκοκυττάρων (Human Leukocyte Antigen –HLA). Το σύμπλεγμα HLA είναι μια συλλογή από γονίδια που διατάσσονται μέσα σε μια μακρά συνεχόμενη περιοχή του DNA στο χρωμόσωμα 6 του ανθρώπου. Μέσα στην περιοχή του MHC εμπεριέχονται τα κλασικά γονίδια που κωδικοποιούν τα πολύ καλά χαρακτηρισμένα κλασικά μόρια HLA-A, HLA-B και HLA-C. Οι γενετικές θέσεις των HLA είναι υψηλά πολυμορφικές μέσα στον πληθυσμό. Οι δότες και οι δέκτες μοσχευμάτων τυποποιούνται για τα αντιγόνα του MHC (Goldsby, 2007). Η υπερευαισθησία προκύπτει από προηγούμενη έκθεση σε ξένα HLA αντιγόνα κατά τη διάρκεια μεταγγίσεων, εγκυμοσύνης ή μεταμόσχευσης και αποτελούν εμπόδιο μεταμόσχευση λόγω του αυξημένου κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος (Abu Jawdeh et al., 2014, Padmanabhan et al., 2019).

Για την επίτευξη της απευαισθητοποίησης μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι τεχνικές της κλασικής πλασμαφαίρεσης, η πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης (DFPP) (βλ. Πίνακας 3) και η μέθοδος της ανοσοπροσρόφησης (IA) που αναλύεται παραπάνω [βλ.

Ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption -IA)] (Padmanabhan et al., 2019). Η αφαίρεση πραγματοποιείται πάντα σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (Abu Jawdeh et al., 2014). Με την εφαρμογή των τρεχόντων σχημάτων που περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση στις μεθόδους απευαισθητοποίησης το μόσχευμα έχει 70-80%. Η πλασμαφαίρεση δύναται να συνεχιστεί και μετεγχειρητικά και ξεκινά εκ νέου εάν παρουσιαστεί απόρριψη μεσολαβούμενη από αντισώματα (Abu Jawdeh et al., 2014). Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από κλινικές μελέτες ώστε να υπάρχει σαφής οδηγία για το ποια μέθοδος είναι η προσέγγιση με τα καλύτερα αποτελέσματα για την απευαισθητοποίηση ασθενών πριν τη μεταμόσχευση (Padmanabhan et al., 2019).

2.1.3 Δηλητηριάσεις

Στα περιστατικά δηλητηριάσεων που μπορεί να αποβεί ωφέλιμη έως σωτήρια η εφαρμογή πλασμαφαίρεσης συγκαταλέγονται η υπερδοσολογία φαρμάκων, τα δαγκώματα φιδιού ακόμη και τσίμπημα από Αφρικανοποιημένες μέλισσες (Schutt et

al., 2012). Έχουν καταδειχθεί πολλές μέθοδοι για την αποτοξίνωση του οργανισμού μετά από μια δηλητηρίαση σε επείγουσες καταστάσεις. Οι τοξικοί παράγοντες ή οι ενεργοί μεταβολίτες τους μπορεί να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με την εφαρμογή αιμοκάθαρσης, αιμοδιήθησης και πλασμαφαίρεσης (Disel et al., 2015). Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τις μεθόδους αποτοξίνωσης που θα ακολουθηθούν είναι η ικανότητα των τοξινών ή των μεταβολιτών τους να προσδένονται σε πρωτεΐνες, η ικανότητα να είναι διαλυτοί στο νερό, η έκταση και η κατανομή στο σώμα και ποιοι τρόποι είναι διαθέσιμοι για την απομάκρυνσή τους από το σώμα (Disel et al., 2015). Πολλές φορές οι εξωσωματικές τεχνικές δεν προτιμώνται για την αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων, παρότι η ανταπόκριση σε αυτά τα περιστατικά πρέπει να είναι άμεση ώστε να είναι κατά το δυνατόν αποτελεσματική η απομάκρυνση του τοξικού παράγοντα από το σώμα (Schutt et al., 2012). Η δηλητηρίαση απόμανιτάρια ήτσιμπήματα εντόμων έχουν μόνο υπόδειξη για πλασμαφαίρεση ως θεραπεία δεύτερης φάσης. Οι τοξικοί παράγοντες και οι τοξικές ουσίες με μεγάλη ικανότητα πρόσδεσης σε πρωτεΐνες είναι περιπτώσεις όπου ίσως υπάρχει το μεγαλύτερο όφελος από την πλασμαφαίρεση και τις θεραπείες αντικατάστασης πλάσματος (Disel et al., 2015). Το έτος 2009 η ανάλυση του Αμερικάνικου κέντρου ελέγχου δηλητηριάσεων αποκάλυψε πως η αιμοκάθαρση χρησιμοποιήθηκε για μόλις το 0.09% των περιστατικών που αντιμετωπίστηκαν (Schutt et al., 2012).

Η αξία της πλασμαφαίρεσης με ανταλλαγή πλάσματος για την αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων έγκειται στο ότι σαν μέθοδος έχει την ικανότητα να απομακρύνει τάχιστα τοξικές ουσίες από το αίμα. Η πλασμαφαίρεση μπορεί επίσης να αντιμετωπίσει και κάποιες επιπλοκές που προκύπτουν από τη δηλητηρίαση, όπως σε περιπτώσεις που ο τοξικός παράγοντας προκαλεί αιμόλυση, με την πλασμαφαίρεση μπορούν να απομακρυνθούν τα παραπροϊόντα της αποικοδόμησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Η πλασμαφαίρεση μπορεί να μην έχει απόλυτη επιτυχία στην περίπτωση που η τοξική ουσία διαχέεται και στον εξωαγγειακό χώρο ή βρίσκεται εντοπισμένη σε συγκεκριμένα όργανα, όπου μπορεί να παρατηρηθεί ραγδαία αύξηση της συγκέντρωσης της ουσίας που αφαιρέθηκε (rebound) με αποτέλεσμα τα επίπεδα της ουσίας να αυξηθούν εκ νέου στον ενδοαγγειακό χώρο μετά το πέρας της πλασμαφαίρεσης σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά πριν την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, η χρήση της ηπαρίνης ως αντιπηκτικό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυτό

να έχει ως αποτέλεσμα την διαφορετική δυναμική πρόσδεσης σε πρωτεΐνες από την τοξική ουσία με αποτέλεσμα να βρίσκεται περισσότερη ελεύθερη τοξική ουσία στην κυκλοφορία. Παρ' όλο που υπάρχουν αυτοί οι περιορισμοί στην εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης στην αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων, η πλασμαφαίρεση είναι μια δυνατή προσθήκη στο οπλοστάσιο των θεραπόντων ιατρών καθώς μπορεί να ενισχύσει την απομάκρυνση της τοξικής ουσίας ή φαρμάκων από το αίμα (Schutt et al., 2012).

Σύμφωνα με μια μελέτη του 2015, εφαρμόστηκε πλασμαφαίρεση με αντικατάσταση πλάσματος σε περιπτώσεις όπου η κατάσταση του ασθενή δεν επιδέχεται βελτίωσης παρότι είχε δοθεί υποστηρικτική αγωγή αντιδότη που ήταν γνωστό πως ο τοξικός παράγοντας ήταν προσδεμένος σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η αντικατάσταση πραγματοποιήθηκε με φρέσκο πλάσμα, το οποίο είχε άφθονους παράγοντες και τα ένζυμα (όπως οι χολινεστεράσες) καθώς η κλινική εικόνα υποτροπίαζε παρά την εφαρμογή των συμβατικών θεραπευτικών σχημάτων και σε περίπτωση όπου κατά τη θεραπεία της δηλητηρίασης διαπιστώθηκε ηπατική ή πολυοργανική ανεπάρκεια λόγω της δηλητηρίασης (Disel et al., 2015).

Η χρήση της πλασμαφαίρεσης για την αντιμετώπιση των επιπτώσεων της δηλητηρίασης στον οργανισμό. Είναι μια ταχεία μέθοδος και δεν επηρεάζεται η απόδοσή της από το μέγεθος υπό εξέταση των τοξικών μορίων, καθώς σε άλλες μεθόδους όπως η αιμοκάθαρση και η αιμοδιήθηση μπορεί να απομακρύνουν ουσίες μοριακής μάζας 10 – 40000 kDa με μέγιστο τα 50000 kDa για την αιμοδιήθηση) και μπορεί να πραγματοποιηθεί με προσπέλαση από δυο μεγάλες περιφερικές φλέβες αντί για κεντρικούς καθετήρες. Η πλασμαφαίρεση έχει την ικανότητα να απομακρύνει ουσίες με υψηλή ικανότητα πρόσδεσης σε πρωτεΐνες (περισσότερο από 80%) και χαμηλό όγκο κατανομής (λιγότερο από 0.2 l/kg σωματικού βάρους) (Disel et al., 2015).

Παρ' όλες τις ευεργετικές δράσεις της πλασμαφαίρεσης που αναφέρθηκαν στην αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων, δεν υπάρχουν αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες μεγάλης κλίμακας ώστε να καθοριστεί ο ξεκάθαρος ρόλος της πλασμαφαίρεσης με ανταλλαγή πλάσματος στην αντιμετώπιση ασθενών που έχουν εκτεθεί σε τοξικούς παράγοντες (Schutt et al., 2012).

2.1.4 Σηψαιμία

Ως σήψη ορίζεται η δυσλειτουργία οργάνων που μπορεί να απειλεί τη ζωή του πάσχοντα η οποία έχει προκληθεί από δυσλειτουργία απόκρισης του ξενιστή – ασθενή στη φλεγμονή. Όταν παρατηρείται υπόταση που επιμένει ακόμη και μετά από αναπλήρωση υγρών και τα επίπεδα γαλακτικού στον ορό είναι αυξημένα, τότε το σύνδρομο αυτό περιγράφεται ως σηπτικό σοκ. Η απουσία συγκεκριμένης παρέμβαση πέρα από την χορήγηση αντι-φλεγμονώδους αγωγής, τα επίπεδα θνητότητας μπορεί να είναι έως και 60% (Knaup et al., 2018).

Η σοβαρή σήψη και το σηπτικό σοκ συγκαταλέγονται ανάμεσα στις κύριες αιτίες θανάτου σε ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας παγκοσμίως και παρά όλες τις επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις στην αγωγή και την υποστηρικτική φροντίδα, το ποσοστό θνησιμότητας και πάλι δεν είναι χαμηλότερο από 20%.

Η σηψαιμία είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που συνίσταται στην ενεργοποίηση μιας ποικιλίας συστημάτων άμυνας του ξενιστή. Η πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος θεωρείται πως βελτιώνει τη λειτουργία των οργάνων με την αφαίρεση φλεγμονωδών και αντιφιβρινολυτικών μεσολαβητών και την αναπλήρωση αντιπηκτικών πρωτεϊνών και ADAMTS 13¹ μια απαραίτητη μεταλλοπρωτεάση για τη που αποτρέπει τον παράγοντα von Willebrand να σχηματίζει πολυμερή πολύ μεγάλης μοριακής μάζας οδηγώντας στο σχηματισμό θρόμβων, για την αναστροφή της παθολογικής διαταραχής και την αποκατάσταση της αιμόστασης (Busund et al., 2002).

Η πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος αυξάνει την πιθανότητα αύξησης της επιβίωσης σε περιπτώσεις σηψαιμίας αποκαθιστώντας την ομοιότητα στο αίμα λόγω της απομάκρυνσης των βλαβερών ουσιών (όπως για παράδειγμα, βακτηριακές τοξίνες, ενεργοποιημένο συμπλήρωμα, παράγοντες πήξης και ενεργοποιημένες κυτοκίνες) και ιδιαίτερα όταν το διάλυμα αντικατάστασης είναι πλάσμα. Παρόλα αυτά, η πλασμαφαίρεση δύναται να μην έχει μόνο ευεργετικά αποτελέσματα αλλά αντίθετα να βλάψει καθώς μπορεί να οδηγήσουν στην αραίωση ή εξασθένηση της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή – ασθενή (Rimmer et al., 2014).

¹ ADAMTS 13: 13^ο μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών με χαρακτηριστικά δισιντεγκρίνης και μεταλλοπρωτεάσης που περιέχει μια αλληλουχία θρομβοσπονδίνης τύπου 1 *A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13* (Levy et al., 2005).

Η πλασμαφαίρεση σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με σηψαιμία, αλλά δεν τη θεραπεύει, αλλά επιφέρει ωφέλιμα αποτελέσματα με την εφαρμογή της (Knaup et al., 2018). Δυστυχώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία και μελέτες που να συνιστούν την πλασμαφαίρεση σα συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με σηψαιμία και σηπτικό σοκ (Rimmer et al., 2014).

2.1.5 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (HUS – TTP)

Η πρώτη περιγραφή του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (hemolytic uremic syndrome, HUS) εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία το 1955 και αφορούσε 5 παιδιά. Τα περισσότερα περιστατικά αναφέρονται μετά από γαστρεντερίτιδα που έχει προκληθεί από το στέλεχος της *Escherichia coli* O157:H7 και οδηγεί στην παραγωγή της τοξίνης Shiga (Salvadori and Bertoni, 2013). Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο οδηγεί σε γενικευμένη φλεγμονή και πολλαπλούς θρόμβους στα μικρά αγγεία, δηλαδή σε θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (Benz and Amann, 2010).

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι μία γενικευμένη μορφή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου έγινε το 1924 από τον Moschowitz. Τα αίτια της εμφάνισης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας είναι κατά το ήμισυ γνωστά. Σε περίπου στα μισά περιστατικά φαίνεται να είναι πυροδοτούνται από κάποιο περιστατικό όπως οι βακτηριακές λοιμώξεις (Joly et al., 2017), συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή [π.χ. παράγοντες έναντι των αιμοπεταλίων (Benz and Amann, 2010)], αυτοάνοσες ασθένειες, όπως ο λύκος, και η εγκυμοσύνη, ενώ για το άλλο ήμισυ των περιστατικών η αιτιολογία παραμένει άγνωστη (Joly et al., 2017). Ο υποκείμενος μηχανισμός εκδήλωσης της νόσου περιλαμβάνει την παρουσία αντισωμάτων έναντι της πρωτεάσης ADAMTS 13. Η ADAMTS 13 ασκεί την πρωτεολυτική της δράση στον παράγοντα von Willebrand ο οποίος σχηματίζει πολυμερή πολύ μεγάλης μοριακής μάζας. Η αναγνώριση του ενζύμου ADAMTS 13 από αντισώματα έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση του παράγοντα von Willebrand οδηγώντας σε συστηματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κάτω από συνθήκες υψηλής διατμηματικής τάσης στη μικροκυκλοφορία και σε θρόμβωση (Kremer Hovinga et al., 2017). Πιο σπάνια, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα μπορεί να

οφείλεται στο σύνδρομο Upshaw – Schulman το οποίο είναι κληρονομικό και υπάρχει έλλειψη ADAMTS 13 εκ γενετής (Moake, 2004).

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα εμφανίζεται συνήθως στους ενήλικες με έκδηλη νευρολογική σημειολογία, ενώ το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο προσβάλλει κυρίως παιδιά, με κυρίαρχο στοιχείο τη νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, στο 30% των παιδιών με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο συνυπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα και στην πλειονότητα των ενηλίκων με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα διαπιστώνεται νεφρική συμμετοχή. Η θρομβωτική διαταραχή οφείλεται σε ενδοαγγειακή συγκόλληση αιμοπεταλίων στη μικροκυκλοφορία και συνοδεύεται από αιμόλυση λόγω κατακερματισμού των ερυθροκυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τα μερικώς αποφραγμένα αρτηρίδια και τριχοειδή (Μαυροματίδης, 2017). Και οι δυο ασθένειες οδηγούν στη βλάβη του νεφρού, επηρεάζοντας τα νεφρικά σπειράματα και τις νεφρικές αρτηρίες και αρτηρίδια (Benz and Amann, 2010).

Σύμφωνα, με τις παραδοσιακές αντιλήψεις ο νοσολογικός ορισμός της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας βασιζόταν σε 5 διαγνωστικά κριτήρια: πυρετική κίνηση, αναιμία, θρομβοπενία, νεφρική δυσλειτουργία και ασταθή νευρολογικά σημεία και συμπτώματα. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι η συνύπαρξη των φαινομένων αυτών παρατηρείται μόνο στο 40% των περιπτώσεων και η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ορίζεται γενικότερα ως σύνδρομο μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοπενίας με αρνητικές αντιδράσεις Coombs, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια. Η υιοθέτηση του νέου ορισμού συνεπάγεται τη δυνατότητα διάγνωσης της νόσου με τις πρώτες εκδηλώσεις και τη διεύρυνση του φάσματος των διαταραχών που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (Karakatsani, 2006).

Η φιλοσοφία της πλασμαφαίρεσης και της ανταλλαγής πλάσματος στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι η αναπλήρωση της πρωτεάσης, η απομάκρυνση των αντισωμάτων έναντι στην πρωτεάση και η απομάκρυνση των μεγάλων πολυμερών του παράγοντα vWF από την κυκλοφορία (Μαυροματίδης, 2017). Η πλασμαφαίρεση βελτιώνει ουσιαστικά την έκβαση των ασθενών τόσο στην θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα όσο και στο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας. Εξαιρέση αποτελούν ορισμένες περιπτώσεις του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία με διακριτή αιτιολογική βάση και παθολογοανατομική εικόνα και άριστη πρόγνωση,

για τις οποίες η πλασμαφαίρεση δεν είναι αναγκαία. Παλαιότερα, υπήρχε η αντίληψη πως οι ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο δεν ανταποκρίνονταν στην πλασμαφαίρεση η οποία προερχόταν από εμπειρικές παρατηρήσεις ως προς τη βραδύτητα της αποκατάστασης της νεφρικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με την αιματολογική και νευρολογική ανάκαμψη (Karakatsani, 2006).

Παρά τον περιορισμένο αριθμό των συγκριτικών τυχαιοποιημένων μελετών, σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι η πλασμαφαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, δεδομένου ότι αποδεδειγμένα υπερτερεί των μεταγγίσεων πλάσματος, τόσο ως προς την ανταπόκριση όσο και ως προς την επιβίωση των ασθενών. Η πλασμαφαίρεση θα πρέπει να αρχίζει το ταχύτερο δυνατόν από την έναρξη των εκδηλώσεων. Εφαρμόζεται συνήθως μία φορά την ημέρα και συνίσταται στην αντικατάσταση ενός όγκου πλάσματος από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή από το υπερκείμενο του προϊόντος της κατάψυξης (cryo-supernatant). Είναι όμως αποδεκτό ότι η χρήση του υπερκειμένου πλάσματος έχει ένδειξη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε πλασμαφαιρέσεις με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Η θεραπευτική δράση της πλασμαφαίρεσης οφείλεται προφανώς στην απομάκρυνση των μεγάλων πολυμερών παράγοντα von Willebrand και των αυτοαντισωμάτων. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι η ανεπάρκεια της μεταλλοπρωτεάσης του πλάσματος ADAMTS 13 (vWF-cleavage protein-CP), η οποία είναι υπεύθυνη για την αποδόμηση του παράγοντα του von Willebrand, ενέχεται στην παθογένεση πολλών οικογενών και ιδιοπαθών περιπτώσεων της νόσου (Karakatsani, 2006).

Οι ασθενείς με γενετική ανεπάρκεια μεταλλοπρωτεάσης ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε απλές μεταγγίσεις πλάσματος (φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ή υπερκειμένου πλάσματος), ενώ οι πλασμαφαιρέσεις δεν είναι αναγκαίες. Θα πρέπει πάντως να υπογραμμιστεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις, ιδίως σε σχετικά μεγάλα παιδιά, η συγγενής έλλειψη του ενζύμου ενδέχεται να συνυπάρχει με την αυτοάνοση αδρανοποίησή του, οπότε η πλασμαφαίρεση είναι αναντικατάστατη. Το πλάσμα χορηγείται σε δόση 30 ml/kg βάρους σώματος με προσοχή, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος κυκλοφορικής υπερφόρτωσης, ιδιαίτερα στις μεγάλες ηλικίες ή σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Πριν από την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης η θνητότητα της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας υπερέβαινε το 90%. Σήμερα το 80% των περιπτώσεων ανταποκρίνεται στην πλασμαφαίρεση. Κατά τη διάρκεια της αναμονής για πλασμαφαίρεση ενδείκνυται να γίνονται μεταγγίσεις αίματος με

στόχο την αποκατάσταση των επιπέδων του ανεπαρκούς παράγοντα ADAMTS 13 (Soejima and Nakagaki, 2005).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΤΕΧΝΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

3.1 Αγγειακές προσπελάσεις στην πλασμαφαίρεση

Ο όρος «αγγειακή προσπέλαση» αναφέρεται στην «είδοσο» μέσω της οποίας πραγματοποιείται η εξαγωγή του αίματος και η επανεισαγωγή (μετά την αφαίρεση) των διαλυμάτων αναπλήρωσης στον ασθενή. Μία ιδανική αγγειακή προσπέλαση διατηρεί ένα ρυθμό ροής που να επιτρέπει την πραγματοποίηση μίας πλήρους ανταλλαγής σε 3-4 ώρες. Με λίγα λόγια χρειάζεται η βέλτιστη ροή αίματος μέσα στη συσκευή διαχωρισμού είτε αυτή είναι η φυγοκέντριση είτε είναι η διήθηση μέσω μεμβράνης. Από την καλή και σταθερή ροή στο μηχάνημα εξαρτάται η επιτυχία της μεθόδου καθώς μειωμένες ροές σημαίνουν αύξηση του χρόνου θεραπείας και πιθανόν την ανάγκη πρόωρης διακοπής της πριν από την ολοκλήρωση του επιθυμητού όγκου – στόχου. Επιπλέον, το σημείο της αγγειακής προσπέλασης, αλλά και επιστροφής πρέπει να είναι ικανό να αντέξει την ισχυρή αρνητική πίεση και θετική πίεση αντίστοιχα χωρίς να καταρρεύσει, άρα απαιτούνται μεγάλα αγγεία τα οποία να έχουν αντοχή στις υψηλές πιέσεις (Ipe and Marques, 2018). Τα μεγάλα αγγεία παρέχουν καλύτερες ροές και υπάρχουν διάφορες επιλογές για την απόκτηση ικανοποιητικής και αποδοτικής αγγειακής προσπέλασης για τον ασθενή που θα υποβληθεί σε θεραπευτική αφαίρεση. Οι μέθοδοι που μπορεί να χρησιμοποιηθούν είναι οι μεγάλες σύριγγες αλλά και οι σωληνώσεις των περιφερικών φλεβών του ασθενή με τη χρήση ενδοφλέβιων ή εμφυτεύσιμων συσκευών προσπέλασης. Παρόλα αυτά, οι πραγματικοί ρυθμοί ροής μπορεί να επηρεαστούν και από άλλους παράγοντες όπως από το μέγεθος της φλέβας, τη θέση του καθετήρα και την ανοχή του ασθενούς στις μεταβολές του όγκου (βλ. Πίνακας 4). Η δημιουργία της προσπέλασης αλλά και η συντήρησή της αποτελεί συχνά έναν παράγοντα κατά τη θεραπεία παγκοσμίως (Ipe and Marques, 2018).

Πίνακας 4. Οι βασικές φλέβες που χρησιμοποιούνται για την προσπέλαση κατά την πλασμαφαίρεση. Πηγή (Γεωργιάδης, 2007, Μαυροματίδης, 2017, Λουκόπουλος, 2015).

Όνομασία φλέβας	Διάμετρος (mm)	Επιτρεπόμενη ροή (ml/min)
Κεφαλική	6	40-90
Βασιλική	8	90-150
Μασχαλαία	16	150-350
Υποκλείδιος	19	350-800
Ανόνομος	19	800-1500
Κάτω κοίλη	20	2000

Κατά την πλασμαφαίρεση με φυγοκέντριση απαιτείται ρυθμός ροής αίματος που κυμαίνεται από 60 έως 120 mL/ min. Αντίθετα, κατά το διαχωρισμό του πλάσματος μέσω μεμβράνης απαιτείται υψηλότερος ρυθμός ροής αίματος, που κυμαίνεται από 150 έως 200 mL/ min, για να προωθηθεί το αίμα μέσω της πορώδους μεμβράνης κοίλων ινών χωρίς να επέλθει η πήξη. Οι πιο συνήθεις αγγειακές προσπελάσεις στην πλασμαφαίρεση είναι οι περιφερικές φλέβες, η αυτόλογη αρτηριοφλεβική επικοινωνία, το αρτηριοφλεβικό μη αυτογενές μόσχευμα, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες – οι οποίοι μπορεί να είναι προσωρινοί ή μόνιμοι – και οι θύρες φλεβικής πρόσβασης (port) (Γεωργιάδης, 2007). Μελέτες έχουν δείξει πως στην Ευρώπη χρησιμοποιείται κυρίως η μέθοδος περιφερικής φλεβοφλεβικής προσπέλασης ενώ στη Βόρεια, Κεντρική και Νότια Αμερική προτιμάται ο κεντρικός φλεβοκαθετήρας ως η κύρια μέθοδος αγγειακής προσπέλασης (Ipe and Marques, 2018).

Η επιλογή της μεθόδου αγγειακής προσπέλασης εξαρτάται από τη διαδικασία της μεθόδου και από παράγοντες που αφορούν τον ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, όσων αφορά τη διαδικασία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ένδειξη για διενέργεια πλασμαφαίρεσης και πόσο επείγουσα είναι αυτή. Επίσης, σημαντικός παράγοντας είναι η τεχνική πλασμαφαίρεσης που θα χρησιμοποιηθεί γιατί όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η πλασμαφαίρεση με μεμβράνη απαιτεί υψηλότερη ροή από την πλασμαφαίρεση με φυγοκέντριση. Πολύ σημαντικός παράγοντας είναι και ο αριθμός, η συχνότητα αλλά και η κατά προσέγγιση διάρκεια των απαιτούμενων θεραπειών και θεραπευτικών συνεδριών. Όσων αφορά τους παράγοντες που αφορούν τον ασθενή λαμβάνεται υπόψη η κατάσταση των αγγείων καθώς και αν έχει προηγηθεί ή αν προϋπάρχει προσπέλαση. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το υποκείμενο νόσημα αλλά και η ψυχική κατάσταση του ασθενούς (Γεωργιάδης, 2007, Dill et al., 2018). Καλό είναι στην περιοχή της αγγειακής προσπέλασης να γίνεται ήπια

αναισθησία ώστε να μην ταραχτεί ο ασθενής, ιδιαίτερα εάν πάσχει από αιχμοφοβία² και εάν ο ασθενής είναι ανήσυχος ή νευρικός μπορεί να του χορηγηθεί κάποιο ηρεμιστικό (Lister, 2019). Τέλος, είναι απαραίτητο να τηρούνται συγκεκριμένοι κανόνες υγιεινής και κατά την τοποθέτηση της προσπέλασης αλλά και για όσο διάστημα αυτή διατηρηθεί να είναι ενήμερος ο ασθενής ή τα άτομα που τον φροντίζουν (Γεωργιάδης, 2007, Dill et al., 2018, Szczeklik et al., 2013).

3.1.1 Περιφερικές φλέβες

Στις περιπτώσεις όπου πραγματοποιείται περιφερική φλεβική προσπέλαση προτιμάται η φλεβοκέντηση σε δυο σημεία, για παράδειγμα και στους δύο βραχίονες καθώς η διπλή προσπέλαση στο ένα άκρο εγκυμονεί τον κίνδυνο της επανακυκλοφορίας του αίματος. Η περιφερειακή πρόσβαση εφαρμόζεται τοποθετώντας μια βελόνα από ανοξείδωτο αστάλι, για παράδειγμα οι βελόνες τύπου αιμοκάθαρσης, η οποία να μπορεί να υποστηρίξει το ρυθμό ροής που απαιτούνται για την εκτέλεση της πλασμαφαίρεσης που θα πραγματοποιηθεί στον ασθενή (Παγώνη, 2006).

Η βελόνα τοποθετείται σε μεγάλη φλέβα και κατά προτίμηση στον αγκωνιαίο βόθρο με διάμετρο ικανή να υποστηρίξει την αρνητική πίεση που δημιουργείται στο αρτηριακό σκέλος από το μηχάνημα. Οι βελόνες που χρησιμοποιούνται για την αγγειακή προσπέλαση στην πλασμαφαίρεση, καθώς και οι διαστάσεις τους και η μέγιστη ροή αίματος που επιτρέπουν περιγράφεται συνοπτικά στον Πίνακα 5. Οι βελόνες τυπικά έχουν μεγέθη 16 – 18 Gauge στους ενήλικες και 19 – 22 Gauge στους παιδιατρικούς ασθενείς. Μια βελόνα 17 G επιτρέπει ροή αίματος ≥ 80 mL/ min, ενώ μια βελόνα 19 G επιτρέπει ροή αίματος ≤ 60 mL/ min. Επιπλέον, η αρτηριακή βελόνα θα πρέπει να έχει οπή στο οπίσθιο τμήμα της ώστε να βοηθά στην αποφυγή δημιουργίας τυρβώδους ροής και αναταράξεων γύρω από την άκρη της βελόνας ενώ παράλληλα εμποδίζει την απόφραξη της ροής από το φλεβικό τοίχωμα. Οι βελόνες που χρησιμοποιούνται για την επιστροφή του αίματος τοποθετούνται σε οποιαδήποτε φλέβα του βραχίονα ακόμα και σε φλέβες μικρότερης διαμέτρου, χωρίς αυτό να

² Αιχμοφοβία ή τρυπανοφοβία: ο φόβος για τις βελόνες. Είναι ένα εγγενές ή επίκτητο νευροκαρδιογενές αντανακλαστικό και προσβάλλει το 10% του πληθυσμού παγκοσμίως (Hamilton, 1995).

αποτελεί την καλύτερη ένδειξη, καθώς προτιμώνται μεγαλύτερες φλέβες για την πλασμαφαίρεση. Οι βελόνες επιστροφής τοποθετούνται κατά προτίμηση μακριά από τις αρθρώσεις, όπου η κάμψη των αρθρώσεων του βραχίονα ή του καρπού μπορεί να προκαλέσει αυξημένη πίεση και να αποκλείσει τη ροή επιστροφής στον ασθενή και δε θα πρέπει να είναι διαμέτρου μικρότερης από 18 G (Lister, 2019).

Πίνακας 5. Συνοπτική περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών των βελόνων που δύναται να χρησιμοποιηθούν για την πλασμαφαίρεση. Πηγή (Γεωργιάδης, 2007)

Διάμετρος βελόνας (Gauge)	Μήκος βελόνας (mm)	Ροή αίματος (mL/min)
14	20-25	>150
15	15-20-32	120-140
16	15-20-25	100-120
17	15-20-25	80-100
18	20	60-80

Η διενέργεια πλασμαφαίρεσης με τη χρήση της φυγοκέντρισης όπως και η οξεία ένδειξη για θεραπεία πλασμαφαίρεσης ή η εφαρμογή μικρού αριθμού θεραπειών για μικρό χρονικό διάστημα (για παράδειγμα έως 3 θεραπείες σε διάστημα έως δυο εβδομάδων και ιδιαίτερα σε εξωτερικούς ασθενείς (μη νοσηλευόμενους) έχουν ισχυρή ένδειξη για επιλογή περιφερικών φλεβών για αγγειακή προσπέλαση. Ομοίως, αν το επιτρέπει η αγγειακή ανατομία, η υγιεινή του ασθενούς και η κινητικότητα του. Τέλος, ο θεράπων ιατρός όσο πιο έμπειρος είναι τόσο πιο ασφαλή απόφαση μπορεί να κάνει για την εκλογή της θέσης αγγειακής προσπέλασης (Lister, 2019).

Κατά τη διενέργεια της φλεβοκέντησης συνήθως προτιμώνται οι μεγάλες φλέβες των άνω άκρων (π.χ. αγκωνιαίος βόθρος όπου βρίσκεται η κεφαλική, η βασιλική και η μασχαλιαία φλέβα – βλ. Πίνακας 4) και γίνεται επιλογή της κατάλληλης βελόνας που θα έχει την κατάλληλη διάμετρο για τη βέλτιστη επιθυμητή αιματική ροή (βλ. Πίνακας 5). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής πρέπει να έχει ικανό και συνεχή μυϊκό τόνο ώστε να διατηρείται η ροή του αίματος (π.χ. πιέζοντας μια ελαστική μπάλα). Τέλος, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η αγγειακή προσπέλαση από περιφερικές φλέβες είναι η λιγότερο επεμβατική από τις αγγειακές προσπελάσεις, γρήγορη στην τοποθέτηση και αποτελεί τη μέθοδο που συνοδεύεται από το χαμηλότερο ποσοστό λοιμώξεων και ανεπιθύμητων ενεργειών (Lister, 2019, Γεωργιάδης, 2007).

3.1.1.1 Περιφερικοί φλεβικοί καθετήρες

Η περιφερική φλεβική προσπέλαση προτιμάται ως μέθοδος προσπέλασης για ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες πλασμαφαίρεσης λόγω του χαμηλού ποσοστού επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν, αλλά και λόγω της ευκολίας εισαγωγής και απομάκρυνσης της προσπέλασης συγκριτικά με άλλες μεθόδους αγγειακής προσπέλασης (Tanhehco et al., 2019, Ritzenthaler et al., 2019).

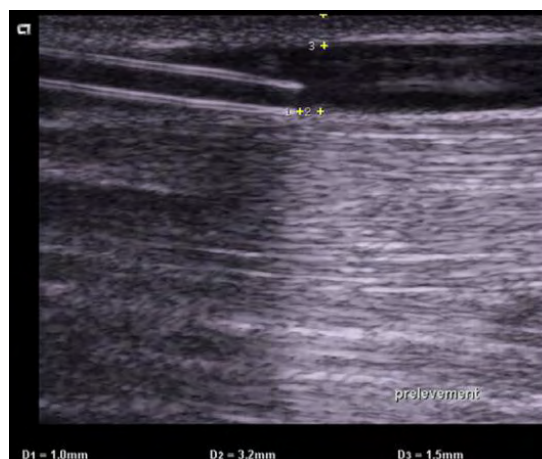
Εκτιμάται πως το 64% των πλασμαφαιρέσεων με ανταλλαγή πλάσματος μπορούν να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με την εφαρμογή της περιφερικής φλεβικής προσπέλασης. Η εφαρμογή της περιφερικής φλεβικής προσπέλασης είναι κατάλληλη για εφαρμογή στις περισσότερες μεθόδους πλασμαφαίρεσης είτε σε κατεπείγουσες περιπτώσεις θεραπείας είτε σε περιπτώσεις συντήρησης της θεραπείας. Επισημαίνεται πως και στην περίπτωση της τοπικού που αναλαμβάνει να τοποθετήσει τον καθετήρα πρέπει να είναι έμπειρο και να τηρεί άσηπτες συνθήκες (Ritzenthaler et al., 2019). Ο έλεγχος του καθετήρα πρέπει να γίνεται κάθε 8 ώρες, ενώ συνίσταται να γίνεται αντικατάστασή του κάθε 48 – 72 ώρες. Τέλος, η λειτουργία του περιφερικού φλεβικού καθετήρα μπορεί να ελέγχεται με την αποτράβηξη μικρής ποσότητας αίματος, αλλά δεν προτιμάται για αιμοληψίες καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος αιμόλυσης (Γεωργιάδης, 2007).

3.1.1.2 Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες είναι ενδοαγγειακοί καθετήρες των οποίων το άκρο τερματίζει στην καρδιά ή κοντά σε αυτή ή σε ένα από τα μεγάλα αγγεία (αορτή, πνευμονική αρτηρία, άνω και κάτω κοίλη φλέβα, υποκλειδίες φλέβες, σφαγίτιδες φλέβες και οι ομφαλικές φλέβες στα νεογνά). Οι θέσεις που συνήθως τοποθετούνται οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες είναι η δεξιά και αριστερή σφαγίτιδα φλέβα, η δεξιά μηριαία και η δεξιά υποκλείδιος. Ως πρώτη επιλογή προτιμάται η δεξιά μηριαία φλέβα εάν δεν είναι δυνατό να παρακεντηθούν οι περιφερικές φλέβες, ή αν δεν είναι δυνατή η θεραπεία μέσω των περιφερικών φλεβών (Γεωργιάδης, 2007). Υπάρχουν και οι περιφερικά εισερχόμενοι κεντρικοί φλεβοκαθετήρες οι οποίοι τοποθετούνται σε κάποιο από τα αγγεία του βραχίονα (όπως η βασιλική φλέβα, οι βραχιόνιες φλέβες και η κεφαλική φλέβα) και καταλήγουν σε μεγάλη φλέβα (συνήθως στην άνω κοίλη φλέβα) αλλά δεν προτιμώνται για εφαρμογή πλασμαφαίρεσης (Γεωργιάδης, 2007, Ipe and Marques, 2018), καθώς δεν μπορούν να υποστηρίξουν την υψηλή αρνητική πίεση

που δημιουργείται από τη συσκευή πλασμαφαίρεσης κατά την άντληση του αίματος (Ipe and Marques, 2018).

Επίσης, εάν υπάρχει κίνδυνος εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών στο έδαφος της υπασβεσταιμίας προτιμάται η δεξιά μηριαία φλέβα λόγω της απόστασής της από το δεξιό κόλπο της καρδιάς. Τέλος, σε σύνδρομο θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας η επιλογή της δεξιάς μηριαίας φλέβας συνοδεύεται από μειωμένο κίνδυνο αιμοραγίας (Κατρίτση, 2007, Lister, 2019, Γεωργιάδης, 2007). Μετά την τοποθέτηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα συνίσταται ο απεικονιστικός έλεγχος (με ακτινογραφία ή υπέρηχο) ώστε να επιβεβαιωθεί η σωστή τοποθέτηση του καθετήρα (βλ. Εικόνα 6) (Lister, 2019). Στην περίπτωση που έχει τοποθετηθεί κεντρικός φλεβικός καθετήρας, επιτρέπεται η λήψη αίματος από αλλά δεν αποτελεί ένδειξη εφαρμογής του οι συνεχείς αιμοληψίες. Η επανειλημμένη διενέργεια αιμοληψιών από τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών, όπως είναι ο σχηματισμός θρόμβων ή οι λοιμώξεις (Γεωργιάδης, 2007). Τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των θεραπειών πλασμαφαίρεσης όπου ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας δεν χρησιμοποιείται, η βατότητά του εξασφαλίζεται με εκπλύσεις με ηπαρίνη σε υψηλή συγκέντρωση (για παράδειγμα, 1000 units/ mL) ώστε να αποφευχθεί η απόφραξη του από δημιουργία θρόμβου (Ipe and Marques, 2018).



Εικόνα 6. Υπερηχογραφική απεικόνιση εισαγωγής του κεντρικού φλεβοκαθετήρα όπου σημειώνονται και οι διαστάσεις του αγγείου (Ritzenthaler et al., 2019).

Στα πλεονεκτήματα του κεντρικού φλεβικού καθετήρα συγκαταλέγονται η αξιόπιστη ροή αίματος που εξασφαλίζει και την ικανότητα αντοχής των υψηλών αρνητικών πιέσεων που απαιτούνται για την λήψη αίματος από τη συσκευή πλασμαφαίρεσης (Ipe and Marques, 2018). Δεδομένου ότι η τοποθέτηση και συχνή

χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων σχετίζεται με επιπλοκές όπως η αιμορραγία, ο πνευμοθώρακας ή οι φλεγμονές, συστήνεται ο καθετηριασμός να πραγματοποιείται από προσωπικό με αρκετή εμπειρία με την καθοδήγηση υπερηχογράφου. Επιπλέον, η τοποθέτηση του καθετήρα στη μηριαία φλέβα μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης πνευμοθώρακα και είναι αρκετά ανεκτοί για μικρό χρονικό διάστημα (Stroncek et al., 2000).

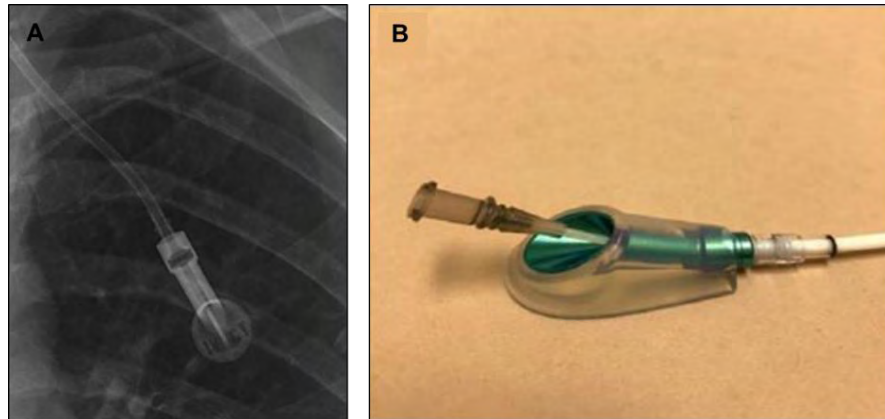
3.1.1.3 Μόνιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες

Οι μόνιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες είναι καθετήρες οι οποίοι εμφυτεύονται χειρουργικά υπό ολική αναισθησία ή μέθη και διαθέτουν ένα εξωτερικό τμήμα το οποίο διέρχεται κάτω από ένα υποδερμικό κανάλι και εξέρχεται δίπλα από τη θηλή του μαστού του ασθενή. Στο σημείο κάτω από το υποδερμικό κανάλι ακριβώς πριν το σημείο εξόδου υπάρχει ένα κομβίο από Dacron (cuff) το οποίο επιτρέπει την ανάπτυξη των ινοβλαστών στη θέση εισαγωγής (επιθηλιοποίηση) ακινητοποιώντας τον καθετήρα και μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο μόλυνσης καθώς αναστέλλει τη μετανάστευση των μικροοργανισμών στο σύστημα του καθετήρα (Γεωργιάδης, 2007, Μαυροματίδης, 2017).

Είναι κατασκευασμένοι από μαλακά και πιο εύκαμπτα υλικά (σιλικόνη ή μίγμα πολυουρεθάνης/ πολυμερούς άνθρακα). Αυτή η σύνθεση επιτρέπει μεγαλύτερη ευκαμψία, αυξημένη αντοχή και ανοχή στην διάσπαση από χημικά όπως το ιώδιο, το υπεροξείδιο και οι αλκοόλες. Είναι μακράς διάρκειας παραμονής και μπορούν να χρησιμοποιούνται για αρκετούς μήνες, καθώς παρουσιάζουν μικρότερο ποσοστό λοιμώξεων από τους προσωρινούς κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (Μαυροματίδης, 2017).

Υπάρχουν και μόνιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες οι οποίοι διαθέτουν υποδόριο τύμπανο (port) (βλ. Εικόνα 7). Το κύριο υλικό τους είναι σιλικόνη η οποία χρησιμοποιείται ως πρόσβαση για τον καθετήρα. Το υλικό είναι ανθεκτικό για έως δυο χιλιάδες χρήσεις («τρυπήματα»). Στα πλεονεκτήματα των καθετήρων με υποδόριο τύμπανο συγκαταλέγεται το χαμηλό ποσοστό λοιμώξεων και η δυνατότητα για μακροχρόνια χρήση τους. Σημαντικό πλεονέκτημα αποτελεί επίσης το γεγονός ότι είναι άνετο για τον ασθενή και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του. Αυτό είναι δυνατό καθότι έχει αισθητικό πλεονέκτημα και επιτρέπει πολλές δραστηριότητες στον ασθενή (όπως το λουτρό, η κολύμβηση, η άσκηση κ.α.) τα οποία με τους κλασικούς

μόνιμους καθετήρες δεν είναι επιτρεπτά. Κάποια από τα μειονεκτήματά τους είναι πως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αμέσως μετά την τοποθέτησή τους, καθώς μπορεί να προκληθεί πόνος στον ασθενή, και απαιτείται μερική ή ολική νάρκωση για την τοποθέτησή τους (Ipe and Marques, 2018).



Εικόνα 7. Ενδεικτική εικόνα του εμφυτεύσιμου κεντρικού φλεβοκαθετήρα με τύμπανο.
A. Ακτινογραφία θώρακα από ασθενή μετά την τοποθέτηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα με τύμπανο τύπου superflow (Li et al., 2017) **B.** Σχηματική απεικόνιση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα με τύμπανο τύπου superflow μη εμφυτευμένου σε ασθενή (Williams et al., 2019)

3.1.2 Επιπλοκές

Όπως όλες οι ιατρικές διαδικασίες, έτσι και η τοποθέτηση φλεβικού καθετήρα ενέχει τον κίνδυνο αντίθετων ενεργειών από τις επιθυμητές και επιπλοκών. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση και μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης έχουν χαμηλό ποσοστό εμφάνισης, περίπου 3 έως 5 % επί του συνόλου των συνεδριών πλασμαφαίρεσης για ένα κέντρο. Οι επιπλοκές μπορεί να είναι ήπιες ή σοβαρές, ως ήπιες ορίζονται αυτές που δεν χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή και διορθώνονται εύκολα (για παράδειγμα, επανεισάγοντας τη βελόνα). Οι σοβαρές επιπλοκές είναι αυτές οι οποίες δεν επιτρέπουν στη θεραπευτική διαδικασία να συνεχιστεί. Οι επιπλοκές μπορεί να οφείλονται στο να γίνει σωστά η προσπέλαση και να διατηρηθεί έως αιμορραγία στην περιοχή της προσπέλασης (Ipe and Marques, 2018).

Όσον αφορά τις επιπλοκές των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, φαίνεται να είναι κάπως περισσότερες, έως 15% των ασθενών εμφανίζουν επιπλοκές (Tanhehco

et al., 2019). Συνήθως, εμφανίζονται επιπλοκές από τη στιγμή της διαδικασίας τοποθέτησης του ή αμέσως μετά και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την αιμορραγία στο σημείο της τομής, την εμφάνιση αιματώματος στην περιοχή της εισόδου, εμφάνιση αρρυθμιών, την πιθανότητα διάτρησης αρτηρίας ή πνεύμονα και την εμβολή αέρα (Ipe and Marques, 2018, Tanhehco et al., 2019). Οι επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν σε απομάκρυνση ή αντικατάσταση του καθετήρα είναι η μόλυνση, η μη επαρκής ροή και άλλου είδους φυσικά ελαττώματα του καθετήρα. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με λοιμώξεις μπορεί να είναι πρώιμες ή όψιμες λόγω της συχνής, και σε ορισμένες περιπτώσεις καθημερινή, χρήση του καθετήρα για τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης. Οι λοιμώξεις (εντοπισμένες ή γενικευμένες/ συστηματικές) αποτελούν σημαντικό αίτιο εισαγωγής στο νοσοκομείο, νοσηρότητα και θνητότητα όταν η σχετιζόμενη με τον καθετήρα βακτηριαμία οδηγεί σε σηψαιμία ή δευτερογενή λοίμωξη (Tanhehco et al., 2019). Γενικά φαίνεται να σχετίζεται το ποσοστό των επιπλοκών με την περιοχή της αγγειακής προσπέλασης και είναι λιγότερο συχνά τα προβλήματα προσπέλασης και αντίστοιχα οι επιπλοκές αγγειακής προσπέλασης στη σφαγίτιδα, στη μηριαία και την υποκλείδιο φλέβα (Ipe and Marques, 2018). Μια μελέτη δείχνει πως η τοποθέτηση του καθετήρα στην υποκλείδιο φλέβα είχε τις περισσότερες επιπλοκές σε σχέση με τη σφαγίτιδα φλέβα και τη μηριαία φλέβα, με ποσοστά 60% και 20 % και 57% αντίστοιχα (Ipe and Marques, 2018).

Στις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται εμφυτευμένος μόνιμος φλεβικός καθετήρας με τύμπανο, αναφέρεται έως 18% των ασθενών να εμφανίζουν επιπλοκές. Στις πιο κοινές πρώιμες επιπλοκές περιλαμβάνεται ο πνευμοθώρακας, η εμφάνιση αιματωμάτων, η καρδιακή αρρυθμία και η διάτρηση αρτηρίας. Οι πιο συχνές όψιμες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη σχετιζόμενη με τον καθετήρα φλεβική θρόμβωση, τη μόλυνση της θήκης του τυμπάνου (Ipe and Marques, 2018) και τη συμπίεση του καθετήρα μεταξύ της πρώτης πλευράς και της κλείδας, προκαλώντας διαλείπουσα μηχανική απόφραξη του καθετήρα και μειωμένη απόδοση τόσο στην έγχυση όσο και στην άντληση αίματος και υγρών (pinch off syndrome) (Ipe and Marques, 2018, Andris et al., 1994).

Αξίζει να σημειωθεί, πως η εμφάνιση επιπλοκών της αγγειακής προσπέλασης στη διατήρηση της επαρκούς λειτουργίας είναι κινητήριος δύναμη για την εξέλιξη και ανάπτυξη νέων μεθόδων και τεχνολογιών ώστε να βελτιωθεί η αγγειακή προσπέλαση (Tanhehco et al., 2019).

3.2 Ο ρόλος του νοσηλευτή

Οι νοσηλευτές αποτελούν το μεγαλύτερο σώμα των παρόχων υγείας και είναι στην πρώτη γραμμή όλων των θεραπευτικών διαδικασιών. Είναι αποδεδειγμένο πως μόνο οφέλη επιφέρει στο σύστημα υγείας η επένδυση σε πολύ καλά εκπαιδευμένο και δραστήριο νοσηλευτικό προσωπικό για το δυναμικό τους (Garvey and McCarron, 2018). Από τα κύρια καθήκοντα του νοσηλευτή είναι η συνεχής βελτίωση των συνθηκών της νοσηλευτικής φροντίδας, η αποτελεσματική χρήση των πόρων και η βελτίωση της ποιότητας τόσο στη ζωή των ασθενών που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση όσο και στην παροχή των υπηρεσιών υγείας (Ran, 1999). Ο ρόλος του νοσηλευτή στην κλινική πράξη είναι να παρέχει εξατομικευμένη, ανθρωπιστική και απτή νοσηλευτική φροντίδα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση (Gerogianni, 2015). Συνεπώς, ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού είναι ιδιαίτερα σημαντικός καθώς αποτελεί ακόμη ένα παράγοντα τόσο για τη σωστή εκτέλεση της διαδικασίας όσο και για τα αποτελέσματα της. Χρειάζεται άρτια καταρτισμένο νοσηλευτικό προσωπικό με εμπειρία ώστε να μπορεί να ανταπεξέλθει στη απαιτήσεις της διαδικασίας (Σαχίνη-Καρδάση Α., 2008).

Στην πράξη, ο νοσηλευτής που αναλαμβάνει τη φροντίδα του ασθενούς που θα υποβληθεί σε πλασμαφαίρεση πρέπει να είναι ένας αποτελεσματικός επαγγελματίας ικανός να θέσει και να διατηρήσει υψηλής ποιότητας νοσηλευτικές υπηρεσίες βασιζόμενες σε στοιχεία της ιατρικής έρευνας, αλλά και να μπορεί να εργαστεί αποτελεσματικά με τη διεπιστημονική ομάδα ώστε να εξασφαλίσει πως ο ασθενής έχει πρόσβαση στην καλύτερη δυνατή εξειδικευμένη φροντίδα και γνώση. Ο νοσηλευτής πρέπει να διαβεβαιωθεί πως οι ασθενείς κατανοούν την ασθένεια από την οποία πάσχουν, τις διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές που τους δίνονται 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).

3.2.1 Πριν τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για την επιβεβαίωση των στοιχείων του ασθενή, την συγκατάθεση του ασθενούς για τη διενέργεια της θεραπείας, να καταγράψει το λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς, να προετοιμάσει τη συσκευή πλασμαφαίρεσης και τα διαλύματα αντικατάστασης και να πραγματοποιήσει την φλεβοκέντηση. Επιπλέον, ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος να αντλήσει δείγμα αίματος για αιματολογικό έλεγχο (επίπεδα αιματοκρίτη, βιοχημικοί δείκτες, ικές λοιμώξεις και αντισώματα) αλλά και να εξετάσει εάν η αγγειακή προσπέλαση είναι κατάλληλη και λειτουργική και να εξετάσει για μια ή δυο περιφερικές φλέβες και στην περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμες να αντικαταστήσει την κεντρική φλεβική προσπέλαση. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ο νοσηλευτής να ενημερώσει τον ασθενή για τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης στην οποία πρόκειται να υποβληθεί και συμβουλεύει τον ασθενή να έχει καταναλώσει ελαφρύ γεύμα πριν τη θεραπευτική συνεδρία, αλλά και να τον καθησυχάσει και να απαντήσει σε όποιες ερωτήσεις και ανησυχίες του (Gerogianni, 2015, Lister, 2019).

3.2.2 Μετά το πέρας της θεραπείας πλασμαφαίρεσης

Μετά τη σύνδεση του ασθενή στη συσκευή πλασμαφαίρεσης, ο ρόλος του νοσηλευτή είναι η άμεση παρέμβασή του σε περίπτωση εκδήλωσης εμπυρέτου αντίδρασης, υπότασης ή αλλεργική – αιμολυτική αντίδραση από τον ασθενή (Lister, 2019). Μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και την απομάκρυνση των βελόνων πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη φροντίδα και συχνός έλεγχος στη διαχείριση της αγγειακής προσπέλασης ή του κεντρικού φλεβικού καθετήρα για αιμορραγία (Gerogianni, 2015). Η παρακολούθηση του ασθενή περιλαμβάνει τη διενέργεια επαναλαμβανόμενων και συνεχών παρατηρήσεων για την εμφάνιση οποιουδήποτε συμπτώματος όπως η έξαψη, η αιμορραγία, ναυτία, κνίδωση, εμέσεις, διάρροια, πυρετική κίνηση, κεφαλαλγία, πόνος στην πλάτη, πτώση αρτηριακής πίεσης, υπασβαστεμία, υποκαλιαιμία, ενδείξεις λοίμωξης, εμφάνιση αιματώματος στο σημείο της φλεβοκέντησης και η καταγραφή της φυσιολογικής

κατάστασης τους ασθενή (Gerogianni, 2015, Σαχίνη-Καρδάση Α., 2008). Ο νοσηλευτής οφείλει να ενημερώσει τον ασθενή για το τι αναμένεται να αισθάνεται μετά τη θεραπεία (για παράδειγμα αίσθημα κόπωσης για μια δυο μέρες, να αποφύγει τη σωματική κόπωση, να αποφεύγει το συνωστισμό και να αποφύγει επαφές με ανθρώπους που είτε είναι άρρωστοι ή ήταν άρρωστοι πρόσφατα) (Lister, 2019). Κατά τη διάρκεια της αποθεραπείας ο ρόλος του νοσηλευτή εστιάζεται στην παρακολούθηση του ασθενή και την καταγραφή των ζωτικών ενδείξεων, ανεπιθύμητων ενεργειών, αρτηριακή πίεση, φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται, αρτηριακή πίεση, κ.α. (Σαχίνη-Καρδάση Α., 2008, Gerogianni, 2015).

Έχει δειχθεί πως όσο πιο έμπειρο είναι το νοσηλευτικό προσωπικό και όσο πιο καταρτισμένο και εκπαιδευμένο είναι, όσο πιο συναισθηματική είναι η σχέση μεταξύ ασθενούς και νοσηλευτή αλλά και το ασφαλές περιβάλλον διευκολύνουν την ιατρική φροντίδα. Έχει επίσης αναδειχθεί η σημασία ο νοσηλευτής να συμπάσχει με τον ασθενή και να κατανοεί τις συνθήκες και τις ανησυχίες του (Shahdadi and Rahnama, 2018) ενώ αντίθετα ο ασθενής αισθάνεται ανασφάλεια όταν ο νοσηλευτής δεν τον προσεγγίζει πέρα από το αυστηρά επαγγελματικό καθήκον του ελέγχου των οργάνων και των ζωτικών ενδείξεών του (Moran et al., 2009). Αξίζει να σημειωθεί βέβαια, πως τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα άγχους και η σκληρή εργασία του νοσηλευτή σε συνδυασμό με τη φροντίδα των φυσικών και ψυχολογικών αναγκών των ασθενών έχει ένα μεγάλο κόστος στην ψυχοσύνθεση των νοσηλευτών. Φαίνεται πως η κατάθλιψη έχει μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης σε επαγγελματίες υγείας και συγκεκριμένα νοσηλευτές από ότι στο γενικό πληθυσμό (Shahdadi and Rahnama, 2018).

3.3 Κόστος πλασμαφαίρεσης

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί μια σχετικά κοστοβόρο θεραπευτική μέθοδο. Ο κύριος λόγος που αυξάνει το κόστος σε αυτή τη θεραπευτική μέθοδο είναι πως απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός και τα διαλύματα αντικατάστασης αυξάνουν κατά πολύ το κόστος θεραπείας. Η κλασική πλασμαφαίρεση με διαχωρισμό με φυγοκέντριση ή φίλτρο έχουν ένα κόστος, αλλά αυτό αυξάνεται ανάλογα με την τεχνική πλασμαφαίρεσης που μπορεί να εφαρμοστεί. Οι πιο εξειδικευμένες τεχνικές

μπορεί να αυξήσουν το κόστος της θεραπείας λόγω της απαίτησης σε πόρους και αναλώσιμα (Μαυροματίδης, 2017).

Γενικά θεωρείται πως μια συσκευή πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο είναι μια πιο οικονομική αγορά για το σύστημα υγείας από ότι η αγορά μιας συσκευής πλασμαφαίρεσης με μεμβράνη, καθώς λαμβάνοντας υπόψη το κόστος των αναλωσίμων της συσκευής. Δεδομένου ότι τα διαλύματα αντικατάστασης αυξάνουν το κόστος και της πιθανότητας δημιουργίας θρόμβου εντός του συστήματος πλασμαφαίρεσης και λαμβάνοντας επίσης υπόψη και τη μείωση των απορριμμάτων, μια ερευνητική ομάδα στο Ηνωμένο Βασίλειο εκτίμησε πως υπάρχει οικονομία τουλάχιστον £8254.40 [€10599.47 (ισοτιμία 2014 £1 = €1,2841 ή €9381,61 ισοτιμία 2020 £1 = €1,14)] ανά έτος όταν χρησιμοποιείται συσκευή πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο από ότι εάν χρησιμοποιείται συσκευή πλασμαφαίρεσης με φίλτρο. Επιπλέον, η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντριση μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας περιφερική αγγειακή προσπέλαση σε σχέση με την πλασμαφαίρεση με φίλτρο που απαιτεί κεντρική αγγειακή προσπέλαση, αυξάνοντας το χρόνο προετοιμασίας και θεραπείας αλλά και το πιθανό κόστος νοσηλείας σε περίπτωση επιλοκών (Purpe and Kingdon, 2014). Η πρωτοβουλία Choosing Wisely του Ιδρύματος του αμερικάνικου συμβουλίου εσωτερικής ιατρικής (American Board of Internal Medicine -ABIM) έχει ως σκοπό να προωθήσει το διάλογο μεταξύ ασθενών και ιατρών έτσι ώστε να αποφεύγονται μη απαραίτητες ιατρικές εξετάσεις, θεραπείες και θεραπευτικές διαδικασίες, καθώς έχει δειχθεί πως το 30% των εξόδων που πραγματοποιούνται στην κλινική πράξη αποτελεί σπατάλη. Το ίδρυμα αυτό κάποιες συστάσεις όπως η αποφυγή της χρήσης κεντρικής αγγειακής προσπέλασης, να αποφεύγεται η χρήση του πλάσματος ως διάλυμα αντικατάστασης εκτός αν υπάρχει απόλυτη ένδειξη για τη χρήση του, η αποφυγή διενέργειας εξετάσεων συνεχώς για τους αντιπηκτικούς παράγοντες εκτός και αν η πλασμαφαίρεση διενεργείται καθημερινά και η αποφυγή της συνέχισης των θεραπειών πλασμαφαίρεσης εάν δεν έχει καθοριστεί εξ αρχής ένας αντικειμενικός στόχος και η παύση των θεραπευτικών πλασμαφαίρεσης εάν ο στόχος δεν μπορεί να επιτευχθεί ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες ξεπερνούν το πιθανό όφελος (Connolly-Smith et al., 2018).

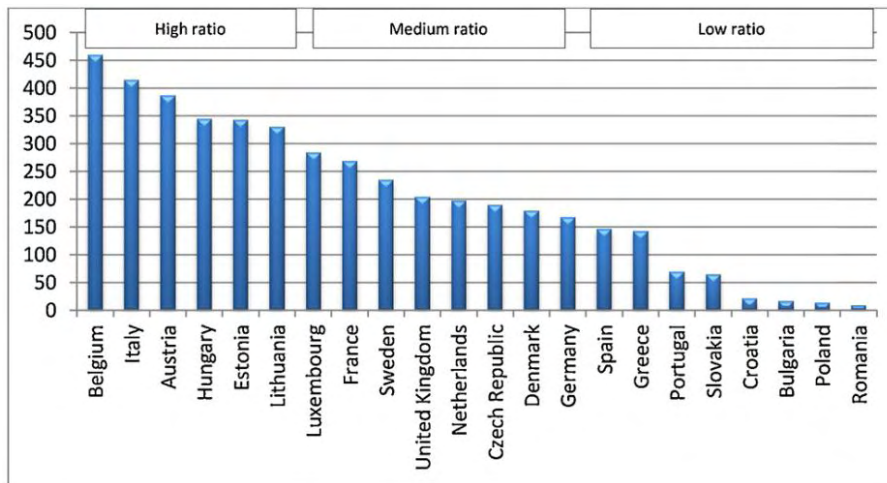
Σε πολλές χώρες δεν υπάρχει καταγραφή των δραστηριοτήτων θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. Σε μια έρευνα του 2014 για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση με φυγοκέντριση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης συλλέχθηκαν στοιχεία τα οποία φαίνονται στον Πίνακα 6. Αξίζει να σημειωθεί πως αυτός ο πίνακας δεν

αντικατοπτρίζει και τον αντίστοιχο αριθμό των θεραπειών που πραγματοποιούνται στις συγκεκριμένες χώρες (Lozano et al., 2019).

Πίνακας 6. Λίστα με τις διαθέσιμες μονάδες θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο σε διάφορες χώρες της Ευρώπης. Πηγή: (Lozano et al., 2019)

Χώρες	Μονάδες
Αυστρία	3290
Βέλγιο	5148
Βουλγαρία	119
Κροατία	90
Τσεχία	1995
Δανία	1008
Εσθονία	450
Γαλλία	17672
Γερμανία	13503
Ελλάδα	1550
Ουγγαρία	3402
Ιταλία	25162
Λιθουανία	972
Λουξεμβούργο	156
Ολλανδία	3314
Πολωνία	516
Πορτογαλία	720
Ρουμανία	176
Σλοβακία	352
Ισπανία	6808
Σουηδία	2268
Ηνωμένο Βασίλειο	13096

Σε συνέχεια της ίδιας έρευνας, προσπάθησαν να αποτυπώσουν όσο πιο ακριβέστερα γίνεται το πόσες μονάδες πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποίησαν την αναλογία των μονάδων πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο ανά ένα εκατομμύριο κατοίκους. Τα αποτελέσματα φαίνονται στην Εικόνα 8.



Εικόνα 8. Αριθμός των διαθέσιμων μονάδων θεραπευτικής αφαίρεσης με φυγόκεντρο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανά 1 εκατομμύριο κατοίκους το 2014. Η σειρά εμφάνισης στο γράφημα εξαρτάται από την αναλογία, υψηλή (≥ 300), μέτρια (150–299) και χαμηλή (< 149). Πηγή (Lozano et al., 2019)

Παρατηρείται μια μεγάλη απόκλιση μεταξύ των χωρών της Ευρώπης σε σχέση με τις μονάδες που είναι διαθέσιμες ανά εκατομμύριο κατοίκους. Για παράδειγμα, η αναλογία για το Βέλγιο (459 μονάδες / 1 εκατομμύριο κατοίκους) είναι 51 φορές υψηλότερη από αυτή της Ρουμανίας (9 μονάδες / 1 εκατομμύριο κατοίκους). Ένας λόγος που θα μπορούσε εξηγήσει αυτό το χάσμα είναι πιθανόν οι μεγάλες διαφορές που υπάρχουν μεταξύ αυτών των χωρών στις δαπάνες για την υγεία. Σύμφωνα με το βιβλίο του 2015 της Ευρωπαϊκής Στατιστικής υπηρεσίας (Eurostat) οι περισσότερες χώρες με υψηλή αναλογία μονάδων πλασμαφαίρεσης (≥ 300) ανά εκατομμύριο κατοίκους έκανε δαπάνες στο σύστημα υγείας ίσες με 3000 μονάδες αγοραστικής δαπάνης³ με εξαίρεση την Εσθονία και τη Λιθουανία που παρότι είχαν αναλογία 342 και 330 αντίστοιχα, η δαπάνη στο σύστημα υγείας ήταν περίπου 1000 μονάδες αγοραστικής δαπάνης για το 2014. Παράλληλα, σε χώρες με μεγάλη δαπάνη στο σύστημα υγείας όπως η Ολλανδία (3800 μονάδες αγοραστικής δαπάνης) ή η Δανία (3100 μονάδες αγοραστικής δαπάνης) έχουν μέτρια αναλογία μονάδων θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, 197 και 179 ανά εκατομμύριο κατοίκων αντίστοιχα. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει πως υπάρχουν και άλλοι παράγοντες εκτός από την οικονομία που συμβάλλουν στη διαμόρφωση αυτής της αναλογίας. Για παράδειγμα, καθοριστικό παράγοντα αποτελεί πως η μέθοδος της πλασμαφαίρεσης δεν έχει μόνο

³ Μονάδα αγοραστικής δαπάνης είναι μια τιμή η οποία λαμβάνει υπόψη τις διαφορές στο επίπεδο διαβίωσης μεταξύ χωρών. Πηγή (Lozano et al., 2019)

την τεχνική του διαχωρισμού του πλάσματος με φυγοκέντριση αλλά υπάρχει και η πλασμαφαίρεση με φίλτρο. Η ένδειξη για τη χρήση της μιας ή της άλλης σε κάθε πάθηση διαφέρει. Άρα δεν είναι πλήρως αντιπροσωπευτικά τα παραπάνω αποτελέσματα. Επιπλέον, η πρακτική που ακολουθείται σε κάθε χώρα μπορεί να διαφέρει. Πιο συγκεκριμένα, ενώ στην Ολλανδία προτιμάται η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντριση με ποσοστό 90%, στη Γαλλία και την Ισπανία με ποσοστό ~75%, στη Γερμανία υπάρχει μεγάλη προτίμηση για την πλασμαφαίρεση με φίλτρο κατά 90%. Παρόλα αυτά, στην πλειοψηφία των ευρωπαϊκών χωρών κατά τα 2/3 προτιμάται η τεχνική της πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο και κατά το 1/3 η τεχνική πλασμαφαίρεσης με μεμβράνη (Lozano et al., 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αίμα είναι το μέσο μεταφοράς των απαραίτητων ουσιών μεταξύ των οργάνων του σώματος μέσω των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος (Κατρίτση, 2007). Σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σύνδρομο που είτε προκαλούνται είτε παροξύνονται από παθολογικούς παράγοντες και τοξίνες που κυκλοφορούν μέσα στο πλάσμα, η πλασμαφαίρεση μπορεί να επιφέρει ύφεση των συμπτωμάτων ή να αποτρέψει τη βλάβη που μπορεί να προκληθεί στα όργανα ή τα συστήματα του οργανισμού που εμπλέκονται στην πάθηση (Disel et al., 2015). Θα πρέπει να είναι γνωστό ποιος παράγοντας του αίματος οφείλεται στην πάθηση από την οποία πάσχει ο ασθενής και της οποίας τα συμπτώματα οφείλονται ή παροξύνονται από τον παράγοντα αυτό, ώστε να προβεί ο θεράπων ιατρός στην εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης. Βασικό κριτήριο αποτελεί ο παράγοντας που πρόκειται να απομακρυνθεί από το αίμα του ασθενούς με τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης να παράγεται με ρυθμό τέτοιο που ο χρόνος να επιτρέπει την απομάκρυνσή του πριν την εκ νέου συσσώρευσή του στο αίμα του ασθενούς (Παραρά, 2005).

Η διαδικασία αφαίρεσης του αίματος ή μέρος αυτού είναι μια αρκετά παλιά θεραπευτική πράξη. Μετά την παραδοχή της αναγεννησιακής ιδέας πως μια ασθένεια μπορεί να υποχωρήσει με την αφαίμαξη έπρεπε να αντιμετωπιστεί το μειονέκτημα της απώλειας αίματος και στοίχιζε τη ζωή των ασθενών, μεταξύ των οποίων και ο Λουδοβίκος XIII και ο Γεώργιος Ουάσινγκτον ήταν θύματα αυτής της πρωίμης μέχρι τότε θεραπευτικής στρατηγικής (Shumak and Rock, 1984).

Κατά την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης, μετά το διαχωρισμό μέρους του πλάσματος, το αίμα επιστρέφεται στον ασθενή μετά από αντικατάσταση από άλλο υγρό. Το πλάσμα που επιστρέφεται μπορεί να είναι του ίδιου του ασθενούς μετά από κατάλληλη επεξεργασία, είτε έγκαιρα καταψυχθέν πλάσμα, είτε αλατώδες διάλυμα εμπλουτισμένο με πρωτεΐνες. Σε κάθε περίπτωση η πλασμαφαίρεση μειώνει το ιξώδες του πλάσματος, με συνέπεια τη βελτίωση της ροής του αίματος στη μικροαγγειακή

κυκλοφορία (Μαυροματίδης, 2017). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να πραγματοποιηθεί με δυο ειδών τεχνικές, η μια τεχνική διαχωρίζει το πλάσμα από τα υπόλοιπα στοιχεία του αίματος με φυγοκέντριση και η δεύτερη διαχωρίζει τα στοιχεία του αίματος με το πλάσμα με χρήση φίλτρου. Φαίνεται πως και οι δυο τεχνικές είναι εξίσου δημοφιλείς και ευρέως χρησιμοποιούμενες. Τα πλεονεκτήματα και των δυο τεχνικών είναι σημαντικά (Nguyen et al., 2012, Padmanabhan et al., 2019) ενώ τα μειονεκτήματά τους έγκειται κυρίως στον περιορισμό των ασθενειών στις οποίες μπορεί να εφαρμοστούν ή στο θεραπευτικό στόχο που υπάρχει για κάθε ασθενή ξεχωριστά (Nguyen et al., 2012, Μαυροματίδης, 2017).

Κατά τη διενέργεια θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης γίνεται χρήση αντιπηκτικών, τα οποία θεωρούνται απαραίτητα τόσο στη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης όσο και στη διαδικασία της αιμοκάθαρσης ώστε να αποτραπεί η φυσιολογική διαδικασία της δημιουργίας θρόμβων πήξης του αίματος εξωσωματικά. Κατά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης όπως και της αιμοκάθαρσης χρησιμοποιούνται πιο κοινά τα κιτρικά και η ηπαρίνη ως αντιπηκτικά (Hofbauer et al., 1999). Η χρήση αντιπηκτικών μπορεί να επιφέρει και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες στον ασθενή, αν και η χρήση τους για τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης είναι απαραίτητη. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης το πλάσμα που απομακρύνεται, αντικαθίσταται από έναν ίσο όγκο διαλύματος άλατος, αλβουμίνης ή κολλοιδών. Όλα έχουν συγκεκριμένο ρόλο και συγκεκριμένη ένδειξη για χρήση στο πλαίσιο της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (Reverberi and Reverberi, 2007).

Η πλασμαφαίρεση, παρότι είναι μια ιδιαίτερα ασφαλής πρακτική μπορεί να έχει κάποιες επιπλοκές όπως όλες οι θεραπείες, και ιδιαίτερα αυτές που είναι κάπως περίπλοκες ή φέρουν ένα βαθμό επεμβατικότητας, έχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες και ενέχουν κινδύνους για τον ασθενή, οι οποίες όμως σπανίως μπορεί να είναι σοβαρές ή επικίνδυνες για τη ζωή (Kara et al., 2013). Οι επιπλοκές συνήθως σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση, τα υγρά αντικατάστασης, την ίδια τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης ή τη χρήση αντιπηκτικών. Το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών λόγω της πλασμαφαίρεσης ποικίλει μεταξύ 8 - 12% τόσο στους ενήλικους ασθενείς όσο και στα παιδιά (Sik et al., 2020, Cortina et al., 2017, Lu et al., 2019, Szczeklik et al., 2013, Kara et al., 2013, Basic-Jukic et al., 2005, Byku and Chang, 2019).

Η πλασμαφαίρεση βρίσκει εφαρμογή σε μεγάλο εύρος παθήσεων και ιδιαίτερα στα αυτοάνοσα νοσήματα, και ιδιαίτερα όταν μπορεί να επιτευχθεί θεραπευτικό

αποτέλεσμα με την απομάκρυνση των αυτοαντισωμάτων ή ανοσοσυμπλεγμάτων που οφείλονται στη νόσο μέσω της μεθόδου αυτής. Μια άλλη σημαντική εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης είναι η απευαισθητοποίηση πριν τη μεταμόσχευση, σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων και στη σηψαιμία. Πιο συγκεκριμένα, σημαντικό παράγοντα για μια επιτυχή μεταμόσχευση είναι η πλήρης συμβατότητα μεταξύ δότη και δέκτη, αυτή όμως είναι ιδιαίτερα δύσκολη και μειώνουν πάρα πολύ την πιθανότητα κάποιος να λάβει έγκαιρα μόσχευμα. Πλέον είναι δυνατό να γίνουν μεταμοσχεύσεις όταν δεν υπάρχει συμβατότητα στις ομάδες αίματος ή στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας χωρίς να προδικάζεται η απόρριψη του μοσχεύματος με την εφαρμογή θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα πλασμαφαίρεσης που έχουν αναπτυχθεί και εφαρμόζονται σε αυτές τις περιπτώσεις αποσκοπούν στη μείωση του τίτλου των πρωτεϊνών στο αίμα του δέκτη που μπορεί να οδηγήσουν σε απόρριψη του μοσχεύματος αλλά και στη διατήρηση του τίτλου των πρωτεϊνών αυτών σε χαμηλά επίπεδα για τις πρώτες μέρες μετά την επέμβαση της μεταμόσχευσης (Winters et al., 2004). Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από κλινικές μελέτες ώστε να υπάρχει σαφής οδηγία για το ποια μέθοδος πλασμαφαίρεσης (χρήση φυγοκέντρισης ή μεμβράνης) είναι προτιμότερη και επιφέρει το βέλτιστο αποτέλεσμα για την απευαισθητοποίηση ασθενών πριν τη μεταμόσχευση (Padmanabhan et al., 2019). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η πλασμαφαίρεση μπορεί να αποβεί ωφέλιμη έως σωτήρια η εφαρμογή πλασμαφαίρεσης σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων, όταν ο τοξικός παράγοντας είναι στην κυκλοφορία του αίματος (Schutt et al., 2012), χωρίς όμως να υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες μεγάλης κλίμακας ώστε να καθοριστεί ο ξεκάθαρος ρόλος της πλασμαφαίρεσης με ανταλλαγή πλάσματος στην αντιμετώπιση ασθενών που έχουν εκτεθεί σε τοξικούς παράγοντες (Schutt et al., 2012). Ομοίως, η πλασμαφαίρεση φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με σηψαιμία και επιφέρει ωφέλιμα αποτελέσματα με την εφαρμογή της (Knaup et al., 2018). Δυστυχώς, και σε αυτή την περίπτωση, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία και μελέτες που να συνιστούν την πλασμαφαίρεση σα συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με σηψαιμία και σηπτικό σοκ (Rimmer et al., 2014).

Για την εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης απαιτείται επαρκής αγγειακή προσπέλαση ο τύπος και ο τρόπος εφαρμογής της αγγειακής προσπέλασης εξαρτάται από τον τύπο θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης που πρόκειται να πραγματοποιηθεί αλλά και τον ίδιο τον ασθενή, πάντα σε συνεννόηση με το

θεράποντα ιατρό του (Ipe and Marques, 2018). Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται η βέλτιστη ροή αίματος μέσα στη συσκευή διαχωρισμού είτε αυτή είναι η φυγοκέντριση είτε είναι η διήθηση μέσω μεμβράνης. Από την καλή και σταθερή ροή στο μηχάνημα εξαρτάται η επιτυχία της μεθόδου καθώς μειωμένες ροές σημαίνουν αύξηση του χρόνου θεραπείας και πιθανόν την ανάγκη πρόωρης διακοπής της πριν από την ολοκλήρωση του επιθυμητού όγκου – στόχου (Ipe and Marques, 2018). Η τοποθέτηση φλεβικού καθετήρα ενέχει τον κίνδυνο αντίθετων ενεργειών από τις επιθυμητές και επιπλοκών. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση και μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης έχουν χαμηλό ποσοστό εμφάνισης, περίπου 3 έως 5 % επί του συνόλου των συνεδριών πλασμαφαίρεσης για ένα θεραπευτικό κέντρο. Αξίζει να σημειωθεί, πως η εμφάνιση επιπλοκών της αγγειακής προσπέλασης στη διατήρηση της επαρκούς λειτουργίας είναι κινητήριος δύναμη για την εξέλιξη και ανάπτυξη νέων μεθόδων και τεχνολογιών ώστε να βελτιωθεί η αγγειακή προσπέλαση (Tanhehco et al., 2019).

Οι νοσηλευτές αποτελούν το μεγαλύτερο σώμα των παρόχων υγείας και είναι στην πρώτη γραμμή όλων των θεραπευτικών διαδικασιών. (Garvey and McCarron, 2018). Στην πράξη, ο νοσηλευτής που αναλαμβάνει τη φροντίδα του ασθενούς που θα υποβληθεί σε πλασμαφαίρεση πρέπει να είναι ένας αποτελεσματικός επαγγελματίας ικανός να θέσει και να διατηρήσει υψηλής ποιότητας νοσηλευτικές υπηρεσίες βασισμένες σε στοιχεία της ιατρικής έρευνας, αλλά και να μπορεί να εργαστεί αποτελεσματικά σε μία διεπιστημονική ομάδα ώστε να εξασφαλίσει πως ο ασθενής έχει πρόσβαση στην καλύτερη δυνατή εξειδικευμένη φροντίδα και γνώση. Ο νοσηλευτής πρέπει να διαβεβαιωθεί πως οι ασθενείς κατανοούν την ασθένεια από την οποία πάσχουν, τις διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές που τους δίνονται 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). Παρότι ο νοσηλευτής έχει έναν πολύ βασικό ρόλο στη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης, η διεθνής βιβλιογραφία και έρευνα έχει κενά όσων αφορά τις κατευθυντήριες οδηγίες και τα στοιχεία που να καθοδηγούν το νοσηλευτικό προσωπικό στην πλασμαφαίρεση (Main, 2017).

Τέλος, γίνεται μια σύντομη αναφορά σχετικά με το κόστος της πλασμαφαίρεσης. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντριση και φίλτρο, φαίνεται να είναι πιο κοστοβόρος η πλασμαφαίρεση με φίλτρο παρά η πλασμαφαίρεση με φυγοκέντριση. Επιπλέον, στοιχεία από μια έρευνα για την πλασμαφαίρεση με

φυγοκέντριση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, δείχνει πως μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης υπάρχει χάσμα στις διαθέσιμες μονάδες πλασμαφαίρεσης με φυγοκέντριση ανά εκατομμύριο πληθυσμού, το οποίο ίσως αντανακλά και την έλλειψη στοιχείων της συγκεκριμένης μελέτης για διαθεσιμότητα μονάδων πλασμαφαίρεσης με φίλτρο, τα διαφορετικά μεγέθη των ποσών που δαπαντώνται στην υγεία σε κάθε κράτος αλλά και τη χρήση της εναλλακτικής μεθόδου της πλασμαφαίρεσης με φίλτρο που δεν αποτυπώνεται στη συγκεκριμένη μελέτη (Lozano et al., 2019).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική Βιβλιογραφία

- Γεωργιάδης, Γ. Σ., Κανταρτζή, Κ.Μ., Βαργεμέζης, Β.Α., Λαζαρίδης, Μ.Κ. 2007. Η ιστορία των αγγειακών προσπελάσεων σε χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς από τον Willem J. Kolff μέχρι τις μέρες μας. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 24, 389-397.
- Κατρίτση, Ε. Δ., Κελέκη, Δ.Αν., Κούβελα, Η.Δ. 2007. *Στοιχεία Ανατομίας- Στοιχεία Φυσιολογίας*, Αθήνα, Ίδρυμα Ευγενίδου.
- Λουκόπουλος, Δ., Πολίτη, Μ. 2015. *Μαθήματα Αιματολογίας*, Αθήνα, Κάλλιπος.
- Μαυροματίδης, Κ. 2017. *Φυσιολογία του νεφρού*, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Ροτόντα.
- Παγώνη, Μ., Γιάντες, Σ. Συστηματικά νοσήματα και πλασμαφαίρεση. Νοσοκομειακά Χρονικά, 2006. Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Θεραπευτηρίου "Ευαγγελισμός".
- Παραρά, Μ. Ιστορική Αναδρομή - Γενικότητες - Ενδείξεις. Νοσοκομειακά Χρονικά, 2005. Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Θεραπευτηρίου "Ευαγγελισμός".
- Σαχίνη-Καρδάση Α., Π. Μ. 2008. *Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική*, ΒΗΤΑ.

Διεθνής Βιβλιογραφία

- Abu Jawdeh, B. G., Cuffy, M. C., Alloway, R. R., Shields, A. R. & Woodle, E. S. 2014. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant*, 28, 494-507.
- Andris, D. A., Krzywdka, E. A., Schulte, W., Ausman, R. & Quebbeman, E. J. 1994. Pinch-off syndrome: a rare etiology for central venous catheter occlusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 18, 531-3.
- Basic-Jukic, N., Kes, P., Glavas-Boras, S., Brunetta, B., Bubic-Filipi, L. & Puretic, Z. 2005. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial*, 9, 391-5.
- Benz, K. & Amann, K. 2010. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19, 242-7.
- Bolan, C. D., Childs, R. W., Procter, J. L., Barrett, A. J. & Leitman, S. F. 2001. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol*, 112, 787-95.
- Busund, R., Koukline, V., Utrobin, U. & Nedashkovsky, E. 2002. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*, 28, 1434-9.
- Byku, M. & Chang, P. P. 2019. Desensitization for sensitized patients awaiting heart transplant. *Curr Opin Organ Transplant*, 24, 233-238.
- Cheng, C. W., Hendrickson, J. E., Tormey, C. A. & Sidhu, D. 2017. Therapeutic Plasma Exchange and Its Impact on Drug Levels: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol*, 148, 190-198.
- Connelly-Smith, L., Tanhehco, Y. C., Chhibber, V., Delaney, M., Eichbaum, Q., Fernandez, C., Joshi, S., Schwartz, J. & Linenberger, M. 2018. Choosing Wisely for apheresis. *J Clin Apher*, 33, 576-579.
- Cortina, G., Ojinaga, V., Giner, T., Riedl, M., Waldegger, S., Rosales, A., Trojer, R. & Hofer, J. 2017. Therapeutic plasma exchange in children: One center's experience. *J Clin Apher*, 32, 494-500.
- De Vos, J. & Hombrouckx, R. 2003. Citrate anticoagulation and adverse events. *EDTNA ERCA J*, 29, 112-3, 117.

- Dill, R., Olson, D. M., Session-Augustine, N., Mariani, D. & Stutzman, S. E. 2018. The impact of motivational interviewing on self-perceived burden in patients receiving therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*, 33, 586-590.
- Disel, N. R., Akpinar, A. A., Sebe, A., Karakoc, E., Surer, S., Turhan, F. T. & Matyar, S. 2015. Therapeutic plasma exchange in poisoning: 8 years' experience of a university hospital. *Am J Emerg Med*, 33, 1391-5.
- Freireich, E. J., Judson, G. & Levin, R. H. 1965. Separation and collection of leukocytes. *Cancer Res*, 25, 1516-20.
- Garvey, T. M. & Mccarron, N. M. 2018. A nursing perspective of caring for patients with end-stage renal disease in hospitals. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 29, 755-765.
- Gerogianni, S. K., Panagiotou, M.C., Grapsa, E.I. 2015. The Role of Nurses in Therapeutic Plasma Exchange Procedure. *International Journal of Caring Sciences*, 8, 194-200.
- Goldsby, R., Kindt, T., Kuby, J., Osborne, B. 2007. *ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ*, Αθήνα, Πασχαλίδης.
- Grifols-Lucas, J. A. 1952. Use of plasmapheresis in blood donors. *Br Med J*, 1, 854.
- Gungor, O., Sen, S., Kircelli, F., Yilmaz, M., Sarsik, B., Ozkahya, M., Hoscokun, C., Ok, E. & Toz, H. 2011. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc*, 43, 853-7.
- Hall, J. E. 2011. *Textbook of Medical Physiology*, SAUNDERS.
- Hamilton, J. G. 1995. Needle phobia: a neglected diagnosis. *J Fam Pract*, 41, 169-75.
- Hodulik, K. L., Root, A. G., Ledbetter, L. S. & Onwuemene, O. A. 2019. Effects of therapeutic plasma exchange on anticoagulants in patients receiving therapeutic anticoagulation: a systematic review. *Transfusion*, 59, 1870-1879.
- Hofbauer, R., Moser, D., Frass, M., Oberbauer, R., Kaye, A. D., Wagner, O., Kapiotis, S. & Druml, W. 1999. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int*, 56, 1578-83.
- Ipe, T. S. & Marques, M. B. 2018. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion*, 58 Suppl 1, 580-589.
- Janssens, M. E. a. W., S. 2018. Centrifugal and Membrane Therapeutic Plasma Exchange – A Mini-review. *European Oncology & Haematology*,.
- Joly, B. S., Coppo, P. & Veyradier, A. 2017. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 129, 2836-2846.
- Kara, A., Turgut, S., Cagli, A., Sahin, F., Oran, E. & Tunc, B. 2013. Complications of therapeutic apheresis in children. *Transfus Apher Sci*, 48, 375-6.
- Karakatsani, A., Papisiris, S. 2006. Pulmonary - renal syndrome. *Pneumon* 19, 198-179.
- Kiprof, D. D., Dau, P. C. & Morand, P. 1983. The effect of plasmapheresis and drug immunosuppression on T-cell subsets as defined by monoclonal antibodies. *J Clin Apher*, 1, 57-63.
- Knaup, H., Stahl, K., Schmidt, B. M. W., Idowu, T. O., Busch, M., Wiesner, O., Welte, T., Haller, H., Kielstein, J. T., Hoepfer, M. M. & David, S. 2018. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care*, 22, 285.
- Kremer Hovinga, J. A., Coppo, P., Lammle, B., Moake, J. L., Miyata, T. & Vanhoorelbeke, K. 2017. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17020.
- Levy, G. G., Motto, D. G. & Ginsburg, D. 2005. ADAMTS13 turns 3. *Blood*, 106, 11-7.
- Li, H., Jen, S., Keshavamurthy, J. H., Bowers, G. H., Vo, H. A. & Rotem, E. 2017. Imaging evaluation of catheter integrity prevent potentially fatal complication of pinch-off syndrome: illustration of two cases. *Quant Imaging Med Surg*, 7, 369-372.
- Lister, S., Dougherty, L., Mcnamara, L. 2019. *The Royal Marsden Manual of Cancer Nursing Procedures*, Oxford, UK, John Wiley & Sons Ltd.
- Lozano, M., Rivero, A. & Cid, J. 2019. Plasma exchange activity in the European Union. *Transfus Apher Sci*, 58, 278-280.
- Lu, J., Zhang, L., Xia, C. & Tao, Y. 2019. Complications of therapeutic plasma exchange: A retrospective study of 1201 procedures in 435 children. *Medicine (Baltimore)*, 98, e18308.

- Main, S. 2017. Expanding nursing knowledge for therapeutic plasma exchange a literature review paper. *Transfus Apher Sci*, 56, 774-777.
- Moake, J. L. 2004. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*, 41, 4-14.
- Moran, A., Scott, P. A. & Darbyshire, P. 2009. Communicating with nurses: patients' views on effective support while on haemodialysis. *Nurs Times*, 105, 22-5.
- Nguyen, T. C., Kiss, J. E., Goldman, J. R. & Carcillo, J. A. 2012. The role of plasmapheresis in critical illness. *Crit Care Clin*, 28, 453-68, vii.
- Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., Balogun, R. A., Klingel, R., Meyer, E., Pham, H. P., Schneiderman, J., Witt, V., Wu, Y., Zantek, N. D., Dunbar, N. M. & Schwartz, G. E. J. 2019. 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*, 34, 171-354.
- Patten, E. 1986. Therapeutic plasmapheresis and plasma exchange. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 23, 147-75.
- Puppe, B. & Kingdon, E. J. 2014. Membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange: practical difficulties in anticoagulating the extracorporeal circuit. *Clin Kidney J*, 7, 201-5.
- Ran, K. J., Hyde, C. 1999. Nephrology nursing practice: more than technical expertise. *EDTNA-ERCA J*, 25.
- Ranganathan, D. & John, G. T. 2019. Therapeutic Plasma Exchange in Renal Disorders. *Indian J Nephrol*, 29, 151-159.
- Reverberi, R. & Reverberi, L. 2007. Removal kinetics of therapeutic apheresis. *Blood Transfus*, 5, 164-74.
- Rimmer, E., Houston, B. L., Kumar, A., Abou-Setta, A. M., Friesen, C., Marshall, J. C., Rock, G., Turgeon, A. F., Cook, D. J., Houston, D. S. & Zarychanski, R. 2014. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 18, 699.
- Ritzenthaler, T., Beraud, M., Gobert, F. & Dailler, F. 2019. Influence of vascular access devices upon efficiency of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*, 34, 33-38.
- Robinson, E. A. 1994. Apheresis: past, present & future. *Vox Sang*, 67 Suppl 3, 151-4.
- Salvadori, M. & Bertoni, E. 2013. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*, 2, 56-76.
- Schutt, R. C., Ronco, C. & Rosner, M. H. 2012. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial*, 25, 201-6.
- Shahdadi, H. & Rahnama, M. 2018. Experience of Nurses in Hemodialysis Care: A Phenomenological Study. *J Clin Med*, 7.
- Shumak, K. H. & Rock, G. A. 1984. Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med*, 310, 762-71.
- Sik, G., Demirbuga, A., Annayev, A., Akcay, A., Citak, A. & Ozturk, G. 2020. Therapeutic plasma exchange in pediatric intensive care: Indications, results and complications. *Ther Apher Dial*, 24, 221-229.
- Soejima, K. & Nakagaki, T. 2005. Interplay between ADAMTS13 and von Willebrand factor in inherited and acquired thrombotic microangiopathies. *Semin Hematol*, 42, 56-62.
- Stroncek, D., Procter, J. L. & Johnson, J. 2000. Drug-induced hemolysis: cefotetan-dependent hemolytic anemia mimicking an acute intravascular immune transfusion reaction. *Am J Hematol*, 64, 67-70.
- Szczeklik, W., Wawrzycka, K., Wludarczyk, A., Segal, A., Nowak, I., Seczynska, B., Fajfer, I., Zajac, K., Krolkowski, W. & Kozka, M. 2013. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 45, 7-13.
- Tanhehco, Y. C., Zantek, N. D., Alsammak, M., Chhibber, V., Li, Y., Becker, J., Wu, D. W., Foster, T. & Wehrli, G. 2019. Vascular access practices for therapeutic apheresis: Results of a survey. *J Clin Apher*, 34, 571-578.
- Wallace, D. J. 1999. Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus*, 8, 174-80.

- Weinstein, R. 1996. Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. *J Clin Apher*, 11, 204-10.
- Williams, L. A., 3rd, Arnesen, C., Gunn, C., Boshell, M. N., Pham, H. P., Guillory, B., Adamski, J. & Marques, M. B. 2019. New subcutaneous PowerFlow port results in cost and time-savings in a busy outpatient apheresis clinic. *J Clin Apher*, 34, 482-486.
- Winters, J. L., Gloor, J. M., Pineda, A. A., Stegall, M. D. & Moore, S. B. 2004. Plasma exchange conditioning for ABO-incompatible renal transplantation. *J Clin Apher*, 19, 79-85.