Özgün Araştırma

Çocuk Yoğun Bakım Ünitemizde Terapötik Plazmaferez Uygulanan Nörolojik Hastalarımızın Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Deneyim

Assessment of neurologic patients who treated therapeutic plasmapheresis at pediatric intensive care unit: 10 years experience

İlknur Tolunay¹, R. Dinçer Yıldızdaş¹, Faruk İncecik², Özden Özgür Horoz¹, Faruk Ekinci¹, Ercüment Petmezci¹, M. Özlem Hergüner²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çocuk yoğun bakım ünitemizde plazmaferez ile tedavi edilen nörolojik hastalıkları, endikasyonları plazmaferez tekniği ve komplikasyonlar açısından değerlendirmek; medikal tedaviye dirençli veya hızlı ilerleyen nörolojik hastalıklarda plazmaferez tedavisinin önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcı Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Temmuz 2005 ve Nisan 2015 tarihleri arasında nörolojik hastalıklar nedeniyle terapötik plazmaferez uygulanmış olan 41 hastanın verileri retrospektif olarak gözden geçirildi.

Bulgular: Nörolojik hastalıklar arasında en sık endikasyon %46,3 oranında Guillain Barre Sendromu iken diğer endikasyonlar %24,4 otoimmün ensefalit, %12,2 akut demyelinizan ensefalomyelit, %9,8 myasthenia gravis ve %7,3 refrakter status epileptikus olarak bulundu. Replaman sıvısı olarak %83 albümin+taze donmuş plazma, %14,6 albümin ve %2,4 taze donmuş plazma kullanıldı. İşlemler sırasında antikoagulan olarak ACD-A kullanıldı ve kalsiyum glukonat rutin uygulandı. Komplikasyon olarak en sık %29,2 oranında hipotansiyon gözlemlendi. Diğer komplikasyonlar %9,7 ürtiker, ateş gibi alerjik reaksiyonlar ve %4,8 hipertansiyon idi. Hastaların hiçbiri plazmaferez işlemine bağlı olarak hayatını kaybetmedi.

Sonuç: Terapötik plazmaferez medikal tedaviye yanıt vermeyen veya hızlı ilerleyen Guillain Barre Sendromu, akut demyelinizan ensefalomyelit ve myasthenia gravis'de ilk basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Otoimmün ensefalit ve refrakter status epileptikus tedavisinde plazmaferezin yeri konusunda daha kesin verilere ihtiyaç duyulmaktadır. CAYD 2015;2(3):111-4.

Anahtar Kelimeler: Nörolojik hastalık, terapötik plazmaferez, çocuk

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to report our experience with therapeutic plasmapheresis for neurological diseases in regard to the indications, technique and complications in our pediatric intensive care unit. We aimed to emphasize the role of plasmapheresis in treatment resistant and progressive neurological diseases

Methods: We performed retrospective medical record analysis of 41 patients who were treated with plasmapheresis for neurological disorders between July 2005 and April 2015 at Çukurova University Balcı Hospital Pediatric Intensive Care Unit.

Results: The most common indication for therapeutic plasmapheresis was Guillain Barre Syndrome (46.3%) followed by autoimmune encephalitis (24.4%), acute disseminated encephalomyelitis (12.2%), myasthenia gravis (9.8%) and refractory status epilepticus (7.3%). For the replacement albumin+fresh frozen plasma mixture (83%), albumin alone (4,6%) and fresh frozen plasma alone (2,4%) were used. During procedures ACD-A was used for anticoagulation, and calcium gluconate was infused routinely. The most frequent complication was hypotension(29.2%).The remainder were allergic reactions like fever andurticaria (9.7%) and hypertension (4.8%). There was no death related to plasmapheresis.

Conclusion: Therapeutic plasmapheresis is the first line treatment for neurological diseases which progress rapidly and are unresponsive to conventional treatments like Guillain Barre Syndrome, acute disseminated encephalomyelitis and myasthenia gravis. There is more to learn about the role of plasmapheresis treatment for autoimmune encephalitis and refractory status epilepticus. CAYD 2015;2(3):111-4.

Key words: Neurological disease, therapeutic plasmapheresis, child

Kayıt Tarihi: 02.08.2015

Kabul Tarihi: 17.09.2015

İletişim: Uzm. Dr. İlknur Tolunay, Adana 02100 Adana - Türkiye

E-posta: ilknurtolunay@gmail.com

GİRİŞ

Terapötik plazmaferaz diğer bir adı ile plazma değişimi(plazma exchange) istenmeyen büyük molekül ağırlıklı maddelerin kandan uzaklaştırılmasını sağlayan ekstrakorporeal tedavi yöntemidir. Hastadan ekstrakorporeal sisteme alınan kanın plazma ve sellüler elemanları plazma seperatör ile birbirinden ayrılır. Uzaklaştırılan plazmanın yerine albumin, taze donuş plazma(TDP) veya kristaloid+kolloid kombinasyonları konulduktan sonra kanın hücreden zengin kısmı ile tekrar birleştirilir ve hastaya verilir.¹ Bu şekilde intravasküler alandaki patolojik otoantikorlar, immünkompleks yapıları, kriyoglobülin ve kolesterol içeren lipoprotein gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler nonselektif olarak uzaklaştırılmış olur.²

Terapötik plazmaferaz immün nedeni olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalıklarda uygulanan tedavi seçeneğidir. Nörolojik hastalıklardan Guillain Barre Sendromu (GBS), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (CIDP), amiotrofik lateral skleroz (ALS), myastenia gravis (MG), multipl skleroz (MS), paraneoplastik nörolojik sendrom ve Rasmussen ensefaliti terapötik plazmaferaz ile tedavi edilen hastalıklardır(3,4). Biz bu çalışmamızda retrospektif olarak terapötik plazmaferaz uygulamış olduğumuz nörolojik hastalıkları, endikasyonlarını ve işlem yöntemlerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Temmuz 2005 ve Nisan 2015 tarihleri arasında nörolojik hastalıklar nedeniyle terapötik plazmaferaz uygulanmış olan 41 hastanın verilerini retrospektif olarak gözden geçirdik. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, plazmaferaz endikasyonu, plazmaferaz tekniği, komplikasyon ve mortalite bilgileri hastaların bilgisayar ortamındaki epikrizleri, arşiv dosyaları, hemşire gözlemleri ve plazmaferaz ünitesindeki kayıtlarının taranması ile elde edildi.

Plazmaferaz tedavileri 3. basamak çocuk yoğun bakım ünitemizde aferez teknisyenleri tarafından yatak başı uygulandı.

İstatistiksel analiz

Statistical Package for Social Sciences" version 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Çalışma grubundaki değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum) hesaplandı.

Çalışma için T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.10. 2014 tarihinde onay alındı.

BULGULAR

Nörolojik hastalıklar nedeniyle 20 kız, 21 erkek toplam 41 hastaya 120 seans terapötik plazmaferaz uygulan-

dı. Hastaların yaş ortalaması 8,77±5,20(1,5-17 yaş), vücut ağırlığı 27,54±17,73(9-70 kg) kg idi.

Nörolojik hastalıklar arasında en sık endikasyon %46,3(19/41 hasta) oranında GBS iken diğer endikasyonlar %24,4(10/41 hasta) otoimmün ensefalit, %12,2(5/41 hasta) ADEM, %9,8(4/41 hasta) MG ve %7,3(3/41 hasta) refrakter status epileptikus olarak bulundu(Tablo 1).

Tüm işlemler geçici çift lümenli santral venöz kateter ile gerçekleştirildi. Hastalara ortalama 6,19±3,55(2-18) seans işlem yapıldı. Replaman sıvısı olarak %83(34/41 hasta) albumin+TDP, %14,6(6/41 hasta) albumin ve %2,4(1/41 hasta) TDP kullanıldı. İşlemler sırasında antikoagulan olarak Acid-Citrate-Dextrose Formula A(ACD-A) kullanıldı ve 1 ml/kg intravenöz kalsiyum glukonat rutin uygulandı.

Komplikasyon olarak en sık %29,2(12/41 hasta) oranında hipotansiyon gözlemlendi. Diğer komplikasyonlar %9,7(4/41 hasta) ürtiker, ateş gibi alerjik reaksiyonlar ve %4,8(2/41 hasta) hipertansiyon idi(Tablo 2). Hastaların hiçbir plazmaferaz işlemine bağlı olarak hayatını kaybetmedi. Otoimmün ensefalit tanısı ile tedavi edilmekte olan 1 hasta izlemde sepsis nedeniyle kaybedilmiş olup mortalite oranımız %2,4(1/41 hasta)'dür.

TARTIŞMA

Terapötik plazmaferaz geleneksel tedavilere yanıt vermeyen, morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklarda uygulanan tedavi seçeneği olup plazmaferaz tedavisinin yapılabilmesi için hastalığa etken olan uzaklaştırılacak molekül 15.000 D'dan daha büyük, daha ucuz diyalitik yöntemlerle uzaklaştırılamayan, uzun yarılanma ömre sahip bir madde olmalıdır.² American Society for Apheresis (ASFA) plazmaferaz ile tedavi edilebilir hastalıkları ve endikasyon kategorilerini 3 yılda bir yenilenen klavuzlarda belirtmektedir (Tablo 3).⁵

American Society for Apheresis 2013'e göre GBS'da plazmaferaz ilk basamak tedavi seçeneğidir(Kategori I). Guillain Barre Sendromu periferik sinirlerin miyelin kılıfına karşı antikor aracılı otoimmün hasar sonucu gelişen bir hastalıktır.⁵ Dünya çapında polionun azalması sonucu edinsel paralizinin en sık nedenidir.³ Plazmaferaz tedavisi motor sinirlerde iyileşmeyi hızlandırmakta ventilatör süresini azaltmaktadır.⁵ Haque A ve ark en sık GBS olmak üzere, plazmaferaz endikasyonlarının %46,4'nün nörolojik hastalıklar olduğunu bildirmiştir.⁶ Weiss ve ark'nın Amerika'dan yayımladıkları çok merkezli verilerine göre yine en sık terapötik plazmaferaz endikasyonu GBS'dir.⁷ İtalyan plazmaferaz çalışma grubunun verilerine göre bir yıl içerisinde en sık GBS nedeniyle terapötik plazmaferaz yapılmıştır.⁸ Avrupa pediatrik nefroloji ünitelerinde renal nedenler dışında en sık terapötik plazmaferaz endikasyonu nörolojik hastalıklardan GBS olarak bildirilmiştir.⁹ Bizim hastalarımıza terapötik plazmaferaz en sık GBS(%46,3) nedeniyle yapılmış olup literatür ile uyumludur. Hastaların %63,15'i(12/19 hasta) hızlı ilerleyen, mekanik ventilasyon gerektiren GBS olup bu 12 hasta plazmaferaz tedavisi sonrası ekstübe edilerek servise devir edilmiştir.

Tablo 1. Terapötik plazmaferiz yapılan nörolojik hastalıklar

Nörolojik Hastalık	Sayı	Yüzde(%)
Guillain Barre Sendromu	19	46,3
Otoimmün ensefalit	10	24,4
Akut demyelinizan ensefalomyelit	5	12,2
Myastenia gravis	4	9,8
Refrakter status epileptikus	3	7,3
	41	100

Tablo 2. Terapötik plazmaferiz komplikasyonları

Komplikasyon	Sayı	Yüzde(%)
Hipotansiyon	12	29,2
Ürtiker, ateş	4	9,7
Hipertansiyon	2	4,8

Tablo 3. Plazmaferiz yapılabilen nörolojik hastalıklar ve endikasyonların kategorisi

Hastalık adı	Kategori
Akut dissemine ensefalomyelit	II
Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillain Barre Send)	I
Amyotrofik lateral skleroz	IV
Kronik inflamatuvar demyelinizan poliradikülönöropati	I
Lambert-Eaton myastenik sendrom	II
Multipl skleroz	II(Akut) III(Kronik)
Myastenia gravis	I
Paraneoplastik nörolojik sendromlar	III
PANDAS ve Sydenham kore	I
Paraproteinemik polinöropatiler	I(IgG/IgA) I(IgM) III(Multipl myeloma)
Rasmussen ensefaliti	III

Akut dissemine ensefalomyelit beyin ve spinal kordun beyaz cevherini etkileyen bir hastalıktır. Myelin ve diğer otoantijenlere karşı gelişen otoimmün yanıt sonucu dissemine multifokal inflamasyon ve yamasal demyelinizasyon gelişir. American Society for Apheresis 2013'e göre yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisine yanıtızsız veya steroid kontrendikasyonu olan vakalarda terapötik plazmaferiz ikinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir(-Kategori II). Hastalığın akut fazında artmış olan tümör nekrozis faktör, solubl tümör nekrozis faktör reseptör 1, IL-6 ve IL-10 ile GM1 ve CD1a gibi gangliositlere karşı oluşan antikorlar terapötik plazmaferiz ile temizlenir.⁵ Biz ADEM tanısı ile 5 hastaya terapötik plazmaferiz uyguladık. Hastalarımızın tamamı servise devir edildi.

Otoimmün ensefalit ASFA'da yer almamakla birlikte bizim hastalarımızın %24,4'ünü (10/41 hasta) oluşturmaktadır. Hastalardan sekizinde terapötik plazmaferiz sonrası klinik bulgulara düzelmeye gözlenmiştir. Bir hasta nöbetleri durmasına rağmen sepsis gelişmesi nedeniyle exitus olmuş, bir hasta terapötik plazmaferiz yapıldıktan sonra tedavisinin devamı için başka bir merkeze sevk edilmiştir.

American Society for Apheresis 2013'de plazmaferiz MG için ilk basamak tedavi olarak bildirilmektedir(Kategori I).⁵ Myastenia gravis nöromusküler kavşakta post-sinaptik membrandaki nikotinik asetilkolin reseptörüne karşı gelişen antikorlar sonucu tekrarlayan fizik aktiviteler ile artan kas güçsüzlüğü ile belirti veren otoimmün bir hastalıktır.¹⁰ Özellikle myastenik krizde ve timektomi öncesinde terapötik plazmaferiz uygulanması önerilmektedir. Klinik etki 24 saat içine başlamakla birlikte bazen bir haftayı bulabilmektedir.⁵ Myastenia gravis tanısı ile terapötik plazmaferiz uyguladığımız 4 hastadan birine timektomi yapılmadan önceki dönemde 3 atak sırasında toplam 18 seans plazmaferiz yapılmıştır. Diğer 3 hasta myastenik kriz ile başvurmuş olup hastalardan biri solunum sıkıntısı nedeniyle entübe olup plazmaferiz sonrası ekstube edilmiş, ikisinin tedavi sonrası yutma fonksiyonları normale dönmüştür.

Refrakter status epileptikus, uygun dozda iki veya üçten fazla antikonvülzan kullanılmasına rağmen status epileptikusun devam etmesidir. Antikonvülzan tedaviye yanıtızsız refrakter status epileptikus için IVIG, yüksek doz steroid, magnezyum infüzyonu, pridoksin, hipotermi, ketojenik diyet ve elektrokonvülfiz tedaviler denenmiştir. Literatürde terapötik plazmaferiz ile tedavi edilen vakalar yer almaktadır.¹¹ Biz refrakter status epileptikus nedeniyle 3 hastaya terapötik plazmaferiz uyguladık. Hastaların 2'sinde nöbetler kontrol altına alınmış olup 1 hastada yanıt alınamamıştır.

Ekstrakorporeal dolaşımdaki kanın pıhtılaşmasını engellenmek amacı ile işlem sırasında antikoagülasyon gerekmektedir. Bu amaçla ACD-A en sık kullanılan sitrat bileşiği olup daha nadir durumlarda heparin ile antikoagülasyon tercih edilebilir.¹² Antikoagulan olarak ünitemizde ACD-A kullanılmakta olup rutin 1 ml/kg intravenöz kalsiyum glukonat uygulanmaktadır. Hastaların hiçbirinde sitrat ilişkili herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Plazmaferiz sırasında kullanılan replasman sıvısı ideal olarak plazma onkotik basıncına eşit, elektrolit

içeriği uygun, koagülasyon faktörleri ve immünglobülinleri içeren, hipoallerjenik, viral enfeksiyon riski olmayan bir sıvı olmalıdır. Fakat tüm bu faktörleri içeren sıvı mevcut olmadığından hastanın tıbbi durumuna göre replasman sıvısına karar verilir. Bu amaçla en sık TDP ve %5 albumin solüsyonu kullanılmaktadır. Taze donmuş plazma hipokalsemi, alerjik reaksiyon ve viral enfeksiyon riski taşımaktadır. Albümin ise daha az alerjik reaksiyon riski yanında koagülasyon faktörlerini içermemektedir. Albümin ile plazmaferez yapıldığında fibrinojen, antitrombin ve faktör II, V, VII, VIII, IX ve X düzeyi azalmaktadır. Karaciğer fonksiyonları normal hastalarda 1-2 gün içinde koagülasyon faktörleri normale gelmektedir. Fibrinojen düzeyinin normale dönmesi 3-5 günü bulmaktadır. Bu nedenle albümin ile plazmaferez yapıldığında kanama riski akıldan tutulmalıdır. Taze donmuş plazma ise koagülasyon faktörleri ve immün globülinleri destekleyen tek sıvıdır. Trombotik trombositopenik purpura TDP ile plazmaferez yapılan hastalıkların başında gelmektedir. Kanamaya yatkınlık ve/veya immün yetmezlik durumlarında TDP ile plazmaferez tercih edilirken alerjik reaksiyonlara veya hipokalsemiye yatkınlık durumlarında ve albümine bağlanma oranı yüksek maddelerin uzaklaştırılması istendiğinde albümin ile işlem gerçekleştirilir.¹³ Ünitimizde hastaların terapötik plazmaferez endikasyonu göz önünde bulundurulmakta, plazmaferez ünitesi ile birlikte replasman sıvısına karar verilmektedir. Hastalarımızın %83'de TDP+albümin replaman sıvısı olarak kullanılmıştır. Sadece albümin ile %14,6, sadece TDP ile %2,4 hastada işlem yapılmıştır.

Aferez tedavilerine bağlı ölüm riski %0.05 olarak bildirilmiş ancak ölümlerin altta yatan hastalığa bağlı olabileceği de eklenmiştir. Tedaviye bağlı ciddi komplikasyon oranı ise %0.2-0.025 arasındadır. Komplikasyonlar işleme bağlı veya katetere bağlı olmak üzere ayrılabilir. Kateter ilişkili tromboz hemoraji, enfeksiyon, pnömotoraks ve mekanik komplikasyonlar bildirilmiştir.¹⁴ İşleme bağlı hayatı tehdit eden komplikasyonlar katekolamin gerektiren hipotansiyon, ilaç tedavisi gerektiren aritmi ve hemoliz iken hayatı tehdit etmeyen komplikasyonlar katekolamin gerektirmeyen hipotansiyon, ateş, ürtiker, hipokalsemik bulgular, kaşıntı, taşikardi, bulantı kusma, karın ağrısı, anksiyete, kas krampları olarak sıralanabilir.^{14,15} Bizim hastalarımızda görülen en sık komplikasyon %29,2(12/41) oranında hipotansiyon, diğer komplikasyonlar %9,7(4/41 hasta) ürtiker, ateş gibi alerjik reaksiyonlar ve %4,8(2/41) hipertansiyondur. Kateter ilişkili herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Hastaların hiçbirisi plazmaferez işlemine bağlı hayatını kaybetmemiştir. Terapötik plazmaferez ile tedavi edilen 41 hastadan sadece 1'i, otoimmün ensefalit tanısı ile takip edilen 1,5 yaşındaki kız hasta tedavi tamamlandıktan sonra sepsis nedeni ile exitus olurken kalan 40 hasta ser-vise devir veya taburcu edilmiştir.

SONUÇ

Plazmaferez tedavisi medikal tedavilere yanıt vermeyen ve hayatı tehdit eden otoimmün hastalıklarda hastalığın ilerleyişini durduran girişimsel ancak yan etkisi düşük bir tedavi yöntemidir. Nörolojik hastalıklardan Guillain Barre Sendromu, akut demyelinizan ensefalomyelit ve myastenia gravis'de tedavi başarı oranını arttırmaktadır. Otoimmün ensefalit ve refrakter status epileptikus tedavisinde terapötik plazmaferezin yeri konusunda daha kesin verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ward DM. Conventional Apheresis Therapies: A Review. *J Clin Apher.* 2011;26:230-38.
2. Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:1180-96.
3. Boz PB, Koç AF. Nörolojik Hastalıklarda Terapötik Aferez. *J Hematol.* 2015;8:60-8.
4. Shelat SG. Practical Considerations for Planning a Therapeutic Apheresis Procedure. *The Am J Med.* 2010;123:777-84.
5. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013;28:145-284.
6. Haque A, Sher G, Hoda M, Moiz B. Feasibility of pediatric apheresis in intensive care settings. *Ther Apher Dial.* 2014;18:497-501.
7. Weiss P, Klink AJ, Friedman DF, Feudtner C. Pediatric Therapeutic plasma exchange indications and patterns of use in US Children's Hospitals. *J Clin Apher.* 2012;27:287-94.
8. Silvestro G, Tison T, Vicarioto M, Bagatella P, Stenanutti C et al. The Italian Registry of Pediatric Therapeutic Apheresis: A report on activity during 2005. *J Clin Apher.* 2009;24:1-5.
9. Paglianlonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C et al. Indications, technique and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:103-11.
10. Kaynar L, Altuntaş F, Aydoğdu İ, Turgut B, Koçyiğit İ ve ark. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: Retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2008;38:109-15.
11. Gedik AH, Demirkol D, Tatlı B, Bayraktar S, Alkan A ve ark. Therapeutic Plasma Exchange for Malignant Refractory Status Epilepticus: A Case report. *Pediatr Neurol.* 2014;50:407-10.
12. Lee G, Aperlally GM. Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond. *J Clin Apher.* 2012;27:117-25.
13. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T, Nagasawa Y, Hasuike Y. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18:41-9.
14. Kaplan A. Complications of Apheresis. *Semin Dial.* 2012;25:152-8.
15. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of Therapeutic Plasma Exchange: A Prospective Study of 1727 Procedures. *J Clin Apher.* 2007;22:270-6.