



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Ενδείξεις και Αντενδείξεις Πλασμαφαίρεσης

Όνοματεπώνυμο Συγγραφέα: Κακιώνης Κωνσταντίνος Νοσηλευτής Τ.Ε
Ουρολογική κλινική Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

**1ος Εξεταστής Ιωάννης Στεφανίδης (Επιβλέπων) Καθηγητής Παθολογίας-
Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

**2ος Εξεταστής Ελευθεριάδης Θεόδωρος Αν. καθηγητής Νεφρολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

**3ος Εξεταστής Λιακόπουλος Βασίλειος Αν. καθηγητής Νεφρολογίας ΠΓΝΘ
ΑΧΕΠΑ**

Λάρισα, Νοέμβριος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE: indications and contraindications for plasma removal

Author's Name: Kakionis Konstantinos

Three-member examination committee

- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology-Nephrology. University of Thessaly, Supervisor
- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology. University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Associate Professor of Nephrology. AHEPA University Hospital of Thessaloniki

Larisa, November, 2022

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ

(άρθρο 8 Ν.1599/1986)

Η ακρίβεια των στοιχείων που υποβάλλονται με αυτή τη δήλωση μπορεί να ελεγχθεί με βάση το αρχείο άλλων υπηρεσιών (άρθρο 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986)

ΠΡΟΣ ⁽¹⁾ :	Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.								
Ο – Η Όνομα:	Κωνσταντίνος	Επώνυμο:	Κακιώνης						
Όνομα και Επώνυμο Πατέρα:									
Όνομα και Επώνυμο Μητέρας:	Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων (Υπηρεσία Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)								
Ημερομηνία γέννησης ⁽²⁾ :									
Τόπος Γέννησης:									
Αριθμός Δελτίου Ταυτότητας:			Τηλ:						
Τόπος Κατοικίας:			Οδός:			Αριθ:		TK:	
Αρ. Τηλεομοιοτύπου (Fax):	---		Δ/ση Ηλεκτρ. Ταχυδρομείου (Email):						

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής 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.

Περίληψη

Η πλασμαφαίρεση είναι μία θεραπευτική παρέμβαση που περιλαμβάνει την εξωσωματική αφαίρεση, την επιστροφή ή ανταλλαγή πλάσματος ή συστατικών του αίματος. Ο μηχανισμός που υπόκειται αυτής της διαδικασίας επιτυγχάνεται είτε με φυγοκέντρηση ή με διήθηση χρησιμοποιώντας ημιπερατές μεμβράνες. Ο σκοπός της παρέμβασης αυτής είναι το διηθημένο προϊόν πλάσματος να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πολλών ασθενειών. Η Αμερικανική Εταιρεία Αφαίρεσης δημοσιεύει συνεχώς εμπειριστατωμένες οδηγίες προκειμένου να βοηθήσει τους ασθενείς και τους ιατρούς στην αξιολόγηση της θεραπευτικής αφαίρεσης. Η πλασμαφαίρεση είναι μία από τις πιο συνηθισμένες θεραπευτικές διαδικασίες αφαίρεσης. Έτσι ο στόχος της παρουσίας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάλυση των ενδείξεων και των αντενδείξεων της διαδικασίας της πλασμαφαίρεσης, καθώς και η περιγραφή του εξοπλισμού που απαιτείται, των βασικών μεθόδων διαχωρισμού, της προετοιμασίας των ασθενών, της τεχνικής και των επιπλοκών που περιλαμβάνει αυτή η διαδικασία.

Λέξεις – κλειδιά: πλασμαφαίρεση, ανταλλαγή πλάσματος, ενδείξεις, αντενδείξεις, διήθηση, φυγοκέντρηση.

Abstract

Plasmapheresis is a therapeutic intervention that involves the extracorporeal removal, return or exchange of plasma or blood components. The mechanism underlying this process is achieved either by centrifugation or by filtration using semipermeable membranes. The purpose of this intervention is that the filtered plasma product can be used to treat many diseases. The American Ablation Society continually publishes comprehensive guidelines to assist patients and physicians in evaluating therapeutic ablation. Plasmapheresis is one of the most common therapeutic removal procedures. Thus, the aim of this thesis is to analyze the indications and contraindications of the plasmapheresis procedure, as well as to describe the equipment required, the basic methods of separation, the preparation of patients, the technique and the complications involved in this procedure.

Key words: plasmapheresis, plasma exchange, indications, contraindications, filtration, centrifugation.

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην νεφρολογική φροντίδα» του Τμήματος Ιατρικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά το έτος 2022.

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου και επιβλέποντα την παρούσα διπλωματική εργασία, κο Ιωάννη Στεφανίδη. Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για τη συμπαράσταση και την υπομονή τους.

Περιεχόμενα

Υπεύθυνη Δήλωση.....	iii
Περίληψη.....	iv
Abstract.....	v
Ευχαριστίες.....	vi
Εισαγωγή.....	ix
Κεφάλαιο 1^ο Το Αίμα	
1.1 Αίμα και πλάσμα.....	1
1.2 Ιστορική αναδρομή πλασμαφαίρεσης.....	3
Κεφάλαιο 2^ο Πλασμαφαίρεση	
2.1 Ορισμός πλασμαφαίρεσης.....	5
2.2 Τεχνικές πλασμαφαίρεσης.....	7
2.2.1 Διαχωρισμός πλάσματος με διαδικασία φυγοκέντρισης.....	8
2.2.2 Διαχωρισμός πλάσματος με χρήση μεμβράνης-φίλτρου.....	9
2.3 Αντιπηκτική αγωγή.....	11
2.4 Υγρά αντικατάσταση.....	13
2.5 Προετοιμασία του ασθενή.....	14
2.6 Τεχνική διαδικασία πλασμαφαίρεσης.....	14
2.7 Αγγειακή προσπέλαση.....	16
Κεφάλαιο 3^ο	
3.1 Ενδείξεις και προϋποθέσεις πλασμαφαίρεσης.....	17
3.2 Ενδείξεις σε νεφρικές παθήσεις.....	18
3.2.1 Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα.....	18
3.2.2 Λοίμωξη σχετιζόμενη με σπειραματική νόσο.....	19
3.2.3 Μεμβρανώδης νεφροπάθεια.....	20
3.2.4 Μεταμόσχευση νεφρού.....	21
3.2.5 Σπειραματονεφρίτιδα υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση.....	22
3.3 Ενδείξεις σε νευρολογικές παθήσεις.....	23
3.3.1 Νευρολογικά νοσήματα.....	23
3.4 Ενδείξεις σε αιματολογικές παθήσεις.....	24
3.4.1 Πλασματοκυτταρικό Μυέλωμα.....	24
3.4.2 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.....	25
3.4.3 Απλαστική αναιμία.....	25
3.5 Ενδείξεις σε ρευματολογικές παθήσεις.....	26
3.5.1 Συστηματικός ερυθματώδης λύκος.....	26
3.5.2 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.....	27
3.5.3 Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	27
3.6 Ενδείξεις σε ενδοκρινολογικές παθήσεις.....	28
3.6.1 Θυρεοτοξική κρίση.....	28
3.6.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I.....	28
3.6.3 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία.....	29
3.7 Ενδείξεις σε καρδιολογικές παθήσεις.....	29
3.7.1 Μεταμόσχευση καρδιακού μοσχεύματος.....	29
3.7.2 Συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια.....	30
3.8 Ενδείξεις σε δερματολογικές παθήσεις.....	30
3.8.1 Πέμφιγα.....	30
3.8.2 Τοξική επιδερμική νεκρόλυση.....	31
3.8.3 Ψωρίαση.....	31
3.9 Ενδείξεις σε γαστρεντερολογικές παθήσεις.....	32

3.9.1 Οξεία ηπατική ανεπάρκεια.....	32
3.9.2 Μεταμόσχευση ήπατος.....	32
3.10 Ενδείξεις σε ογκολογικές παθήσεις.....	33
3.10.1 Αιματολογικές κακοήθειες.....	33
3.10.2 Συμπαγείς όγκοι.....	33
3.11 Σήψη και Δηλητηρίαση.....	34
3.11.1 Σήψη.....	34
3.11.2 Δηλητηρίαση.....	34
Κεφάλαιο 4^ο	
4.1 Αντενδείξεις της πλασμαφαίρεσης.....	36
4.2 Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης.....	36
4.2.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με υπασβεστιαμία.....	38
4.2.2 Αιματολογικές επιπλοκές και διαταραχές πήξης.....	38
4.2.2.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με θρομβοπενία.....	39
4.2.2.2 Επιπλοκές που σχετίζονται με αιμόλυση.....	39
4.2.3 Επιπλοκές σχετικές με τα υγρά αντικατάστασης.....	40
4.2.4 Μόλυνση.....	40
4.2.5 Υπόταση.....	41
4.2.6 Αντενδείξεις σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα της μεμβράνης.....	42
4.2.7 Υποκαλιαιμία.....	42
4.2.8 Μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα.....	42
4.2.9 Επιπλοκές σχετικές με την αγγειακή προσπέλαση.....	43
4.2.10 Επιπλοκές σχετικές με την αποβολή φαρμάκων.....	44
4.3 Κόστος της πλασμαφαίρεσης.....	45
Κεφάλαιο 5^ο	
5.1 Φαρμακοθεραπεία στην πλασμαφαίρεση.....	47
Κεφάλαιο 6^ο	
6.1 Συμπεράσματα	50
Βιβλιογραφία.....	53

Εισαγωγή

Η πλασμαφαίρεση είναι μία διαδικασία που πραγματοποιείτε κυρίως από μία αυτοματοποιημένη συσκευή, στην οποία το ολικό αίμα αφαιρείται από έναν ασθενή και διαχωρίζεται στα επιμέρους συστατικά του δηλαδή, ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και πλάσμα, επιτρέποντας στα ανεπιθύμητα συστατικά του αίματος να αφαιρεθούν, ενώ τα υπολειπόμενα να εγχυθούν ξανά στον ασθενή με ή χωρίς τη χρήση υγρού αντικατάστασης (Pham & Schwartz ,2015).

Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία διενεργείται 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 αυτή σκοπό έχει την απομάκρυνση των παθολογικών παραγόντων που εμπεριέχονται στο πλάσμα και την αντικατάσταση του με διάλυμα αναπλήρωσης (Μαυροματίδης, 2017 & Παγώνη, 2006).

Η μέθοδος πλασμαφαίρεσης που προτιμάται στα περισσότερα κέντρα, παγκοσμίως, είναι η αυτοματοποιημένη τεχνολογία φυγοκέντρισης. Ωστόσο, σε ορισμένα νοσοκομεία και σε ασθενείς σε διαδικασία αιμοκάθαρσης, η πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται με διαχωρισμό του πλάσματος μέσω μεμβράνης. Στην πλασμαφαίρεση με τη χρήση φυγοκέντρισης, το διηθημένο πλάσμα απορρίπτεται και τα ερυθροκύτταρα μαζί με το υγρό αντικατάστασης δηλαδή το πλάσμα του δότη ή κολλοειδές διάλυμα, επιστρέφονται στον ασθενή. Ο διαχωρισμός του πλάσματος μέσω της μεμβράνης επιτρέπει την εκλεκτική αφαίρεση ανεπιθύμητων μακρομορίων, ενώ το διηθημένο επεξεργασμένο πλάσμα επιστρέφει στον ασθενή, εξαλείφοντας την ανάγκη χορήγησης υγρών αντικατάστασης (Sergent & Ashurst, 2021).

Είναι γεγονός ότι η πλασμαφαίρεση είναι μία από τις πιο κοινές διαδικασίες της θεραπευτικής αφαίρεσης που εκτελούνται σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην παρούσα ερευνητική εργασία, θα συζητηθούν οι ενδείξεις, οι αντενδείξεις, καθώς και η περιγραφή του εξοπλισμού, οι βασικές μέθοδοι διαχωρισμού, η προετοιμασία των ασθενών, η τεχνική και οι επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης. Ακόμη, αναλύεται η συνεισφορά της και οι ενδείξεις σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις καθώς επίσης και οι αντενδείξεις της διαδικασίας της πλασμαφαίρεσης, το κόστος και η φαρμακοθεραπεία ενώ, τέλος συνοψίζονται τα κύρια μέρη της εργασίας βασιζόμενη σε βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις.

Κεφάλαιο 1

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 περιττά προϊόντα μετά το μεταβολισμό τους προς τα όργανα αποβολής τους. Ο όγκος του αίματος αντιστοιχεί περίπου στο 7% του σωματικού βάρους και αντιστοιχεί περίπου σε 5 λίτρα (Κατρίτση, 2007).

Το ιξώδες του αίματος οφείλεται στον αιματοκρίτη και την περιεκτικότητα του πλάσματος σε πρωτεΐνες (Hall, 2011). Το αίμα είναι ένα υγρό 1,5 φορές πιο πυκνό από το νερό και αποτελείται από πλάσμα (60%) και κύτταρα (40%). Η κυκλοφορία του διαμέσου της καρδιάς, των αρτηριών, των φλεβών και των τριχοειδών αγγείων επιτελεί διάφορες λειτουργίες όπως η μεταφορά θρεπτικών ουσιών, ορμονών, βιταμινών, θερμότητας και οξυγόνου στους ιστούς και την αποβολή των ανεπιθύμητων ουσιών που παράγονται κατά τον μεταβολισμό και του διοξειδίου του άνθρακα. Επιπρόσθετα, βοηθάει στην άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων μέσω της δράσης των λευκών αιμοσφαιρίων και των αντισωμάτων του. Το αίμα αποτελεί έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο κυκλοφορούντα ιστό, ο οποίος αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων που συγκρατούνται μέσα σε ένα υγρό μέσο που ονομάζεται πλάσμα (Hall, 2011 & 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 δηλαδή σε ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια έχοντας ένα 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 διαμέσου 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.

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 Ιστορική αναδρομή πλασμαφαίρεσης

Η πλασμαφαίρεση περιγράφηκε αρχικά από τον John Abel και τον Leonard Rowntree του Νοσοκομείου Johns Hopkins το 1913 (Abel et al., 1913). Αναπτύχθηκε από τον ιατρό Josep Antoni Grífols Lucas το 1950 και το 1951. Ο Grífols διαπίστωσε ότι η πλασμαφαίρεση επέτρεπε στους δότες να προσφέρουν πλάσμα συχνότερα από το αίμα χωρίς να είναι επικίνδυνο για την υγεία τους και αυτό κατέστησε δυνατή την αποτελεσματικότερη ανταπόκριση στη ζήτηση για πλάσμα. Ο Grífols δοκίμασε την τεχνική αυτή πρώτα στον ίδιο και αφού είχε επιβεβαιώσει ότι η τεχνική ήταν ασφαλής την εφάρμοσε σε εθελοντές δότες και σταδιακά την τελειοποίησε. Παρουσίασε τα αποτελέσματα της δουλειάς του το 1951 στο τέταρτο διεθνές συνέδριο μετάγγισης αίματος στη Λισαβόνα, και το 1952 τα δημοσίευσε στο *British Medical Journal* (Grífols Lucas, 1952).

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 (Grífols-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 μύελωμα και στην μακροσφαιριναιμία Waldenström. Μεγάλο βήμα σε αυτή την κατεύθυνση περί τα 1960 ήταν το γεγονός πως κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός των συστατικών του αίματος στα έμμορφα συστατικά και το πλάσμα με φυγοκέντριση με πρώτο να τη χρησιμοποιεί για το σκοπό αυτό τον Cohn το 1953 (Παγώνη, 2006). Στο Πανεπιστήμιο του Harvard (Shumak & Rock, 1984). Με αυτή την τεχνική, το 1959 ο Rubinstein έσωσε τη ζωή ενός παιδιού που έπασχε με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα στις ΗΠΑ (Wallace, 1999).

Το 1960, όπου τότε 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 η οποία ήταν πρόδρομος για το μοντέρνο μοντέλο διαχωριστή Cobe Spectra (Freireich et al., 1965). 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 gravis, αλλά και σε άλλες ασθένειες όπου υπήρχε η πεποίθηση πως είχαν συνεισφορά από το ανοσοποιητικό (Robinson, 1994).

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 τεχνολογική εξέλιξη του σήμερα, επιτρέπει την προσέγγιση της πλασμαφαίρεσης πιο ειδικά, προσπαθώντας να απομακρυνθεί ο παθολόγος 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 χοληστερόλη (αντίσωμα έναντι της απολιποπρωτεΐνης) που θα επιτρέπουν την επαναχρησιμοποίησή τους για τη θεραπεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (Παγώνη, 2006).

Κεφάλαιο 2

2.1 Ορισμός πλασμαφαίρεσης

Η πλασμαφαίρεση αποτελεί την διαδικασία διαχωρισμού του υγρού μέρους του αίματος ή του πλάσματος από τα κύτταρα του αίματος. Πρόκειται για θεραπευτική μέθοδο κατά την οποία το πλάσμα αντικαθίσταται με άλλο διάλυμα όπως αλβουμίνη ή αλατούχο διάλυμα ή επιστρέφεται στο σώμα αφού πρώτα έχει υποστεί επεξεργασία (Clark & Huang, 2019). Στην περίπτωση ατόμων τα οποία υποφέρουν από κάποια νόσο, το πλάσμα ενδέχεται να περιέχει αντισώματα που πλήττουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Η όλη διαδικασία πραγματοποιείται με τη βοήθεια μηχανήματος το οποίο απομακρύνει το προσβεβλημένο πλάσμα και το αντικαθιστά με υγιές πλάσμα ή υποκατάστατο πλάσματος. Πρόκειται για ανταλλαγή πλάσματος και η διαδικασία που ακολουθείται μοιάζει με αυτή της αιμοκάθαρσης νεφρών (Clark & Huang, 2019). Η πλασμαφαίρεση συνδέεται επίσης με τη δωρεά πλάσματος κατά την οποία αφαιρείται το πλάσμα από τους δωρητές και επιστρέφονται στο σώμα τους τα κύτταρα του αίματος (Clark & Huang, 2019).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί αφορά μία διαδικασία η οποία έχει ως στόχο τον καθαρισμό του αίματος από τις τοξίνες γεγονός που καθιστά εύκολο να αντιληφθούμε τις ασθένειες στις οποίες βοηθάει. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρονσα η εφαρμογή της για την αντιμετώπιση αυτοάνοσων αλλεργιών. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για τις αλλεργίες όταν οι κλασικές μέθοδοι δηλαδή η δίαιτα και τα φάρμακα αποτυγχάνουν. Ωστόσο, παρά τα θετικά στοιχεία δεν φέρει πάντοτε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Υπάρχει η πεποίθηση στους ιατρικούς κύκλους ότι αν και η μέθοδος αυτή στην αρχή φέρνει θετικά αποτελέσματα, στη συνέχεια της βοηθάει τη νόσο να ανανεωθεί και να είναι ισχυρότερη (Winters, 2012).

Ωστόσο, η θεραπευτική αυτή μέθοδος αξιοποιείται ιδιαίτερα για νοσήματα τα οποία έχουν σχέση με το δέρμα. Συστήνεται από τους γιατρούς στις περιπτώσεις της ψωρίασης, του εκζέματος και της φουρουλκίωσης. Τα καλύτερα θεραπευτικά

αποτελέσματα εντοπίζονται στην τελευταία νόσο που αναφέρθηκε. Η μέθοδος αυτή αξιοποιείται και για γαστρεντερολογικά προβλήματα τα οποία σχετίζονται με την προσβολή του σώματος από τοξίνες όπως η παγκρεατίτιδα, η ηπατίτιδα και χολοκυστίτιδα. Γενικότερα υπάρχει η πεποίθηση πως η πλασμαφαίρεση συμβάλλει στην ανανέωση του οργανισμού και την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος (Winters, 2012).

Η πλασμαφαίρεση έχει χρήσεις και στην ενδοκρινολογία. Συγκεκριμένα χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του θυρεοειδή αλλά και του σακχαρώδους διαβήτη που αποτελεί σύγχρονη μάστιγα. Η μέθοδος αυτή αξιοποιείται και για τη θεραπεία σοβαρότερων ασθενειών όπως είναι η πολλαπλή σκλήρυνση. Βέβαια, στην περίπτωση αυτή η πλασμαφαίρεση δεν επιφέρει θεραπεία της νόσου αλλά συμβάλλει στην καθυστέρηση της εξέλιξής της. Ενδείκνυται και για τη θεραπεία άλλων ασθενειών όπως είναι το σύνδρομο της χρόνιας κόπωσης το οποίο απαιτεί ενεργοποίηση των εφεδρικών δυνάμεων του σώματος. Ωστόσο, καλό είναι σε τέτοιες περιπτώσεις να εξαντλούνται πρώτα οι παραδοσιακές μέθοδοι θεραπείας (Winters, 2012).

Επιπλέον, η μέθοδος αυτή αξιοποιείται για την οριστική αντιμετώπιση χρόνιων μολυσματικών ασθενειών οι οποίες μπορεί να λάβουν διάφορες μορφές. Φυσικά, η θεραπεία της πλασμαφαίρεσης έχει ορισμένους περιορισμούς καθώς δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς. Δεν μπορούν να προχωρήσουν στην παραπάνω θεραπεία τα άτομα τα οποία πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία, ογκολογικές παθήσεις, ηπατικές βλάβες, πεπτικό έλκος, αγγειακές νόσους και οιδήματα.

2.2 Τεχνικές Πλασμαφαίρεσης

Η πλασμαφαίρεση μπορεί να πραγματοποιηθεί, με αυτοματοποιημένο ή όχι τρόπο. Στην πλασμαφαίρεση με το χέρι, η διαδικασία πραγματοποιείται έξω από το σώμα 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 είναι αποτελεσματικές (Ranganathan & 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 (Janssens, 2018).

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 έναν ικανοποιητικό διαχωρισμό (Janssens, 2018).

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η πλασμαφαίρεση ασκεί το θεραπευτικό της αποτέλεσμα δεν είναι πλήρως κατανοητός, αν και φαίνεται πιθανό ότι η πλασμαφαίρεση λειτουργεί με την εξάλειψη των παθολογικών ουσιών από το πλάσμα ή την μείωση της συγκέντρωσή τους. Αυτές οι επιβλαβείς ουσίες μπορεί να περιλαμβάνουν αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, μονοκλωνικές πρωτεΐνες, κρυσφαιρίνες, συστατικά του συμπληρώματος, λιποπρωτεΐνες, τοξίνες που συνδέονται με πρωτεΐνες και άλλες άγνωστες ουσίες (Daga et al., 2017).



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).

2.2.1 Διαχωρισμός Πλάσματος με διαδικασία φυγοκέντρισης

Στη διαδικασία διαχωρισμού με φυγοκέντριση, το ολικό αίμα φυγοκεντρείται με σκοπό τα βασικά στοιχεία του να διαχωριστούν σε στοιβάδες με διαφορετικές πυκνότητες (Nguyen et al., 2012), καθώς τα συστατικά του αίματος διαφέρουν ως προς το ειδικό βάρος τους και στο κυτταρικό τους μέγεθος (Μαυροματίδης, 2017).

Ο διαχωρισμός αυτός 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 διότι, η διαδικασία απαιτεί περισσότερο χρόνο και για να είναι ανεκτή πραγματοποιείται σε στάδια. Στον διαχωρισμό με συνεχή ροή το χαρακτηριστικό είναι ότι απαιτείται λιγότερος χρόνος, η ύπαρξη δυο φλεβών, ο εξωσωματικός όγκος είναι μικρότερος και η διαδικασία προώθησης και διαχωρισμού είναι συνεχής (Μαυροματίδης, 2017).

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 για να διαχωριστούν τα στοιχεία του αίματος (Παραρά,2005).

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα ερυθρά αιμοσφαίρια μετακινούνται προς το εξωτερικό τοίχωμα του δοχείου, το πλάσμα βρίσκεται κοντά στο κέντρο ή στον άξονα του δοχείου φυγοκέντρισης, ενώ τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια βρίσκονται μεταξύ των στιβάδων του πλάσματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αφού διαχωριστούν τα συστατικά συλλέγονται σε διαφορετικούς ασκούς και επιστρέφουν ξανά στον ασθενή. Η ροή του αίματος κατά τη διενέργεια της πλασμαφαίρεσης είναι γενικά χαμηλή (90 – 150 ml/min) (Μαυροματίδης, 2017).

Το πλεονέκτημα του φυγοκεντρικού διαχωρισμού είναι ότι δεν υπάρχει ανώτατο όριο μοριακού βάρους των ουσιών που πρόκειται να διαχωριστούν. Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά δυνατή την πραγματοποίηση κυτταρικής αφαίρεσης, στην οποία τα κύτταρα ενδιαφέροντος μπορούν να αφαιρεθούν για θεραπευτικούς σκοπούς ή για μεταγενέστερες δωρεές (Daga et al.,2017).

Σημαντικό μειονέκτημα της πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο είναι η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (μπορεί να φτάσει έως και το 50%) και του επακόλουθου κινδύνου θρομβοπενίας (Levy & Pusey, 2007) & (Daga et al., 2017). Επιπλέον, απαιτεί χρήση αντιπηκτικού με κιτρικό άλας, που μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία. Η φυγοκέντριση είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται από τις τράπεζες αίματος, παρά ταύτα απαιτεί εξελιγμένο και δύσκολο στη μεταφορά εξοπλισμό που περιορίζει τη χρήση του στη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε περιβάλλοντα επείγουσας περίθαλψης (Daga et al., 2017).

2.2.2 Διαχωρισμός πλάσματος με χρήση μεμβράνης-φίλτρου

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).

Τα φίλτρα που χρησιμοποιούνται είναι τριχοειδικών ινών με μεγάλη διαπερατότητα σε μηχανήματα αιμοκάθαρσης σχεδιασμένα 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. Από τη μεμβράνη διέρχονται όλες οι ανοσοσφαιρίνες (πιο αποτελεσματική η IgG από την IgM), γι' αυτό ορισμένα μεγάλα ανοσοσυμπλέγματα και κρυσφαιρίνες μπορεί να μην απομακρύνονται σε ικανοποιητικό βαθμό, 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. του πλάσματος σε υψηλότερες αιματικές ροές, ενώ αντίθετα αυξάνεται ο κίνδυνος της αιμόλυσης (Μαυροματίδης, 2017).

Τα πλεονέκτημα της πλασμαφαίρεσης με τη μέθοδο του διαχωρισμού του πλάσματος με τη χρήση μεμβράνης είναι πως είναι γρήγορη και αποτελεσματική (Karlan, 2008). Επιπλέον, στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνεται και το ότι δεν απαιτούνται κιτρικά ως αντιπηκτικό αλλά και το γεγονός πως μπορεί να πραγματοποιηθεί διπλή διήθηση. Σημαντικό επίσης είναι το γεγονός ότι με την διαδικασία αυτή 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, σε σπάνιες περιπτώσεις (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 χρειάζεται χρόνο σε σχέση από αυτή του διαχωρισμού με φυγόκεντρο, καθώς απαιτεί περισσότερο χρόνο προετοιμασίας του ασθενή και του εξοπλισμού, έχει πιο συχνά επιπλοκές με αποτέλεσμα να χάνεται πολύτιμος χρόνος και πόροι 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 (Filiponetal,2018). 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. Τα φίλτρα της πλασμαφαίρεσης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ξανά. Ωστόσο, τα στοιχεία απόδοσης δεν δείχνουν σημαντική απώλεια της λειτουργίας τους κατά τη διάρκεια μιας πλασμαφαίρεσης ρουτίνας (Μαυροματίδης, 2017).

2.3 Αντιπηκτική Αγωγή

Η χρήση αντιπηκτικών στους ασθενείς είναι μια απαραίτητη διαδικασία και στην πλασμαφαίρεση και στην αιμοκάθαρση προκειμένου να αποτραπεί ο σχηματισμός θρόμβων δηλαδή, πήξη του αίματος εξωσωματικά (Rock et al., 1991).

Τα αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται στις παραπάνω διαδικασίες είναι τα κιτρικά και η ηπαρίνη. Τα κιτρικά χρησιμοποιούνται πιο διαδεδομένα όταν γίνεται διαχωρισμός του πλάσματος με τη διαδικασία της φυγοκέντρου ενώ η ηπαρίνη είναι πιο συχνή στην περίπτωση διαχωρισμού του πλάσματος μέσω του φίλτρου (Μαυροματίδης, 2017).

Πιο συγκεκριμένα, τα κιτρικά χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση σε ασθενείς με μεγαλύτερη αιμορραγική διάθεση διότι δεν προκαλεί πολλές συστηματικές αντιπηκτικές δράσεις. Το κιτρικό δεσμεύει τα ιόντα ασβεστίου που είναι απαραίτητα για τις πολλαπλές αντιδράσεις που προκαλεί η πήξη του αίματος.

Ακόμη, σημαντικό είναι ότι τα κιτρικά μεταβολίζονται στο ήπαρ με αποτέλεσμα να παραμένουν βιοδιαθέσιμα για κάποιες ώρες (2-3 ώρες) ενώ παράλληλα μένουν ενεργά στην εξωσωματική κυκλοφορία. Επιπλέον, τα κιτρικά εναποθέτονται κυρίως στο πλάσμα και επιστρέφεται στο σώμα περίπου το 15% με αποτέλεσμα να μειώνονται οι παρενέργειες (Λουκόπουλος, 2015).

Τα κιτρικά ως αντιπηκτικό είναι πιο ευπροσάρμοστα και έχουν πολύ λιγότερες παρενέργειες με πολύ χαμηλό κόστος και εύκολη χορήγηση (Pereira et. al., 1996).

Από την άλλη, η ηπαρίνη είναι ένας αντιπηκτικός παράγοντας ο οποίος παράγεται φυσικά από τον οργανισμό και πιο συγκεκριμένα παράγεται από το ήπαρ και τα μαστικά κύτταρα. Ειδικότερα είναι μια γλυκοζαμινογλυκάνη η οποία αποτρέπει την συναρμογή των αιμοπεταλίων. Έχει τον τρόπο να διατηρεί τη ρευστότητα του αίματος και να αποτρέπει τη δημιουργία θρόμβων ενεργοποιώντας την αντιθρομβίνη III (ΑΤΙΙΙ) και εξουδετερώνοντας τη δράση της θρομβίνης και έτσι αποτρέπει τη δημιουργία ινώδους θρόμβου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πρόσδεση της ΑΤΙΙ στη θρομβίνη και στους άλλους ενεργοποιημένους παράγοντες του ενδογενούς τρόπου πήξης του αίματος είναι αργή. Με την παρουσία της ηπαρίνης, η πρόσδεση αυτή επιταχύνεται και με την απουσία της ΑΤΙΙΙ, η ηπαρίνη δεν έχει καμία αντιπηκτική δράση (Hofbauer et al., 1999).

Εξαιτίας της δομής της, η ηπαρίνη κρατάτε μερικώς από τα φίλτρα ή και προσδένεται σε πρωτεΐνες γι' αυτό, 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. Η χορήγηση σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτική (π.χ. ασθενείς που πάσχουν από αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, πρόσφατη ή ενεργό πνευμονική αιμορραγία ή πρόσφατη βιοψία νεφρών), ανεξάρτητα που το αντιπηκτικό χορηγείται εξωσωματικά πριν την είσοδο του αίματος στο φίλτρο (Μαυροματίδης, 2017).

Η χρήση της ηπαρίνης επίσης μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες σχετίζονται με τη θρομβοπενία και τον αυξημένο κίνδυνο γενικής αντιπηξίας και κατ' επέκταση αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία (Purpe & Kingdon, 2014).

Σημαντικό είναι επίσης ότι, παρόλο που η εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης από μόνη της μπορεί να οδηγήσει στην αλλαγή της δυναμικής της πήξης του αίματος του ασθενή ανεξάρτητα από το αντιπηκτικό που χορηγείται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, καθώς επηρεάζει τα επίπεδα των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον καταίγισμό αντιδράσεων 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 συχνή για τις παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει 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 (Purpe & Kingdon, 2014).

2.4 Υγρά αντικατάστασης

Η πλασμαφαίρεση απαιτεί μεγάλο όγκο υγρών αντικατάστασης, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μία μόνο διαδικασία μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των μακρομορίων του πλάσματος κατά 60%. Ο τύπος της υποκείμενης νόσου καθορίζει και τον χαρακτήρα των υγρών αντικατάστασης (Daga et al., 2017).

Ο όγκος του πλάσματος που εξάγεται αντικαθίσταται με ένα διάλυμα αντικατάστασης με κατάλληλη σύνθεση ηλεκτρολυτών και κολλοειδών και οσμωτική δραστηριότητα. Ο όγκος του υγρού αντικατάστασης πρέπει να είναι πάντα ο ίδιος με αυτόν του εκκρεόμενου υγρού που λαμβάνεται. Σε ενήλικες, το εκκρεόμενο υγρό μπορεί να αντικατασταθεί με κρυσταλλοειδή διαλύματα μόνο όταν ο όγκος που εξάγεται είναι λιγότερος από 1000 ml. Σε περιπτώσεις όπου εξάγεται μεγαλύτερος όγκος, τότε απαραίτητη είναι η χρήση κολλοειδών διαλυμάτων, με την 4 – 5% ανθρώπινη λευκωματίνη η οποία αποτελεί το πιο συχνό διάλυμα επιλογής. Για να πραγματοποιηθεί αυτή η διαδικασία 20% ανθρώπινη λευκωματίνη αραιώνεται με κρυσταλλοειδή διαλύματα ή διαλύματα πολυηλεκτρολυτών με τον όγκο αντικατάστασης να φτάνει τα 50 ml / kg ανά συνεδρία (Filipon et al., 2018).

Οι παστεριωμένες υγρές πρωτεΐνες πλάσματος έχουν το πλεονέκτημα να πωλούνται σε φιάλες των 500 ml, οι οποίες είναι πιο οικονομικές και δεν χρειάζονται ιδιαίτερο χειρισμό, για αυτούς τους λόγους, έχουν αντικαταστήσει στην πράξη την αραιωμένη αλβουμίνη 20% ως υγρό αντικατάστασης. Το σημαντικότερο μειονέκτημα της αντικατάστασης με λευκωματίνη είναι η έλλειψη παραγόντων πήξης (Filipon et al., 2018). Έτσι λοιπόν, μετά από μια διαδικασία πλασμαφαίρεσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Filipon et al., 2018).

Ωστόσο, σε κάποιες ασθένειες, όπως σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS), λόγω ανεπαρκειών σε παράγοντες πήξης, ή ανοσοανεπαρκειών, το υγρό αντικατάστασης πρέπει να αποτελείται εξ' ολοκλήρου από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Άλλες ενδείξεις για χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι η μείωση του επιπέδου ιμπρινογόνου

στο πλάσμα κάτω από 1,25 g / l, η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης περισσότερο από 2 δευτερόλεπτα πάνω από τις φυσιολογικές τιμές και σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας (πνευμονική αιμορραγία, 48 ώρες μετά από βιοψία και χειρουργική επέμβαση). Η χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη επαγρύπνηση, καθώς η εφαρμογή του σχετίζεται με υπόταση, σχετιζόμενη με κιτρικό άλας, παραισθησία, κνίδωση, αναφυλαξία και λοιμώξεις που μεταδίδονται μέσω του αίματος (Filipovetal., 2018).

2.5 Προετοιμασία του ασθενή

Για την διαδικασία της πλασμαφαίρεσης δεν χρειάζεται κάποια ιδιαίτερη διαδικασία για την προετοιμασία του ασθενούς. Εντούτοις, χρησιμοποιείται τοπικό αναισθητικό λιδοκαΐνης 2% ενώ εισάγεται μια κεντρική γραμμή. Ακόμη, για τον έλεγχο του άγχους και του πόνου στους παιδιατρικούς ασθενείς χορηγούνται οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες. Κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση. Ωστόσο, η θέση, ειδικά του λαιμού, μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με τη θέση της κεντρικής φλεβικής πρόσβασης για να υπάρχει συνεχής αιματική ροή καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Επίσης συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας για την αξιολόγηση της εξάντλησης του όγκου, της υπασβεστιαϊμίας και των επιπλοκών που σχετίζονται με την μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (Sergent & Ashurst, 2021).

2.6 Τεχνική διαδικασία πλασμαφαίρεσης

Η τεχνική της πλασμαφαίρεσης κατά κανόνα συνίσταται στην εξαγωγή του αίματος από το σώμα, το οποίο όπως έχει ειπωθεί και προηγουμένως αποτελείται από το πλάσμα και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος σε φυσιολογικές συνθήκες αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις περιέχονται σε αυτό και παθολογικοί παράγοντες, μέσω της αγγειακής προσπέλασης (Filipovetal., 2018).

Αποτελεί μια εξωσωματική διαδικασία διαχωρισμού του πλάσματος από το ολικό αίμα με σκοπό την απομάκρυνση παθολογικών αυτών παραγόντων από το πλάσμα, η οποία γίνεται διαμέσου διαχωριστή κυττάρων (Daga, et al., 2017).

➤ Όγκος συνεδρίας

Για τις περισσότερες περιπτώσεις ο στόχος είναι η ανταλλαγή 1 – 1.5 φορές τον όγκο του πλάσματος. Ένας τύπος για τον προσδιορισμό του απαιτούμενου όγκου κάθε συνεδρίας πλασμαφαίρεσης που προτάθηκε από τον Kaplan είναι ο εξής (Daga et al., 2017).

- Εκτιμώμενος όγκος πλάσματος (L)=0,065 x Βάρος(Kg)x(1-Hct), όπου L=λίτρα, Kg= Hct=αιματοκρίτης
- Άλλος ένας πιο εύκολος τρόπος εκτίμησης του απαιτούμενου όγκου πλασμαφαίρεσης είναι 30 – 50 ml / kg σωματικού βάρους (Filipovetal., 2018).

➤ Συχνότητα Συνεδριών

Οι συνεδρίες της πλασμαφαίρεσης πραγματοποιούνται συνήθως καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 10 – 14 συνεδρίες, αλλά μπορεί να εξαρτάται και από κλινικά και εργαστηριακά αποτελέσματα όπως τα αυτοαντισώματα και ο αριθμός των αιμοπεταλίων (Filipovetal., 2018).

➤ Μηχανισμός δράσης

Η πλασμαφαίρεση έχει ευεργετικές επιδράσεις σε διάφορες ασθένειες εξαιτίας διαφόρων μηχανισμών όπως:

1. Απαλοιφή παθολογικών συστατικών, αλλοαντισώματα, αυτοαντισώματα, παραπρωτεΐνες, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα και τοξίνες.
2. Υποκατάσταση πρωτεϊνών πλάσματος: παράγοντες πήξης, πρωτεϊνικοί φορείς ορμόνες, ανοσοσφαιρίνες.
3. Τροποποίηση των λειτουργιών των ανοσοκυττάρων: απεμπλοκή του δικτυο-ενδοθηλιακού συστήματος και τροποποίηση της απόκρισης των λεμφοκυττάρων (Winters, J., 2012).

➤ Τεχνική

1. Απόρριψη περίπου 3 – 5 mL αίματος από τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα.
2. Έκπλυση του καθετήρα με 5 – 10 ml ηπαρινισμένου αλατούχου διαλύματος
3. Σύνδεση του καθετήρα διπλού αυλού με τη σωλήνωση του μηχανήματος για την έναρξη της διαδικασίας πλήρωσης

4. Υπολογισμός του συνολικού όγκου του σώματος (TBV) και του εκτιμώμενου όγκου του πλάσματος.
5. Επιλογή τύπου και επιθυμητού όγκου υγρού αντικατάστασης (40 – 60 mL/kg) από τον κλινικό ιατρό.
6. Εισαγωγή του υγρού αντικατάστασης στο μηχάνημα και υπολογισμός της ταχύτητας της φυγοκέντρισης.
7. Απόρριψη του διηθημένου πλάσματος από το μηχάνημα και επιστροφή των κυτταρικών στοιχείων του αίματος πίσω στην κυκλοφορία του ασθενή μαζί με το υγρό υποκατάστασης.
8. Σύνδεση των σωληνώσεων με ηπαρινισμένο αλατούχο διάλυμα και έναρξη της έγχυσης ξανά.
9. Έκπλυση των αυλών των κεντρικών φλεβικών καθετήρων (Pham et al., 2019).

2.7 Αγγειακή προσπέλαση

Με τον όρο αγγειακή προσπέλαση εννοείται ο αγωγός μέσω του οποίου διενεργείται η εξαγωγή κι η επανεισαγωγή μετά την αφαίρεση του αίματος και των διαλυμάτων αναπλήρωσης στον ασθενή ο οποίος υποβάλλεται στη θεραπεία πλασμαφαίρεσης (Winters et al., 2004).

Η ιδανική πρόσβαση πρέπει να διατηρεί ένα ρυθμό ροής που να επιτρέπει την πραγματοποίηση μιας πλήρους ανταλλαγής σε 3 με 4 ώρες. Η επιτυχία της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αγγειακή προσπέλαση η οποία πρέπει να παρέχει μια καλή και σταθερή ροή αίματος στο μηχάνημα. Μειωμένη ροή σημαίνει ότι αυξάνεται και ο χρόνος της θεραπείας για το επιθυμητό αποτέλεσμα και πιθανή ανάγκη πρόωρης διακοπής της θεραπείας πριν από την επεξεργασία του όγκου στόχου. Γενικότερα, οι ευρύτεροι αυλοί παρέχουν καλύτερη ροή, ωστόσο οι πραγματικοί ρυθμοί ροής επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες όπως για παράδειγμα την ανοχή του ασθενούς στις μεταβολές του όγκου, το μέγεθος της φλέβας και την θέση του καθετήρα (Pham& Schwartz 2016).

Η αγγειακή προσπέλαση περιλαμβάνει κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες διπλού αυλού, μόνιμοι ή προσωρινοί (υποκλείδιοι, σφαγιτιδικοί, μηριαίοι), μεγάλες περιφερικές φλέβες (πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρωση), αυτογενή αρτηριοφλεβική επικοινωνία (A-V Fistula) και αρτηριοφλεβικό μη αυτογενές μόσχευμα (A-V Graft) (Winters et al., 2004).

Για την διενέργεια της πλασμαφαίρεσης σημαντικοί είναι οι παράγοντες της επιλογής αγγειακής προσπέλασης και εξαρτώνται από:

- Τον τύπο της διαδικασίας (μηχάνημα φυγοκέντρισης ή με μεμβράνες διήθησης).
- Εάν πρόκειται για επείγουσα ανάγκη θεραπείας.
- Τον προβλεπόμενο αριθμό και τη συχνότητα των συνεδριών.
- Την ανατομία των αγγείων.
- Την εμπειρία του θεράποντος ιατρού.
- Τη γενική κατάσταση του ασθενούς (προσωπική υγιεινή, ψυχική κατάσταση).

Κεφάλαιο 3

3.1 Ενδείξεις και προϋποθέσεις πλασμαφαίρεσης

Όπως έχει γίνει ήδη γνωστό, η πλασμαφαίρεση είναι μία διαδικασία η οποία έχει ως στόχο τον καθαρισμό του αίματος από τις τοξίνες γεγονός που καθιστά εύκολο να γνωρίζουμε τις ασθένειες στις οποίες είναι χρήσιμη (Pham& Schwartz 2016).

Η εφαρμογή της είναι εξαιρετικά για την αντιμετώπιση αυτοάνοσων αλλεργιών. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για τις αλλεργίες όταν οι κλασικές μέθοδοι δηλαδή, η δίαιτα και τα φάρμακα δεν έχουν αποτέλεσμα. Ωστόσο, παρά τα θετικά στοιχεία δεν αποδίδει πάντα θετικά στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Υπάρχει η πεποίθηση στους ιατρικούς κύκλους ότι αν και η μέθοδος αυτή στην αρχή φέρνει θετικά αποτελέσματα, στη συνέχεια της, βοηθάει τη νόσο να ανανεωθεί και να γίνει πιο ανθεκτική (Winters, 2012).

Ωστόσο, η θεραπευτική αυτή μέθοδος αξιοποιείται ιδιαίτερα για νοσήματα τα οποία έχουν σχέση με το δέρμα. Συστήνεται από τους γιατρούς στις περιπτώσεις της ψωρίασης, του εκζέματος και της φουρουλκίασης με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Η μέθοδος αυτή αξιοποιείται και για γαστρεντερολογικά προβλήματα τα οποία σχετίζονται με την προσβολή του σώματος από τοξίνες όπως η παγκρεατίτιδα, η ηπατίτιδα και χολοκυστίτιδα. Γενικότερα υπάρχει η πεποίθηση πως η πλασμαφαίρεση συμβάλλει στην ανανέωση του οργανισμού και την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος (Winters, 2012).

Επιπλέον, η μέθοδος αυτή αξιοποιείται για την οριστική αντιμετώπιση χρόνιων μολυσματικών ασθενειών οι οποίες μπορεί να λάβουν διάφορες μορφές. Φυσικά, η θεραπεία της πλασμαφαίρεσης έχει ορισμένους περιορισμούς καθώς δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς. Δεν μπορούν να προχωρήσουν στην παραπάνω θεραπεία τα άτομα τα οποία πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία, ογκολογικές παθήσεις, ηπατικές βλάβες, πεπτικό έλκος, αγγειακές νόσους και οιδήματα.

Για την εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης πρέπει να πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω:

- ✓ MB ουσιών \rightarrow >15000 d
- ✓ Μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής της προς απομάκρυνση ουσίας
- ✓ Ουσία τοξική και ανθεκτική σε θεραπευτική αντιμετώπιση ρουτίνας (Pham & Schwartz, 2016).

3.2 Ενδείξεις σε νεφρικές παθήσεις

3.2.1 Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα

Η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από σημεία (αιματουρία, πρωτεϊνουρία) και συμπτώματα, συνοδευόμενα από ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (XNN) μέσα σε λίγες εβδομάδες. Κλινικά, εκδηλώνεται με νεφρικό σύνδρομο και οφείλεται σε 3 κύριους τύπους σπειραματικών παθήσεων. Το ίζημα των ούρων είναι τυπικά νεφρικό, παρουσιάζει μεγάλο αριθμό ερυθροκυττάρων, με ποικίλο ποσοστό δυσμόρφων, τα οποία μπορεί και να απουσιάζουν ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους, λευκοκύτταρα, λευκοκυτταρικούς κυλίνδρους, επιθήλια νεφρικών σωληναρίων, ευρείς κηρώδεις και κοκκώδεις κυλίνδρους. Νεφρωσικά στοιχεία (λιπώδεις κύλινδροι και λιπώδη ωοειδή σωμάτια) παρατηρούνται σε περιπτώσεις βαριάς πρωτεϊνουρίας. Μεικτό ίζημα με νεφρωσικά και νεφρικά χαρακτηριστικά απαντά τυπικά στη μεμβρανοϋπερπλαστική, στη ΣΝ του λύκου και στην κρυσφαιριναιμική ΣΝ, που είναι μεμβρανοϋπερπλαστική τύπου I (Σακκάς και Κατσιάρη, 2010).

3.2.2 Λοίμωξη σχετιζόμενη με σπειραματική νόσο

Η σχετιζόμενη λοίμωξη με σπειραματική νόσο αντιπροσωπεύεται από τις ακόλουθες κατηγορίες ασθενειών.

- 1) Σχετιζόμενες με βακτηριακές λοιμώξεις σπειραματικές νόσοι: όπως, μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, σχετιζόμενη με λοίμωξη ενδοκαρδίτικα σπειραματονεφρίτιδα και σχετιζόμενη με παροχέτευση σπειραματονεφρίτιδα
- 2) Σχετιζόμενη με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σπειραματική νόσος
- 3) Σχετιζόμενη με τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σπειραματική νόσος
- 4) Σχετιζόμενη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) σπειραματική νόσος
- 5) Σχετιζόμενη με λοίμωξη από πρωτόζωα σπειραματική νόσος (Filipon et al, 2018).

Το σημαντικότερο κομμάτι για την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με λοίμωξη σπειραματικής νόσου είναι η θεραπεία της υποκείμενης λοίμωξης. Ωστόσο, σε περιπτώσεις που ιστολογικά ανιχνεύονται μηνοειδοί σχηματισμοί, με λοιμώδη ενδοκαρδίτικα, σπειραματονεφρίτιδα, περίπλοκη μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα ή σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζεται με σχιστοσωμίαση, μπορεί να αξιολογηθεί η ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε περιπτώσεις σχετιζόμενης με HCV σπειραματονεφρίτιδας, σχετιζόμενης με μικτή κρυσφαιριναιμία (IgG / IgM) νόσου, νόσου που εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία ή κρυσφαιριναιμία ή και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Filipon et al, 2018).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι αποτελεσματική στην κρυσφαιριναιμία και υπερτερεί της ανοσοπροσρόφησης. Γενικά, απαιτούνται 3 με 8 συνεδρίες. Η ανοσοκαταστολή με rituximab είναι ανώτερη σε σύγκριση με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (Schwartzetal., 2016).

3.2.3 Μεμβρανώδης νεφροπάθεια

Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες νεφρωσικού συνδρόμου σε ενήλικες. Διακρίνεται σε δευτεροπαθή και ιδιοπαθή, όπου δεν

ανευρίσκεται υποκείμενη αιτία και αφορά στο 75-80% του συνόλου των περιστατικών. Η IMN προκύπτει μέσω ανοσολογικού μηχανισμού και διαμεσολαβείται συνήθως από την πρόσδεση στα αντιγόνα PLA2R και THSD7A των ποδοκυττάρων κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων κυρίως τάξης IgG4, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία και εναπόθεση υποεπιθηλιακών ανοσοσυμπλεγμάτων, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του σπειράματος. Η βιοψία είναι απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση της IMN, με την υποεπιθηλιακή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων να αποτελεί αναπόσπαστο γνώρισμα της νόσου (Lai et al., 2015).

Τα αίτια της δευτεροπαθούς Μεμβρανώδης νεφροπάθειας περιλαμβάνουν:

α) αυτοάνοσες παθήσεις όπως το συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο (ΣΕΛ) τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), στην οποία τα περισσότερα περιστατικά σχετίζονταν με την παλαιότερη χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή τα άλατα χρυσού, την πενικιλλαμίνη και τη βουκιλλαμίνη, την κνιδωτική αγγείτιδα, την IgG4-σχετιζόμενη νόσο, τη σαρκοειδωση (όντας η πιο κοινή μορφή σπειραματονεφρίτιδας στους ασθενείς με τη συγκεκριμένη πάθηση), την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (νόσο Graves και Hashimoto), το σύνδρομο Sjögren (όπου παρότι είναι σπανιότερη επιπλοκή από τη διαμεσοσωληνιακή νεφρίτιδα και τη νεφροσωληνιακή οξέωση, η ύπαρξή της έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση), τη συστηματική σκλήρυνση την ψωρίαση και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (Weening et al., 2004).

β) λοιμώξεις [π.χ. από ιό ηπατίτιδας Β -αποτελώντας τη συχνότερη εξωηπατική της εκδήλωση, σπάνια από ιό ηπατίτιδας C (HCV) και ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), σχιστοσωμίαση, ελονοσία, φιλαρίαση, λέπρα] (Liu et al., 2019; Moroni & Ponticelli, 2020).

γ) φάρμακα όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) πιθανώς μέσω του μηχανισμού αναστολής της κυκλοξυγενάσης-, αδαλιμουμάμπη, τιοπρονίνη, λίθιο, φορμαλδεΰδη, και ουσίες που φέρουν σουλφυδρική ομάδα π.χ. άλατα χρυσού, πενικιλλαμίνη, 16 βουκιλλαμίνη, καπτοπρίλη (Moroni & Ponticelli, 2020).

δ) κακοήθειες (είναι υπεύθυνες το 20-30% των περιπτώσεων Μεμβρανώδης νεφροπάθειας σε άτομα άνω των 60 και πρόκειται συνήθως για συμπαγείς όγκους όπως παχέος εντέρου, πνεύμονα, νεφρού, στομάχου, προστάτη και μήτρας, αν και έχουν αναφερθεί και περιστατικά τα οποία σχετίζονται με αιματολογικές κακοήθειες ή μελάνωμα) (Liu et al., 2019; Moroni & Ponticelli, 2020).

ε) έκθεση σε γάλα αγελάδας (σπάνια, λόγω πρόσδεσης θετικά φορτισμένων αντισωμάτων της τάξης IgG1 και IgG4 έναντι αλβουμίνης βόειου ορού στο ανιοντικό τοίχωμα των πειραματικών τριχοειδών και σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων *in situ*) (Moroni & Ponticelli, 2020).

στ) μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελώντας τη συχνότερη σχετιζόμενη με αυτήν πειραματική νόσο και προκύπτοντας είτε στα πλαίσια της αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή είτε με αυτοάνοσο μηχανισμό (Liu et al., 2019; Moroni & Ponticelli, 2020).

ζ) άλλα (όπως το σακχαρώδη διαβήτη, τη μεταμόσχευση νεφρού και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία) (Liu et al., 2019).

3.2.4 Μεταμόσχευση νεφρού

Σε τρεις άξονες εκτείνεται η θεραπευτική πλασμαφαίρεση στη μεταμόσχευση νεφρού:

- 1) κατά την θεραπεία πριν από την μεταμόσχευση ευαισθητοποιημένων μη συμβατών με AB0 ασθενών.
- 2) για την απομάκρυνση αντισωμάτων σε καταστάσεις απόρριψης του μοσχεύματος.
- 3) σε καταστάσεις με υποτροπή της νόσου μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Schwartzetal,2016).

Τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης χρησιμοποιούνται σε υποψήφιους ασθενείς για μεταμόσχευση νεφρού προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των δοτών στην μεταμόσχευση οργάνων. Η θεραπεία ασθενών με αντισώματα HLA και θετική αντίδραση διασταύρωσης αποδείχθηκε αποτελεσματική, επιδεικνύοντας εξαιρετικά αποτελέσματα όσον αφορά την μονοετή επιβίωση του μοσχεύματος. Υπάρχουν διαφορετικά πρωτόκολλα, αλλά η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση είναι οι κυριότεροι των πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης HLA, που συνοδεύονται με ανοσοκατασταλτική θεραπεία με IVIG ή και rituximab (Abu et al, 2014; Ide et al, 2015).

Πιο συγκεκριμένα, η βορτεζομίμη εισάγεται στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα. Ωστόσο, η απευαισθητοποίηση HLA δεν ήταν αποτελεσματική κατά τη μεταμόσχευση νεφρού από δότες που έχουν αποβιώσει (Schwarz et al, 2013).

Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει σε αρνητική αντίδραση διασταύρωσης πριν από την μεταμόσχευση. Πέρα από τα θετικά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, μακροπρόθεσμα, υπάρχει αυξημένη συχνότητα απόρριψης και φτωχότερη επιβίωση του μοσχεύματος. Σε μη συμβατή με AB0 μεταμόσχευση, χρησιμοποιούνται τα ίδια πρωτόκολλα (θεραπευτική πλασμαφαίρεση, ανοσοπροσρόφηση, σε συνδυασμό με IVIG ή και rituximab) (Schwarz et al, 2013). Οι διαδικασίες εκτελούνται πριν και μετά από την μεταμόσχευση. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των τίτλων αντισωμάτων anti AB0 από 1:4 σε 1:32 (Abu et al, 2014; Ide et al, 2015).

3.2.5 Σπειραματονεφρίτιδα υποτροπή μετά την μεταμόσχευση

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στο μόσχευμα κυμαίνεται από 15 έως 55%. Το ποσοστό μπορεί να αυξηθεί σε 80% στο επόμενο μόσχευμα. Η κλασική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη μείωση της λευκωματουρίας. Χωρίς θεραπεία, το 50-80% των ασθενών, απορρίπτουν το μόσχευμα στον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση (Andre et al.,2008).

3.3 Ενδείξεις σε νευρολογικές παθήσεις

3.3.1 Νευρολογικά νοσήματα

Στο σύνδρομο Guillain Barre, χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, μυασθένεια gravis, χορεία Sydenham, εγκεφαλίτιδα οφειλόμενη σε αντισώματα έναντι των υποδοχέων μεθυλασπαρτικού οξέος και σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής και έχει ευεργετικά αποτελέσματα (Schwartz et al., 2016).

Οι παραπάνω νευρολογικές ασθένειες μεσολαβούνται από αυτοαντισώματα. Γι' αυτό, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει καθοριστικό ρόλο στην απομάκρυνση του κύριου παράγοντα που προκαλεί παθολογία. Επιπλέον, πραγματοποιείται ανοσοκαταστολή με στεροειδή, καλσινευρίνη αναστολείς, rituximab και IVIG. Γενικά, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση γίνεται σε 5 – 6 συνεδρίες για 10 – 14 ημέρες ή 2 – 3 συνεδρίες την εβδομάδα, με όγκος υποκατάστασης 50 ml/kg, με υγρό αντικατάστασης την λευκωματίνη. Ωστόσο, μπορεί να εκτελούνται συνεδρίες μέχρις ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα όπως συντηρητική θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Filipov et al., 2018).

Επιπλέον νοσήματα όπως η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, οξεία οπτική νευρομυελίτιδα, μυασθενικό σύνδρομο, πολλαπλή σκλήρυνση και αντισώματα έναντι των διαύλων καλίου. Οι κύριες θεραπείες πρώτης γραμμής είναι οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως στεροειδή, IVIG και rituximab, ενώ ως θεραπεία δεύτερης γραμμής χρησιμοποιείται η θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Πραγματοποιούνται 5 με 6 συνεδρίες για 10 με 14 ημέρες ή 2 με 3 συνεδρίες την εβδομάδα με την λευκωματίνη ως υγρό υποκατάστασης 50 ml/kg (Filipov et al., 2018).

Κάποιες νευρολογικές παθήσεις όπως για παράδειγμα, η χρόνια εγκεφαλίτιδα, η χρόνια σκλήρυνση κατά πλάκας, καθώς και τα παρα-νεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού συστήματος το πιο σημαντικό μέρος της θεραπείας γίνεται με ανοσοκαταστολή ή και αντικαρκινική θεραπεία. Κατά την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, οι συνεδρίες είναι τις περισσότερες φορές 3 με 6 και γίνονται κάθε δεύτερη μέρα (Madore, 2002).

3.4 Ενδείξεις σε αιματολογικές παθήσεις

3.4.1 Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα αποτελεί μία κακοήθεια των πλασματοκυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα είναι κύτταρα που υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγουν τα αντισώματα, πρωτεΐνες δηλαδή που είναι ειδικευμένες για να «προσκολλώνται» σε διαφορετικό για κάθε μια αντιγόνο, όπως σε αντιγόνα μικροβίων, ιών, κτλ, με αποτέλεσμα να απενεργοποιούν αυτά τα αντιγόνα ή να στρέφουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού έναντι αυτών των «εχθρικών» αντιγόνων που βρίσκονται π.χ. στην επιφάνεια των ιών ή των μικροβίων. Στην περίπτωση όμως του πολλαπλού μυελώματος, τα πλασματοκύτταρα υφίσταται κακοήθη εξαλλαγή. Τα κακοήθη πλασματοκύτταρα παράγουν αντισώματα ή και απλά τμήματα αντισωμάτων, τις παραπρωτεΐνες. Παράγονται από έναν κλώνο πλασματοκυττάρων και έτσι λέγονται μονοκλωνικές πρωτεΐνες, γιατί όλα τα πλασματοκύτταρα παράγουν την ίδια παραπρωτεΐνη. Αυτά τα αντισώματα έχουν όλα τις ίδιες φυσικοχημικές ιδιότητες, έτσι στην εξέταση που ονομάζεται ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών (ή λευκωμάτων) εμφανίζονται σαν μια ομογενής πυκνή περιοχή. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του μυελώματος μέσα στον μυελό των οστών, οι αλληλεπιδράσεις τους με τα άλλα κύτταρα του μυελού των οστών και η ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα τα οποία διασπών την οστέινη ουσία των οστών (απορροφούν το οστό) και αυξάνεται η δραστηριότητα τους από ουσίες που εκκρίνονται από τα κακοήθη πλασματοκύτταρα. Οι οστεοβλάστες είναι τα κύτταρα εκείνα που αναδομούν το οστό. Οι οστεοβλάστες καταστέλλονται από ουσίες που παράγουν τα πλασματοκύτταρα. Έτσι διαταράσσεται ο φυσιολογικός κύκλος του οστού με αποτέλεσμα μεγάλη απώλεια οστικής μάζας και βλάβες των οστών, που μπορούν να προκαλέσουν κατάγματα και πόνους. Η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων παραπρωτεϊνών, και κυρίως ορισμένων τμημάτων που λέγονται ελαφρές αλυσίδες, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων, με συνέπεια την βλάβη της λειτουργίας των νεφρών. Συχνά η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί τον πρώτο εύρημα για την διάγνωση του μυελώματος. Ωστόσο, επειδή ακόμη οι απόψεις για την θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι πολλές και αντικρούονται η χρήση της δεν συνίσταται στην καθημερινή πρακτική εφαρμογή (Κυριαζή,2020).

3.4.2 Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AutoImmuneHemolyticAnemia, AIHA) είναι μια διαταραχή, κατά την οποία τα αυτοαντισώματα προκαλούν είτε ενδαγγειακή ή εξωαγγειακή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία χωρίζεται σε δυο κατηγορίες, τη θερμή δηλαδή, αντισώματα που αντιδρούν στη θερμοκρασία του σώματος και την ψυχρή ασθένεια συγκολλητίνης όπου η αιμόλυση παρατηρείται σε θερμοκρασίες μεταξύ 0 και 5°C. Η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη θερμή είναι η πρεδνιζολόνη, ενώ το rituximab χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής (Schwartz et al., 2016).

Στην ψυχρή ασθένεια συγκολλητίνης ο αρχικός στόχος είναι η αποφυγή της έκθεσης στο κρύο, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις το rituximab είναι το φάρμακο εκλογής. Έτσι, επειδή η θεραπευτική πλασμαφαίρεση στην θερμή φέρει πολλές αντίθετες απόψεις η χρήση της γίνεται μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις όπως κεραυνοβόλου αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Επίσης, στην ψυχρή η διαδικασία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε υψηλότερες θερμοκρασίες τόσο για το εξωσωματικό κύκλωμα όσο και για τον περιβάλλοντα χώρο (Filipon et al., 2018).

3.4.3 Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία και η αμιγής απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι σπάνιες διαταραχές των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Η απλαστική αναιμία είναι μία σπάνια, αλλά σοβαρή κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται εμπλοκή των πολυδύναμων προγονικών κυττάρων, προκαλώντας πανκυτταροπενία με υποκυτταρικό μυελό των οστών. Η κλινική εικόνα μπορεί να παρουσιάζει αιμορραγία, διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, λοιμώξεις, αρρυθμίες και καρδιαγγειακή ανεπάρκεια. Στην απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων επηρεάζονται μόνο οι ερυθροειδείς πρόγονοι, προκαλώντας νορμοχρωμική, νορμοκυτταρική αναιμία, δικτυοκυτταροπενία, σοβαρή μείωση των προδρόμων ερυθροειδών του μυελού των οστών και μη φυσιολογική μυελοποίηση και λεμφοποίηση, καθώς και παραγωγή αιμοπεταλίων. Οι ασθένειες μπορεί να είναι ιδιοπαθείς και δευτεροπαθείς, λόγω λοιμωδών νοσημάτων όπως ηπατίτιδα, HIV, κληρονομικών αιτιών,

χημειοθεραπείας, νεοπλασίας, αυτοάνοσων διαταραχών, χημικών ουσιών, τοξινών και φαρμάκων. Επειδή η παθογένεση τους είναι ανοσολογική με παρουσία αυτοαντισωμάτων, ως θεραπεία πρώτης γραμμής χρησιμοποιούνται οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί επίσης να και στις δυο περιπτώσεις και γίνεται μέχρι να αποκατασταθεί η αιμοποίηση και η ερυθροποίηση (Baronciani et al, 2016).

3.5 Ενδείξεις σε ρευματολογικές παθήσεις

3.5.1 Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος

Ο Jones και οι συνεργάτες του το 1976 υπόδειξαν την πλασμαφαίρεση ως μια νέα, πολλά υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς με σοβαρό οξύ λύκο ανθεκτικό σε άλλες θεραπείες (French Cooperative Group, 1985). Το 1992 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης με ομάδα μαρτύρων, η οποία πραγματοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης με χορήγηση από του στόματος πρεδνιζόνης και κυκλοφωσφαμίδης σε 86 ασθενείς με νεφρίτιδα του ΣΕΛ), τυχαιοποιημένα έλαβαν ή την κλασσική θεραπεία (από το στόμα πρεδνιζόνη και κυκλοφωσφαμίδη) ή την κλασσική θεραπεία και πλασμαφαίρεση (Lewis et al., 1992).

Η πλασμαφαίρεση εφαρμόζονταν τρεις φορές την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 136 εβδομάδες. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση εμφάνισαν γρήγορη ελάττωση των επιπέδων των αντι-ds-DNA αντισωμάτων στον ορό, καθώς και των επιπέδων των κρυσταλλινών και των ανοσοσυμπλεγμάτων, ενώ δεν διαπιστώθηκε καμία βελτίωση στην κλινική έκβαση. Δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την επιβίωση, στην νεφρική ανεπάρκεια, στις νεφρικές και εξωνεφρικές εξάρσεις της νόσου ή στο ρυθμό της ελάττωσης της πρωτεϊνουρίας. Τα αποτελέσματα αυτά δεν τροποποιήθηκαν όταν οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν σε διάστημα 277 εβδομάδων (Lewis et al., 1992).

Επειδή σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε μετά την πλασμαφαίρεση αύξηση των επιπέδων των αντισωμάτων (φαινόμενο rebound) παράλληλα με κλινική έξαρση της νόσου, θεωρήθηκε σκόπιμη η μετά την πλασμαφαίρεση χορήγηση υψηλών δόσεων-ώσεων κυκλοφωσφαμίδης. Το σκεπτικό της χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης ήταν να παρεμποδίσει τον πολλαπλασιασμό ορισμένων κυτταρικών κλώνων, ο οποίος εμφανίζεται αμέσως μετά την ταχεία αφαίρεση των αντισωμάτων με την πλασμαφαίρεση (Lewis et al., 1992).

3.5.2 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που χαρακτηρίζεται από επεισόδια αγγειακής θρόμβωσης και την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (αυτοαντισώματα που στρέφονται κατά των φωσφολιπιδίων του ίδιου του οργανισμού ή των πρωτεϊνών που συνδέονται με τα φωσφολιπίδια). Το καταστροφικό APS είναι μια σπάνια ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από πολυοργανική ανεπάρκεια. Ο σκοπός της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση των αιτιολογικών παραγόντων και η αποκατάσταση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης προτείνεται για την απομάκρυνση αντισωμάτων και κυτοκινών. Τα υγρά αντικατάστασης θα πρέπει να περιέχουν φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και λευκωματίνη ως πηγή πρωτεϊνών C και S. Οι συνεδρίες εκτελούνται καθημερινά, ωστόσο δεν υπάρχει σαφής οδηγία όσον αφορά την διάρκεια της θεραπείας, με την κλινική ανταπόκριση να παραμένει ο σημαντικότερος δείκτης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (Filipon et al., 2018).

3.5.3 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Το 1962 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά η πλασμαφαίρεση σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα ενώ, η επόμενη εφαρμογή της μεθόδου έγινε μετά από 15 χρόνια. Τα θεραπευτικά, όμως, αποτελέσματα είχαν μικρή διάρκεια και η νόσο υποτροπίαζε μετά τη διακοπή των θεραπειών. Μετά την δεκαετία του 1980 εφαρμόστηκε μια νέα τεχνική ανοσοπροσρόφησης με στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A. η θεραπεία αυτή στηρίχθηκε στην συγγένεια της σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A για την ανοσοσφαιρίνη G (IgG) και για τα υψηλού μοριακού βάρους

ανοσοσυμπλέγματα, συμπεριλαμβανομένων των ρευματοειδών παραγόντων και των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων (Moscovici & Furst, 2003).

Ποσοστό 41,7% που αντιμετωπίστηκαν με στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A, παρουσίασαν βελτίωση σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας. Η μέθοδος έχει εκτιμηθεί ως ασφαλής και αποτελεσματική για επιλεγμένους ασθενείς με RA, καθώς έχει το πλεονέκτημα ότι δεν είναι τοξική και δεν προκαλεί ανοσοκαταστολή. Αντενδείξεις θεωρούνται το ιστορικό εμβολικής νόσου, υπερπηκτικότητας, αγγειακής ευαισθησίας ή χρήσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Μουτσοπούλου & Μαραγκού, 2006).

3.6 Ενδείξεις σε Ενδοκρινολογικές Παθήσεις

3.6.1 Θυρεοτοξική κρίση

Η θυρεοτοξική κρίση είναι μια ακραία εκδήλωση της θυρεοτοξίκωσης. Η συντηρητική θεραπεία αντιπροσωπεύει τη θεραπεία πρώτης γραμμής και περιλαμβάνει φάρμακα που σταματούν τη σύνθεση, την απελευθέρωση και τις περιφερειακές επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών. Σε καταστάσεις στις οποίες οι επιλογές πρώτης και δεύτερης γραμμής δεν έχουν αποτελέσματα, αξιολογείται η θεραπεία τρίτης γραμμής, όπως η θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μειώνει τα επίπεδα των ορμονών του ορού, καθώς επίσης παρέχει και θυρεοσφαιρίνη, η οποία δεσμεύει τις ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες. Επομένως, ως υγρά αντικατάστασης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και η λευκωματίνη. Οι συνεδρίες εκτελούνται καθημερινά μέχρις ότου διαπιστωθεί κλινική βελτίωση (Filipon e tal., 2018).

3.6.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I

Για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ο βασικός παράγοντας είναι η αυτοάνοση καταστροφή των β – κυττάρων του παγκρέατος. Ως εκ τούτου, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει αξιολογηθεί ως πιθανή θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Αν και αρκετές αναφορές έχουν δείξει βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων, τα συνολικά αποτελέσματα των ερευνών είναι αντικρουόμενα και η

θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν συνιστάται για τη θεραπεία της νόσου (Filipon et al., 2018).

3.6.3 Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι μια αυτοσωματική διαταραχή, που σχετίζεται με μεταλλάξεις των υποδοχέων της απολιποπρωτεΐνης – Β των ηπατικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την μειωμένη απομάκρυνση της ηπατικής LDL. Χαρακτηρίζεται με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL χοληστερόλης, πρόωμη αθηροσκλήρωση και θάνατο από καρδιαγγειακά επεισόδια. Η συντηρητική θεραπεία μειώνει τα της LDL χοληστερόλης από 10% έως 49%. Σε προοδευτικές ασθένειες, εξετάζονται πιο επεμβατικές τεχνικές συμπεριλαμβανομένης της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και της αφαίρεσης LDL χοληστερόλης. Γενικά, οι ενδείξεις για αφαίρεση LDL χοληστερόλης είναι η αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας (μείωση LDL < 50%) και η προοδευτική στεφανιαία νόσος. Τα αποτελέσματα από την αφαίρεση της LDL χοληστερόλης σε ομοζυγώτες είναι σημαντικά. Εκτός από την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, υπάρχουν αρκετές επιλεκτικές τεχνικές αφαίρεσης της LDL χοληστερόλης. Οι όγκοι αντικατάστασης κατά την αφαίρεση της LDL χοληστερόλης ποικίλλουν. Για την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, προτείνεται τυπικός όγκος υποκατάστασης των 50 ml / kg, με κάθε σχήμα να πραγματοποιείται μία φορά ανά 1 – 2 εβδομάδες. Ας σημειωθεί ότι, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν τη δημιουργία αρτηριοφλεβικού συριγγίου για την πραγματοποίηση της θεραπείας τους (Filipon et al., 2018).

3.7 Ενδείξεις σε καρδιολογικές παθήσεις

3.7.1 Μεταμόσχευση καρδιακού μοσχεύματος

Υπάρχουν δύο τρόποι αφαίρεσης που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση καρδιάς. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση, η οποία χρησιμοποιείται σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς και στην αντιμετώπιση της μεσολαβούμενης από αντισώματα οξείας απόρριψης, σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (Madore, 2002).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι απαραίτητα σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης, ενώ στην AbMR, τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενα. Η εξωσωματική φωταφαίρεση είναι μια επιλογή σε περιπτώσεις κυτταρικής απόρριψης ή για την πρόληψη της απόρριψης (Schwarz et al., 2016). Οι συνεδρίες πραγματοποιούνται μέχρις ότου επιτευχθεί βελτίωση σε εργαστηριακά, κλινικά και ιστολογικά ευρήματα (Filipon et al., 2018).

3.7.2 Συμφορητική Μυοκαρδιοπάθεια

Η συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια ή ιδιοπαθής διατατική είναι άγνωστης προέλευσης και χαρακτηρίζεται από καρδιακή διόγκωση και επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Έχουν εντοπιστεί εξωτερικοί παράγοντες, καθώς και αυτοαντισώματα που επηρεάζουν αρνητικά το μυοκάρδιο. Η τρέχουσα θεραπεία περιλαμβάνει την συντηρητική θεραπεία με αναστολείς ACE και διουρητικά, επίσης έχει αξιολογηθεί και η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και της ανοσοπροσρόφησης. Η ανοσοπροσρόφηση έχει επιδείξει βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε ενήλικες ασθενείς. Επιπρόσθετα, μικρές μελέτες έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα από τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια (Moriguchi et al., 2017).

Η ανοσοπροσρόφηση συνήθως εκτελείται καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα για πέντε συνεδρίες. Παρόμοιο πρωτόκολλο θεραπείας προτείνεται και για την θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Filipon et al., 2018).

3.8 Ενδείξεις σε Δερματολογικές παθήσεις

3.8.1 Πέμφιγα

Η πέμφιγα Pemphigus vulgaris (PemphigusVulgaris, PV) είναι μια σπάνια αυτοάνοση, δυνητικά θανατηφόρα νόσος, η οποία προσβάλλει τους βλεννογόνους και το δέρμα. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολικό οξύ, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και τα στεροειδή σε υψηλές δόσεις (60 – 100 mg, ημερησίως). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση έχουν δοκιμαστεί, με στόχο τη μείωση των τίτλων των αντισωμάτων. Έτσι, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση και η

ανοσοπροσρόφηση μπορούν χρησιμοποιηθούν μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις πέμφιγας. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση πραγματοποιείται καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα, ενώ σε περιπτώσεις ανοσοπροσρόφησης, το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει τρεις συνεδρίες ανά εβδομάδα, οι οποίες στη συνέχεια μειώνονται σταδιακά. Οι διαδικασίες εκτελούνται μέχρι την εμφάνιση κλινικής βελτίωσης και επίτευξης σημαντικής πτώσης στον τίτλο των αυτοαντισωμάτων (Αυγερινού και συν., 2010).

3.8.2 Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Η τοξική επιδερμική νεκρόλυση είναι μια απειλητική για τη ζωή δερματική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο ερύθημα, νέκρωση, επιδερμική αποκόλληση, διάβρωση των βλεννογόνων και συστηματικά κλινικά συμπτώματα (πυρετός, σήψη, πολυοργανική ανεπάρκεια). Η αιτιολογία της πάθησης περιλαμβάνει φάρμακα, λοιμώξεις, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι κύριες πτυχές της τρέχουσας θεραπείας είναι η θεραπεία των αιτιολογικών παραγόντων, η υποστηρικτική φροντίδα, η ανάκτηση υγρών και η θεραπεία των μολυσματικών επιπλοκών. Η περαυευτική πλασμαφαίρεση θεωρείται συμπληρωματική θεραπεία μόνο σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις. Η διαδικασία εκτελείται καθημερινά ή κάθε δεύτερη μέρα, και συνήθως ολοκληρώνεται στις 5 συνεδρίες (Filíron et al., 2018).

3.8.3 Ψωρίαση

Η Ψωρίαση είναι μια χρόνια αυτοάνοση δερματική νόσος που προσβάλλει το δέρμα, συνοδεύεται από συστημακή φλεγμονή και χαρακτηρίζεται από επιδερμικό υπερπολλαπλασιασμό και δερματική φλεγμονή (Harden et al., 2015). Ανάλογα με την σοβαρότητά της χρησιμοποιούνται διαφορετικοί τρόποι θεραπείας: από τοπικά φάρμακα, όπως ευσερίνη, σαλικυλικό οξύ και ανθραλίνη (για ήπια έως μέτρια ψωρίαση), υπεριώδη ακτινοβολία, συμπληρώματα βιταμίνης D, τοπικά κορτικοστεροειδή, έως συστημακούς παράγοντες, όπως ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και βιολογικά σκευάσματα, για τις πιο σοβαρές μορφές της (Πάσχου και συν., 2019).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν ενδείκνυται στην ψωρίαση. Ωστόσο έχει βρεθεί ότι η εξωσωματική φωτοαφαίρεση έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε πιο σοβαρές μορφές (Filipov et al., 2018).

3.9 Ενδείξεις σε γαστρεντερολογικές παθήσεις

3.9.1 Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να αναπτυχθεί σε περιβάλλον υγιούς ήπατος (κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια) ή σε χρόνια ηπατική νόσο. Η κατάσταση έχει αυξημένη θνησιμότητα και η πρόγνωσή της εξαρτάται από την αιτιολογία. Σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χρησιμοποιούνται συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας ως θεραπεία γεφύρωσης μέχρι να φτάσει στο σημείο της μεταμόσχευσης ήπατος. Τα συστήματα υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνουν την θεραπευτική πλασμαφαίρεση, τη διάλυση λευκωματίνης, το MARS και την επιλεκτική ανταλλαγή πλάσματος. Η αφαίρεση πιθανώς βελτιώνει τα αποτελέσματα της νόσου, λόγω απομάκρυνσης τοξινών και φλεγμονωδών κυτοκινών. Η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ενώ παρουσίασε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με πλασμαφαίρεση, σε συνδυασμό με το MARS, βελτίωσε την κάθαρση της χολερυθρίνης. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μεγάλου όγκου βελτιώνει αποτελεσματικά την επιβίωση, σε σύγκριση με την τυπική ιατρική περίθαλψη. Δυστυχώς, η τεχνική δεν είναι διαθέσιμη παγκοσμίως. Οι συνεδρίες της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται καθημερινά, μέχρις ότου σημειωθεί κλινική και εργαστηριακή βελτίωση ή εκτελεστεί μεταμόσχευση ήπατος. Το υγρό αντικατάστασης πρέπει να περιλαμβάνει φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και λευκωματίνη (Filipov et al., 2018).

3.9.2 Μεταμόσχευση ήπατος

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση, σε συνδυασμό με ανοσοκαταστολή χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη μη συμβατή με AB0 μεταμόσχευση ήπατος, με πιο ευεργετικές επιδράσεις να ανιχνεύονται στην μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη. Σε περιπτώσεις μη συμβατής με AB0 μεταμόσχευσης ήπατος, με

μόσχευμα από ζώντα δότη, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί μία θεραπεία πρώτης γραμμής πριν από την επέμβαση, ενώ σε περιπτώσεις μοσχεύματος από αποθανόντα δότη, μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις ασυμβατότητας ΑΒ0. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης μειώνεται σε περιβάλλον μεταμόσχευσης από αποθανόντα δότη ή σε περιπτώσεις επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος. Σε αυτές τις συνθήκες μπορεί να εξεταστεί η διασταυρούμενη μεταμόσχευση ήπατος. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει παρουσιάσει ευεργετικά αποτελέσματα σε καταστάσεις μεσολαβούμενης από αντισώματα απόρριψης που παρατηρείται μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Οι συνεδρίες θα πρέπει εκτελούνται καθημερινά μέχρι να επιτευχθεί αρνητική αντίδραση διασταύρωσης. Επιπρόσθετα, σε καταστάσεις χυμικής απόρριψης, θα πρέπει να αξιολογηθούν διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι (Madore, 2002).

3.10 Ενδείξεις σε Ογκολογικές παθήσεις

3.10.1 Αιματολογικές κακοήθειες

Η χρήση του θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στο πολλαπλό μυέλωμα και τη νόσο Waldenström έχει ήδη αναφερθεί και αναλυθεί. Ωστόσο, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση δεν χρησιμοποιείται σε άλλες αιματολογικές κακοήθειες. Ωστόσο, άλλες τεχνικές, όπως η εξωσωματική φωτοαφαίρεση, συνιστώνται στο δερματικό λέμφωμα των T – κυττάρων (Schwartz et al., 2016). Επιπλέον, η λευκαφαίρεση και αιμοπεταλοφαίρεση μπορούν να χορηγηθούν σε απειλητικές για τη ζωή λευχαιμίες ή μυελοπολλαπλασιαστικές διαταραχές (Bambauer et al., 2013).

3.10.2 Συμπαγείς Όγκοι

Αρκετές αναφορές έχουν επιφέρει σημαντικά θετικά κλινικά αποτελέσματα σε συμπαγείς όγκους και μεταστατικούς καρκίνους με την εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. Ένας λόγος είναι ότι μέσω αυτής της θεραπευτικής επιλογής, αφαιρούνται ανασταλτικά μόρια από το πλάσμα, βελτιώνοντας έτσι την ανοσολογική απόκριση. Λόγω της ετερογένειας των μελετών και των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, δεν ορίζονται σαφείς ενδείξεις για τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση

σε αυτές τις περιπτώσεις. Γι' αυτό λοιπόν, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε αυτόν τον τομέα (Bambauer et al., 2013).

3.11 Σήψη και Δηλητηρίαση

3.11.1 Σήψη

Η σήψη, και συγκεκριμένα αυτή που σχετίζεται με πολυοργανική ανεπάρκεια, είναι μια κατάσταση με ποσοστό θνησιμότητας που φτάνει έως και το 70%. Η βάση της θεραπείας είναι τα αντιβιοτικά και η αποκατάσταση υγρών, μεταξύ άλλων. Το δυνητικό ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης είναι η απομάκρυνση φλεγμονωδών μορίων και η αναπλήρωση των αντιπηκτικών πρωτεϊνών. Παρά τα πολλά θετικά αποτελέσματα από αναδρομικές μελέτες, οι προοπτικές δοκιμές έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων της σήψης. Σε περιπτώσεις συνταγογράφησης, ο όγκος υποκατάστασης ορίζεται στα 50 ml / kg και το υγρό αντικατάστασης αποτελείται από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Οι συνεδρίες πρέπει να πραγματοποιούνται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και να εκτελούνται καθημερινά (Αυγερινού και συν., 2010).

3.11.2 Δηλητηρίαση

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει τρεις καταστάσεις: α) την υπερβολική δόση φαρμάκων ή ναρκωτικών β) τη δηλητηρίαση από τσίμπημα ή δάγκωμα ζώων και γ) τη δηλητηρίαση από μανιτάρια. Ο μηχανισμός δράσης του κάθε παράγοντα είναι διαφορετικός, και ως εκ τούτου χρησιμοποιούνται διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπισή τους. Έτσι, οι βασικές θεραπευτικές επιλογές είναι η σταθεροποίηση των αεραγωγών, της αναπνοής και της κυκλοφορίας του αίματος, η γαστρική πλύση, η εξαναγκασμένη διούρηση, η πρόκληση εμέτου, η χορήγηση από του στόματος άνθρακα, και επικουρικά η χορήγηση antidotes και σιλιμπινίνης. Πιο επιθετικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση, την αιμοκάθαρση, την αιμοπροσρόφηση, την αφαιμαξομετάγγιση και την αιμοδιάχυση (Schwartz et al., 2016).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει αξιολογηθεί σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από μανιτάρια, με θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση, ειδικά με έγκαιρη έναρξη. Οι αναφορές σχετικά με τη θεραπευτική πλασμαφαίρεση στη δηλητηρίαση από τσίμπημα ή δάγκωμα ζώων είναι ανέκδοτες, ενώ τα δεδομένα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από υπερβολική δόση φαρμάκων ή ναρκωτικών δεν είναι αρκετά. Εντούτοις, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από υπερβολική δόση φαρμάκων ή ναρκωτικών με μόρια που επιδεικνύουν υψηλή δεσμευτική ικανότητα πρωτεϊνών. Σε κάθε συνεδρία συνιστάται η χορήγηση του συνήθη όγκου υποκατάστασης, με το υγρό υποκατάστασης τη λευκωματίνη ή το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και ειδικότερα όταν υπάρχουν διαταραχές πήξης του αίματος. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εκτελείται καθημερινά μέχρις ότου αποκατασταθούν τα κλινικά συμπτώματα (Filipon et al., 2018).

Κεφάλαιο 4

4.1 Αντενδείξεις της πλασμαφαίρεσης

Οι βασικότερες αντενδείξεις στην θεραπευτική πλασμαφαίρεση σχετίζονται με ασθενείς που εμφανίζουν δυσφορία με την τοποθέτηση κεντρικής γραμμής για την αγγειακή πρόσβαση. Επίσης, υπάρχουν ασθενείς που παρουσιάζουν αιμοδυναμική αστάθεια που προκύπτει από τις επιπλοκές που εμφανίζονται από τη χρήση καθετήρων και τη σύνδεσή τους με ένα μηχανικό κύκλωμα. Άλλοι ασθενείς έχουν αλλεργίες στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή υποκατάστατο κολλοειδούς λευκωματίνης. Ακόμη, όσοι έχουν αλλεργία στην ηπαρίνη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ηπαρίνη ως αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της πλασμαφαίρεσης. Επειδή, τα κιτρικά τα οποία χρησιμοποιούνται συνήθως ως αντιπηκτική αγωγή έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν την υπασβεστιαμία έτσι, ασθενείς με υπασβεστιαμία διατρέχουν κίνδυνο να επιδεινωθεί η ασθένεια τους. Τέλος, σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης συνιστάται η διακοπή της λήψης των φαρμάκων αυτών για τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη της θεραπείας (Kaplan, 2008).

4.2 Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης

Όπως όλες οι ιατρικές διαδικασίες, έτσι και η τοποθέτηση φλεβικού καθετήρα ενέχει τον κίνδυνο αντίθετων ενεργειών από τις επιθυμητές και της εμφάνισης 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 % στο σύνολο των συνεδριών πλασμαφαίρεσης σε ένα κέντρο. Οι επιπλοκές μπορεί να είναι ήπιες ή σοβαρές, ως ήπιες ορίζονται αυτές που δεν χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή και διορθώνονται εύκολα όπως η επανεισαγωγή της βελόνας. 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 & Marques, 2018).

Οι επιπλοκές στους κεντρικούς φλεβικούς είναι κάπως περισσότερες, έως 15% των ασθενών εμφανίζουν επιπλοκές. Συνήθως, εμφανίζονται επιπλοκές από τη στιγμή της διαδικασίας τοποθέτησής του ή αμέσως μετά και περιλαμβάνουν 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 & Marques, 2018 ; Tanhehco et al., 2019).

Οι επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν σε αφαίρεση ή αντικατάσταση του καθετήρα είναι η μόλυνση, η μη επαρκής ροή και ένας ελαττωματικός καθετήρας. 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 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). Οι επιπλοκές σχετίζονται κυρίως με την περιοχή της αγγειακής προσπέλασης ενώ, είναι λιγότερο συχνά τα προβλήματα προσπέλασης και αντίστοιχα οι επιπλοκές αγγειακής προσπέλασης στη σφαγίτιδα, στη μηριαία και την υποκλείδιο φλέβα (Ipe & 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 & Marques, 2018).

Οι πιο συχνές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης είναι οι εξής:

- Υπασβεστιαμία ή υπομαγνησιαμία ως αποτέλεσμα της χρήσης του κιτρικού ως αντιπηκτικό. Αυτό αντιμετωπίζεται με την ενδοφλέβια υποκατάσταση ασβεστίου και μαγνησίου
- Υποθερμία
- Αντιδράσεις μετάγγισης, οι οποίες αντιμετωπίζονται με φαιнуραμίνη, υδροκορτιζόνη, δεξαμεθαζόνη και επινεφρίνη
- Ανισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών

- Αιμορραγικές διάρροιες λόγω υποφιμπρινογοναιμίας και θρομβοπενίας.
- Υπόταση
- Έξαψη
- Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία και έμετος (Tanhehco et al., 2019).

4.2.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με υπασβεστιαμία

Στην πλασμαφαίρεση χορηγείται κιτρικό ως αντιπηκτικό το οποίο συνδέεται με το ασβέστιο και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα υπασβεστιαμίας. Το ίδιο συμβαίνει και με το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα καθώς περιέχει υψηλό ποσοστό κιτρικού, και επομένως όταν χορηγείται ως υγρό αντικατάστασης μπορεί να οδηγήσει στο ίδιο αποτέλεσμα. Επιπλέον, η χορήγηση λευκωματίνης ως υγρό αντικατάστασης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία διότι μπορεί να δεσμεύσει το ασβέστιο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθησίες γύρω από το στόμα και τα άκρα, ζάλη, μυϊκές κράμπες, ναυτία και έμετο. Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ανάσπαση του QT διαστήματος, αρρυθμίες, πόνο στο στήθος, επιληπτικές κρίσεις και υπόταση. Για να μειωθεί η συχνότητα αυτών των επιπλοκών, μπορεί είτε να πραγματοποιηθεί προφυλακτική χορήγηση ενδοφλέβιου ασβεστίου ή και να μειωθεί η ποσότητα του διαχεόμενου κιτρικού (Kaplan, 2012). Αν και υπάρχουν πολλές οδηγίες για τη χορήγηση ενδοφλέβιου ασβεστίου, μία απλή προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση 10 ml bolus 10% γλυκονικού ασβεστίου κάθε ώρα κατά τη διάρκεια των συνεδριών πλασμαφαίρεσης (Sergent & Ashurst, 2021).

4.2.2 Αιματολογικές επιπλοκές και διαταραχές πήξης

Μετά από μια συνεδρία πλασμαφαίρεσης, όταν η λευκωματίνη χρησιμοποιείται ως υγρό αντικατάστασης, τα επίπεδα των περισσότερων παραγόντων πήξης στον ορό μειώνονται περίπου 60%. Αυτά τα επίπεδα επαναφέρονται α) κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ωρών μετά τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης, όπου παρατηρείται ταχεία αύξηση που εξαρτάται από την αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ εξωαγγειακών

και ενδοαγγειακών διαμερισμάτων και β) τις επόμενες ημέρες, όπου παρατηρείται μια πιο αργή αύξηση που εξαρτάται από την επανασύνθεση των παραγόντων πήξης. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) αυξάνεται κατά 30% και ο aPTT διπλασιάζεται αμέσως μετά τη θεραπεία. Ο aPTT επιστρέφει στο φυσιολογικό μέσα σε 4 ώρες μετά την συνεδρία πλασμαφαίρεσης και ο PT μέσα σε 24 ώρες (Kaplan, 2012).

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, στις περιπτώσεις που πραγματοποιούνται 5 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης με λευκωματίνη ως υγρό αντικατάστασης, σε σύντομο χρονικό διάστημα, συνιστάται η χορήγηση 500 – 1000 cc φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στο τέλος κάθε συνεδρίας. Αυτή η προσέγγιση είναι πιο χρήσιμη σε ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως αυτοί που μόλις έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή νεφρική βιοψία, εκείνοι που απαιτούν εμφύτευση ή αλλαγή ενδοαγγειακού καθετήρα, ή εκείνοι των οποίων η υποκείμενη ασθένεια συνεπάγεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (Chirnside et al., 1981 ; Kaplan, 2012).

4.2.2.1 Επιπλοκές που σχετίζονται με θρομβοπενία

Η θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες και είναι πιο συνηθισμένη όταν εφαρμόζεται πλασμαφαίρεση με φυγοκέντρηση αντί της διήθησης. Μπορεί επίσης να προκληθεί από την άμεση απώλεια αιμοπεταλίων στο πλάσμα που εξάγεται ή με σχηματισμό θρόμβων στη μεμβράνη του φίλτρου κατά την πλασμαφαίρεση με διήθηση. Σημαντικό είναι ότι, σε περιπτώσεις που χρησιμοποιείται ηπαρίνη ως αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει πάντα να εξετάζεται η πιθανότητα θρομβοπενίας η οποία προκλήθηκε από ηπαρίνη (Kaplan, 2012).

4.2.2.2 Επιπλοκές που σχετίζονται με Αιμόλυση

Η εμφάνιση αιμόλυσης ως επιπλοκή είναι χαμηλή (Malchesky et al., 2007). Όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος της φυγοκέντρησης για τη θεραπεία πλασμαφαίρεσης, η αιμόλυση μπορεί να συμβεί όταν το σύστημα είναι υπερβολικά φορτομένο με ένα υποτονικό υγρό. Από την άλλη, όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος της διήθησης για θεραπεία πλασμαφαίρεσης, μπορεί να συμβεί αιμόλυση όταν η πίεση στη μεμβράνη είναι υψηλή. Συγκεκριμένα, όταν η πίεση ξεπερνά τα 50 mmHg, επιτυγχάνεται ένα

plateau στη διήθηση του πλάσματος και η αύξηση της πίεσης κατά μήκος της μεμβράνης δεν συνοδεύεται από αύξηση της μεταφοράς των μαζών, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος αιμόλυσης (Chirnside et al., 1981).

4.2.3 Επιπλοκές σχετικές με τα υγρά αντικατάστασης

Η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ως υγρό αντικατάστασης προκαλεί αναφυλακτικές αντιδράσεις όπως πυρετό, δυσκαμψία, κνίδωση, κνησμό, βρογχόσπασμο, υπόταση και λαρυγγικό οίδημα. Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις στη λευκωματίνη είναι πιο σπάνιες και σχετίζονται με τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της πολυμερισμένης λευκωματίνης ή μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς με αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι περισσότερες αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι ήπιες έως μέτριες, ενώ μόνο το 0.1% των περιπτώσεων ταξινομούνται ως σοβαρές (Kaplan, 2012).

Εξαιτίας της σχετικά υψηλής συχνότητας αναφυλακτικών αντιδράσεων, οι ασθενείς που χρειάζονται πλασμαφαίρεση με μαζική αντικατάσταση υγρού με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα όπως, οι ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, συχνά υποβάλλονται σε προεπεξεργασία με 50 mg ενδοφλέβιας διφαινυδραμίνης. Επίσης, σε ασθενείς με προηγούμενες αντιδράσεις σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα στους οποίους όμως πρέπει να χρησιμοποιηθεί φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ως υγρό αντικατάστασης μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτική αγωγή, με 50 mg πρεδνιζόνης από το στόμα 13 ώρες, 7 ώρες, και 1 ώρα πριν από τη συνεδρία πλασμαφαίρεσης ή με 50 mg διφαινυδραμίνης από το στόμα χορηγούμενη 1 ώρα πριν από την συνεδρία, ή χορήγηση 25 mg εφεδρίνης 1 ώρα πριν από την συνεδρία. Επίσης, σε περιπτώσεις όπου εμφανιστεί μία σοβαρή αντίδραση, με ανθεκτική υπόταση, σοβαρό βρογχόσπασμο ή λαρυγγικό οίδημα, πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία και υποστήριξη ΜΕΘ για αναφυλακτικό σοκ (Kaplan, 2008).

4.2.4 Μόλυνση

Ο κίνδυνος μόλυνσης όταν η λευκωματίνη αποτελεί το υγρό αντικατάστασης, που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται στην εξάντληση των ανοσοσφαιρινών. Η αντικατάσταση του πλάσματος με λευκωματίνη οδηγεί σε μείωση 60% των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών και οι πολλαπλές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, σε μικρό χρονικό

διάστημα, μπορούν να οδηγήσουν σε πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών που μπορεί να παραμείνει για αρκετές εβδομάδες (Kaplan, 2008).

Επειδή, η εξάντληση των ανοσοσφαιρινών μπορεί να επιδεινώσει την ικανότητα του ασθενούς να καταπολεμάει τις μολύνσεις, σημαντικό είναι η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων των ανοσοσφαιρινών με ενδοφλέβια έγχυση 400 mg / kg σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρές λοιμώξεις μετά την πλασμαφαίρεση. Όταν το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αποτελεί το υγρό αντικατάστασης, ο κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με την πλασμαφαίρεση οφείλεται σε μετάδοση του ιού. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος μετάδοσης είναι 1 με 2 για κάθε εκατομμύριο μονάδες μετάγγισης για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και για τον ιό της ηπατίτιδας C, και 1 για κάθε 200.000 με 500.000 μονάδες μετάγγισης για τον ιό της ηπατίτιδας B (Kaplan, 2012).

4.2.5 Υπόταση

Διάφοροι παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν υπόταση στην πλασμαφαίρεση όπως:

- Ανεπάρκεια όγκου του υγρού αντικατάστασης.
- Νευροκαρδιογενή επεισόδια.
- Πρόκληση αναφυλακτικών αντιδράσεων σε ουσίες, όπως στα υγρά αντικατάστασης, βιοσυμβατότητα των μεμβρανών που χρησιμοποιούνται στο φίλτρο διήθησης και ευαισθησία στο οξείδιο του αιθυλενίου.
- Εμφάνιση αρρυθμιών που οφείλονται σε υπασβεστιαμία ή υποκαλιαιμία.
- Αιμορραγίες που σχετίζονται με υποκείμενη νόσο, με τη χρήση ηπαρίνης ως αντιπηκτικό ή εξάντλησης των παραγόντων πήξης, πενυμονική εμβολή, καρδιαγγειακά προβλήματα και τέλος δυσλειτουργία που οφείλεται σε υποκείμενη νόσο όπως, σε ασθενείς με σύνδρομο Guillain – Barre (DagaRuiz et al, 2017).

4.2.6 Αντενδείξεις σχετικά με τη βιοσυμβατότητα της μεμβράνης

Η υποθερμία, υπόταση, δύσπνοια και πόνος στο στήθος αποτελεί μια ακόμα επιπλοκή της πλασμαφαίρεσης και στην περίπτωση αυτή η καθοριστική αντιμετώπισή της είναι η χορήγηση θερμού διαλύματος αναπλήρωσης. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις φίλτρο (βιοσυμβατότητα μεμβράνης) κατά την διάρκεια της συνεδρίας της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης και σε αυτή την περίπτωση το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό καλείται είτε να προχωρήσει σε αλλαγή της μεμβράνης είτε αν οι αλλεργικές αντιδράσεις παραμείνουν ακόμα και μετά την αλλαγή του φίλτρου να παραπέμψουν τον ασθενή σε θεραπευτική πλασμαφαίρεση με τη μέθοδο της φυγοκέντρωσης, έτσι ώστε να σταματήσουν οι αλλεργικές αντιδράσεις. Με τη χρήση περισσότερων βιοσυμβατών φίλτρων και με σωστή προετοιμασία (πλήρωση) του φίλτρου, η συχνότητα αυτών των επιπλοκών είναι πολύ χαμηλή (Kaplan, 2012).

4.2.7 Υποκαλιαιμία

Διαλύματα του εμπορίου που περιέχουν 5% λευκωματίνη περιέχουν λιγότερο από 2 mmol / l κάλιο. Μετά από μία συνεδρία πλασμαφαίρεσης με την λευκωματίνη, ως υγρό αντικατάστασης, τα επίπεδα του καλίου στον ορό μειώνονται κατά 25% με αποτέλεσμα να δημιουργούνται προβλήματα σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμιών και σε αυτούς που ευρίσκονται υπό θεραπεία με διγοξίνη. Έτσι, για να αποφευχθεί η υποκαλιαιμία σε αυτούς τους ασθενείς, μπορούν να προστεθούν 4 mmol καλίου για κάθε λίτρο 5% λευκωματίνης (Kaplan, 2012).

4.2.8 Μειωμένα επίπεδα χολινεστεράσης στο πλάσμα

Τα επίπεδα της χολινεστεράσης στο πλάσμα μειώνονται κατά 50% μετά από μία και μόνο συνεδρία πλασμαφαίρεσης με υγρό αντικατάστασης την λευκωματίνη, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη άπνοια μετά τη χρήση σουκινυλοχολίνης ή άλλων αναισθητικών παραγόντων που εξαρτώνται από την χολινεστεράση ορού για τον μεταβολισμό τους. Η αντικατάσταση της χολινεστεράσης με φρέσκο

κατεψυγμένο πλάσμα είναι μια επιλογή θεραπείας σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις (Kaplan, 2012).

4.2.9 Επιπλοκές σχετικές με την αγγειακή προσπέλαση

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση και μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης έχοντας χαμηλό ποσοστό εμφάνισης, περίπου 3 έως 5 % επί του συνόλου των συνεδριών πλασμαφαίρεσης. 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 & Marques, 2018).

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 καθημερινής, χρήσης 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 οδηγήσει σε σηψαιμία ή δευτερογενή λοίμωξη (Tanhehco et al., 2019).

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 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. Σημαντικό αναφοράς είναι, πως η εμφάνιση επιπλοκών της αγγειακής προσπέλασης στη διατήρηση της επαρκούς λειτουργίας είναι βασική προϋπόθεση για

την εξέλιξη και ανάπτυξη νέων μεθόδων και τεχνολογιών ώστε να βελτιωθεί η αγγειακή προσπέλαση (Karlan, 2012).

4.2.10 Επιπλοκές σχετικές με την αποβολή φαρμάκων

Οι παράγοντες που διευκολύνουν την αποβολή φαρμάκων κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης περιλαμβάνουν την μεγαλύτερη σύνδεση του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες, τον χαμηλότερο όγκο κατανομής και το μικρότερο χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης της δόσης και της έναρξης της πλασμαφαίρεσης. Για το λόγο αυτό τα φάρμακα θα ήταν καλό να χορηγούνται μετά από την συνεδρία της πλασμαφαίρεσης (Tanhehco et al., 2019).

Έτσι λοιπόν, η πρόληψη και η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των επιπλοκών της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης έγκειται στην εμπειρία και στην πλήρη γνώση της μεθόδου από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας στην οποία διενεργείται η μέθοδος. Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να είναι άρτια καταρτισμένο σχετικά με την μέθοδο και σε απόλυτη ετοιμότητα για την αντιμετώπιση επιπλοκών κατά τη διάρκεια της συνεδρίας πλασμαφαίρεσης. Τα φάρμακα και ο εξοπλισμός για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της πλασμαφαίρεσης πρέπει να βρίσκονται σε χώρο στον οποίο το προσωπικό της μονάδας να έχει γρήγορη πρόσβαση και να είναι άμεσα διαθέσιμα. Οι μεταβολές που επέρχονται στον οργανισμό του ασθενούς και χρήζουν αντιμετώπισης εξαρτώνται από την μορφή της πλασμαφαίρεσης και από την τεχνολογία που χρησιμοποιείται. Ωστόσο υπάρχουν κάποιες γενικές αρχές που εφαρμόζονται πάντα για την πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπτώσεων της πλασμαφαίρεσης. Έτσι, συνίσταται στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό η διενέργεια άσηπτης τεχνικής και η αποφυγή τραυματισμών κατά τη διάρκεια της φλεβοκέντησης, με σκοπό την μείωση της πιθανότητας μόλυνσης τόσο του σημείου εισόδου του καθετήρα όσο και κατ' επέκταση της αιματικής κυκλοφορίας από λοιμογόνους παράγοντες (Mokrzycki & Balogun, 2011).

Ακόμη, η εντατικοποιημένη παρακολούθηση του ασθενούς και του μηχανήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακριβής υποκατάσταση και η χορήγηση προληπτικά ασβεστίου συχνά, ακόμη και κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων είναι μερικοί ακόμα

από τους κανόνες που εφαρμόζονται για την πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών της πλασμαφαίρεσης. Έτσι, σε περίπτωση χαμηλού Ca^{++} γίνεται προφυλακτική έγχυση 10% CaCl κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενώ σε περίπτωση υπότασης, η οποία είναι ογκο-εξαρτώμενη γίνεται προσαρμογή του όγκου του ισοζυγίου (Mokrzycki 1994).

Συμπερασματικά, η ακριβής τήρηση των πρωτοκόλλων των θεραπειών της πλασμαφαίρεσης σε συνδυασμό με την εντατική παρακολούθηση και αξιολόγηση του ασθενή είναι σημαντική στην πρόληψη των επιπλοκών και στην έγκαιρη αντιμετώπισή τους.

4.3 Κόστος της πλασμαφαίρεσης

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι μια σχετικά θεραπευτική διαδικασία η οποία απαιτεί αρκετή δαπάνη. Ο βασικότερος 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 υλικά (Μαυροματίδης, 2017).

Γενικότερα, μια συσκευή πλασμαφαίρεσης με φυγόκεντρο είναι μια πιο οικονομική αγορά για το σύστημα υγείας από ότι η αγορά μιας συσκευής πλασμαφαίρεσης με μεμβράνη, έχοντας 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. 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 επιπλοκών (Lozano et al., 2019).

Ακόμη, καθοριστικό παράγοντα αποτελεί πως η μέθοδος της πλασμαφαίρεσης δεν έχει μόνο 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. 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).

Κεφάλαιο 5

5.1 Φαρμακοθεραπεία στην πλασμαφαίρεση

Κατά την διαδικασία της πλασμαφαίρεσης μπορούν να εμφανιστούν επιπλοκές οι οποίες αναφέρθηκαν προηγουμένως αυξάνοντας έτσι τη νοσηρότητα και τις επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών. Γι' αυτό, χρησιμοποιούνται φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών όπως:

- ❖ Τα αντιπηκτικά, τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία θρομβοεμβολικών διαταραχών.
- ❖ Η ηπαρίνη, η οποία αυξάνει τη δραστικότητα της αντιθρομβίνης III και εμποδίζει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ιώδες. Είναι σε θέση να αναστείλει περαιτέρω θρομβογένεση και αποτρέπει τον θρόμβο να σχηματιστεί μετά από ινωδόλυση.
- ❖ Τα αντισταμινικά, δρουν ως ανταγωνιστές της ισταμίνης στον υποδοχέα-H1. Η διφαινυδραμίνη είναι αντισταμινικό φάρμακο πρώτης γενιάς με αντιχολινεργικά αποτελέσματα που δεσμεύεται στους υποδοχείς H1 στο κεντρικό νευρικό σύστημα του σώματος. Δρα ανταγωνιστικά στην ισταμίνη για τη δέσμευση στους υποδοχείς H1. Χρησιμοποιείται για τη συμπτωματική ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την απελευθέρωση ισταμίνης σε αλλεργικές αντιδράσεις και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν αντιδράσεις σχετιζόμενες με μετάγγιση.
- ❖ Τα κορτικοστεροειδή, έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και προκαλούν βαθιές και ποικίλες μεταβολικές επιδράσεις. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες τροποποιούν την ανοσολογική απάντηση του σώματος σε διάφορα ερεθίσματα. Η υδροκορτιζόνη μειώνει τη φλεγμονή με την καταστολή της μετανάστευσης πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και την αναστροφή της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας.
- ❖ Οι αδρενεργικοί αγωνιστές προκαλούν αγγειοσυστολή, μειώνουν την αγγειακή διαπερατότητα και τη βρογχοδιαστολή. Είναι ζωτικής σημασίας για

τη θεραπεία οξέος οιδήματος που σχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις και οι οποίες επηρεάζουν τους ανώτερους αεραγωγούς. Η επινεφρίνη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις λαρυγγικού οιδήματος. Έχει δράση αγωνιστή και προκαλεί αυξημένη περιφερική αγγειακή αντίσταση και μειωμένη αγγειακή διαπερατότητα.

- ❖ Τα αναλγητικά ελέγχουν τον πόνο και η χρήση τους είναι απαραίτητη για την σωστή φροντίδα των ασθενών. Τα αναλγητικά έχουν καταπραυντικές ιδιότητες και ρυθμίζουν επίσης την θερμοκρασία του σώματος. Η Ακεταμινοφαίνη μειώνει τον πυρετό δρώντας στα κέντρα που ρυθμίζουν τη θερμότητα προκαλώντας αγγειοδιαστολή και εφίδρωση.
- ❖ Άλατα ασβεστίου (ανθρακικό και κιτρικό ασβέστιο). Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος.
- ❖ Το χλωριούχο ασβέστιο ελέγχει τις νευρικές και μυϊκές επιπλοκές ρυθμίζοντας το όριο διέγερσης του δυναμικού δράσης. Αυτή η μορφή ασβεστίου χρησιμοποιείται τις περισσότερες φορές για ασθενείς που έχουν υποστεί καρδιακή ανακοπή.
- ❖ Συμπληρώματα ηλεκτρολυτών. Τα επίπεδα καλίου στον ορό μπορεί να μειωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Γι'αυτό, μπορεί να χρειαστούν συμπληρώματα καλίου όπως χλωριούχο κάλιο. Το κάλιο είναι απαραίτητο για τη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων, για την συστολή του καρδιακού μυός, για την διατήρηση της ενδοκυτταρικής λειτουργίας, την διατήρηση των σκελετικών και λείων μυών καθώς και την διατήρηση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας.
- ❖ Τα Ισοτονικά Κρυσταλλοειδή. Το ισοτονικό χλωριούχο νάτριο (φυσιολογικός ορός N/S) είναι ένα πρότυπο κρυσταλλοειδές ενδοφλέβιο (IV) υγρό που χρησιμοποιείται για την άμεση αποκατάσταση του αρχικού όγκου. Περίπου το 30% του χορηγούμενου ισοτονικού υγρού παραμένει ενδοαγγειακά. Έτσι, για να παραμείνει ο επαρκής όγκος μπορεί να χρειαστούν μεγάλες ποσότητες.

- ❖ Άλατα μαγνησίου. Το μαγνήσιο μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα σε μορφή οξειδίου ή γλυκονικού μαγνησίου είτε παρεντερικά ως θειικό άλας. Το οξύτιδιο του χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανεπάρκειας μαγνησίου από υποσιτισμό ή καταστροφής μαγνησίου από αλκοολισμό ή φάρμακα που το καταστρέφουν (Krishnan & Coulthard, 2007).

Κεφάλαιο 6

6.1 Συμπεράσματα

Από την έως τώρα μελέτη της Ελληνικής και Διεθνούς βιβλιογραφίας πολλές παθολογικές καταστάσεις οφείλονται στην ύπαρξη αντισωμάτων στο πλάσμα των ασθενών η παρουσία των οποίων είναι βλαβερή για τον οργανισμό. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη επιστήμη της ιατρικής για την αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων χρησιμοποιεί την θεραπευτική αξία της πλασμαφαίρεσης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με πολλές θεραπευτικές μεθόδους όπως, η ανοσοκαταστολή ως ασφαλή θεραπευτική επιλογή για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των διαφόρων νοσημάτων που προκύπτουν.

Η τεχνική αυτή της πλασμαφαίρεσης ξεκίνησε μέσα του 20^{ου} αιώνα και το 1970 άρχισε να χρησιμοποιείται ως θεραπευτική μέθοδος. Είναι μια μέθοδος που συνεχώς προοδεύει και εξελίσσεται, δίνοντας έτσι την ευκαιρία στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και στους υγειονομικούς φορείς την δυνατότητα να παρέχουν τις πιο αποτελεσματικές υπηρεσίες καλύπτοντας ένα μεγάλο φάσμα παθολογικών διαταραχών στους ασθενείς.

Πιο συγκεκριμένα, για να εφαρμοστεί στην πράξη αυτή η τεχνική χρειάζεται και τον απαραίτητο εξοπλισμό όπως, φυγόκεντρο ή τη χρήση ημι-διαπερατών μεμβρανών με ανάλογες συσκευές, καταρτισμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό με εμπειρία στη μέθοδο αυτή καθώς επίσης και το ανάλογο θεραπευτικό πρωτόκολλο.

Το γεγονός ότι η πλασμαφαίρεση έδωσε τη δυνατότητα να μπορούν να απομακρύνουν τοξικές ουσίες και παθογόνα ανοσοσυμπλέγματα από το πλάσμα των ασθενών την οδήγησε στο να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία νευρολογικών, αιματολογικών, ρευματολογικών, δερματολογικών γαστρεντερολογικών και άλλων παθήσεων και σαν θεραπεία πρώτης γραμμής αλλά και σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές μεθόδους. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής εφαρμόζεται σε νοσήματα όπως το σύνδρομο Guillain-Barre, aHus, Gravis, αναστολείς παραγόντων πήξης, σύνδρομο υπεργλοιοτότητας κ.α. Σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες χρησιμοποιείται σε νοσήματα όπως κρυσφαιριναιμία, αγγειίτιδες κ.α., ενώ εφαρμόζεται και σε νοσήματα τα οποία χρήζουν περισσότερη έρευνα και κλινική δοκιμή όπως το Σκληρόδερμα, νεφροπάθεια IgA, νεφρίτιδα ΣΕΛ, ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.α.

Παρόλο που η επιλογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης σε νοσήματα μπορεί να αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής με σημαντικά θετικά αποτελέσματα από την άλλη, σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις η χρησιμότητά της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως γεγονός που οδηγεί τους ερευνητές σε περαιτέρω κλινικές μελέτες και δοκιμές με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων με σκοπό να καθοριστούν οι ανάγκες και τα κριτήρια που σχετίζονται με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας, τον συνδυασμό της με άλλες θεραπευτικές πρακτικές μεθόδους καθώς επίσης, τον προσδιορισμό των βέλτιστων αποτελεσμάτων και τον περιορισμό των επιπλοκών της.

Επιπλέον, πέρα από τα θετικά πρόσημα που επιδεικνύει η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης μπορεί να προκύψουν και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως, θρομβοπενία, αιμόλυση, μόλυνση, υποκαλιαμία κ.α. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η προσοχή του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού τόσο στην εφαρμογή της, όσο και στην λήψη ενός σωστού και πλήρους ιστορικού από τους ασθενείς προκειμένου να διευκρινιστεί η λοιπή φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν και το ισοζύγιο των υγρών τους όταν υποβάλλονται στη διαδικασία αυτή.

Η πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται σε μεγάλο εύρος παθήσεων και ιδιαίτερα στα αυτοάνοσα νοσήματα, και κυρίως 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 δύσκολη και μειώνουν 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).

Ωστόσο, συμπληρωματικά με τα παραπάνω σημαντικό είναι η σωστή αξιολόγηση του ασθενούς και της υπάρχουσας ασθένειας καθώς και των συνοδών νοσημάτων για την καταλληλότερη επιλογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου με τα καλύτερα αποτελέσματα και τον περιορισμό των επιπλοκών.

Εν κατακλείδι, όσο αναφορά τα τεχνικά θέματα της πλασμαφαίρεσης πρέπει να δίνεται βάση στην αντιπηκτική αγωγή, στα διαλύματα αντικατάστασης, στον αριθμό και την συχνότητα των συνεδριών διότι, συμβάλλουν σημαντικά στην πορεία και την έκβαση της νόσου. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί μια πρωτοπόρα, ασφαλή και σημαντική θεραπευτική επιλογή τόσο ως θεραπεία πρώτης γραμμής, όσο και συνδυαστικά με άλλες θεραπείες στην αντιμετώπιση πολλών νοσημάτων.

Βιβλιογραφίες

Ελληνική Βιβλιογραφία

- ΑυγερινούΓ, ΝασιοπούλουΑ, ΠαπαφραγκάκηΔ, και συν. (2010). Αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας πέμφιγας. Εργαστηριακή διάγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. *Ελληνική Επιθεώρηση για Δερματολογικά και Αφροδισιακά νοσήματα*. 2010;21(2):103-108.
- Κατρίτση, Ε. Δ., Κελέκη, Δ.Αν., Κούβελα, Η.Δ. 2007. Στοιχεία Ανατομίας- Στοιχεία Φυσιολογίας, Αθήνα, Ίδρυμα Ευγενίδου.
- Κυριαζή, Β. (2020). Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της επίκτητης νόσου von Willebrand. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 37(5).
- Λουκόπουλος, Δ., Πολίτη, Μ. 2015. Μαθήματα Αιματολογίας, Αθήνα, Κάλλιπος.
- Μαυροματίδης, Κ. 2017. Φυσιολογία του νεφρού, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Ροτόντα.
- Μουτσοπούλου-Μαραγκού, Μ., (2006). Ρευματολογικά νοσήματα και πλασμαφαίρεση. *Νοσοκομειακά Χρονικά*. 68(1-4), σελ. 13-17.
- 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".
- Πάσχου Σ, Αρμεντζοΐου Κ, Μπάντης Χ και συν. (2019). Οξεία νεφρική βλάβη οφειλόμενη σε τοξικότητα από μεθοτρεξάτη. Αντιμετώπιση με on-line αιμοδιαδιήθηση. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Ελληνική Νεφρολογία*. 2019;31(1):45-5
- Σακκάς Λ και Κατσιάρη Χ (2010). Θεραπεία ANCA Αγγειίτιδας. *Ελληνική Ρευματολογία*. 2010;21(4);239-243

Διεθνής Βιβλιογραφία

- Abell J, Rowntree L, Turner B (1914). Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914;5:625.
- Abu Jawdeh BG, Cufy MC, Alloway RR, et al. (2014). Desensitization in kidney transplantation: Review and future perspectives. *Clinical Transplantation*. 2014;28(4):494-507
- Andre A. Kaplan Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. *Am J of Kidney Diseases* 2008; 52(6): 1180-1196.
- Bambauer R, Laza R, Schiel R (2013). Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation Methods: Fundamental Technologies, Pathophysiology, and Clinical Results. 4th ed. Frankfurt, Lengerich: Pabst Science Publishers; 2013:35-580
- Baronciani, D., Angelucci, E., Potschger, U., Gaziev, J., Yesilipek, A., Zecca, M., ... & Peters, C. (2016). Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone marrow transplantation*, 51(4), 536-541.
- Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ (1981). Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol*. 1981;48:627-34
- Clark WF, Huang, SS (2019). Introduction to therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 58(3): 228-229.

Daga Ruiz D, San Miguel F, de Molina G, et al. (2017). Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva* 2017;41(3):174-187

Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP (2018). Plasma exchange in clinical practice. *Plasma Medicine – Concepts and Clinical Application*. IntechOpen, 2018

Freireich, E. J., Judson, G. & Levin, R. H. 1965. Separation and collection of leukocytes. *Cancer Res*, 25, 1516-20.

French Cooperative Group (1985). A randomized trial of plasma exchange in severe acute systemic lupus erythematosus: methodology and interim analysis. *Plasmapheresis Therapy Transfusion Technology*, 6, p. 535 –539.

Hall, J. E. 2011. *Textbook of Medical Physiology*, SAUNDERS.

Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM (2015). The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2015;64:66–73

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.

Ide K, Tanaka Y, Sasaki Y, et al. (2015). A phased desensitization protocol with rituximab and bortezomib for highly sensitized kidney transplant candidates. *Transplant Direct*. 2015;1(5):1-6

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*,.

Kaplan AA (2008). Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008 Dec;52(6):1180-96

Krishnan, R., Coulthard, M., (2007). Minimising changes in plasma calcium and magnesium concentrations during plasmapheresis. *Pediatric Nephrology*. 22(10), p.1763-6.

Lai, W. L., Yeh, T. H., Chen, P. M., Chan, C. K., Chiang, W. C., Chen, Y. M., Wu, K. D. & Tsai, T. J., 2015. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114 (2). doi.org/10.1016/j.jfma.2014.11.002

Lewis E., J., et al. (1992). A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *New England Journal of Medicine*, 326, p. 1373 – 1379.

Liu, W., Gao, C., Dai, H., Zheng, Y., Dong, Z., Gao, Y., Liu, F., Zhang, Z., Liu, Z., Liu, W., Liu, B., Liu, Q. & Shi, J., 2019. Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role. *Front. Immunol*. 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01809

Lozano, M., Rivero, A. & Cid, J. 2019. Plasma exchange activity in the European Union. *Transfus Apher Sci*, 58, 278-280.

Madore, F., (2002). Plasmapheresis: Technical aspects and indications. *Critical Care Clinics*. 18(2), p.375-392.

Mokrzycki, M. (1994). Therapeutic Plasma Exchange: Complications and Management. *American Journal of Kidney Diseases*. 23(6), p.817-827.

- Mokrzycki, M., & Balogun, R., (2011). Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *Journal of Clinical Apheresis*, 26(5), p.243-248.
- Moriguchi T, Koizumi K, Matsuda K, et al. (2017). Plasma exchange for the patients with dilated cardiomyopathy in children is safe and effective in improving both cardiac function and daily activities. *Journal of Artificial Organs*. 2017;20(3):236-243
- Moroni, G. & Ponticelli, C., 2020. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front. Med.*, 7. doi: 10.3389/fmed.2020.611317
- Moscovici, Y., & Furst, D., (2003). Plasmapheresis in rheumatic diseases in the 21st century. Take it or leave it?, *Current Opinion in Rheumatology*, 15(3), p.197-204.
- 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.
- Palmer SC, Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. (2017). Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: A network meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(3):324-336
- Patten, E. 1986. Therapeutic plasmapheresis and plasma exchange. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 23, 147-75.
- Pereira, A., et al. (1996). Thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Hematology*, 7(6), p.319-323
- Pham HP, Schwartz J (2015). How to approach an apheresis consultation using the American Society for Apheresis guidelines for therapeutic apheresis procedures. *ISBT Sci Ser* 2015;10:79–88.
- Pham, P., H., & Schwartz, J., (2016). New apheresis indications in hematological disorders. *Transfusion medicine and immunohematology*, 23(6), p. 581-587
- 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
- Ranganathan, D. & John, G. T. 2019. Therapeutic Plasma Exchange in Renal Disorders. *Indian J Nephrol*, 29, 151-159
- Robinson, E. A. 1994. Apheresis: past, present & future. *Vox Sang*, 67 Suppl 3, 151-4.
- Rock G., A., et al. (1991). Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *New England Journal Medicine* 325, p.393 – 397.
- Sergent SR and Ashurst JV (2021). *Plasmapheresis*. StatPearls Publishing, 2021
- Shumak, K. H. & Rock, G. A. 1984. Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med*, 310, 762- 71.
- 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.
- Weening, J. J., D'Agati, V. D., Schwartz, M. V. M., Seshan, S. V., Alpers, C. E., Appel, G. B., Balow, J. E., Bruijn, J. A., Cook, T., Ferrario, F., Fogo, A. B., Ginzler, M. E., Hebert L., Hill, G., Hill, P. E., Jennette, J. C., Kong, N. C., Lesavre, P., Lockshin, M., Looi, L. M., Makino, H., Moura, L. A. & Nagata, M., 2004. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol.*, 15 (2). DOI: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D

Winters, J. (2012). Plasma exchange, concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*, 7-12.

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.