اصول، روش‌ها و کاربرد بالینی

پلاسما فرزیس

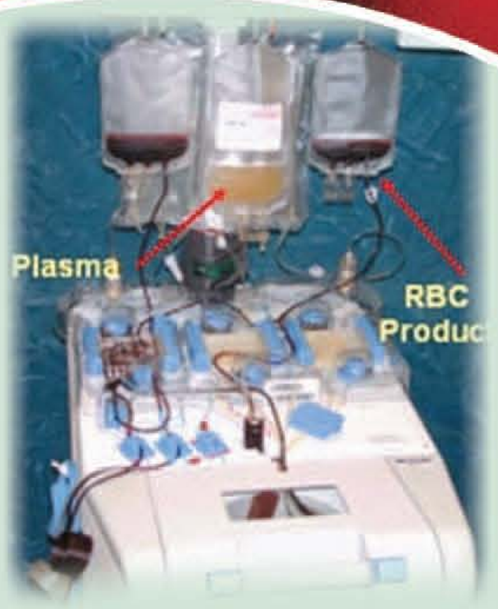
گردآورندگان :

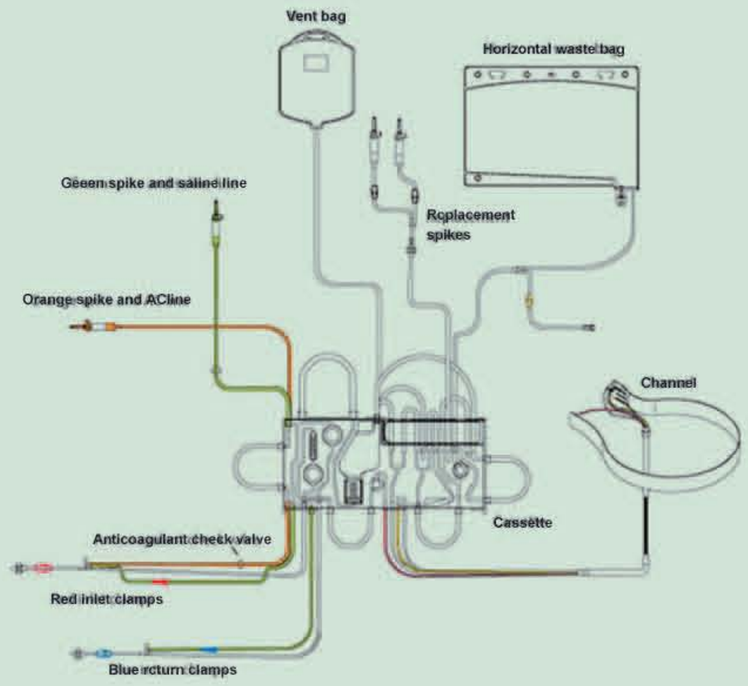
دکتر جهانگیر احمدی ، دکتر نازلی عمادی

دکتر علیرضا رستمیان ، دکتر فاطمه اسپهبدی

دکتر سهیل عزیزی ، دکتر پرستو کریمی علی آبادی

با نظارت و همکاری : دکتر جهانگیر احمدی





تهیه و تدوین در انتشارات مرکز تحقیقات
سازمان انتقال خون ایران

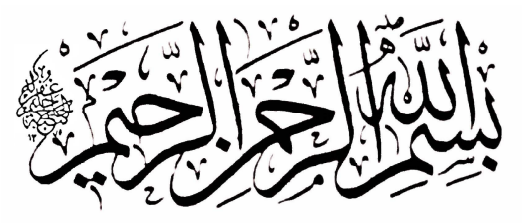
مرکز تحقیقات

پلاسما فرزیس اصول، روش‌ها و کاربرد بالینی

گردآورندگان : دکتر جهانگیر احمدی ، دکتر نازلی عمادی ، دکتر علیرضا رستمیان ، دکتر فاطمه اسپهبدی ، دکتر سهیل عزیزی ، دکتر پرستو کریمی علی آبادی

با نظارت و همکاری : دکتر جهانگیر احمدی

مرکز تحقیقات


بسم الله الرحمن الرحيم

پلاسمافرزیس

اصول، روش‌ها و کاربرد بالینی

Plasmapheresis

Principles, Methods & clinical use

عنوان و پدیدآور: پلاسما فرزیس / گروه مولفین نازلی عمادی... و دیگران).
مشخصات نشر: تهران : زهد : مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران، ۱۳۸۷.
مشخصات ظاهری: ۱۸۴ص ، جدول.
شابک: 978 -964 - 2740 -18-5
وضعیت فهرستنویسی: فیپا
یادداشت: کتابنامه
موضوع: پلاسما فرز
شناسه افزوده: عمادی، نازلی
شناسه افزوده: سازمان انتقال خون ایران
رده بندی کنگره: ۱۳۸۷ ۸پ /۱۷۳ RM.
رده بندی دیویی: ۶۱۵/۳۹
شماره کتابخانه ملی: ۱۲۶۳۱۹۹

پلاسما فرزیس

گردآورندگان:
دکتر جهانگیر احمدی - دکتر نازلی عمادی- دکتر علیرضا رستمیان
دکتر فاطمه اسپهبدی- دکتر سهیل عزیزی- دکتر پرستو کریمی علی آبادی
با نظارت و همکاری: دکتر جهانگیر احمدی

ناشر: انتشارات زهد، با همکاری مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
نوبت چاپ : اول ، پاییز ۸۷
شمارگان : ۸۵۰ نسخه
لیتوگرافی، چاپ و صحافی : مؤسسه فرهنگی انتشاراتی زهد
شابک : ۸- ۱۷-۲۷۴۰- ۹۶۴- ۹۷۸
قیمت : ۲۵۰۰ تومان

نشانی : تهران - بزرگراه شیخ فضل الله نوری – بزرگراه شهید همت – جنب برج میلاد
سازمان انتقال خون ایران www.ibto. ir

گردآورندگان:

دکتر جهانگیر احمدی پزشک عمومی
مشاور علمی سازمان انتقال خون ایران

دکتر نازلی عمادی پزشک عمومی
انتقال خون استان مازندران-ساری

دکتر علیرضا رستمیان دکترای علوم آزمایشگاهی
انتقال خون استان مازندران-ساری

دکتر فاطمه اسپهبدی فوق تخصص نفرولوژی
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر سهیل عزیزی متخصص پاتولوژی
انتقال خون استان مازندران- ساری

دکتر پرستو کریمی علی‌آبادی پزشک عمومی
انتقال خون استان مازندران- ساری

با نظارت و همکاری: دکتر جهانگیر احمدی

تقدیم به:

تمامی اهداکنندگان مستمر خون که اسوۀ ایثار و فداکاری می‌باشند.

فهرست مطالب

عنوان **شماره صفحه**

پیشگفتار..... ۱۱
مقدمه..... ۱۳
فصل اول : تعریف و تاریخچه..... ۱۵-۲۳

فصل دوم : اصول کلی پلاسما فرزیس..... ۲۵-۴۶
روش انجام..... ۲۷
سانتریفوژ..... ۲۷
- روش دستی..... ۲۸
- روش ماشینی..... ۲۹
فیلتراسیون..... ۳۰
استفاده توأم از سانتریفوژ و فیلتراسیون..... ۳۱
حذف انتخابی (آفرزیس با اتصال دلخواه)..... ۳۲
- ستونهای پروتئین استافیلوکوکی A)..... ۳۲
- حذف انتخابی لیپو پروتئین های با چگالی پایین..... ۳۵
تعیین حجم خون و پلاسما..... ۳۹
دسترسی وریدی..... ۴۱

فصل سوم : پلاسما فرزیس اهدایی..... ۴۷-۶۰
تعریف و مقدمه..... ۴۹
مقدمات اهدای پلاسما..... ۵۱
کاربردهای پلاسمای حاصل از پلاسما فرزیس اهدایی..... ۵۲
- پلاسمای تازه منجمد (FFP)..... ۵۲
- پلاسمای منبع (Source pelasma)..... ۵۴
عوارض اهدای پلاسما..... ۵۷

فصل چهارم : پلاسما فرزیس درمانی..... ۶۱-۱۰۲
تعریف..... ۶۳
ماده پاتوژن و خصوصیات آن..... ۶۷

عنوان	شماره صفحه

پیش بینی کارایی برداشت..... ۶۷
خصوصیات ایمونوگلوبین ها..... ۷۰
حجم پلاسمای تعویضی..... ۷۳
فواصل انجام TPE ۷۴
تعداد دفعات انجامTPE ۷۵
مایعات جایگزین..... ۷۶
ماده ضد انعقادی..... ۸۰
بررسی آزمایشگاهی..... ۸۲
محل انجام TPE و پرسنل مورد نیاز..... ۸۲
اثرات جانبی TPEبر روی بیمار..... ۸۳
کلیرانس دارویی..... ۸۳
اختلالات انعقادی..... ۸۴
عوارض TPE ۸۶
واکنش سیترات..... ۸۷
واکنش های آلرژیک ، آنافیلاکتیک، آنافیلاکتوئید..... ۸۹
هیپوتانسیون..... ۹۲
عوارض ناشی از کاتترهای عروقی..... ۹۳
تنگی نفس..... ۹۳
هیپوکالمی..... ۹۴
انتقال بیماری های ویروسی توسطFFP ۹۴
مورتالیتی..... ۹۴

فصل پنجم : اندیکاسیون های TPE ۱۰۳-۱۸۳
اختلالات نورولوژیک..... ۱۰۹
پلی نوروپاتی میلین زدای التهابی حاد..... ۱۰۹
پلی نوروپاتی میلین زدای التهابی مزمن..... ۱۱۱
میاستنی گراویس..... ۱۱۲
سندرم میاستنی لامبرت – ایتون..... ۱۱۴
سایر سندرم های عصبی پارانئوپلاستیک..... ۱۱۵
بیماری میلین زدای حاد دستگاه عصبی مرکزی..... ۱۱۶

عنوان	شماره صفحه

نوروپاتی محیطی و گاموپاتی مونوکلونال ۱۱۸
اختلالات غیر نئوپلاستیک با آنتی بادی های ضد سیستم عصبی مرکزی ۱۱۹
کره سیدنهام و اختلالات عصبی روانی خود ایمنی اطفال مرتبط با عفونتهای استرپتوکوکی ۱۲۰
اختلالات خونی و سرطانی ۱۲۳
ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا ۱۲۳
همولیتیک اورمیک سندرم ۱۲۷
پروتیئن های مونوکلونال ۱۲۸
سندرم هایپرویسکوزیته ۱۲۹
کواگولوپاتی ۱۳۰
کلیه میلومی ۱۳۰
پورپورا متعاقب انتقال خون ۱۳۱
مهارکننده های فاکتور انعقادی ۱۳۲
آنتی بادی بر علیه سلول های خونی ۱۳۴
ایمیون ترومبوسیتوپنیک پورپورا ۱۳۶
کم خونی همولیتیک اتوایمیون ۱۳۷
آنمی آپلاستیک و آپلازی خالص RBC ۱۳۸
اختلالات ایمونولوژیک ۱۴۱
کرایوگلوبولینمی ۱۴۱
سندرم گودپاسچر ۱۴۳
سایر گلومرولونفریتهای سریعاً پیش رونده ۱۴۵
روماتیسم مفصلی ۱۴۶
واسکولیت سیستمیک ۱۴۷
پیوند اعضای توپر ۱۴۸
- رد پیوند Reject ۱۴۹
- عود بیماری ۱۵۰
اختلالات متابولیک و توکسیک ۱۵۱
هایپر کلسترولمی ۱۵۲
بیماری رفسام ۱۵۳
دُز بیش از حد داروها و مسمومیت ۱۵۵
نارسایی حاد کبد ۱۵۷

باسمه تعالی

پیشگفتار

بدون شک توسعه روزافزون علوم پزشکی در حیطه طب انتقال خون سبب گشوده شدن دریچه هایی جدید در روشهای نوین درمانی می گردد و در این راستا با توجه به رشد روزافزون فن آوری، کاربرد پلاسما فرزیس در درمان بسیاری از بیماریها گسترش یافته و حجم زیادی از تحقیقات را به خود معطوف نموده است.

مجموعه حاضر که با همت گروهی از همکاران علاقمند در انتقال خون مازندران تهیه شده است تلاش در جهت افزایش دانش در زمینه جنبه های گوناگون پلاسما فرزیس می باشد.مطالعه این کتاب ارزشمند می تواند به عنوان یک مرجع برای همه کسانی که با روش پلاسما فرزیس سر و کار دارند بخصوص پزشکانی که از این روش در درمان بیماران استفاده می کنند مفید باشد.

امیدوارم با توجه به تحولات و رشد فزاینده علوم بخصوص در مبحث پلاسما فرزیس شاهد تجدید نظر و چاپ مجدد این اثر باشیم.

دکتر حسن ابوالقاسمی

مدیر عامل سازمان انتقال خون ایران

به نام آن‌که جان را فکرت آموخت

رشد پرشتاب علوم پزشکی دستاوردهای شگرفی را برای بشریت به ارمغان آورده است و بـه مـوازات آن طب انتقال خون با بهره‌گیری از فن‌آوری‌های نوین، افق‌های جدیدی را در توسـعه صـنعت پلاسـما و درمان بیماریها گشوده است.

پلاسمافرزیس یکی از شاخه‌های طب انتقال خون بوده که موج عظیمی از تحقیقات و اطلاعات را بـه خود معطوف نموده است.

هدف از تألیف این کتاب که در برگیرنده تحقیقات انجام شده در طول سالهای اخیـر بـوده، آشـنایی متخصصین، پزشکان، پیراپزشکان و همکاران شاغل در مراکز انتقـال خـون بـا اصـول، انـواع و روشـهای مختلف انجام و کاربردهای بالینی پلاسمافرزیس می‌باشد.

بدیهی‌ست مجموعه حاضر که توسط جمعی از همکاران علاقه‌مند در انتقال خون مازندران به رشـته تحریر در آمده خالی از اشکال نمی‌باشد، لذا پیشنهادات و رهنمودهای همکاران و دانش‌پژوهان عزیـز در بهبود و ارتقا کیفیت این اثر در چاپ‌های بعدی کمک شایانی می‌نماید.

در خاتمه از راهنمائی‌ها و مساعدت‌های علمی استاد ارجمند جناب آقای دکتـر جهـانگیر احمـدی و حمایت جناب آقای دکتر علی‌اصغر حق‌پرست مدیر کل انتقال خون مازندران صمیمانه تشکر و قدردانـی می‌نمائیم.

همچنین از جناب آقای محمد طریقتی و سرکار خانم لیلا صمدی که در تهیه این کتاب ما را یـاری نمودند سپاسگزاریم.

گردآورندگان

فصل اول

تعریف و تاریخچه

مقدمه

تعریف:

آفرزیس از لغت یونانی aphairesis به معنای زدودن یا جدا کردن مشتق شده است(۱). همافرزیس به معنی گرفتن خون کامل از یک اهدا کننده و خارج کردن جزء خاص و برگرداندن اجزای باقیمانده به وی می‌باشد.

دو نوع همافرزیس وجود دارد:

۱ – سیتافرزیس[۱] خارج ساختن یکی از اجزای سلولی خون است که برحسب نوع سلول خارج شده، عناوین مختلفی به خود می‌گیرد. جدا سازی لکوسیت "لوکوفرزیس[۲]"، جداسازی گلبول‌های قرمز" اریتروسیتافرزیس[۳]" و جداسازی پلاکت‌ها "پلیتلت‌فرزیس[۴]" یا" ترومبوسیتافرزیس" نام دارد.

۲ – پلاسمافرزیس[۵] خارج ساختن پلاسما است که می‌تواند به صورت" تعدیل پلاسما "یا برداشت انتخابی اجزای خاص پاتولوژیک یا غیر پاتولوژیک از پلاسما به طرق مختلف مانند پرفیوژن و سپس بازگرداندن باقیمانده پلاسمای اهداکننده به وی باشد و یا به صورت"تعویض پلاسما" انجام گیرد که برداشت غیر انتخابی تمامی اجزای پلاسما به منظور تهیه فرآوردهٔ خونی برای تزریق به بیماران یا به عنوان ماده اولیهٔ پالایشگاه انتقال خون و یا با هدف خارج سازی پلاسمای حاوی عامل پاتوژن و سپس جبران حجم از دست رفته با حجمی مساوی از پلاسما یا متداول‌تر از آن، با یکی از مایعات جایگزین پلاسما (کلوئید یا کریستالوئید) مانند آلبومین انجام می‌شود.

تاریخچه:

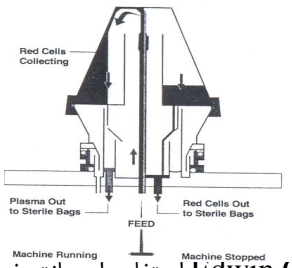
ابتدائی‌ترین تحقیق در مورد همافرزیس به عنوان یک روش درمانی را می‌توان به Hendon نسبت داد که در سال ۱۹۰۲، این عمل را در حیوانات با خارج ساختن خون، شستشو و تزریق مجدد آن تجربه کرد. Fleig در سال ۱۹۰۹ این روش را برای درمان اورمی در انسان بکار برد(۲). در این میان بیشترین اهمیت را برای Abel و همکارانش قائل شده‌اند که در سال ۱۹۱۴ روش خارج کردن پلاسما را در درمان مسمومیت سگهایی که کلیه آنها برداشته شده بود، توضیح داده و برای کسب مقادیر بیشتری از آنتی‌سرم به منظور سرم‌تراپی از اسب‌های ایمونیزه شده با رعایت جلوگیری از به هدر رفتن خون آنها، پلاسمافرزیس دستی را انجام دادند و موارد استفاده بیشتر و متنوع‌تری را پیش‌بینی نمودند (۳).

---

[1]- Cytapheresis
2- Leukopheresis
[3]- Erythrocytapheresis
[4]- Plateletpheresis
[5]- Plasmapheresis

پلاسمافرزیس دستی اولیه در انسان منجر به نمایش قدرت و سرعت تولید مجدد پروتئین‌های طبیعی در ۶ داوطلب شد و به عنوان روشی نسبتاً بی‌خطر معرفی گشت اگرچه روش دستی اولیه، تهیه فرآورده‌های خونی و فرزیس درمانی را امکان‌پذیر ساخت، لیکن این روش‌های اولیه وقت‌گیر و پرزحمت بودند، چون نیازمند خروج دستی خون و بدنبال آن سانتریفوژ و تزریق مجدد بوده و همچنین استفاده از شیشه‌های خونگیری در این روشها، مشکلاتی از جمله آلودگی باکتریایی و واکنشهای تبزا را ایجاد کرده بود.

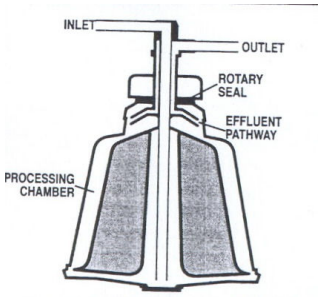
در اواخر دهه ۱۹۴۰ و اوایل دهه ۱۹۵۰، همزمان با پیدایش کیسه‌های خون پلاستیکی و سانتریفوژ یخچال‌دار و پیشرفته‌تر، همافرزیس به عنوان یک روش درمانی، استفاده گسترده‌تری یافت(۳). در سال ۱۹۵۲، Carifols – Lucas برای تهیه فرآورده‌های خون از روش پلاسمافرزیس دستی استفاده کردند. بدین ترتیب که خون کامل از اهداکننده گرفته شد، سپس گلبول قرمز با استفاده از سانتریفوژ از پلاسما جدا شد و گلبول‌های قرمز یک هفته پس از خونگیری به اهداکننده برگردانده شد. وی همچنین استفاده از فرزیس را در درمان چند بیمار مبتلا به فشار خون بالا را گزارش کرد. انجام فرزیس به روش دستی برای تهیه حجم‌های زیاد فرآورده‌های خونی و تولیدات مربوطه بسیار کند و ناکافی بودند. همچنین در روش دستی ممکن است بطور تصادفی، گلبول قرمز جدا شده فرد دیگری به اهداکننده تزریق شده و حتی منجر به مرگ شود. این مسائل مقدمه‌ای برای ساخت دستگاه‌های خودکار فرزیس شد.



شکل ۱- جام سانتریفوژ Cohn(۴)

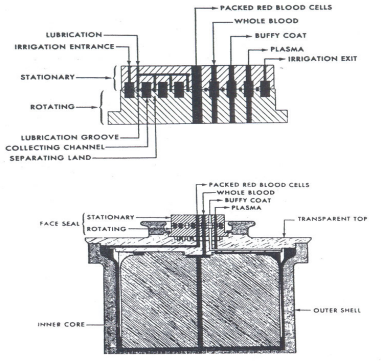
در دهه ۱۹۵۰ دکتر Edwin Cohn استفاده از سانتریفوژ با جریان مداوم که بیش از ۶۰ سال قبل از آن توسط De Laval برای مصرف در صنایع لبنی اختراع شده بود را برای تهیه فرآورده‌های خونی و بهبود اثربخشی پلاسمافرزیس که در طی جنگ جهانی دوم به یک روش درمانی تبدیل شده بود، پایه‌گذاری کرد(۲). این دستگاه‌ها امکان جداسازی On – Line اجزای خون در یک سیستم بسته را فراهم کردند و در نتیجه محصولات بدست آمده، استریل بودند. این امر با ابداع جام Latham دنبال شد که طرحی جدید از جام سانتریفوژ ابتدائی Cohn بود که جمع‌آوری را بهبود می بخشید و در عین حال بعضی جنبه‌های این طراحی را ساده کرد.

در سال ۱۹۶۲، George Judson ،یکی از مهندسین شرکت ماشینهای تجاری بین المللی(IBM[6]) در انستیتو بین المللی کانسر(NCI[7]) با دکتر Emil.J.Freireich آشنا شد که در جستجوی راهی برای کمک به درمان پسرش بود که اخیراً مبتلا به لوسمی میلویید مزمن شده بود(۵). آقای Judson در انستیتو ملی بهداشت (N I H [8]) با یک دستگاه آفرزلوکوسیت دستی مواجه شد و به این فکر افتاد که آیا امکان طراحی ماشینی که قادر به انجام این جداسازی باشد وجود دارد(۳)؟ Judson با حمایت IBM و NCI به تهیه دستگاهی برای جداسازی لکوسیت‌ها از خون تام پرداخت و موفق به تولید دستگاه IBM ۲۹۹۰ شد. این دستگاه شامل مجموعه لوله‌های پلاستیکی یکبار مصرف که قبلاً استریل شده بودند و یک سیستم بسته که با جریان مداوم کار می‌کرد بود و اولین



شکل ۲- جام Latham(۴)

دستگاهی بود که با چنین عملکردی امکان پردازش حجم زیادی از خون را فراهم آورد. این دستگاه قادر به انجام تعویض پلاسما، جمع‌آوری پلاکت، گرانولوسیت، لنفوسیت و جداسازی گلبول‌های قرمز بود. اما استفاده از آن به علت وجود جام سانتریفوژ دور نیانداختنی و لزوم جدا کردن و تمیز نمودن آن پس از هربار استفاده، محدودیت داشت، ولی به عنوان پایه‌ای برای تولید دستگاه‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت(۵).



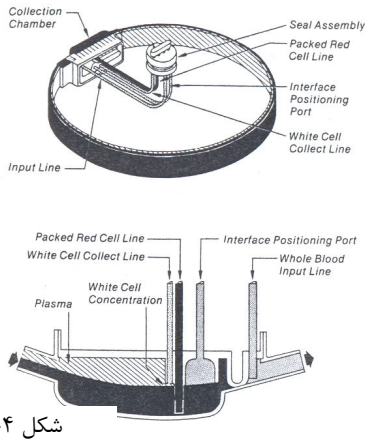
شکل ۳- دستگاه NCI/IBM ۲۹۹۰ (۴)

[6]- International Business Machines
[7] - National Cancer Institute
[8] - National Institutes of Health

Aminco موفق به ساخت ماشینی به همین نام با کاسه بزرگی شد که دیواره‌های آن به کف کاسه عمود بودند. سانتریفوژ کردن خون کامل سیتراته در کاسه Aminco خون را به نحوی جدا می‌ساخت که سبک‌ترین عنصر خونی از نظر دانسیته یعنی پلاسما، نزدیک‌ترین عنصر به دیواره داخلی بود، در حالیکه پلاکت‌ها که در بین عناصر سلولی سبک‌ترین دانسیته را دارا هستند، نزدیک‌ترین عناصر به لایه پلاسما بودند. سپس لنفوسیت‌ها گرانولوسیت‌ها و آخر از همه گلبول‌های قرمز (سنگین‌ترین عنصر خونی از نظر دانسیته) قرار می‌گرفتند که در واقع مقابل لایه خارجی، دیده می‌شدند.

انواع عناصر خونی، توسط کانال‌های تخلیه که در لایه‌های خونی خاصی قرارداشـتند، جمع‌آوری می‌شدند. عنصر مورد نیاز حفظ می‌شد و قسمت‌های ناخواسته به طریق جریان مداوم به بدن دهنده برگردانده می‌شدند. کاسه Aminco، قابل استفاده مجدد و اتوکلاو کردن بود.

دستگاه IBM ۲۹۹۷ در سال ۱۹۷۷ دردسترس قرار گرفت(۳). این دستگاه از نظر اصول مشابه دستگاه Aminco بود ولی در آن جام سانتریفوژ با یک کانال جداسازی پلاستیکی یکبار مصرف شبیه به دونات جایگزین شده بود. این کانال، یک حجره کمربند مانند بود که در مقایسه با جام سانتریفوژ، سطح مداخله‌گر را کاهش داده و در نتیجه لایه‌های ضخیم‌تر سلولی حاصل شده، آسان‌تر جدا می‌شدند. ایراد مهم این دستگاه‌های ابتدائی وجود چسب‌های چرخشی بین کانال جداسازی و خطوط ورود و خروج بود. این چسب‌ها درصورت خرابی و ناکارآیی امکان نشت خون و ورود هوا به سیستم را فراهم می‌کردند و در عین حال گران‌قیمت هم بودند. بخش آفرز IBM به کمپانی Cobe فروخته شد، که امروزه تکنولوژی ۲۹۹۷ را تهیه می‌نماید. تلاش‌های بعدی جهت رفع معضل چسب‌ها، منجر به ساخت CS ۳۰۰۰ در سال ۱۹۷۹ به عنوان اولین سانتریفوژ آفرز بدون چسب گردید و تداوم تکنولوژی سانتریفوژ بدون چسب به دستگاه Cobe Spectra در سال ۱۹۸۸ انجامید(۵).



شکل ۴- دستگاه IBM2997 (۴)

CS3000 که بوسیله Fenwall تولید شده است، در اوایل دهه ۱۹۸۰ بصورت تجارتی دردسترس قرارگرفت. این وسیله، یک دستگاه با جریان مداوم است که شامل دو محفظه چرخنده با شکل ویژه می‌باشد(۶).

در یک محفظه، پلاسمای غنی از پلاکت از خون کامل حاوی ضد انعقاد جدا می‌شود. سپس می‌توان پلاکت‌ها را جمع‌آوری نمود. گرانولوسیت‌ها، با استفاده از مکانیزم مشابه اما در یک محفظه با شکل متفاوت، جدا می‌شوند. پلاسما را می‌توان با استفاده از روش پلاکت یا گرانولوسیت‌ها، بصورت جداگانه جمع‌آوری نمود.

در سال ۱۹۸۸ کمپانی Cobe شروع به فروش یک وسیله جدید تحت عنوان SPECTRA نمود این دستگاه بسیاری از خصوصیات Cobe/IBM ۲۹۹۷ را دارا است اما این نوع اتوماتیک و مجهز به کامپیوتر است که محصولات آفرز پلاکتی را با حداقل آلودگی گلبول سفید، تولید می‌نماید. علاوه بر این Spectra متحرک بوده و برای انجام روش‌های آفرز درمانی قابل انتقال به اتاق بیمار می‌باشد. هر دو دستـگاه ۳۰۰۰ - Cobe Spectra , Fenwall CS ماشین‌های با جریان مداوم و نیازمند دو راه وریدی هستند که برای جمع آوری سلول‌های بنیادی (Stem Cells) از مغز استخوان یا خون محیطی، مورد استفاده قرار می‌گیرند(۶).

کمپانی Haemonetics یک جداکننده سلولی با جریان متناوب براساس کاسه Latham تهیه می‌نماید. این کاسه، دارای دیواره‌هایی است که با زاویه حاده نسبت به کف کاسه قرار گرفته‌اند. به خاطر شکل کاسه، هنگامی‌که خون کامل و سیتراته وارد آن می‌شود، RBC به سمت کف و خارج کاسه می‌رود و باعث متراکم شدن RBC و هل دادن پلاسما و عناصر سلولی سبک‌تر به خارج از دستگاه از طریق نوک کاسه می‌گردد. بدین ترتیب می‌توان، عناصر خونی را به ترتیب در کیسه‌های متفاوت، جمع‌آوری نمود. هنگامی‌که RBC کاسه را پر نمود و بقیه عناصر خونی از کاسه جابجا شده‌اند کار متوقف می‌شود. سپس RBC تخلیه شده و این عمل دوباره آغاز می‌شود. اجزاء مورد نیاز نگهداری می‌شوند و اجزاء ناخواسته به اهداکننده بر می‌گردند. هر نوبت یک Pass نامیده می‌شود. برای جمع‌آوری پلاکت یا گرانولوسیت کافی جهت درمان مناسب گیرندگان ترومبوسیتوپنیک یا گرانولوسیتوپنیک شش تا هشت Pass مورد نیاز است.

یک پروتکل با جریان سریع برای تولید پلاکت به وجود آمده‌است که بصورت خلاصه، سرعت جریان را از حدود ۸۰ mL/min به ۲۰۰ mL/min افزایش می‌دهد. در این روش از پلاسمای جدا شده در طول فاز ابتدایی روش آفرز استفاده می‌شود و جمع‌آوری پلاکت که بطور نسبی فاقد گلبول سفید و قرمز می‌باشد را میسر می‌سازد. حجم خارج از بدن[9] در استفاده از این دستگاه، بسیار بیشتر

[9] - Extracorporeal

(حدود ۵۰۰ mL) از روش جریان مداوم است (حدود ۲۰۰ mL). اما می‌توان از یک تکنیک تک سوزنی استفاده کرد که تکنیک‌های جریان متناوب را در اهداکنندگان و بیمارانی که دسترسی به وریدهای آنها مشکل است سودمند می‌نماید. علاوه برآن، دستگاه با جریان متناوب، راحت‌تر جابجا می‌شود زیرا از ماشین‌های با جریان مداوم بسیار سبک‌تر است(۷).

پیشرفت‌های بعدی در اصول اولیهٔ پایه‌گذاری شده توسط افراد مذکور، نهایتاً منجر به ساخت چندین نوع دستگاه جداسازی نیمه اتوماتیک خون جهت کاربردهای بالینی گردید که کاربرد گسترده‌تر پلاسمافرزیس را به عنوان یک روش درمانی بدنبال داشت. تداوم این روند مشروط به گسترش وسایل مصرفی مورد نیاز و نرم‌افزارها می‌باشد تا بتوان اجزای خون را هر چه انتخابی‌تر جدا نمود و سایر مواد تشکیل دهندهٔ خون را به اهداکننده یا بیمار برگشت داد.

منابع:

1. Pineda AA. Applications of Therapeutic Apheresis. Myoclinic proc. 1994, 69: 893.

2. Winters JL, Pineda AA. Hemapheresis. In Henry JB(ed): Clinical Diagnosis & Management by laboratory Methods. 20th ed. WB Saunders, 2001:776-805.

3. Kambic HE, Nose Y. Spin Doctors: New innovations for centrifugal apheresis. Ther Apheresis. 1997, 1: 284.

4. Corbin F, Cullis HM, Freireich EJ, et al. Development of apheresis instrumentation. In McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & practice. 2nd ed.Bethesda, MD: AABB press, 2003:1-27.

5. Corbin F Cullis HM, Freireich EJ, et al. Development of apheresis instrumentation. In McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & practice. Bethesda, MD: AABB press, 1997:1-26.

6. Gilcher RO. Apheresis: Principles and technology of hemapheresis. In Simon TL, Dzick WH, Snyder EL, et al(eds). Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 3rd ed.Lippincott Wiliams & Wilkins, 2002:649-657.

7. Simon TL. The collection of platelets by apheresis. Transfus Med Rev. 1994, 8: 132-145.

فصل دوم

اصول کلی پلاسما فرزیس

اصول کلی پلاسمافرزیس

روش انجام:

وسایل جدید پلاسمافرزیس، ترکیبات خون را جدا کرده، سپس ترکیب مورد نظر را با استفاده از تکنولوژی اتوماتیک On–line خارج ساخته و ترکیبات باقیمانده را به فرد اهداکننده یا بیمار باز می‌گرداند. استفاده از مواد ضد انعقاد موقتی (سیترات، هپارین و یا هر دوی آنها) و سِت‌های (Set) لوله‌ای پلاستیکی استریل یکبار مصرف در دستگاه‌هایی که جریانی به میزان ۳۰ تا ۱۵۰ سی‌سی در دقیقه از طریق ورید مرکزی یا محیطی ایجاد می‌کنند(۱) تنوع طراحی دستگاه‌های جداکننده، بر میزان کارایی این دستگاه‌ها در جمع‌آوری، خارج‌سازی و میزان تاثیر آنها در اهداکنندگان خاص یا موارد درمانی افزوده است. انتخاب نوع دستگاه مورد استفاده، بستگی به نیازها و اهداف خاص مورد انتظار از تعویض پلاسما دارد.

دستگاه‌های پلاسمافرزیس به چند روش کار می‌کنند(۲):

۱ - سانتریفوژ الف) دستی

ب) ماشینی که با دو مکانیسم کار می‌کند:

* جریان متناوب[1]

** جریان مداوم[2]

۲ - فیلتراسیون

۳ - استفاده توأم از سانتریفوژ و فیلتراسیون

۴ - آفرزیس با جذب انتخابی[3]

۱- سانتریفوژ:

اصول کلی سانتریفوژ:

خون تام آمیخته با ماده ضدانعقاد، وقتی در دستگاه سانتریفوژ تحت تاثیر نیروی گریز از مرکز قرار می‌گیرد، اجزای متفاوت آن بر حسب وزن مخصوص (دانسیته) خود جدا می‌شوند، به این نحو که سنگین‌ترین و متراکم‌ترین جزء در دورترین لایه نسبت به محور چرخش، و سبک‌ترین جزء در نزدیک‌ترین لایه قرار می‌گیرد. اجزایی که دانسیته حد واسطی دارند، به ترتیب افزایش دانسیته، بین این دو لایه واقع می‌شوند. ترتیب دانسیته اجزای خون از کمترین تا بیشترین به این صورت است: پلاسما،

---

[1] -Intermittent Flow Centrifugation (IFC)

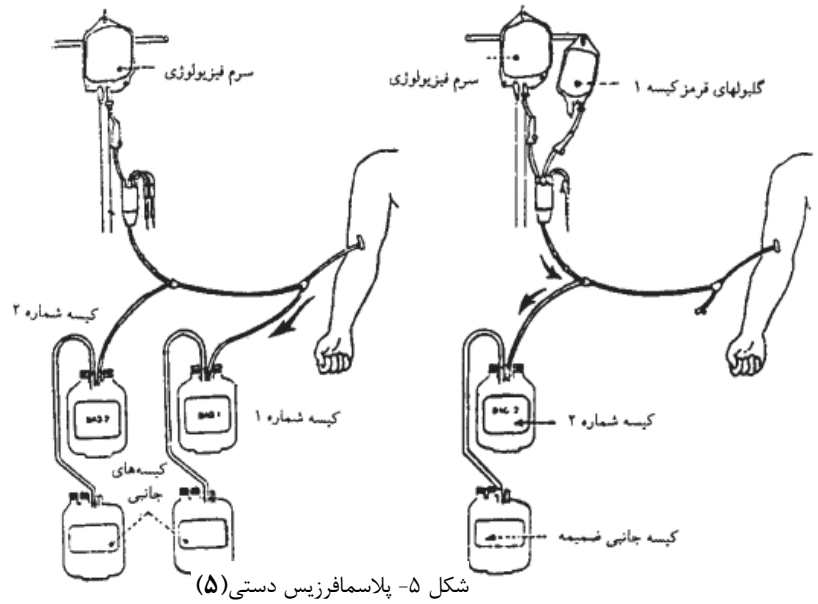
[2] - Continuous Flow Centrifugation (CFC)

[3] - Affinity Adsorption Aphesis

پلاکت، لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، رتیکولوسیت، نئوسیت و گلبول‌های قرمز(۳،۴). اما این نکته را باید به خاطر سپرد که در طی پروسه سانتریفوژ، کمی اختلاط در محل مجاورت لایه‌های مختلف روی می‌دهد و آلوده شدن لایه‌های مجاور با هم (به عنوان مثال ورود گلبول‌های قرمز در لایه گرانولوسیت‌ها) اجتناب‌ناپذیر است.

روش دستی:

در این روش از کیسه‌های مخصوص استفاده می‌گردد که دارای دو کیسه اصلی محتوی ماده ضد انعقاد و دو کیسه فرعی ضمیمه است همچنین از یک سِت T شکل استفاده می‌شود که از یک طرف به کیسه متصل بوده و از طرف دیگر دو یا سه شاخه دارد که یکی از این شاخه‌ها به سرم نمکی متصل می‌شود و شاخه دیگر برای بازگرداندن باقیمانده خون به فرد استفاده می‌شود. ابتدا یک واحد خون در یکی از کیسه‌های اصلی جمع شده و این کیسه به همراه یک کیسه فرعی جدا شده و تحت سانتریفوژ قرار می‌گیرد. در طی این مدت برای باز نگه‌داشتن رگ، سرم نمکی تزریق می‌شود. پس از جداسازی، محصول مورد نظر (معمولاً پلاسما) را در کیسه فرعی نگهداری کرده و اجزای باقیمانده از راه ورید به فرد برگشت داده می‌شود. ممکن است این مراحل برحسب نیاز به دفعات لازم تکرار شود. معمولاً در هر جلسه فرزیس دستی دو واحد خون از اهداءکننده گرفته می‌شود و دو واحد پلاسما (به منظور تهیه فرآورده یا دور ریختن) جدا می‌شود و باقیمانده کیسه خون که عمدتاً شامل گلبول‌های قرمز است باید دارای مشخصات کامل بوده و حداکثر طی دو ساعت پس از خونگیری به فرد باز گردانده شود(۵).

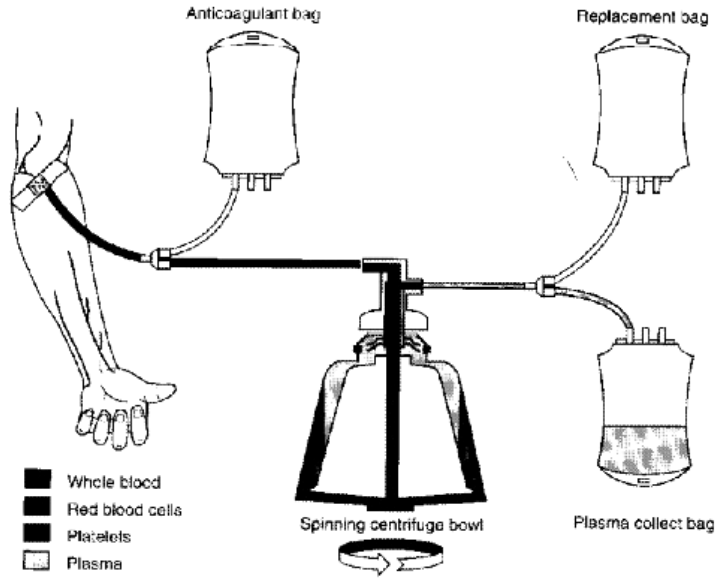


شکل ۵- پلاسمافرزیس دستی(۵)

اگرچه این روش ساده و ارزان است و به وسایل مهمی نیاز ندارد اما معایبی نیز دارد. اولاً مقدار محصول خیلی کمتر از روش ماشینی است. ثانیاً خطر برگشت اشتباهی گلبول‌های قرمز متراکم وجود دارد و برای تعیین هویت گلبول‌های قرمز متراکم اهدا کننده یا بیمار باید روش دقیقی اتخاذ شود. از روش دستی زمانی که ماشین در دسترس نیست و یا زمانی که رگ کشش پاسخ به سیستم خودکار را ندارد استفاده می‌گردد(۵).

روش ماشینی:

دستگاه‌های جدا کننده سانتریفوژی به دو شکل سانتریفوژ با جریان متناوب و سانتریفوژ با جریان مداوم کار می‌کند. سِت مورد نیاز شامل سوزن فلبوتومی، جام سانتریفوژ و کیسه جمع‌آوری محصول بوده و یکبار مصرف می‌باشد.



شکل ۶- سانتریفوژ با جریان متناوب(۳)

در سانتریفوژهای با جریان متناوب، خون اهداکننده یا بیمار از راه سوزن وارد سِت مربوطه در دستگاه می‌شود. برای پیشگیری از ایجاد لخته، ماده ضد انعقاد (سیترات، هپارین یا ترکیبی از این دو) با کمک پمپ با خون مخلوط شده، سپس خون از راه سوراخ ورودی جام سانتریفوژ، به داخل آن پمپ می‌شود و جام با سرعت ثابت می‌چرخد. اجزای خون در اثر چرخش، برحسب وزن مخصوص جدا می‌گردند و اجزای جدا شده از سوراخ خروجی جام خارج شده و فرآورده مورد نظر در کیسه مجزا

جمع‌آوری می‌شود. سپس پمپ معکوس عمل کرده و اجزایی که مورد نظر نیست، به جام سانتریفوژ و سپس به فرد برگردانده می‌شود و به این ترتیب یک دوره پلاسمافرزیس تکمیل می‌گردد. دوره‌ها آنقدر تکرار می‌شوند تا مقدار مورد نظر از محصول جمع‌آوری گردد. در سانتریفوژ با جریان مداوم، مراحل گرفتن خون و برگرداندن سایر اجزاء به فرد در یک زمان انجام می‌شود. در این ماشین‌ها، خون از راه یک سوزن وارد ماشین شده ودرمسیر ورودی ماده ضد انعقاد با خون به کمک پمپ مخلوط می‌شود، سپس جدا سازی اجزاء با روش سانتریفوژ انجام شده و جزء مورد نظر در یک کیسه جمع شده و بقیه اجزاء از راه سوزن دیگر به شخص برمی‌گردد. این روش طوری انجام می‌شود که هر حجمی که از محفظه جداسازی خارج می‌شود، بصورت مداوم با خون تام جایگزین شده و جداسازی به طور مداوم اتفاق می‌افتد. این محفظه تا زمانی‌که این روند کامل نشده‌است، بصورت کامل تخلیه نمی‌شود(۴).

سانتریفوژهای با جریان متناوب و مداوم هر کدام مزایا و معایبی دارند. اندازه سانتریفوژهای با جریان متناوب کوچکتر بوده و حمل و نقل آنها نسبتاً آسانتر است و همچنین با یک سوزن کار می‌کنند (که خون توسط آن خارج شده و سپس از همین طریق هم وارد بدن می‌شود). سانتریفوژهای با جریان مداوم با دو سوزن کار می‌کنند که یکی از آنها برای خونگیری و سوزن دوم برای بازگرداندن خون می‌باشد، بنابراین خونگیری، جداسازی و برگشت بطور پیوسته انجام می‌شود و به همین علت طول مدت انجام فرزیس کوتاهتر است. همچنین در سانتریفوژ با جریان مداوم حجم خون خارج شده از بدن کمتر از انواع با جریان متناوب است که این مطلب در کودکان و افراد مسن که مقدار خون بدنشان کمتر بوده و به تغییرات حجم حساس‌ترند، حائز اهمیت بوده و از بروز عوارض نامطلوب جلوگیری می‌نماید.

۲ – فیلتراسیون

در روش فیلتراسیون، اجزای خون به جای اختلاف دانسیته، براساس اختلاف در اندازه از یکدیگر جدا می‌شوند. خون تام از میان غشایی عبور داده می‌شود که دارای سوراخ‌هایی به اندازه‌ای است که تنها جزء مورد نظر خون می‌تواند از آن عبورکند و اجزای باقیمانده به فرد برگردانده شوند. به ترتیب افزایش اندازه، اجزای خون عبارتند از: پلاکت‌ها (۳ µm)، RBC (۷ µm)، لنفوسیت (۱۰µm) و گـرانولوسیت (۱۳ µm). جداسازی پلاسما از عناصر سلولی با این روش در مقایسه با سیستم‌های سانتریفوژی، به علت سایز کوچکتر وسایل، حجم کمتر خون خارج از بدن و جداسازی تمام عناصر سلولی (به علت کوچک بودن سوراخهای غشایی فیلتراسیون که به پلاکتها و در نتیجه اجزای بزرگتر، اجازه عبور نمی‌دهد)، بسیار کاربردی است(۳).

این جدا کننده‌ها ممکن است به دو صورت باشند:

نوع اول متشکل از دسته‌ای از لوله‌های باریک است که در دیواره خود دارای سوراخ‌هایی هستند. خون وارد لوله‌ها می‌شود، پلاسما از طریق سوراخ‌ها خارج شده و عناصر سلولی به شکل تغلیظ شده از سمت مخالف لوله‌ها جمع‌آوری می‌شوند.

نوع دوم جدا کننده‌ها به صورت صفحه تخت بوده و دارای دو غشای سوراخدار هستند خون کامل از بین این دو غشا عبور می‌کند، پلاسما از سوراخ این غشاها خارج شده و از سطح خارجی صفحات جمع‌آوری می‌گردد و اجزای سلولی باقیمانده به شکل تغلیظ شده از سمت دیگر این صفحات جمع‌آوری می‌گردند(۳،۴).

۳ – استفاده توام از سانتریفوژ و فیلتراسیون:

در این دستگاه‌ها، خون وارد یک ظرف ثابت می‌شود که دارای یک فیلتر چرخنده مرکزی است. وقتی فیلتر می‌چرخد، خون به حرکت درآمده و به لایه‌هایی تقسیم می‌شود، بطوری‌که پلاسما در مجاورت فیلتر قرارگرفته و اجزای سنگین‌تر از فیلتر دور می‌شوند، در نتیجه پلاسما از سوراخ‌های فیلتر عبور کرده و از مرکز ظرف خارج می‌شود. درحالیکه اجزای سلولی از محیط و حاشیه محفظه ثابت جمع‌آوری می‌شوند. از فواید ترکیب این دو روش این است که اجزای سلولی نمی‌توانند سوراخ‌های فیلتر را ببندند چون توسط نیروی گریز از مرکز از آن دور می‌شوند، در نتیجه می‌توان از فیلترهایی با سوراخ‌های کوچکتر، در مقایسه با دستگاه‌های صرفاً سانتریفوژکننده و همچنین از نیروی کمتری در مقایسه با دستگاه‌های فوق استفاده کرد(۴).

تکنیک‌های فیلتراسیون تا حد جداسازی انتخابی یکی از اجزای پلاسما پیشرفت کرده‌اند اگر جزء مورد نظر دارای سایز بزرگی باشد، فیلتراسیون پلاسمای جدا شده با استفاده از یک ستون دوم اضافی با سایز سوراخ‌های کوچکتر ممکن است نتایج مطلوبی داشته باشد.

سازماندهی دو یا تعداد بیشتری ستون به صورت سری، به عنوان((فیلتراسیون آبشاری[4])) نامیده می‌شود(۳). در این روش ابتدا پلاسما از سلولهای خونی جدا شده و سپس اجزای موجود در پلاسما از یک یا چند فیلتر عبور داده می‌شوند تا جزء مورد نظر بیماریزا خارج شود، سپس پلاسمای باقیمانده با سلولهای خونی مخلوط شده و به بیمار بازگردانده می‌شود. در این روش از انواع مختلف سانتریفوژ و فیلترها با اندازه سوراخ‌های متنوع و صافی‌های مولکولی استفاده می‌شود اگرچه این روش آسان به نظر می‌رسد ولی در عمل پیچیده است. از جمله محدودیتهای این روش قابلیت انتخابی کم، پر شدن منافذ صافی و حجم زیاد خون خارج از بدن در بعضی از انواع این دستگاه‌ها است. برای استفاده وسیعتر از این روش، نیاز به اصلاحات بیشتری می‌باشد. یکی از موارد استفاده این روش، تهیه پلاکت است، به این

[4] - Cascade filtration

صورت که ابتدا پلاسمای غنی از پلاکت جمع‌آوری شده و سپس با استفاده از غشای ثانویه که می‌چرخد، پلاکت در حجم کمی از پلاسما متراکم می‌شود.

یکی دیگر از روشهای انتخابی فیلتراسیون، ((فیلتراسیون کرایو)) است در این روش ابتدا پلاسما از سلولها جدا شده و سپس سرد می‌شود ولی به نقطه انجماد نمی‌رسد. اجزایی که در سرما رسوب می‌کنند از پلاسما جدا می‌شوند. این پروتئین‌های رسوب‌کننده در سرما در انواع مختلفی از بیماری‌ها از جمله بعضی از سرطان‌ها، بیماری‌های اتوایمیون و بیماری‌های بافت همبند مثل آرتریت روماتوئید وجود دارند.

۴/ حذف انتخابی(آفرزیس با اتصال دلخواه):

حذف انتخابی اجزای پلاسما به علت امکان بازگرداندن پلاسمای پاکسازی شده بیمار به وی و جلوگیری از تجویز مایعات جایگزین که خطرات و هزینه‌های خود را دارد، بسیار مورد توجه است. از دیگر فواید این روش‌ها این است که از کمبود اجزای طبیعی تشکیل دهنده پلاسما (ازجمله فاکتورهای انعقادی) تا حدود زیادی جلوگیری می‌کنند، ولی در مقایسه با روشهای قبلی، پرهزینه‌تر است. این روش‌ها برای درمان بیماری‌هایی که عامل بیماریزای آن در پلاسما است، کاربرد دارند.

روش‌های حذف انتخابی اغلب شامل مرحله ابتدایی تفکیک است که در آن عناصر سلولی خون کامل از پلاسما تفکیک می‌شوند. سپس پلاسما از خلال دستگاه حذف انتخابی عبور داده می‌شود و ماده مورد نظر از طریق شیمیایی، فیزیکی یا ایمونولوژیک حذف می‌گردد. بعد پلاسما جمع‌آوری گشته و مجدداً به بیمار تزریق می‌گردد. سپس دستگاه بازسازی (رژنره) می‌شود، یعنی ماده اتصال یافته برداشته شده، نواحی اتصال آزاد شده و بقیه پلاسما تحت مراحل مذکور قرار می‌گیرد. این عمل ممکن است بصورت On–line باشد (یعنی پلاسما مستمراً از دستگاه حذف انتخابی عبور داده شده و مجدداً با عناصر سلولی مخلوط گردد) یا به شکل Off–line باشد (یعنی واحد پلاسما جمع‌آوری گردد، کل این واحد تحت عمل جداسازی قرار می‌گیرد و سپس به بیمار تزریق گردد، پس از بازسازی دستگاه، واحد بعدی جمع‌آوری شده و فرآیند ادامه می‌یابد).

انواع روش‌های حذف انتخابی به شرح زیر می باشد.

ستونهای پروتئین استافیلوکوکی A:

پروتئین استافیلوکوکی A، جزء تشکیل دهنده دیواره سلولی باکتری است که می‌تواند به مولکولهای IgG بصورت غیرایمونولوژیک اتصال یابد(۶). این پروتئین اتصال قوی با IgG1، IgG2 و IgG4 برقرار می‌کند، اما اتصال آن با IgG3، IgM، IgA متغیر است(۷). دو نوع ستون پروتئین استافیلوکوکی A وجود دارد. ستون پروتئین استافیلوکوکیA – آگاروز[۵] و ستون پروتئین استافیلوکوکی A – سیلیکا[۶].

[5] - Staphylococcal protein A-silica(PAS)

در هر دو نوع، پلاسمای بیمار از ستون‌ها عبور داده شده و ایمونوگلوبولین‌های آن جمع‌آوری می‌گردد. در ستون PAS پس از یک‌بار اشباع ستون دیگر بازسازی نمی‌شود و قابل استفاده نمی‌باشد،لذا با هر ستون تنها می‌توان ۲ لیتر پلاسما را تعویض نمود(۶). حذف ایمونوگلوبولین‌های اتصال یافته توسط عبور مایع از ستون‌های مذبور منجر به بازسازی ستون‌ها می‌شود. پس می‌توان ستون را برای عمل بر روی بقیه پلاسما استفاده کرد. در روش on-line دو ستون بکار می‌رود. ستون اول برای انتشار پلاسما تا هنگامی‌که اشباع شود بکار می‌رود، سپس جریان پلاسما به ستون دوم هدایت می‌شود، درحالیکه ستون اول در حال بازسازی است. این کار تا زمانیکه حجم مطلوب پلاسما تحت عمل قرار گیرد، تکرار می‌شود.

عقیده بر این است که مکانیسم عمل ستون پروتئین استافیلوکوکی A – آگاروز ناشی از اتصال ایمونوگلوبولین‌ها و برداشت آنهاست. مکانیسم عمل ستون پروتئین استافیلوکوکی A – سیلیکا پیچیده‌تر است. این ستون علاوه بر برداشت ایمونوگلوبولین‌های آزاد، به حذف کمپلکس‌های ایمنی موجود در گردش خون نیز می‌پردازد، اما کل میزان ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلکس‌های برداشت شده، ممکن است بسیار اندک بوده و به تنهایی کارآیی این روش را توجیه نسازد. بنظر می‌رسد که علاوه بر برداشت ساده این مواد، روش ستون استافیلوکوکی A – سیلیکا سبب ایجاد تنظیم ایمنی نیز می‌گردد که پاسخ سیستم ایمنی به اختلال زمینه‌ای را امکان‌پذیر می‌سازد.

این کار با ۳ مکانیسم صورت می‌گیرد:

مکانیسم اول: وجود کمپلکس‌های ایمنی کوچک سبب سرکوب ایمنی می‌گردد، زیرا سیستم رتیکولواندوتلیال قادر به حذف این کمپلکس‌ها نیست و در نتیجه به دنبال سرکوب ایمنی، نسبت آنتی‌ژن به آنتی‌بادی افزایش می‌یابد. با حذف این کمپلکس‌ها، اضافه بار آنتی‌ژن آنتی‌بادی کاهش یافته و سرکوب ایمنی رفع می‌گردد.

مکانیسم دوم: در صورت اتصال IgG به پروتئین استافیلوکوکی A، فیکساسیون کمپلمان صورت می‌پذیرد. تولید اجزای کمپلمان در ستون‌ها که با بازگرداندن مجدد خون بیمار به بدن وی ممکن است سبب فعال شدن سیستم ایمنی گردد.

مکانیسم سوم: پروتئین استافیلوکوکی A سبب میتوز سلولهای B و T شود. پروتئینی که طی عمل از ستون می‌گریزد، ممکن است سبب تکثیر سلولهای B، Tو تنظیم ایمنی شود.

درمان با ستون پروتئینی استافیلوکوکیَA- سیلیکا درITP[۷] مقاوم به درمان‌های رایج و آرتریت روماتوئید مورد تایید FDA قرار گرفته است .همچنین درمان با ستون پروتئینی

---

[6] - Staphylococcal protein A-agarose(PAA)

[7] - Idiopathic thrombocytopenic purpura

استافیلوکوکیَ A - آگاروز اخیرا توسط FDA در درمان بیمارانی که دارای مهارکننده‌های فاکتور VIIIو IX هستند تایید شده است(۸). سایر بیماری‌هایی که توسط ستون پروتئینی استافیلوکوکی-َA درمان می‌شوند و هنوز توسط FDA تایید نشده‌اند در جدول یک آمده است.

جدول ۱- سایر بیماری‌هایی که توسط ستون پروتئینی استافیلوکوکی A درمان می‌شوند(۶،۹)

* PAS Column(Prosorba)	PAA Column(Immunosorba)
Antiglomerular basement membranes disease (Goodpasture's Syndrome)	Chemotherapy-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (eg,mitomycin-C)
Wegner's granulomatosis	Platelet alloimmunization
Focal segmental glomerulosclerosis	Solid organ malignancy
Systemic lupus erythematosus	Paraneoplastic syndsromes
Myasthenia gravis	Paraproteion-associated polyneuropathy
Acute demyelinating Polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome)	Autoimmune hemolytic anemia
Humoral rejection of solid organs	

* Off-label uses not approved by the FDA.

کاربرد ستون پروتئین استافیلوکوکی A با اثرات جانبی متعددی همراه است انواع و شدت این آثار جانبی بر اساس نوع ستون مورد استفاده متفاوت است. اثرات جانبی ناشی از ستون پروتئین استافیلوکوکی A-آگاروز عبارتند از:

درد عضلات اسکلتی، تهوع، استفراغ، هیپوتانسیون. این عوارض در ۳۰-۲۶٪ موارد انجام فرآیند و۶۰-۳۷٪ بیماران دیده شده است. آثار جانبی ناشی از ستون پروتئین استافیلوکوکی A-سیلیکا عبارتند از: تب و لرز، تهوع، استفراغ، درد، هیپرتانسیون، تنگی نفس، واکنش‌های آلرژیک، سردرد، هیپوتانسیون و تاکی‌کاردی. این واکنش‌ها در ۳۴٪ موارد انجام فرایند و ۷۰٪ بیماران گزارش شده‌اند(۱۰).

مکانیسم‌های بروز این عوارض متعدد می‌باشد. همانطوریکه ذکر شده اتصال IgG به پروتئین استافیلوکوکی A منجر به فیکساسیون کمپلمان می‌شود، بسیاری از این واکنش‌ها با ورود اجزای فعال

شده کمپلمان نظیر C5a به بدن بیمار، قابل توجیه است. سایر علل احتمالی شامل آلودگی ستون و متعاقباً انفوزیون اندوتوکسین و نیز شسته شدن پروتئین استافیلوکوکی A هستند. بیشتر واکنش‌ها خفیف بوده و یک ساعت پس از درمان روی می‌دهند و حدود ۲-۱ ساعت به طول می‌انجامد. واکنش‌های شدید، از جمله مرگ بدنبال کاربرد ستون پروتئین استافیلوکوکی A - سیلیکا گزارش شده است.

چهار الگوی مشخص واکنش‌های شدید در ارتباط با کاربرد این روش عبارتند از:
آنافیلاکسی، واسکولیت، ترومبوز عروق بزرگ و وخیم‌تر شدن بیماری زمینه‌ای

حذف انتخابی لیپو پروتئین‌های با چگالی پایین:

تعویض پلاسما یا حذف انتخابی LDL[8] ، موسوم به آفرز LDL نیز می‌باشد. این عمل برای درمان هیپرکلسترولمی فامیلی در افراد هموزیگوت و نیز افراد هتروزیگوت که به درمان دارویی پاسخ نمی‌دهند، ضرورت دارد. این اختلال منجر به تسریع آترواسکلروز بدنبال ناتوانی کبد در پاکسازی کلسترول LDL از خون می‌شود.

بدنبال انجام آفرز LDL، کاهش چشمگیر در کلسترول، بهتر شدن گزانتوم‌ها، رفع ناهنجاری‌های موجود در ECG، پسرفت ضایعات عروق کرونری، افزایش تحمل ورزش و افزایش طول عمر روی می‌دهد(۱۱،۱۲). روش‌های متعددی برای حذف انتخابی LDL در دسترس می‌باشد.

روش اول پلاسمافرزیس ثانوی[9] یا تصفیه دوگانه[10] است. LDL یکی از بزرگترین اجزای تشکیل دهنده پلاسما است، به همین دلیل ساختن فیلتر برای حذف LDL، امکان‌پذیر است. در تصفیه دوگانه، پلاسما از طریق سانتریفوژ، فیلتراسیون یا ترکیبی از این دو از خون کامل جدا می‌شود و سپس از خلال فیلتر دیگری، که سوراخهای آن به حدی کوچک است که به LDL اجازه عبور نمی‌دهد، عبور داده می‌شود. پلاسمای تصفیه شده حاوی ۸۳٪ آلبومین،۶۸٪ IgG و ۴۷٪ HDL[11] نسبت به پلاسمای اولیه بیمار است. در مقابل، فیلتر ۹۴٪ LDL، ۹۲٪ IgM، ۹۰٪ فیبرینوژن را در خود نگه می‌دارد. فیلتراسیون دوگانه، در مقایسه با تعویض پلاسما منجر به افت مشابهی در کلسترول LDL می‌شود ولی HDL را کمتر کاهش می‌دهد.

---

[8] - Low Density Lipoprotein
[9] - Secondary plasmapheresis
[10] - Double-filtration plasmapheresis
[11] - High Density Lipoprotein

روش دوم آفرز LDL، رسوب دادن LDL در خارج از بدن توسط هپارین است[۱۲].در این روش پلاسما از خون کامل جدا شده، سپس هپارین و استات به پلاسما افزوده می‌شوند تا LDL رسوب نماید و پس از آن توسط فیلتراسیون جدا می‌شود، هپارین از پلاسما جذب شده و استات توسط دیالیز حذف می‌گردد. سپس پلاسما با عناصر سلولی مخلوط گشته و به بیمار بازگردانده می‌شود. نتایج درمان در یک بررسی، کاهش کلسترول LDL را بیش از ۳۰٪ و کاهش HDL و فیبرینوژن را به ترتیب ۱۵٪ و ۵۸٪ نشان داده است.

روش سوم حذف LDL جذب با دکستران سولفات[۱۳] می‌باشد. در این روش، دو ستون دکستران سولفات مستمراً برای حذف کلسترول LDL بکار می‌رود. پلاسمایی که قبلاً تفکیک شده است، در ستون اول پمپ شده، سپس با عناصر سلولی مخلوط شده و به بیمار بازگردانده می‌شود. پس از اشباع ستون اول، جریان به ستون دوم هدایت شده و ستون اول با NaCl ۰/۷ مول برای حذف کلسترول LDL شسته می‌شود. بعد از آن، ستون با هپارین حاوی نرمال سالین پرگشته و برای مصرف مجدد آماده می‌شود. بررسی‌ها بر روی این سیستم نشانگر کاهش ۵۳٪ کلسترول LDL بدنبال تعویض یک حجم پلاسما و نیز کاهش ۳۶٪ فیبرینوژن و ۵٪ کلسترول HDL بوده است.

روش آخر حذف LDL، روش جذب ایمنی[۱۴] است. در این سیستم، دو ستون حاوی مهره‌های آگاروز با اتصال کووالان به آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال گوسفند که ضد LDL انسان است، بکار می‌رود. همانند موارد فوق، در حالیکه پلاسما از یک ستون عبور می‌کند، ستون دوم بازسازی می‌شود. در این روش از بافـر گلیسین/اسید کلریدریک برای حذف LDL اتصال یافته استـفاده می‌شود. بررسی‌ها نشان دهنده توانـایی این روش در حفظ کلسترول به میـزان ۱۶۵ mg/dl و افزایش HDL بوده است. در جدول شماره ۲ انواع روش‌های آفرزیس LDL در دسترس توضیح داده شده است.

از روش‌های فوق، فقط سیستم دکستران سولفات و HELP، برای کاربرد در ایالات متحده مورد تائید FDA است(۸). مقایسه این روش‌ها با یکدیگر، نشاندهنده کاهش مشابهی در کلسترول LDL، Lp(a) ، فیبرینوژن، HDL و سایر اجزای پلاسما بوده و در عین حال بیانگر کاهش کمتری در میزان HDL، فیبرینوژن و سایر اجزای پلاسما در مقایسه با تعویض پلاسما می‌باشد. سرعت واکنش‌ها در این سیستم‌ها مشابه است ولی از لحاظ هزینه و سادگی انجام، متفاوتند. این عوامل در مجموع تعیین‌کننده استفاده از سیستم خاصی در درمان می‌باشد.

---

[12] – HELP: Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation

[13] –Dextran sulfate absorption

[14] –Immunoabsorption

بیماران کلستاتیک ممکن است دچار خارش شدید صعب العلاجی شوند که مانع خواب و سایر فعالیتهای روزمره آنان می‌گردد. این مشکل معمولا با رزین‌های خوراکی اتصال یابنده به اسیدهای صفراوی، کپسول‌های ذغال خوراکی و یا فنوباربیتال درمان می‌شود. برخی از بیماران به این درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند، در این موارد چندین نوبت عبور پلاسما از خلال ستون حاوی مهره‌های شیشه‌ای پوشیده از ذغال، توام با بهبود خارش است. در این روش اثرات جانبی خاصی وجود ندارد، اگرچه بعضی از بیماران دچار واکنش‌های آلرژیک می‌شوند که با پیش‌درمانی با دیفن‌هیدرامین قابل جلوگیری است.

جدول ۲- مقایسه سیستم‌های آفرزیس LDL (۱۵-۱۳)

	Method of LDL Removal	Substances Removed	Advantages	Disadvantages
Dextran sulfate (Liposorber LA-15, Kaneka, Osaka, apan)	Binding to dextran sulfate based upon electrical charge	LDL-56% to 65% HDL-90% to 30% Triglycerides-34% to 40% Lp(a)-52% to 61%	Column can be regenerated	- Requires plasma separation - High hematocrit may interfere with plasma separation
HELP(plasmat Secura, B.Braun Medical, Bethlehem, PA)	Precipitation of LDL by heparin at an acidic pH	LDL-67% HDL-15% Triglycerides-41% Lp(a)-62%	Removes fibrinogen	-High hematocrit may interfere with plasma separation -Complicated system
Membrane differential filtration apheresis	Separation based on size by filtering plasma with a second filter	LDL-56% HDL-25% Triglycerides-49% Lp(a)-53%	Removes fibrinogen	- High hematocrit may interfere with plasma - Loss of Some albumin, HDL, and IgG
Immunoadsorption(plasmaslect, Teterow, Germany)	Immobilized sheep apolipoprotein B-100 antibodies	LDL-64% HDL-14% Triglycerides-42% Lp(a)-64%	Column can be regenerated	-Exposure to animal proteions
Lipoprotein hemoperfusion(DALI, Fresenius HemoCara, Redmond, WA)	Binding to polyacrylate-coated polycrylamide beads based on electrical charge	LDL-61% HDL-30% Triglycerides-42% Lp(a)-64%	Plasma separation is not necessary	Column cannot be regenerated

تعیین حجم خون و پلاسما

یکی از مسایل اساسی در پلاسمافرزیس، تعیین حجم خون، RBC و پلاسمای اهداکننده یا بیمار است، که به منظور محدودسازی میزان خون خارج از بدن (موجود در دستگاه و لوله‌های متصل به فرد) جهت جلوگیری از هیپوتانسیون و عوارض آن و تعیین ((دُز درمانی)) انجام می‌شود.

استانداردهای قدیمی‌تر، میزان مجاز حجم خون خارج از بدن را ۱۵٪ کل حجم خون بدن می‌دانستند(۱۶)، که برای تعیین حجم کل خون می‌توان از نوموگرام استفاده کرد که اپراتور، اطلاعات مربوط به بیمار را به دستگاه داده و محاسبات توسط دستگاه انجام می‌شود. تعدادی معادلات و قوانین هم به همین منظور در دسترس هستند. یک رویکرد بر اساس جنس و وزن و دیگری علاوه بر آنها، شامل متغیر قد هم هست. البته به علت تغییر حجم بافت‌ها بر اساس نسبت بافت چربی موجود، هر دو روش حجم کلی خون را در افراد چاق بیش از میزان واقعی و در افراد شدیداً عضلانی، کمتر از حد واقعی تخمین می‌زنند که این مشکل با کاربرد فرمولهایی که از توان سوم قد استفاده کرده‌اند، تا حدی کمتر می‌شود و تخمین قابل قبولی از حجم کل خون را تامین می‌کند(۱۷).

مردان $BV = (۰/۳۶۶۹ \times H^3) + (۰/۰۳۲۱۹ \times W) + ۰/۰۶۰۴۱$

زنان $BV = (۰/۳۵۶۱ \times H^3) + (۰/۰۳۳۰۸ \times W) + ۰/۱۸۳۳$

(BV: حجم خون به لیتر، H: قد به اینچ، W: وزن به پوند)

- محاسبه حجم کل خون بدن (**TBV**)				
Patient Habitus	Obese	Thin	Normal	Muscular
Rule of Fives(ml of whole blood/Kg of body weight)(۱۸)				
Male	60	65	70	75
Female	55	60	65	70
Infant /child	-	-	80/70	
Nadler's Formula (for adults)(۱۹)				
Male	$(0.006012 \times \text{Height in inches}^3)(14.6 \times \text{Weight in pounds})+604$			
Female	$(0.005835 \times \text{Height in inches}^3)(15 \times \text{Weight in pounds})+183$			

طبق استاندارد های جدید(۲۰)، به جای محدود کردن حجم خون خارج از بدن به ۱۵٪ حجم کل خون، حداکثر مقدار خونی که مجاز است به مدار خارج از بدن وارد شود، ۱۰/۵ mL/Kg یعنی ۱۰/۵ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم وزن اهداکننده یا بیمار است. حجم RBC و پلاسمای اهداکننده یا بیمار بر اساس حجم کل خون و هماتوکریت، سنجیده می‌شود(۲۱).

PV = BV [1- (0.91) (0.96) VCH / 100]

PV: Plasma Volume
BV: Blood Volume (liter)
VCH: Venous Centrifuge Hematocrit

فرمول ساده‌تری نیز وجود دارد(۲۲):

PV = TBV × (1-HCT)

PV: Plasma Volume
TBV: Total Blood Volume

از حجم پلاسما می‌توان به منظور محاسبه حجم تعویض، یعنی حجمی که در یک مرحله تعویض پلاسما پردازش می‌شود، استفاده کرد(۲۱):

$$EV = PV \times PVE$$

PVE (plasma volume exchanges): تعداد دفعاتی که معادل یک حجم پلاسما تعویض می‌شود.

EV: حجم تعویض بر حسب لیتر

کل حجم خون خارج شده از بدن شامل سلولها و پلاسما به میزانی است که سالین استفاده شده در مسیرهای دستگاه را به خارج بفرستد (کارخانه اغلب این حجم را فراهم می‌کند) و حجم RBC خارج از بدن به میزانی است که جام یا کانال و لوله را پر کند که با هماتوکریت بیمار متناسب است. هر چه هماتوکریت بیمار کمتر باشد، خون کامل بیشتری باید پیش از بازگرداندن RBC ها به بیمار، مورد پردازش قرار گیرد. بنابراین، نسبت RBC های خارج از بدن می‌تواند به طور واضحی بیش از نسبت خون خارج از بدن باشد. برای مثال، حجم خون کامل خارج از بدن ممکن است ۱۰٪ از TBV باشد، در حالیکه بیش از ۱۰ ٪ از حجم RBC های متراکم در دستگاه موجود است. حجم خارج از بدن هم چنین بر اساس نوع سیستم(جریان متناوب یا مداوم)، نوع فرایند جداسازی و وسایل جنبی سیستم مثل گرم‌کننده خون یا تک سوزنه بودن وسیله تغییر می‌کند.

استاندارد کلی مراقبت، برای حجم کل خون خارج از بدن و حجم RBC خارج از بدن نباید از میزان ۱۵٪ حجم کلی تجاوز کند(۲۳). اگر حجم کل خارج از بدن ۲۰– ۱۵ ٪، اما حجم RBC خارج از بدن کمتر از ۱۵٪ است(به عنوان مثال در بیماری با هماتوکریت بالا)، برای جلوگیری از کاهش فشار خون به دنبال کاهش حجم داخل عروقی، تجویز محلول سالین کریستالوئید یا کلوئیدی لازم است. اگر حجم خون کامل خارج از بدن کمتر از ۱۵٪ بوده، اما هماتوکریت بیمار پایین باشد، حجم RBC خارج عروقی ممکن است از ۱۵٪ کل حجم RBC خارج از بدن تجاوز نماید. باید بیمار دقیقاً از لحاظ علایم

هایپوکسی تحت‌نظر باشد. اگر بیمار تاریخچه‌ای از مشکلات قلبی یا ریوی داشته و یا علامت‌دار می‌شود (تنگی نفس، تاکی‌کاردی یا نیاز به اکسیژن) بازگرداندن حجمی از RBC خارج از بدن باید مد نظر باشد.

در بیماران بزرگسال یا اطفال که بدون علامت هستند، یک روش، محاسبه هماتوکریت در حین انجام فرایند است:

هماتوکریت حین انجام فرایند =۱۰۰ × [TBV ÷ (حجم RBC خارج از بدن – حجم اولیه RBC)]

این فرمول نشان می‌دهد که آیا بیمار در خلال انجام فرایند در یک وضعیت ایزوولومیک می‌باشد یا خیر(۳). اگر هماتوکریت حین انجام فرایند مساوی یا بیش از ۲۴٪ و بیمار فاقد علامت است، غالباً نیازی به انجام ترانسفیوژن نخواهد بود. بیماران فاقد علامت مبتلا به آنمی مزمن حتی قادر به تحمل هماتوکریت کمتر از ۲۴٪ نیز می‌باشند.

دسترسی وریدی

فرایند پلاسمافرزیس به سرعت بالایی از جریان خون نیاز دارد. این سرعت بالا اغلب با استفاده از یک یا دو سوزن بزرگ (سایز ۱۸- ۱۶) از طریق ورید محیطی قابل دستیابی است و بیش از همه از وریدهای فضای آنته‌کوبیتال استفاده می‌شود. اگرچه، در صورت عدم دسترسی به ورید محیطی یا ناتوانی در افزایش بازگشت وریدی به کمک گره کردن مشت بیمار (در بیماران با کاهش سطح هشیاری یا غیرهشیار، عدم همکاری بیمار، و یا در آنهایی که ضعف واضح عضلانی داشته و یا دچار خستگی زودرس می‌شوند) اغلب نیاز به جایگذاری کاتتر ورید مرکزی است. در موارد اهدایی به علت خطر استفاده از کاتتر ورید مرکزی، در صورت امکان باید اهداکننده دیگری را جایگزین نمود. یکی از موارد مشکل‌ساز در این مورد، برداشت سلول پیش‌ساز هماتوپوئتیک محیطی آلوژن است که ممکن است دهندهٔ دیگری برای آن در دسترس نباشد. واضح است که خطراتی که متوجه دهنده است و فوایدی که عاید گیرنده می‌شود، باید به دقت مورد توجه قرار گرفته و دهنده باید رضایت‌نامه را با آگاهی کامل امضا کند.

در پلاسمافرزیس درمانی در مورد بیماری‌های مزمنی که از قبل تحت درمان‌های وریدی (در بعضی اوقات درازمدت) بوده‌اند هم اولویت با وریدهای محیطی است که در غالب موارد هم قابل دسترسی است. بر اساس بررسی بعمل آمده مواردی‌که نیاز به دستیابی به ورید مرکزی مورد نیاز بوده است، شامل سندرم گیلن‌باره، کریز میاستنیک و بیماران بستری در بخش ICU بوده‌اند. همچنین در بیمارانی‌که نیاز به دفعات زیاد تعویض پلاسما دارند (نظیر TTP)، معمولاً جایگذاری کاتترهای ورید مرکزی نیاز است(۲۴،۲۵).

در مواردی‌که امکان انجام پلاسمافرزیس از طریق ورید محیطی وجود ندارد، پس از سنجش خطرات احتمالی کاربرد کاتتر ورید مرکزی، باید کاتتر مناسب برای این فرایند مورد استفاده قرار گیرد. کاتترهای روتین مورد استفاده برای وریدهای مرکزی انعطاف‌پذیر بوده و برای استفاده در فشار مثبت طراحی شده‌اند. چنین کاتترهایی با دیوارۀ نرم[15] ، تحت فشار منفی ایجاد شده توسط دستگاه جداکننده سلولی در خلال قطع جریان خون، دچار کلاپس می‌شوند. بنابراین، کاتترهای با جدار سخت‌تر و دارای مجرای دوتایی یا سه تایی که بطور ویژه برای آفرزیس یا دیالیز طراحی شده‌اند، تا بتوانند فشار و جریان خون کافی برقرار نمایند، مورد نیاز است(کاتتر .Premcath، کاتتر همودیالیز و پلاسمافرزیس Hickman، کاتتر Neostar pheres flowوکاتترQuinton – mahurkar)(۲،۳).

مراقبت دقیق از کاتترها برای جلوگیری از ایجاد لخته در لومن کاتتر و یا عفونت در محل قرارگیری آن مهم است. تزریق محلول هپارینه بلافاصله پس از اتمام تعویض پلاسما به داخل لومن کاتتر برای جلوگیری از ایجاد لخته مفید است. در صورت بروز لخته در کاتتر، تزریق داروهای فعال‌کننده پلاسمینوژن به لومن حاوی لخته معمولاً منجر به لیز شدن لخته و بر قراری مجدد لومن کاتتر می‌شود(۲۶).

خطرات استفاده از کاتترهای مرکزی متعدد بوده و بیشترین مشکلات و عوارض حاصل از پلاسمافرزیس، ناشی از کاربرد همین کاتترهاست(۲۷). جایگذاری کاتترهای مرکـزی بسیار مهم است و باید دقت داشت که نوک کاتتـر ساب‌کلاوین ویا ورید ژوگولار داخلی در SVC (ورید اجوف فوقانی) بوده و وارد دهلیز راست نشده باشد، زیرا در صورت قرارگرفتن نوک کاتتر در دهلیز راست و تماس با SA node، آریتمی قلبی و ضربه نارس بطنی (PVC) بروز می‌کند که می‌تواند منجر به مرگ شود(۲۸،۲۹). تحریک قلبی که منجر به بروز آریتمی می‌شود می‌تواند مستقیما ناشی از کاتتر و یا غیرمستقیم، ناشی از تحریک مایعات سرد، تغییرات الکترولیتی (هیپوکلسمی، هیپوکالمی) یا ورود مقادیر زیاد یون سیترات (که به کلسیم یونیزه باند می‌شود) به داخل دهلیز راست قلب بیمار باشد. یک رادیوگرافی قفسه سینه پس از جایگذاری کاتتر ورید مرکزی ساب‌کلاوین باید انجام شود تا علاوه بر حصول اطمینان از قرارگیری نوک کاتتر در SVC (ورید اجوف فوقانی)، از عدم سوراخ شدن ورید ساب‌کلاوین توسط کاتتر که می‌تواند منجر به هموتوراکس یا پنوموتوراکس و یا آمبولی هوا شود هم اطمینان حاصل گردد(۳،۲۶).

قبل از اتخاذ تصمیم به تعبیه کاتتر ورید مرکزی، باید در مورد بهترین محل قرارگیری آن در هر بیمار خاص، تصمیم گرفت(۳). برای بعضی از بیماران، تعبیه یک شنت شریانی وریدی با واسطه جراحی، مانند یک پیوند پلی‌تترافلورواتیلن که در زیر پوست ناحیه قدامی-فوقانی ران بین شریان و ورید فمورال

[15] - Soft -walled

تونل زده می‌شود، خصوصا در تعویض‌های درمانی پلاسما که باید برای مدت طولانی ادامه یابند، لازم است(۲۶). هر چند در کاتترهای ناحیه فمورال که نوک کاتتر در IVC (ورید اجوف تحتانی) قرار می‌گیرد بروز عفونت از موانع کاربرد طولانی مدت آنهاست بطوری‌که حداکثر یک هفته و بیش از دو بار نباید استفاده شود و ضمناً بیمار باید در بیمارستان بستری باشد و محدودیت حرکتی دارد. گاهی کاتترهای ساب‌کلاوین برای کاربردهای طولانی‌تر در بیماران مناسب‌تر هستند بطوری‌که حداکثر تا یک ماه و نیم می‌تواند کاتتر برقرار باشد و به دفعات از آن استفاده نمود.

اگر جهت دستیابی به ورید مرکزی از ورید ژوگولر کاتتر وارد شود، در آن صورت حداکثر تا یک ماه بیشتر نمی‌توان استفاده کرد که البته در این مدت بارها می‌توان پلاسمافرزیس انجام داد طبیعی است که در کلیه موارد فوق هرگاه عفونت در محل قرار گیری کاتتر رخ دهد باید کاتتر را خارج نمود.

جدول ۳- مزایا و معایب کاتترهای ورید مرکزی(۲۳)

Catheter	Advantages	Disadvantages Site
Femoral	Placed at bedside Requires least skill to insert Hemorrhage easier to control No risk of pneumo/hemothorax	Increased risk of infarction Decreased patient mobility Risk of kinking Risk of arterial puncture* Increased risk of thrombosis
Subclavian	Patient comfort and mobility Long-term placement	Hemothorax/arterial puncture Pneumothorax Requires greater skill and technology Cardiac arrhythmia(position of tip) Subclavian vein stenosis
Internal Jugular	Patient mobility Long-term placement	Risk of arterial puncture* Cardiac arrhythmia (position of tip)

*Using a cutdown technique instead of percutaneous

منابع:

1. Hodgson WJB, Mercan S. Hemapheresis listening post: optimal venous access. Transfus Sci. 1991, 12: 274.

2. Winters JL, Pineda AA. Hemapheresis. In Henry JB(ed): Clinical Diagnosis & Management by laboratory Methods. 20th ed.WB Saunders, 2001:776-805.

3. Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC. Blood banking & transfusion medicine.Basic principles and practice. 1st ed. Churchill Livingstone, 2003:509-518.

4. Burgstaler EA. Current instrumentation for apheresis. In McLeod BC, Price TH, Drew MJ(eds). Apheresis: Principles & practice. Bethesda, MD, AABB press, 1997:85-112.

۵- عطارچی ز. آفرزیس. در: فرهادی لنگرودی م، افتخاری م، احمدی ج. درسنامه اصول انتقال خون در پزشکی. سازمان انتقال خون ایران. جلد دوم. صفحه۶۸۷-۷۳۶.

6. Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background & indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. Ther Apheresis. 2001, 5: 394-403.

7. Pineda AA. Immunoaffinity apheresis columns: Clinical application and therapeutic mechanisms of action. In: Sacher RA, Brubaker DB, Kasprisin DO, Mc Carthy LJ(eds): Cellular and humoral immunotherapy and apheresis. Arlington, VA, American Association of Blood Banks, 1991:31.

8. Mcleod Bc. Therapeutic apheresis: A physicians Handbook. 1st ed.Bethesda. AABB press., 2005:163-180.

9. Levy J, Degani N. Correcting immune imbalance. The use of Prosorba column treatment for immune disorders. Ther Apheresis Dial. 2003, 7: 197.

10. Huestis DW, Morrison F. Adverse effects of immune adsorption with staphylococcal protein A-columns. Transfus Med Rev. 1996, 10: 62-70.

11. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: An

overview. Ther Apheresis Dial. 2003, 7: 382-90.

12. Bosch T, Wendler T. State of the art of Low-density lipoprotein Apheresis in the year 2003. Ther Apheresis Dial. 2004, 8: 76-9.

13. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different LDL apheresis methods. Ther Apheresis. 2000, 4: 382-5.

14. Hershkovici T, Schechner V, Orlin J, et al. Effect of different LDL-apheresis methods on paramethers involved in atherosclerosis. J. clin. Apheresis. 2004, 19: 90-7.

15. Matsuda Y, Malchesky PS, Nose Y. Assessment of currently available LDL apheresis systems. Artif Organs. 1994, 18: 93-9.

16. Standards committee of the AABB: In Menitove JE(ed): Standards for Blood bank and transfusion services, 18th ed. Bethesda, MD, American Association of blood banks, 1997.

17. Mollison PL, Engelfreit CP, Contreras M. Appendix 5 in Blood Transfusion in clinical Medicine. 10 th edition.1998:561.

18. Gilcher RO. Apheresis: Principles and Practices. In Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA(eds).Principles of Transfusion Medicine. 2nd edition.Lippincott Wiliams & Wilkins, 1996:537-545.

19. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. surgery. 1962, 51: 224.

20. Standards committee of the AABB: In Menitove JE(ed): Standards for Blood bank and transfusion services, 18th ed. Bethesda, MD, American Association of blood banks, 1999.

21. Buffaloe GW, Heineken FG. Plasma volume nomograms for use in therapeutic plasma exchange. Transfusion. 1983, 23: 355.

22. Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange.

ASAIO Trans 1990; 36:M597.

23. Jones HG, Bandarenko N. Management of therapeutic apheresis patient. In Mcleod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & practice. 2nd ed.Bethesda, MD: AABB press, 2003:253-282.

24. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, et al. Complication of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Transfusion. 2000, 40: 896-901.

25. Annane D, Baudrie V, Blank AS, et al. Short term variability of blood pressure and heart rate in Guillian-Barre syndrome without respiratory failure. Clin Sci(Lond). 1999, 96: 613-21.

26. Gilcher RO. Apheresis: Principles and thechnology of hemapheresis. In Simon TL, Dzick WH, Snyder EL, et al. (eds). Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 3rd ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2002:649-657.

27. Spindler JS. Subclavian vein catheterization for apheresis access. J. clin. Apheresis. 1983, 1: 202-5.

28. Sutton DMC, Cardella CJ, Uldall PR, Deveber GA. Complication of intensive plasma exchange. Plasma Ther. 1981, 2: 19-23.

29. Huestis DW. Risk and safety practices in hemapheresis procedures. Pathol Lab Med. 1989, 113: 273-8.

فصل سوم

پلاسما فرزیس اهدایی

پلاسمافرزیس به ۲ گروه کلی تقسیم می‌شود:

۱/ پلاسمافرزیس اهدائی یا تولیدی به منظور تهیه فرآورده‌های پلاسمایی
Plasma products by donor plasmapheresis

۲/ پلاسمافرزیس درمانی Therapeutic plasma pheresis

پلاسمافرزیس اهدایی یا تولیدی

Plasma products by donor plasmapheresis

تعریف:

پلاسمافرزیس اهدایی، به اهدای پلاسما توسط افراد داوطلب برای کاربرد در ترانسفیوژن و یا تبدیل شدن به بعضی از محصولات خاص در پالایشگاه پلاسمای خون، اطلاق می‌شود.

مقدمه:

جدیدترین مسایل کلیدی در طب انتقال خون شامل امنیت، کیفیت، در دسترس بودن خون، به صرفه بودن از لحاظ اقتصادی و رعایت مسایل قانونی و انضباطی است. امنیت و کیفیت محصولات خونی با استفاده از محصولات حاصل از آفرزیس افزایش یافته است. اندازه‌گیری دقیق مواد ضدانعقادی، کاربرد سیستم‌های خودکار حین جمع‌آوری محصولات، کاهش متغیرها و مواجهه با تعداد کمتری از اهداکننده‌ها، امنیت و کیفیت محصولات را افزایش داده است.

مساله در دسترس بودن خون و صرفه اقتصادی از سال ۲۰۰۰ به ترتیب بحرانی‌ترین و عمده‌ترین موضوع بوده‌اند. در دسترس‌بودن محصولات خونی بویژه RBC، مشکلی فزاینده است که بویژه با حرکت به سمت انجام فرآیند کاهش لوکوسیت در تمامی محصولات خونی، منجر به افزایش هزینه‌ها شده است. محصولات آفرزیس که بطور مشخص هزینه تولید بالاتری دارند، در حال حاضر به صورت محصولات دو تایی یا سه تایی و یا چند تایی تولید می‌شوند (مثلا RBCP یا RBC به اضافه پلاسما و RBC به همراه پلاکت و .....). این مساله، منجر به کاهش هزینه در مقابل افزایش در دسترس‌بودن شده است(۱).

بعضی از فوائد استفاده از محصولات بدست آمده به روش همافرزیس به شرح ذیل می‌باشند:

۱/ مواجهه با تعداد کمتری اهداکننده برای دستیابی به دُز کامل لازم برای ترانسفیوژن

۲/ امکان تناوب بیشتر تهیه محصول از اهداکننده‌های دارای پرونده و شجره‌نامه

۳/ کیفیت بالاتر محصولات در نتیجه کنترل بیشتر کیفیت حین جمع‌آوری هر محصول

۴/ تولید محصولات یکنواخت و استاندارد

۵/ هماهنگ ساختن اهداکنندگان با بیماران

۶/ کاهش واکنش‌های منفی در اهداکنندگان

۷/ جمع‌آوری محصولات خونی دو تایی یا محصولات چند تایی با دُز کامل

نمونه‌هایی از اجزا خونی حاصل از آفرزیس در جدول شماره ۴ آمده است(۱):

جدول ۴- اجزای خونی حاصل از آفرزیس(۱)

Procedure	**Instrument**
Primary	
PLAP	MCS +(LN9000), Spectra, Trima, CS-3000, Amicus, AS104
PLAP + Plasma	MCS +(LN9000), Spectra, Trima, CS-3000, Amicus, AS104
PLAP +RBC	Trim a
2RBC	MCS +(8150)
RBCP	MCS +(8150)
Plasma	PCS-2, Autopheresis-C
Granulocytes	MCS+(LN9000), Spectra, CS-3000
PBPC	Spectra, CS-3000, AS104
Secondary	
Cryoprecipitate	**PBC-2, Autopheresis-C**
Cryoreduced Plasma	**PBC-2, Autopheresis-C**

PLAP:Plateletpheresis; RBC: Red Blood Cells; 2RBC: Double Red Blood Cells, RBCP:Red Blood Cells plus Plasma; PBPC: Peripheral Blood Progenitor Cells.

مقدمات اهدای پلاسما:

داوطلبان اهدای پلاسما، تحت غربالگری‌های روتین و پاره‌ای تست‌های آزمایشگاهی قرار می‌گیرند. حداقل معاینات لازم، شامل معایناتی است که برای اهداکنندگان خون کامل لازم است.

غربالگری اهداکننده پلاسما به دو منظور انجام می‌شود :

۱- منع اهدا توسط افرادی‌که اهدای پلاسما خطری را متوجه سلامتی آنها می‌سازد.

۲- تهیه فرآورده سالم و بی‌خطر برای دریافت‌کنندگان، از طریق عدم پذیرش اهداکنندگان پر خطر و ناقل بیماری.

پس از اخذ تاریخچه پزشکی، مشاوره و انجام معاینات اولیه، ممکن است داوطلب توسط پزشک پذیرفته نشده و یا از اهدای پلاسما منصرف شود. اهداکننده پس از پذیرفته‌شدن توسط پزشک، باید با آگاهی کامل از کلیه مراحل و خطرات احتمالی پروسه پلاسمافرزیس، رضایت‌نامه کتبی را امضا نماید. طول مدت انجام پلاسمافرزیس حدود ۴۵-۳۵ دقیقه است که به مراتب بیش از زمان لازم برای اهدای خون کامل که در حدود ۱۲-۸ دقیقه است، می‌باشد. بنابراین نیاز به برنامه‌ریزی دقیق‌تر و اهداکننده باحوصله‌تری دارد. آزمایشاتی که معمولا برای اهداکننده درخـواست می‌شود شامـلABO/Rh ، HBcAb،HBs–Ag، HCV –Ab، HIV 1/2 Ab ،HTLV I/II -Ab ، RPR (سیفلیس)، بررسی ALT و غربالگری آنتی‌بادی (در موارد خاص)، می‌باشد(۱).

بعضی از معیارهای قبول اهداکننده پلاسما، به تعداد دفعات اهدا بستگی دارد. اهداکنندگان پلاسمافرزیس می‌توانند تا ۲۴ مرتبه در سال و حداکثر تا ۱۵ لیتر در سال پلاسما اهدا نماید. حداقل فاصله زمانی دو جلسه نباید کمتر از ۴۸ ساعت باشد، همچنین حداکثر تعداد دفعات دو بار در هفته و چهار بار در ماه (حداکثر ۲/۴ لیتر پلاسما در ماه) می‌باشد(۲). که در مقایسه با امکان حداکثر چهار بار اهدای خون کامل، بیشتر است.

اگر فردی با فواصل بیش از هر چهار هفته، پلاسما اهدا کند، دهنده غیرمکرر[1] نامیده شده و باید واجد معیارهای اهدای خون کامل باشد. اگر اهداکننده‌ای با فواصل کمتر از هر چهار هفته اهدای پلاسما می‌نماید، دهندهٔ مکرر[2] نامیده شده و باید واجد معیارهای خاصی باشد، مکرراً در زمانهای معین توسط پزشک معاینه شده و با توجه به اینکه حداقل پروتئین تام سرم در دهندگان مکرر پلاسما باید معادل ۶gr/dl باشد، در فواصل زمانی معین(حدود هر چهار ماه یکبار)تحت بررسی پروتئین تام سرم و آلبومین به روش الکتروفورز یا ایمونودیفیوژن کمّی قرار گیرند(۳). در موارد لزوم مانند اهداکنندگان حرفه‌ای که تامین‌کننده پلاسمای منبع (پلاسمای ذخیره شده برای تبدیل شدن به آلبومین،

[1] - Infrequent
[2] - Frequent

ایمونوگلوبولین داخل وریدی، فاکتور VIII و فاکتور IX) هستند، می‌توانند با توجه به وزنشان حداکثر تا دو بار در هفته و هر بار ۶۰۰cc پلاسمای کامل اهدا نمایند(۱).

در پلاسمافرزیس اهدایی معمولاً نیازی به استفاده از مایعات جایگزین نیست ولی کنترل دقیق حجم خارج شده از بدن برای جلوگیری از عوارض تغییر شدید حجم خون لازم است، که از طریق معادلات مذکور در اصول کلی پلاسمافرزیس قابل محاسبه است و بطور کلی طی پلاسمافرزیس هیچ‌گاه نباید حجم خون خارج از بدن بیش از ۱۵٪ کل حجم خون باشد.

کاربردهای پلاسمای حاصل از پلاسمافرزیس اهدایی:

محصولات پلاسمافرزیس اهدایی به دو گروه کلی تقسیم می‌شوند:

۱/ پلاسمای تازه منجمد [۳]

۲/ پلاسمای منبع [۴]

پلاسمای تازه منجمد (FFP)

FFP، جزء مایع خون کامل است که حداکثر ۸–۶ ساعت پس از جمع‌آوری خون کامل از آن جدا و سریعاً منجمد شده است. پلاسما طی آفرزیس می‌تواند بصورت فرآورده‌ای منفرد (پلاسما) و یا بصورت فرآورده‌های دو تایی، سه تایی و یا چند تایی(مثلاً توأم با پلاکتها یا RBC ها) جمع‌آوری شود. جدول ۵ حداکثر حجمی از پلاسما را که می‌تواند بصورت RBCP (RBC همراه پلاسما) در جریان آفرزیس با توجه به وزن و هماتوکریت اهداکننده جمع‌آوری شود، نشان می‌دهد:

جدول ۵- معیارهای اهدا پلاسما و گلبول قرمز آلوژنیک(۱)

Donor Weight (Ib)	Donor Hematocrit (%)	Maximum Red Blood Cell Volume (ml)	Absolute Maximum plasma Volume (ml)
Men			
110-129	≥38	185	450
130-149	≥38	195	500
≥150	≥38	210	550
Women			
110-129	≥38	180	450
130-149	≥38	190	450
150-174	≥38	190	500
≥ 175	≥38	200	550

[3] - Fresh Frozen Plasma:FFP

[4] - Source Plasma

FFPتهیه شده در مقایسه با FFP حاصل از خون کامل مزایای زیادی دارد. از جمله اینکه می‌توان در حدود ۷۰۰ –۶۰۰ سی‌سی پلاسما را از یک دهنده کسب کرد و سپس آن را به واحدهای کوچکتری مشابه مقادیر FFP حاصل از خون کامل تبدیل کرد و یا تمام حجم را به عنوان« پلاسمای حجیم [۵]» منجمد کرد. فایده این واحدهای حجیم، کاهش مجاورت گیرنده فرآورده با دهنده‌های متعدد در بیمارانی است که نیاز به حجم‌های بالایی از FFP (به عنوان مثال در جریان تعویض پلاسمای بیماران مبتلا به TTP[6] دارند). علاوه بر این به کمک این روش می‌توان تولید محصولاتی که استفاده زیاد داشته و یا نادر هستند مانند FFP گروه AB و یا FFP فاقد IgA را افزایش داد(۴). FFP حاصل از پلاسمافرزیس محصولی خالص بوده و با FFP حاصل از خون کامل متفاوت است.

جدول ۶- مقایسه پلاسمای تهیه شده از خون کامل و آفرزیس(۵)

	Whole Blood Derived	**Apheresis Fresh Frozen Plasma**	**Red Cells Plus Plasma**
Volume(ml)	200-250	500-600	450-550
Plasma (%)	80	90	90
Anticoagulant ratio	1:8	1:16	1:16
Anticoagulant type	3% citrate	4% sodium citrate	3% CP2D
Citrate content (g/100ml plasma)	0.60	0.40	0.30

Adapted from Gilcher) (۶)

[5] -Jumbo Plasma

[6] -Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

میزان بیشتری از پلاسمای خالص در هر سی‌سی از پلاسمای حاوی ماده ضد انعقاد در این محصولات ۹۰٪ در FFP حاصل از پلاسمافرزیس در مقابل ۸۰ ٪ در FFP حاصل از خون کامل) وجود دارد. همچنین حاوی میزان کمتری گلوکز و تنها $\frac{1}{2}$ تا $\frac{2}{3}$ سیترات می‌باشد. یک دُز کامل لازم برای تزریق می‌تواند طی یک بار پلاسمافرزیس بدست آید که با توجه به جثه و شدت کمبود فاکتورهای انعقادی در بیماران بزرگسال می‌تواند بدنبال تزریق، تاثیر بارزی بر روی وضعیت انعقادی آنها داشته باشد. تعداد پلاکت و WBC موجود در FFP حاصل از پلاسمافرزیس کمتر است، این مسأله ممکن است در کاهش واکنش‌های حاصل از آزادسازی سایتوکاین‌ها یا اجزای لکوسیتی به داخل پلاسما توسط لکوسیت‌های مسافر (Passenger) در گیرنده پلاسما مهم باشد(۷،۸).

کرایوپرسیپیتیت حاصل از پلاسمافرزیس، در نتیجه کرایوپرسیپیتاسیون پلاسمای حاصل از پلاسمافرزیس که غالبا حجمی معادل سه برابر حجم پلاسمای حاصل از خون کامل دارد، بدست می‌آید. کرایوپرسیپیتت بدست آمده به این روش حجمی حدود ۱۰۰cc دارد (کرایو مرطوب[۷]) و نیاز به رقیق شدن نداشته و به آسانی قابل ذوب و تزریق است. درحالیکه کرایو حاصل از خون کامل به صورت کرایوی خشک[۸] بوده و حجمی معادل ۲۰ –۱۵ سی‌سی داشته و به رقیق شدن پیش از تزریق نیاز دارد(۹).

پلاسمای فاقد کرایو، حجمی حدود ۴۰۰ cc داشته و به عنوان مایع جایگزین در تعویض پلاسمای درمانی، در بیماران مبتلا به TTP کاربرد دارد(۱۰).

پلاسمای منبع (Source Plasma) :

پلاسمای منبع، پلاسمایی است که برای تهیه محصولات قابل استخراج از پلاسما مانند آلبومین، ایمونوگلوبولین‌ها، کنسانتره‌های فاکتورهای انعقادی و معرف‌های آزمایشگاهی، در پالایشگاه پلاسمای خون مورد استفاده واقع می‌شود.

تجویز ایمونوگلوبولین روش ایمن‌سازی غیر فعال[۹] است که بدنبال مواجهه فرد غیر ایمن با عامل بیماریزا صورت می‌گیرد. برای تهیه ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی نیاز به تهیه پلاسمای افراد مصون (حاوی ایمونوگلوبولین) است که ممکن است در اثر ابتلا به بیماری یا واکسیناسیون در گذشته حاوی آنتی‌بادی مورد نظر باشند و یا در جریان اظهار تمایل به اهدای داوطلبانهٔ پلاسما، بر ضد بیماری مورد

---

[7] -Wet cryo
[8] -Dry cryo
[9] -Passive Immunization

نظر واکسینه می‌شوند. تمامی این افراد از لحاظ آنتی‌بادی مورد نظر تیتراژ می‌شوند و در صورت دستیابی به مقادیر مورد نظر، از پلاسمای آنها جهت استخراج ایمونوگلوبولین‌ها استفاده می‌شود. در غالب موارد Ig نوع حیوانی (اسبی) هم موجود است که معمولاً منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیتی و بیماری سرم [10] می‌شوند.

بعضی از Ig های تهیه شده به این روش به شرح زیر اند(۱۱):

پلاسمای هایپرایمیون هاری (Anti rabies plasma)

ایمونوگلوبولین هاری انسانی(HRIG) برای پروفیلاکسی پس از تماس (گزیده شدن توسط حیوان هار) در فرد غیر ایمن (عدم واکسیناسیون و یا کاهش آنتی‌بادی پس از مدتی) به همراه درمان موضعی زخم و تجویز واکسن هاری، کاربرد دارد. ترکیب ایمونوگلوبولین و واکسن ضد هاری، تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ایجاد می‌کند.

برای تهیهٔ پلاسمای هایپرایمیون هاری، فرد در روزهای ۰-۳-۷-۱۴-۲۸ واکسینه شده، سپس تیتر آنتی‌بادی وی به منظور حصول اطمینان از ایجاد مقادیر مورد نظر از آنتی‌بادی سنجیده می‌شود و در صورت دارا بودن شرایط، با فواصل منظم توصیه شده، پلاسما اهدا می‌نماید و از پلاسماهای اخذ شده، ایمونوگلوبولین اختصاصی ضد هاری تهیه می‌گردد.

پلاسمای هایپرایمیون کزاز (TIG):

ایمونوگلوبولین کزاز انسانی (TIG) برای خنثی‌سازی سم آزاد و سم موجود در خون تزریق شده و بسیار موثر است. TIG در مواردی که سابقهٔ واکسیناسیون در فرد وجود نداشته و یا نامعلوم است و زخم کثیف است، به همراه واکسن کزاز و درمان‌های موضعی زخم تجویز می‌شود. TIG از پلاسمای افرادی که در گذشته بر ضد کزاز واکسینه شده‌اند و یا از داوطلبانی که تحت واکسیناسیون قرار می‌گیرند، پس از تایید وجود مقادیر کافی تیتر آنتی‌بادی تهیه می‌شود.

پلاسمای هایپرایمیون هپاتیتB:

ایمونوگلوبولین هپاتیت B پس از مواجههٔ فرد غیرایمن با ویروس هپاتیت B باید حداکثر طی ۴۸ ساعت پس از تماس به همراه واکسن هپاتیت تجویز شود. در برخی منابع تا ۷۲ ساعت هم ذکر شده است، منتهی هر چه سریع‌تر تزریق شود، مؤثرتر است. همچنین در نوزادان متولد از مادران HBs Ag مثبت کاربرد دارد که باید طی ۱۲ ساعت پس از تولد نوزاد، به همراه واکسن تجویز شود. ایمونوگلوبولین اختصاصی هپاتیت B از پلاسمای افرادی که عیار بالایی از آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B دارند، تهیه می‌شود.

---

[10] - Serum Sickness

ایمونوگلوبولین ضد Rh :

ایمونوگلوبولین ضد Rh (آمپول روگام) در مادران Rh منفی که جنین Rh مثبت دارند، برای جلوگیری از ایجاد حساسیت و تولید آنتی‌ژن D جنین بدنبال زایمان یا سقط جنین، که منجر به سقط‌های مکرر بعدی جنین‌های Rh مثبت می‌شود، کاربرد دارد. برای پیشگیری از سقط جنین در خانم‌های حساس به آنتی‌ژن D، تعویض درمانی پلاسما و انتقال خون داخل رحمی[11] انجام شده و از پلاسمای کسب شده از آنها، ایمونوگلوبولین ضد Rh تهیه می‌شود.

از دیگر کاربردهای پلاسمای منبع تهیهٔ آنتی‌سرم‌های گروه‌بندی خون است. پس از غربالگری سرم افراد داوطلب، از لحاظ نوع آنتی‌بادی گروههای خونی، افراد با عیار مناسب انتخاب شده و پلاسمافرزیس می‌شوند. در بعضی موارد برای افزایش عیار از AB و B و A Substance استفاده می‌شود. تزریق آن برای هر اهداکننده فقط یکبار مجاز، و مصرف آن در خانم‌های سنین باروری ممنوع است.

جدول ۷- شیوع واکنش‌های نامطلوب در اهداکنندگان خون کامل و اجزای خونی(۱)

REACTION	Whole Blood	AFFP
Vasovagal	Occasional	Rare
Hypovolemia	Occasional	Rare
Allergic	Very rare	Very rare
Citrate effect	None	Rare
toxicity	None	Very rare

[11] - Intrauterine transfusion

عوارض اهدای پلاسما

میزان واکنش‌های نامطلوب ناشی از اهدا در اهداکنندگان اجزای خون (آفرزیس) مانند اهدای پلاسما به مراتب کمتر از اهدای خون کامل است.

AFFP: apheresis fresh frozen plasma; Occasional: 0.5% to 2.5%;
Rare: <0.5 %; very rare: <0.10%; Frequent: 5% to 20%

وقوع واکنش‌های نامطلوب در اهداکنندگان بار اول به مراتب بیشتر است و با توجه به مستمر بودن اهداکننده‌هایی که پلاسمافرزیس می‌شوند، احتمال وقوع واکنش وازوواگال در آنها به مراتب کمتر است.

کاهش حجم خون (هیپوولمی) به دو دلیل در اهداکننده‌های پلاسمافرزیس در مقایسه با اهداکننده‌های خون کامل کمتر است. اولاً حجم کلی خون خارج شده طی پلاسمافرزیس غالباً کمتر از اهدای خون کامل است و یا حجم از دست رفته در صورت نیاز با محلول‌های جایگزین جبران می‌شود. ثانیاً زمان نسبتاً طولانی استراحت اهداکننده حین انجام پلاسمافرزیس در مقایسه با اهدای خون کامل، به اجزای خارج عروقی موجود در فضای بینابینی اجازهٔ پرکردن مجدد مویرگها را می‌دهد.

متداول‌ترین عارضه در بین اهداکنندگان پلاسما هماتوم و درد در ناحیه ورود سوزن می‌باشد(۱۲،۴). ولی میزان فراوانی هماتوم بیش از اهداکنندگان خون کامل نمی‌باشد(۱).

واکنش‌های آلرژیک نسبت به آماده‌سازی پوست با محلول‌های ید دار بسیار نادر است. مهمترین عارضهٔ مورد انتظار در ارتباط با اثرات مادهٔ ضد انعقادی سیترات است که به عنوان مادهٔ ضد انعقاد موجود در سیستم خارج از بدن استفاده می‌شود و بخشی از آن هم در جریان بازگرداندن باقیماندهٔ اجزای خونی به اهداکننده، وارد جریان خون وی می‌شود. احتمال بروز علایم ناشی از سیترات در اهداکننده‌ای با وزن کمتر، بیشتر است.

بروز واکنش خفیف به سیترات (بی‌حسی دور دهان، احساس لرزش یا گزگز، مورمور شدن یا احساس سرما و گرفتگی بینی) نادر بوده و در صورت بروز نگران‌کننده نیستند، ولی نشان‌دهندهٔ نیاز به کاهش سرعت انجام فرآیند، برای پیشگیری از بروز علایم جدی مسمومیت با سیترات هستند. واکنش‌های شدیدتر ناشی از مسمومیت با سیترات (کرامپ عضلانی، لرزش کل بدن، تهوع، استفراغ و تتانوس) بدنبال پلاسمافرزیس بسیار نادرند ولی بالقوه مساله‌ای جدی بوده و نیاز به کاهش سرعت باز گرداندن ترکیبات حاوی سیترات به اهداکننده دارند. تجویز آنتی‌اسیدهای خوراکی، کلسیم و گرم کردن اهداکننده هم به کاهش علایم کمک می‌کند. تجویز محلول‌های حاوی کلسیم بطور کلی توصیه نمی‌شود، مگر در مواردی که واکنش‌ها بطرز غیر معمولی تشدید و یا طولانی شده باشند مقدار ۱۰ سی‌سی گلوکونات کلسیم ۱۰٪ بصورت وریدی و به آهستگی در طی ۱۰-۱۵ دقیقه تجویز می‌شود (بهتر است گلوکونات کلسیم را در میکروست رقیق نموده و به آهستگی تزریق نمود)(۱۴،۱۳).

همولیز به ندرت روی می‌دهد و در صورت وقوع، تقریباً همیشه از یک علت مکانیکال مانند انسداد کامل یا نسبی لوله‌های حاوی RBC ناشی شده‌اند.

دسترسی به ورید مناسب، به علل زیر، مساله مهمی در پلاسمافرزیس است:

۱ / زمان طولانی بین ورود تا خروج سوزن

۲ / نیاز به جریان بالایی از خون برای مدت طولانی

۳ / اهدای پلاسما با فواصل کم و تناوب زیاد

۴ / نیاز به دو راه وریدی در صورت استفاده از ماشین‌هایی با جریان مداوم.

بروز کبودی به عنوان آسیب ناشی از ورود سوزن به رگ ممکن است روی دهد که با استفاده از دستگاههایی که به یک راه وریدی نیاز دارند، بیش از اهدای خون کامل نخواهد بود، ولی ترومبوز وریدی پدیده‌ای نادر است. آسیب‌های اعصاب جلدی ندرتاً رخ می‌دهند و آسیب اعصاب عمقی (مدین، اولنار و رادیال) تقریباً هرگز دیده نمی‌شود. پیشرفت در تکنولوژی و استفاده از سوزنهای کوچکتر برای دسترسی وریدی، به کاهش این مشکلات کمک خواهد کرد. حجم خون خارج شده از بدن[۱۲] در فرآیند پلاسمافرزیس با استفاده از وسایل جدیدتر آفرزیس بطور مشخصی کاهش یافته است. در وسایل قدیمی‌تر بویژه ماشین‌هایی که با جریان متناوب کار می‌کنند،ECBV به مراتب بیشتر است ولی غالباً جز در موارد انجام آفرزیس درمانی در اطفال، مشکلی ایجاد نمی‌کند.

وضعیت قرارگیری اهداکننده‌ها (به پشت خوابیده) و استفاده از مایعات خوراکی حین انجام فرآیند پلاسمافرزیس، مشکلات را کاهش می‌دهد.

در سال‌های اولیهٔ انجام پلاسمافرزیس به علت وجود تعداد زیاد WBC در فرآورده‌های حاصل از آفرزیس کاهش لنفوسیت‌ها و از دست رفتن حافظهٔ ایمنی یک معضل بود. ولی در سالهای اخیر این مشکل با تمرکز روی تولید فرآورده‌های آفرزیس با کاهش تعداد WBC ها، حتی در اهداکننده‌های با فواصل کوتاه انجام پلاسمافرزیس مرتفع شده است(۱۵).

در گذشته نگرانی‌هایی در مورد برداشت ایمونوگلوبولین‌ها و فاکتورهای انعقادی با سرعتی بیش از بازسازی و جایگزینی آنها وجود داشت که بررسی‌های طولانی‌مدت در مورد اهداکنندگانی که موارد اهدای پلاسمای زیادی داشته‌اند، تأییدکنندهٔ موارد فوق نبوده است.

---

[12] - ECBV (Extra Corporeal Blood Volume

منابع:

1. Gilcher RO. Apheresis: Principles and thechnology of hemapheresis. In Simon TL, Dzick WH, Snyder EL, et al. (eds). Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 3rd ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2002:649-657.

2. Randles MJ. Selection and care of apheresis donors. In McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & practice. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB press, 2003:131-142.

3. Stands committee of the AABB: In Menitove JE(ed): Standards for Blood bank and transfusion services, 18th ed. Bethesda, MD, American Association of blood banks, 1999.

4. Winters JL, Pineda AA. Hemapheresis. In Henry JB(ed): Clinical Diagnosis & Management by laboratory Methods. 20th ed. WB Saunders, 2001:776-805.

5. Smith Jw. Automated donations: plasma, red cells, and multicomponent donor procedures. In McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & practice. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB press, 2003:147.

6. Gilcher RO. Novel hemapheresis donations. In Capon SM, Jeffries L, Mc Leod BC, eds. Selected topics in hemapheresis. Bethesda.MD: American Association of Blood Banks, 1996

7. Heddle NM, Klama L, Singer J, et al. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reaction. N Eng J Med. 1994, 331: 625-628.

8. Brand A. Passenger leukocytes, cytokines, and transfusion reactions (editorial). N Eng J Med. 1994, 331: 670-671.

9. Smith Jw, Gilcher RO. Red blood cells, plasma, & other new apheresis drived blood products: Improving product quality & donor utilization. Transfus Med Rev. 1999, 13: 118-123.

10. Owens MR, Sweeney JD, Tahhan RH, et al. Influence of type of exchange fluid on survival in therapeutic apheresis for TTP. J. clin. Apheresis. 1995, 10: 178-182.

۱۱- عطارچی ز. آفرزیس. در: فرهادی لنگرودی م، افتخاری م، احمدی ج. درسنامه اصول انتقال خون در پزشکی. سازمان انتقال خون ایران. جلد دوم. صفحه۶۸۷-۷۳۶.

12. McLeod BC, Price TH, Owen H, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. Transfusion. 1998, 38: 938

13. Hester JP, McCullough J, Mishler JM, et al. Dosage requirements for citrate anticoagulants. J. clin. Apheresis. 1983, 1: 149-175.

14. Oslon PR, Cox C, McCoullough J. Laboratory and clinical effects of the infusion of ACD solution during plateletpheresis. Vox Sanguinis. 1987, 33: 79-87.

15. Strauss RG. Effects on donors of repeated leukocyte losses during plateletpheresis. J. Clin. Apheresis. 1994, 9: 130-134.

فصل چهارم

پلاسما فرزیس درمانی

پلاسما فرزیس درمانی (Therapeutic PlasmaPheresis)

یا

تعویض پلاسمای درمانی(TPE،Therapeutic Plasma Exchang)

تعریف:

تعویض پلاسمای درمانی یا TPE، غالباً به مواردی اطلاق می‌شود که مقداری از پلاسمای بیمار خارج شده و سپس با حجمی از انواع مایعات جایگزین، جهت حفظ وضعیت نرمو‌ولمیک بیمار جبران می‌شود که از این لحاظ تفاوت مختصری را با کاربرد عنوان "پلاسمافرزیس" که محدود به مواردی است که تنها مقداری از پلاسما بدون استفاده از مایعات جایگزین خارج می‌شود، دارد.

مقدمه و منطق استفاده از تعویض پلاسما در درمان:

در دهۀ ۱۹۶۰ و اوایل ۱۹۷۰، تصور درمان یک بیماری با استفاده از تعویض حجم زیادی از پلاسما از طریق چنین وسایلی شکل گرفت و در آغاز در خانم‌های حساس به Rh (۱،۲،۳) و بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)[1](۴،۵) و سپس در سایر بیماری‌ها بکار گرفته شد.

وجه مشترک پیوند دهندۀ تمام این اختلالات، باور وجود یک ماکرومولکول در گردش خون به عنوان یک فاکتور پاتوژن قاطع و امکان دستیابی به بهبود بالینی واضح پس از حذف این ماده بوده است. در گذشته TPE غالباً به فرآیند اجازۀ خروج پدیده‌های شیطانی از خون تشبیه می‌شده است. عقیدۀ جداسازی درمانی، باوری است که از دورۀ قرون وسطی تغییرات اندکی یافته است، هر چند دیگر اعتقادی به حضور پدیدۀ شیطانی وجود ندارد. ولی در واقع TPE را اکنون یک تکنیک خالص‌سازی خون در خارج از بدن می دانند که جهت برداشت مواد با وزن مولکولی بالا از پلاسما طراحی شده است.

بطور کلی اثر درمانی مطلوب بدنبال جداسازی، برای مولکولهای بزرگی که در گردش خون نیمه عمر نسبتاً طولانی و در عین حال سرعت سنتز کمی دارند، بهتر بدست می‌آید و چون عموماً ترکیبات با وزن مولکولی بالا به ملایمت بین فضای داخل و خارج عروقی به تعادل می رسند لذا محاسبات میزان برداشت توسط TPE می‌تواند به اصول منظم اولیه‌ای ساده شده و تقریباً قابل پیش‌بینی باشد.

در فرآیند تعویض درمانی پلاسما(TPE)، سوالات کلیدی زیر مطرح می‌شوند:

۱ / آیا عامل پاتوژن در پلاسمای بیمار موجود است ؟

۲ / مادۀ پاتوژن قابل برداشت توسط TPE باید چه خصوصیاتی داشته باشد ؟

۳ / آیا کارآیی برداشت قابل پیش‌بینی است ؟

---

[1] - Systemic Lupus Erythematosus

۴ / خصوصیات بعضی از انواع Ig ها به عنوان یکی از عوامل اصلی برداشت شونده درTPE چگونه است؟
۵ / در هر مرحله از فرآیند TPE، چه میزان پلاسما باید خارج شود ؟
۶ / فرآیند TPE باید با چه فواصلی انجام شود ؟
۷ / یک دوره TPE شامل چند مرحله تعویض پلاسما است ؟
۸ / انواع مایعات جایگزینی که در TPE بکار می روند، کدامند ؟
۹ / چه نوع مادۀ ضد انعقادی و به چه میزان مورد نیاز است ؟
۱۰/ طی فرآیند TPE،چه بررسی‌های آزمایشگاهی مورد نیاز است ؟
۱۱ / TPE در چه محلی (بیمارستان یا بانک خون) و با حضور چه کسانی انجام می‌شود؟

آیا عامل پاتوژن در پلاسمای بیمار موجود است ؟

از آغاز بکارگیری تعویض پلاسما در درمان بیماری‌هایی مثل SLE (لوپوس اریتماتوز سیستمیک) و خانم‌های حساس به Rh، وجه مشترک این خصوصیات، باور به وجود یک ماکرومولکول در گردش خون به عنوان یک فاکتور پاتوژن قاطع و امکان دستیابی به بهبود بالینی پس از حذف این ماده بوده است و می‌توان این نظریه را تکامل همان نظریه خروج پدیده‌های شیطانی از خون، که در قرون وسطی مطرح شد دانست.

نمونۀ این پدیده‌های شیطانی یا در واقع ماکرومولکول‌های در گردش شامل اتو آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک، کمپلکس‌های ایمنی، کرایوگلوبولین‌ها، زنجیره‌های سبک میلومی، اندوتوکسین‌ها، لیپوپروتئین‌های حاوی کلسترول و... می‌باشد. قضیه اصلی TPE در واقع برداشت این نوع مواد می‌باشد که با کاهش آنها از آسیب بیشتر بدن جلوگیری شده و اجازه می‌دهد تا پروسه آسیب روند معکوس یابد. از دیگر فواید بالقوۀ آن می‌توان به جلوگیری از تحمیل بار اضافه به سیستم رتیکولواندوتلیال (بدلیل تقویت برداشت توکسین‌های داخل جریان خون)، تحریک کلونهای لنفوسیتی در جهت تقویت درمان سیتوتوکسیسیتی و امکان تزریق مقادیر حجیمی از پلاسما بدون خطر افزایش بار گردشی جریان خون، اشاره نمود.

آخرین مزّیت که بویژه در درمان TTP[۲] مهم است آنست که در آن تزریق پلاسما ممکن است بدلیل جبران فاکتور از دست رفته یا کاهش یافته که از تجمع پلاکتی جلوگیری می‌کند، موثر باشد.

عوامل پاتوژن موجود در پلاسما که کاندیدای جداسازی درمانی هستند، به چند گروه تقسیم می‌شوند(۶):

[2] - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

۱/ مولکول‌هایی که به علت خاصیت اتصالشان مشکل سازند، همیشه از جنس آنتی‌بادی و غالباً اتوآنتی‌بادی هستند. مانند اتوآنتی‌بادی‌های موجود در میاستنی‌گراویس، بیماری آنتی‌بادی ضد GBM[۳]، SLE، واسکولیت تیپیک، TTP و مهارکننده‌های فاکتور VIII.

۲/ مولکول‌هایی که در ویژگی‌های فیزیکی پلاسما و در نتیجه خون ایجاد مشکل می‌کنند، مانند افزایش غلظت خون [۴] و یا عدم حل شدن در سرما[۵] اغلب از جنس آنتی‌بادی، بویژه بصورت کمپکس‌های ایمنی هستند. نمونهٔ این مولکولهای در سندرم هایپرویسکوزیتی، مالتیپل میلوم و ماکروگلوبولینمی والدن‌اشترم وجود دارد.

۳/ مولکولهای مضری که با سیستم ایمنی مرتبط نمی‌باشند، مانند LDL[۶] در هایپرکلسترولمی، سم یا دارویی که به پروتئین‌های پلاسمایی باند می‌شوند مثلاً در طوفان تیروئیدی یا حذف توکسین (Amanita phalloides)

TPE یک کاربرد متفاوت با حذف عامل پاتوژن موجود در پلاسما نیز دارد. این کاربرد TPE به منظور جایگزین کردن فاکتور حذف شده از طریق مایعات جایگزین و بدون ایجاد گرانباری حجم[۷] در بیمار است. در TTP از این جنبه TPE در درمان بیماران استفاده می‌شود. البته هنوز به وضوح مشخص نشده است که اثر مثبت TPE در درمان TTP ناشی از خروج یک عامل پاتوژن موجود در پلاسمای بیمار، یا جایگزینی فاکتور مهارکنندهٔ تجمع پلاکتی که بیمار با کمبود آن مواجه است و یا هر دوی این موارد است(۷).

---

[3] - Glomerul Basement Membrane Antibody
[4] - Hyperviscosity
[5]- Cold Insolubility
[6] - Low Density Lipoprotein
[7] - Volume overload

Table 8-Indications for Therapeutic Apheresis Generally Accepted for Reimbursement by Third-Party Payers (۸)

Plasma exchange
IgG
Myasthenia gravis
Eaton-Lambert syndrome
Goodpasture syndrome
Myeloma with renal failure
Guillain-Barre syndrome
Hemophilia with factor VIII inhibitor
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy
IgM
waldenström's macroglobulinemia
Cryoglobulinemia
Hyperviscosity
Immune complex
Glomerulonephritis, rapidly progressive
Rheumatoid vasculitis
Metabolic diseases
Refsum's diseases
Hyperlipoproteinemia, familial
Cholestasis- intractable pruritus
Diseases of unknown cause
Thrombotic thrombocytopenic
Thyroid storm
Scleroderma, refractory
Polymyositis, refractory
Cytapheresis
Acute leukemia-debulking
Hairy cell leukemia-maintenance
Thrombocytosis, symptomatic
Chronic myelogenous leukemia, acute symptoms
Red cell exchange
Sickle cell disease

Ig, immunoglobulin.

مادۀ پاتوژن قابل برداشت توسط TPE باید چه خصوصیاتی داشته باشد ؟

در صورتی‌که عامل پاتوژن موجود در پلاسما دارای خصوصیات زیر باشد، برداشت آن توسط TPE، می‌تواند آثار بالینی داشته باشد:

۱/ ماده‌ای که برداشت می‌شود، به حد کافی بزرگ و در حد ماکرومولکول باشد (وزن مولکولی آن بیش از ۱۵۰۰۰ باشد)، بطوری‌که به آسانی با تکنیک‌های ارزان‌تر خالص‌سازی نظیر هموفیلتراسیون یا همودیالیز High Flux قابل برداشت نباشد.

۲/ مادۀ برداشت شونده دارای نیمۀ عمر نسبتاً طولانی باشد بطوری‌که برداشت خارج از بدن چنین ماده‌ای بسیار سریع‌تر از مسیر پاکسازی داخل بدن آنها (متابولیسم) باشد. برای مثال IgG که نیمه عمر تقریباً ۲۱ روزه دارد، حتی در صورت درمان با ایمونوساپرسورها و توقف تولید آنتی‌بادی جدید، پس از گذشت ۲۱ روز، فقط ۵۰ ٪ کاهش پیدا می‌کند. بنابراین جهت حذف سریع‌تر آن، در مواردی‌که اتوآنتی‌بادی IgG یک عامل پاتوژن محسوب می‌شود باید از TPE استفاده گردد، مثلاً آنتی GBM[8] در بیماری گودپاسچر که دیگر درنگ جایز نیست و نیاز به انجام TPE می‌باشد(۹).

۳/ مادۀ مورد نظر، سرعت سنتز کمی داشته باشد. افزایش غلظت موادی که غالباً داخل عروقی هستند، پس از حذف، به سرعت سنتز آنها بستگی دارد.

۴/ عامل پاتوژن داخل عروقی باشد. اثر نهایی TPE بر روی غلظت عامل پاتوژن، به غلظت آن ماده در هر یک از بخش‌های داخل عروقی و میزان تبادل بین این دو بخش بستگی دارد، بطوری‌که هر چه درصد بخش داخل و خارج عروقی بیشتر و میزان تبادل بین دو بخش کمتر باشد، اثر TPE بیشتر خواهد بود.

۵/ مادۀ برداشت شونده، واقعاً سمی و مقاوم به درمانهای معمولی باشد، بطوری‌که حذف سریع آن از مایع خارج سلولی توسط TPE، با توجه به صرف وقت و هزینه و احتمال بروز عوارض ناشی از تعویض پلاسما، ضروری باشد(۱۰).

آیا کارایی برداشت قابل پیش‌بینی است ؟

کارآیی برداشت مواد در TPE به واسطۀ انجام فرآیند در یک سیستم دارای حیات، با انجام فرآیندهای مشابه در خارج از محیط بدن انسان متفاوت می‌باشد. به عنوان مثال در تعویض روغن یک اتومبیل، ۵ لیتر روغن طی ۱۰ دقیقه با کارآیی تقریباً ۱۰۰ ٪ تعویض می‌شود، زیرا موتور اتومبیل حین تعویض روغن در حال فعالیت نیست، در حالیکه از سرعت و کارآیی TPE در بدن انسان بواسطۀ نیاز به حفظ عملکرد پمپ قلب و جریان تقریباً کامل خون در حین انجام مراحل، کاسته می‌شود. زیرا این نیازها ایجاب می‌کند که در هر لحظه تنها بخش کوچکی از کل حجم خون در خارج از بدن باشد. این

[8] - Glomerul Basement Membrane

مساله منجر به افت کارآیی و تاثیر TPE و همچنین افزایش زمان لازم برای انجام آن می‌شود. برای پیش‌بینی میزان کارآیی برداشت مادهٔ پاتولوژیک می‌توان از فرمول زیر استفاده کرد(۱۱):

$$Y_x = Y_o\, e^{-x}$$

Y_x: غلظت نهایی ماده، پس از تعویض x حجم از پلاسمای بیمار

Y_o: غلظت اولیهٔ ماده

X: تعداد دفعات تعویض کل حجم پلاسمای بیمار

e : لگاریتم پایهٔ طبیعی [9] که مقدار ثابت (e=۲/۷۲) است.

البته در این معادله فرض شده است که مادهٔ مورد نظر کاملاً داخل عروقی بوده و هیچ‌گونه تبادل بین فضای داخل و خارج عروقی صورت نگرفته و هم چنین مادهٔ مورد نظر، در مایعات جایگزین موجود نمی‌باشد.

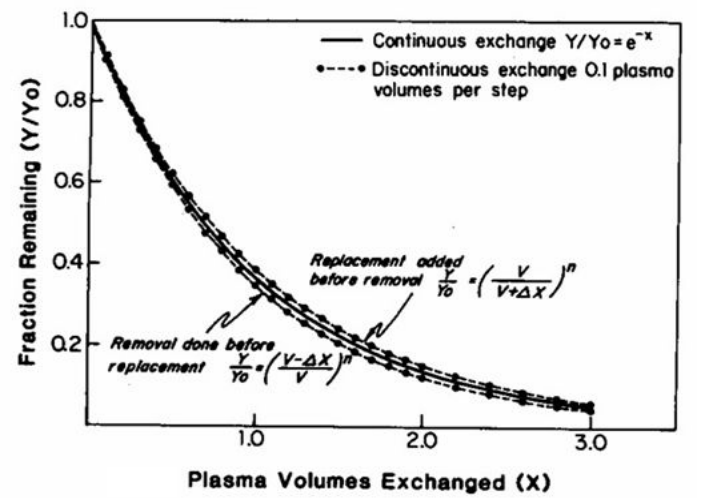
جدول شماره ۹ مقدار باقیماندهٔ مادهٔ برداشت شونده توسط TPE را بر اساس حجم تعویضی از پلاسما نشان می‌دهد(۱۲):

جدول ۹- میزان باقیمانده ماده برداشت شونده توسط TPE بر اساس حجم تعویض(۱۲)

Plasma volume Removed	Fraction Removed (%)	Fraction Remaining (%)
0.5	40	60
1.0	62	38
1.5	78	22
2.0	85	15
2.5	91	9
3.0	94	6

[9]- Base natural log

نمودار یک، تعویض پلاسما به روش ممتد و متناوب (با جایگزینی مایع قبل و بعد از تعویض) و کسر باقیماندهٔ مورد نظر را نشان می‌دهد(۱۳):



نمودار ۱- محاسبه میزان ماده باقیمانده داخل عروقی طی فرایند تعویض پلاسما(به روش ممتد و متناوب)(۱۳)

بر اساس تغییر خصوصیات عوامل پاتوژن (خارج عروقی بودن یا تبادل بین دو بخش داخل و خارج عروقی) نتایج حاصل از TPE با میزان پیش‌بینی شده بر اساس معادله و نمودار، متفاوت خواهد بود. چهار الگوی برداشت مواد در TPE با استفاده از آلبومین ۵٪ به عنوان مایع جایگزین، شناسایی شده است(۱۴):

- الگوی اول: در مورد فیبرینوژن و C3 صادق است، غلظت این مواد در جریان خون بیمار بیش از حد مورد انتظار کاهش می‌یابد که احتمالاً ناشی از ترکیب برداشت و مصرف این فاکتورها طی انجام فرآیند TPE است.

- الگوی دوم: در مورد ترکیباتی از قبیل IgM، کلسترول و آلکالن فسفاتاز (ALP) صادق است، تغییر غلظت ترکیبات فوق در حد پیش‌بینی شده و مورد انتظار با معادلهٔ مذکور است. این ترکیبات محدود به فضای داخل عروقی‌اند و یا مبادلهٔ اندکی بین دو بخش داخل و خارج عروقی دارند.

- الگوی سوم: در موادی مانند لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین‌کیناز (CK) صادق است، کاهش غلظت این مواد کمتر از حد مورد انتظار است که به علت تبادل بین دو بخش داخل و خارج عروقی است.

- الگوی چهارم: در مورد مولکولهای کوچک آلی و معدنی نظیر پتاسیم، بیکربنات و گلوکز صادق است، غلظت نهایی آنها در جریان خون بیمار بسیار بیشتر از میزان پیش‌بینی شده است، که ناشی از تبادل بسیار سریع بین دو بخش داخل و خارج عروقی است و بنظر می‌رسد که هیچ تغییری اتفاق نمی‌افتد.

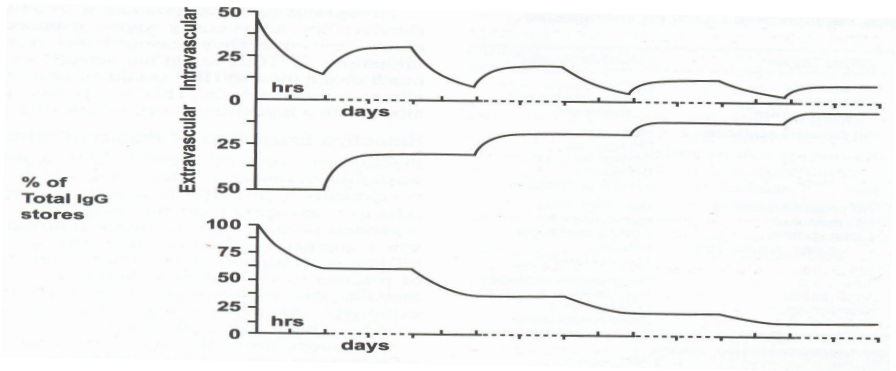
خصوصیات بعضی از انواع ایمونوگلوبولین‌ها به عنوان یکی از عوامل اصلی برداشت شونده در TPE، چگونه است ؟

از آنجایی‌که یکی از اهداف اصلی در TPE، حذف ایمونوگلوبولین‌ها است، با توجه به مقدار داخل عروقی و میزان تبادل بین دو بخش داخل و خارج عروقی و سرعت سنتز هر یک از آنها، در پیش‌بینی کارآیی برداشت پس از انجام TPE مهم می‌باشد.

۷۵درصد IgM، در فضای داخل عروقی قرار دارد و تبادل ناچیزی بین دو بخش داخل و خارج عروقی دارد، بنابراین میزان برداشتی تقریباً معادل با میزان پیش‌بینی شده دارد، و در نتیجه فقط یک تا دو بار TPE معمولاً نیاز به کاهش سریع در سطح IgM سرم را مرتفع خواهد کرد.

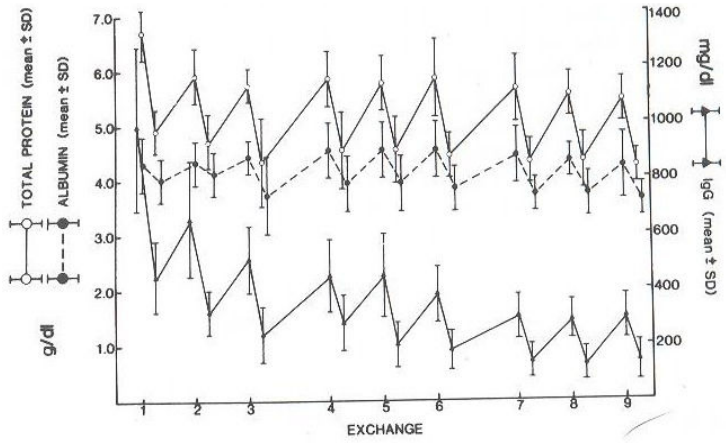
IgA، در دو بخش داخل و خارج عروقی بطور مساوی منتشر شده است و می‌تواند بین این دو قسمت حرکت نماید. در طی تعویض پلاسما، همزمان با کاهش غلظت IgA داخل عروقی، IgA خارج عروقی به تبعیت از شیب غلظت به فضای داخل عروقی وارد می‌شود و در نتیجه غلظت IgA پس از انجام TPE در حد پیش‌بینی شده کاهش نمی‌یابد، به عبارت دیگر فرآیند انجام شده به اندازهٔ مورد انتظار مفید نخواهد بود. توجه به این نکته جالب است که مقدار IgA موجود در کیسهٔ جمع‌آوری، بیش از حد پیش‌بینی شده است، که ناشی از برداشت IgA از هر دو بخش داخل و خارج عروقی بوده و در عین حال کاهش غلظت IgA داخل عروقی، به مراتب کمتر از میزان مورد انتظار می‌باشد(۱۱).

IgG هدف جداسازی در بسیاری از بیماران است. از آنجایی‌که بیش از نیمی از IgG، خارج عروقی است (حدود ۴۵٪ داخل عروقی است) و جداسازی IgG داخل عروقی با حجم‌های بالاتری از تعویض، بطور پیشرونده اثر کمتری خواهد داشت، بنابراین اغلب پزشکان تصمیم به محدود کردن TPE در حد تعویض ۱/۵-۱ حجم از پلاسما می‌گیرند که ۷۵-۶۰٪ از مادهٔ داخل عروقی را خارج ساخته و اثرات جانبی مرتبط با کاهش اجزای نرمال پلاسما را نیز محدود می‌کند. موازنه و تبادل انجام شده بین دو بخش داخل و خارج عروقی طی ۲-۱ روز سطح IgG داخل عروقی را افزایش می‌دهد و در واقع پس از ۴۸ ساعت متعاقب انجام TPE سطح سرمی IgG به ۴۰٪ میزان قبل از آفرزیس باز می‌گردد و در نتیجه TPE بعدی می‌تواند با میزان تاثیر بیشتری انجام شود. آثار انجام یک سری TPE بر روی IgG داخل عروقی، خارج عروقی و میزان کل آن بطور شماتیک در نمودار ۲ نشان داده شده است(۱۳):



نمودار ۲- تاثیر انجام یک سری TPE بر روی IgG داخل و خارج عروقی (نمودار بالا) و میزان کل IgG (نمودار پایین)(۱۳)

فرآیند جداسازی تقریباً "غیر انتخابی" انجام می‌شود، ولی اغلب ترکیبات دیگر پلاسما به مراتب سریع‌تر از IgG سنتز می‌شوند و اکثراً طی ۷۲-۴۸ ساعت به سطوح طبیعی باز می‌گردند. فیبرینوژن، کمپلمان و ایمونوگلوبولین‌ها از این قاعده مستثنی بوده و میانگین بازیافت آنها طی ۴۸ ساعت، به ترتیب ۶۵٪، ۶۵٪، ۴۴٪ مقادیر اولیه است(۱۴). کلسترول هم بازیافت آهسته‌ای در حد ۷۲-۶۷٪ مقادیر قبل از پلاسمافرزیس طی یک هفته خواهد داشت. از آنجایی‌که مایع جایگزین در اغلب تعویض‌ها آلبومین ۵ ٪ است، بنابراین انجام یک سری از چنین تعویض‌هایی نهایتاً منجر به کاهش "انتخابی" سطوح IgG می‌شود، که در نمودار ۳ نشان داده شده است(۱۵).



نمودار ۳- میزان پروتئین، آلبومین و IgG قبل و بعد از انجام، TPE با مایع جایگزین سالین/آلبومین(۱۵)

از آنجایی‌که کاهش مقدار IgG هدف بسیاری از موارد انجام TPE است، توجه به جزئیات متابولیسم آن با ارزش به نظر می‌رسد. سرعت کاتابولیسم IgG1 ، IgG2 و IgG4 که حدود ۹۰٪ از کل IgG را تشکیل می‌دهند متناسب با مقدار کل IgG است به همین ترتیب نیمه عمرشان با غلظت آنها نسبت عکس دارد(۱۹-۱۶).

این مسأله به وجود یک رسپتور قابل اشباع که IgG را از مسیرهای کاتابولیک حفظ می‌کند، نسبت داده شده است(۲۰). به نظر می‌رسد این رسپتور شبیه رسپتور FcRn در اپی‌تلیوم روده نوزادان می‌باشد که آنتی‌بادی کامل شیر مادر را در روده نوزادان انتقال می‌دهد(۲۱).

اندازه‌گیری سرعت سنتز IgG در انسان مشکل است. در برخی از مطالعات گذشته که برروی حیوانات انجام پذیرفت نشان داده شد که سرعت سنتز IgG دارای فیدبک منفی است،یعنی با کاهش سطح IgG، سنتز آن بیشتر می‌شود که به آن پدیده ریباند [10] می‌گویند(۲۲،۲۳).

مطالعات اخیر نشان داد موش‌هایی که از نظر ژنتیکی قادر به سنتز رسپتور FcRn نمی باشد مولکول IgG را به سرعت کاتابولیزه نموده و مقدار IgG در آنها بسیار کم است اما سرعت سنتز IgG در آنها مانند حالت نرمال است(۲۴). این نظریه تنظیم سنتز IgG از طریق فیدبک منفی را رد می‌کند و پیشنهاد می‌کند کاهش مقدار آنتی‌بادی که توسط TPE ایجاد می‌گردد، سبب افزایش معنی‌داری در مقدار سنتز IgG نخواهد شد.

درمان همزمان TPE و IVIG (ایمونوگلوبولین داخل وریدی) در تعدادی از بیماری‌های با واسطهٔ آنتی‌بادی موثر گزارش شده است. مطالعات نشان می‌دهد مفید بودن استفاده از IVIG در بعضی از بیماریهای با واسطه آنتی‌بادی شبیه به اثرات TPE می‌باشد. اخیراً مشخص شده است که ایمونوگلوبولین با منشأ خارج از بدن با IgG داخل بدن جهت اتصال به رسپتور FcRn رقابت نموده و در نتیجه کاتابولیسم IgG داخل بدن را تسریع می‌کند که این می‌تواند شامل هر نوع آنتی‌بادی بیماریزا باشد. از این نظر اساس اثرات درمانی TPEو IVIG مشابه می‌باشد و هر دو آنها سبب کاهش مقدار آنتی‌بادی‌های مضر می‌گردند. TPE سطح ماده پاتوژن را سریع‌تر پایین می‌آورد ولی ممکن است با کاتابولیسم آرامتری دنبال شود، در حالیکه IVIG احتمالاً شروع عملکرد آهسته‌تر ولی کاتابولیسم سریع‌تری دارد(۲۵).

باید به این نکته توجه داشت که در صورت عدم استفاده از درمان‌های اضافی برای توقف تولید مواد پاتولوژیک، TPE تنها برای دورهٔ کوتاهی و بطور موقّت باعث کاهش مقدار این مواد می‌شود. در نتیجه در اکثر موارد، TPE درمان کمکی [11] به حساب می‌آید.

---

[10]- Rebound

اما در هر حال، با توجه به اینکه سرعت سنتز اغلب موادی که با TPE برداشت می‌شوند بدنبال TPE افزایش نمی‌یابد ولی عده‌ای از محققین معتقدند در مورد بعضی از مواد، مخصوصاً ایمونوگلوبولین‌ها، پدیدهٔ ریباند مشاهده می‌شود که این پدیده ممکن است حاصل خروج مواد مهاری طی این فرآیند یا حذف فیدبک منفی موجود بر روی سلولهای مسئول سنتز باشد. در نتیجه برای جلوگیری از ریباند، درمان همزمان با عوامل سرکوبگر ایمنی طی انجام فرآیند TPE، توصیه شده است(۲۲). همچنین TPE ممکن است کارایی مواد سرکوبگر ایمنی را در حذف سلول‌های ایمنی عامل تولید اتوآنتی‌بادی‌ها، با واسطهٔ افزایش فعالیت متابولیک آنها و در نتیجه بالا رفتن حساسیت این سلول‌ها به عوامل سرکوبگر ایمنی، افزایش دهد(۲۲).

الگوی برداشت IgGها در طی تعویض پلاسما، همچنین به این‌که آیا ایمونوگلوبولین طبیعی است یا یک پاراپروتئین (پروتئین با خصوصیات فیزیکی غیرطبیعی) بستگی دارد. برداشت IgG طبیعی با معادلات ذکر شده قابل پیش‌بینی است ولی در مورد پاراپروتئین‌ها، میزان برداشت ایمونوگلوبولین‌ها ممکن است نصف مقدار پیش‌بینی شده باشد که این تفاوت به افزایش حجم پلاسمای بیمار به علت وجود پاراپروتئین نسبت داده می‌شود(۱۳).

در هر مرحله از فرآیند TPE، چه میزان پلاسما باید خارج شود ؟

حجمی از پلاسما که در هر مرحله از TPE باید خارج شود و فواصل انجام آن، به فاکتور پلاسمایی پاتوژن بستگی دارد. پس از خارج سازی معادل یک حجم پلاسما، پاکسازی ۱۰۰٪ نبوده و حدود ۳۸ ٪ از مادهٔ مورد نظر در پلاسمای بیمار باقی می‌ماند که به علت رقیق شدن همزمان و پیشروندهٔ پلاسمای بیمار توسط مایعات جایگزین در خلال انجام فرآیند TPE است. پس از تعویض ۱/۵ حجم پلاسما، ۲۲٪ و پس از تعویض دو حجم پلاسما ۱۵ ٪ از مادهٔ مورد نظر در پلاسمای بیمار باقی می‌ماند.

نمودار ۱ هم نشان می‌دهد که هر چه حجم بیشتری از پلاسما تعویض شود، کسر کمتری از مادهٔ باقیمانده برداشت می‌شود تا جایی‌که مقدار کمتر و کمتری برداشت شده و بهرهٔ نسبی برداشت حجم‌های بالاتر از ۲-۱/۵ حجم از پلاسما، کاهش می‌یابد. باید به این نکته توجه داشت که تعویض بیش از یک حجم پلاسما، باعث طولانی شدن زمان پروسه (تعویض یک حجم پلاسما حدود ۲- ۱/۵ ساعت طول کشیده و هر ۲ یا ۳ برابر شدن حجم تعویض به همین نسبت زمان انجام فرآیند را می‌افزاید)، در نتیجه کاهش تحمل بیمار و نیز افزایش هزینه می‌شود. با توجه به کاهش کارایی برداشت عامل پاتوژن در حجم‌های بالاتری از ۱/۵ برابر حجم پلاسمای تخمینی برای هر فرد و نتایج نامطلوب افزایش زمان انجام TPE ناشی از افزایش حجم تعویض، اکثر روندهای تعویض پلاسمای درمانی معطوف به برداشت ۱/۵-۱ حجم پلاسما در هر نوبت هستند.

---

[11] - Adjuvant

فرآیند TPE باید با چه فواصلی انجام شود ؟

تفاوت انجام تعویض پلاسما به عواملی مثل میزان بد حال بودن بیمار، سرعت رژنراسیون (سنتز مجدد) و توزیع مجدد (انتقال مادهٔ مورد نظر به بخش داخل عروقی) مادهٔ خارج شونده دارد. بعنوان مثال خارج سازی IgG، به TPE روزانه (به علت سرعت زیاد سنتز و ورود به بخش داخل عروقی از فضای خارج عروقی) نیاز دارد و یا در بیماران مبتلا به نارسایی کامل کبدی که در انتظار پیوند کبد هستند، گاهی TPE هر ۱۲ ساعت برای حفظ حیات آنها لازم است و بطور کلی اگر یک میزان ناچیزی از IgG تولیدی جدید (بوجود آمده در طی درمان ایمونوساپرسیو) که میزان تبادل خارج عروقی به داخل عروقی آن تقریباً ۱ الی ۲ درصد در ساعت باشد ۵ بار TPE جداگانه در طی ۷ تا ۱۰ روز مورد نیاز است تا ۹۰ درصد بار ایمونوگلوبولینی اولیه بدن را بردارد.

یک دوره TPE شامل چند مرحله تعویض پلاسما است ؟

توصیه کلی AABB برای انجام TPE در مواردی که اندیکاسیون آن وجود دارد، انجام یک تعویض معادل ۱/۵ -۱ برابر حجم پلاسمای تخمینی هر فرد و هر ۳-۲ روز یک‌بار و کلاً انجام ۵-۳ تعویض است.

البته باید توجه داشت که تعداد دفعات تعویض پلاسما با توجه به پاسخ کلینیکی بیمار و نتایج تستهای آزمایشگاهی خاص هر بیمار، قابل تغییر است. در برخی بیماری‌های خاص مثل سندرم گیلن‌باره (GBS) ممکن است نیاز به ادامهٔ TPE، یک تا دو بار در هفته تا بهبودی کامل، پس از انجام تعویض‌های اولیه باشد. یکی دیگر از موارد خاص، TTP است که تعویض‌های پلاسما بطور روزانه تا بهبود بالینی بیمار که همزمان با کاهش سطح LDH خون و افزایش شمارش پلاکتی و رسیدن این دو پارامتر به حدود طبیعی و پایدار ماندن میزان طبیعی آنها طی ۲-۳ روز متوالی است، انجام می‌گیرد. بروز عود یا تشدید بیماری در TTP یا نوروپاتی التهابی، نیاز به انجام دوره‌های طولانی‌تری از TPE برای دستیابی به خاموشی طولانی بیماری دارد.

از اختلالات با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها، از آنجا که انجام TPE طی زمان انتظار ظهور آثار سایر درمان‌ها مانند داروهای سرکوبگر ایمنی صورت می‌گیرد، معمولاً تعداد محدودی تعویض پلاسما (۱۰-۵ تعویض) مورد نیاز است. در سندرم گودپاسچر TPE بصورت روزانه برای حداقل دو هفته انجام می‌شود.

جدول ۱۰- اهداف نهایی پلاسمافرزیس درمانی(۲۶)

Substance to Remove	Treatment Volume (ml/kg)	Treatment Interval (in hours)	Treatment Endpoint
Autoantibodies	40-60	24-48	Four to six treatments
Immune complexes	40-60	24-48	Treat for response
Paraproteins	40-60	24	Treat for response
Cryoproteins	40-60	24-48	Treat for response
Toxins	40-60	24-72	Treat for response
Thrombotic thrombocytopenic purpura/ Hemolytic uremic syndrome	40	24	Treat to establish remission
Immunologic rebound	40-60	24-48	Two to three treatment followed by immunosuppressive medication

انواع مایعات جایگزینی که در TPE بکار می روند ،کدامند ؟

مایعات کریستالوئید که در بین آنها سالین بیشترین کاربرد را دارد، تنها در مواقعی که ۱۰۰۰-۵۰۰ سی‌سی پلاسما طی یک پلاسمافرزیس دستی خارج شده است، کفایت می‌کند. بخصوص اگر TPE برای رفع هیپرویسکوزیتی باشد. در مواقع خارج‌سازی بیش از یک لیتر از حجم پلاسما، مایعات کریستالوئید به تنهایی کفایت نمی‌کنند، زیرا تجویز آنها در حجم‌های بالا منجر به بروز هایپوپروتئینمی و کواگولوپاتی رقتی در بیمار می‌شود.

همچنین به علت خروج سریع مایعات کریستالوئید از عروق، نیاز به تجویز حجمی از مایعات کریستالوئید معادل ۳-۲ برابر حجم پلاسمای خارج شده می‌باشد و انتشار آنها به فضای خارج عروقی متعاقباً منجر به بروز هیپوتانسیون و ادم می‌گردد. در عین حال قیمت ارزان و عدم انتقال بیماری‌ها، از فواید آنها می‌باشد. در حال حاضر، در اغلب موارد تعویض پلاسما، سالین به عنوان بخشی (۴۰-۳۰٪) از مایعات جایگزین و غالباً در همراهی با آلبومین مورد استفاده قرار می‌گیرد. به علاوه برای آماده‌سازی ابزار و تهیهٔ محلول ضدانعقادی نیز کاربرد دارد.

آلبومین ۵٪ بیشترین کاربرد را در بین مایعات جایگزین دارد. این مایع برای اغلب بیماران هایپرانکوتیک است و سبب جریان یافتن مایع خالص از فضای برون عروقی به داخل عروق شده و منجر به آنمی رقتی خفیف می‌شود(۱۳). برای جلوگیری از این موضوع می‌توان آلبومین ۵٪ را توسط نرمال سالین، به آلبومین ۴ ٪ یا ۴/۵ ٪ تبدیل کرد. جایگزین نمودن ۵۰ – ۲۵ درصد از حجم برداشت شده با سالین در گروه عمده‌ای از بیماران تحمل شده‌است(۱۵،۲۸).

مهم‌ترین مزیت آلبومین، عدم سرایت بیماری‌های ویروسی است که ناشی از ویروس‌زدایی به روش پاستوریزاسیون این فراورده تحت شرایطی است که عوامل عفونی شناخته شدهٔ منتقله از راه خون را غیرفعال می‌سازد. آلبومین به علت قابلیت تجویز به بیماران بدون نیاز به سازگاری گروه خونی و عدم نیاز به ذوب شدن یا آماده‌سازی پیش از استفاده، کاربرد آسانی دارد. واکنش‌های نامطلوب به آلبومین نسبتاً ناشایع هستند، واکنش‌های ناشی از فعال شدن پره‌کالیکرین(۲۹) و واکنش‌های تب‌دار ناشی از مواد پیروژن ندرتاً گزارش شده‌اند(۳۰).

از معایب آلبومین ۵٪، گرانی این محلول و اخیراً کمیاب‌شدن آن به دلیل دستورالعمل‌های اجباری FDA است. از عیوب دیگر آن تداخل آلبومین با عملکرد بعضی از داروها مانند ACEI[۱۲] است. همچنین تعویض‌های مکرر با آلبومین منجر به ایجاد نقایص موقّت در سایر پروتئین‌های پلاسمایی مانند ایمونوگلوبولین‌ها و فاکتورهای انعقادی می‌شود که اغلب تحت بالینی بوده و سریعاً توسط موازنه و سنتز مجدد، جایگزین می‌شوند(۳۱).

[12]- Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

در حال حاضر روش استاندارد عبارت است از کاربرد محلول آلبومین ۵ ٪ به مقدار ۷۰-۶۰٪ حجم پلاسمای خارج شده و بقیهٔ حجم توسط کریستالوئیدها مانند نرمال سالین ، جایگزین می‌شود.

FFP یکی دیگر از مایعات جایگزین کلوئیدی است که تنها در موارد معدودی کاربرد آن بعنوان مایع جایگزین ارجحیت دارد. این موارد به شرح ذیل می‌باشند:

۱/ بیمارانی که به جایگزینی یک پروتئین پلاسمایی خاص نیاز دارند مثل بیماران مبتلا به TTP که به دریافت متالوپروتئاز فاکتور فون‌ویلبراند نیاز دارند. در درمان TTP، ۷۰-۶۰٪ حجم جایگزین را FFP و بقیه آن را سالین تشکیل می‌دهد.

۲/ پیشگیری از ایجاد کواگولوپاتی رقتی ناشی از تعویض‌های مکرر پلاسما و یا پیشگیری از آن در بیمارانی که از قبل ترومبوسیتوپنی و یا کواگولوپاتی هومورال داشته‌اند. در پیشگیری از کواگولوپاتی، تجویز FFP به میزان $10\text{-}15\ ml/kg$ در انتهای کار صورت می‌گیرد(۳۲)، در حالیکه اکثر حجم اولیه توسط آلبومین ۵٪ جایگزین شده است.

۳/ تأمین فاکتورهای انعقادی در بیماران در معرض خطر بالای خونریزی مثل بیماران مبتلا به سندرم گودپاسچر با خونریزی ریوی.

۴/ در بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور XI که در معرض خطر خونریزی ناشی از این کمبود بوده و قرار است تحت عمل جراحی قرار گیرند، به علت عدم وجود کنسانترهٔ فاکتور XI و در عین حال ایجاد گرانباری حجم[۱۳] بدنبال تجویز FFP، تعویض پلاسما با FFP درست قبل از جراحی، در این بیماران هموستاز را برقرار می‌سازد.

در کلیه این موارد، پلاسما (FFP) یا مشتقات آن (مثل پلاسمای فاقد کرایو و پلاسمای حلال-شوینده و پلاسمای اهداکنندهٔ مجدداً تست شده) ممکن است بصورت کل دُز و یا بخشی از دُز تجویزی بکار روند.

از مزایای FFP ارزان بودن نسبی آن و تامین مقادیر فیزیولوژیک فاکتورهای انعقادی است، و از معایب آن خطر انتقال بیماری‌های ویروسی منتقله از راه خون می‌باشد.

نیاز به وجود فرآورده‌های سازگار از نظر ABO، افزایش واکنش‌های حساسیتی مانند واکنش‌های کهیری و افزایش واکنش‌های ناشی از گرانباری سیترات و هیپوکلسمی به علت تزریق توام سیترات موجود در FFP و بقایای خون بازگردانده شده به بیمار و همچنین سیترات موجود در سیستم خون خارج از بدن می‌باشد که ممکن است باعث پاراستزی و کرامپ‌های عضلانی شود. FFP بطور نادر می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های آنافیلاکتوئید شدید شود(۳۳).

---

[13] -Volume overload

پلاسمای فاقد کرایو[14] در درمان TTP، مخصوصاً در مواردی که به تعویض پلاسما با FFP پاسخ نمی‌دهد، بکار می‌رود(۳۴). مزایا و معایب آن مشابه FFP است، با این تفاوت که پلاسمای کم کرایو، میزان فیزیولوژیک تمام فاکتورهای انعقادی را تامین نکرده و مقدار کمی فیبرینوژن و فاکتور VIII دارد.

پلاسمای حلال-شوینده[15]:

تولید پلاسمای غیر فعال شده از نظر پاتوژن، خطر انتقال عوامل عفونی را کاهش می‌دهد. این فرآورده، ویروس‌هایی را که دارای پوشش لیپیدی می‌باشند مانندHBV, HCV, HIV منتقل نمی‌کند ولی متاسفانه ویروس‌های فاقد پوشش لیپیدی مثل HAV و پاروویروس B19 با این روش غیر فعال نشده و قابل انتقال هستند. پلاسمای حلال - شوینده یک محصول Pooled است که حاوی مقادیر طبیعی فاکتورهای انعقادی است ولی از نظر بعضی از فاکتورهای ضد انعقادی (مثل پروتئین C، پروتئین S و آنتی‌ترومبین III) و پلاسمینوژن، دچار کمبود است. همچنین در درمان VWD (بیماری فون ویلبراند) موثر نیست زیرا حاوی مقدار خیلی کم مولکول‌های سنگین VWF است.

یکی دیگر از محصولات پلاسما که با کاهش خطر انتقال بیماری‌های عفونی همراه است پلاسمای مجدد تست شده اهداکننده[16] است. اهداکننده حداقل ۱۱۰ روز بعد از اهدای اولیه، مورد تست مجدد قرار می‌گیرد. پلاسمای فریز شدهٔ حاصل از خون اهدایی در نوبت اول، پس از اعلام نتایج منفی تست‌های ویروسی انجام شده بر روی اهداکننده در نوبت دوم، مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

از محلول‌های کلوئیدی مصنوعی نظیر HES هم می‌توان به عنوان تمام یا بخشی از مایع جایگزین استفاده کرد. HES از نشاستهٔ گیاهی بدست می‌آید و حاوی مولکول‌های بزرگ نشاسته است که برای ایجاد محلول کلوئیدی به سالین افزوده می‌شود. مزایای آن ارزانی و عدم سرایت بیماری‌هاست. از معایب آن می‌توان به بروز واکنش‌های آلرژیک نسبت به HES در تعداد کمی از افراد و نیمه عمر طولانی Hetastarch[17] که ۲۵/۵ ساعت است اشاره کرد که این نیمه عمر طولانی منجر به باقی ماندن مقادیر قابل توجهی از آن پس از تعویض‌های مکرر پلاسما شده و سبب افزایش حجم و تغییر در زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT)، پروتئین تام سرم، آلبومین، هماتوکریت و فیبرینوژن گشته و توأم با تغییر در هموستاز نیز می‌باشد. فراوانی این تغییرات در صورت کاربرد Pentastarch[18] کمتر است، زیرا نیمه عمر کوتاهتری دارد.

---

[14] -Cryopoorprecipitate Plasma
[15] -Solvent-detergent Plasma
[16] donor retested Plasma
[17] با وزن مولکولی بالاHES
[18] با وزن مولکولی کمHES

به هر حال HES به عنوان یک مایع جایگزین در افرادی که به آلبومین یا FFP واکنش نشان می‌دهند مطرح است و همچنین برای افرادی که به واسطهٔ اعتقادات مذهبی از دریافت مشتقات خونی بدنبال تعویض پلاسما امتناع می‌ورزند، کاربرد دارد.

غنی سازی مایعات جایگزین (سالین، آلبومین و HES) با کلسیم می‌تواند از بروز هیپوکلسمی ناشی از مسمومیت با سیترات بکاهد. در پلاسمافرزیس درمانی با حجم‌های زیاد (۲-۱ حجم) و برای چندین جلسه متوالی باید کلسیم بیمار بعد از هر جلسه پلاسمافرزیس کنترل شود. مخصوصاً موقعی که از پلاسما که حاوی مقادیر زیادی سیترات است بعنوان جایگزین استفاده می‌شود. کنترل کلسیم بهتر است چند ساعت پس از خاتمه تعویض پلاسما و یا صبح روز بعد و قبل از جلسه بعدی پلاسمافرزیس انجام شود. در یک مطالعه، بروز مسمومیت با سیترات از طریق تزریق مداوم گلوکونات کلسیم از ۳۵/۶ ٪ به ۸/۶ ٪ کاهش یافت(۳۵). رژیم‌های پیشنهاد شده شامل افزودن گلوکونات کلسیم ۱۰٪ (۱۰ سی‌سی رقیق شده با سالین به ازای هر یک لیتر مایع جایگزین که آهسته از طریق میکروست به مریض تزریق می‌شود) یا کلرید کلسیم ($Cacl_2$، ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر یک لیتر مایعی که به مریض تزریق می‌شود) می‌باشند(۳۶،۳۷). اغلب بیماران هیپوکلسمی را بدون عوارض عمده‌ای تحمل می‌کنند، اگرچه بیماران با نارسایی برق‌آسای کبدی[19] نیاز به کنترل دقیق از لحاظ سطح کلسیم یونیزه جهت جلوگیری از هیپوکلسمی شدید دارند.

[19] - Fulminant hepatic failure

جدول ۱۱- مزایا و معایب انواع مایعات جایگزین در TPE (۲۷)		
Replacement solution	**Advantages**	**Disadvantages**
Crystalloids	Low cost Hypoallergenic No viral risk	2-3 volumes required Hypo-oncotic No coagulation factors No immunoglobulins
Albumin	Iso-oncotic No contaminating "inflammatory mediators " No viral risk	High cost No coagulation factors No immunoglobulins
Hydroxyethyl starch	Moderate cost Iso-oncotic No contaminating "inflammatory mediators "	No coagulation factors Long-term residual levels of HES Contraindicated with renal failure Possible coagulopathy
Plasma	Maintains normal levels of: immunoglobulins complement antithrombin other proteins	Viral transmission risk Citrate load ABO incompatibility risk Allergic reaction Sensitization

چه نوع مادۀ ضد انعقادی و به چه میزان مورد نیاز است ؟

سیترات، هپارین و یا ترکیبی از این دو می‌تواند در خلال پلاسمافرزیس برای جلوگیری از ایجاد انعقاد در چرخۀ خون خارج از بدن بکار رود. برای تعیین بهترین مادۀ ضد انعقاد بیمار باید به دقت از لحاظ توانایی تحمل سیترات یا هپارین، مورد ارزیابی قرار گیرد. سایر ملاحظات شامل ارزیابی چگونگی تحمل افزایش حجم داخل عروقی توسط بیمار، نوع و طول مدت فرآیند، نوع و حجم مایع جایگزین، نوع دسترسی وریدی و میزان سرعت جریان خون در کاتتر خون کامل‌تر است.

سیترات از طریق اتصال به کلسیم یونیزه که برای مراحل متعددی از آبشار انعقادی مورد نیاز است، از انعقاد جلوگیری می‌کند. یک کبد سالم، معادل سرعت تزریق سیترات در سرعت‌های استاندارد، آن را متابولیزه می‌کند. این موضوع یکی از علل استفادهٔ گسترده از سیترات به عنوان مادهٔ ضد انعقادی است، چون در مقادیری در خلال بازگرداندن RBC به بیمار طی فرآیند TPE به بیمار تزریق می‌شود، به سرعت متابولیزه شده و در نتیجه فاقد هرگونه آثار ضد انعقادی سیستمیک در بدن بیمار است. البته این خصوصیت سیترات در صورت پایین بودن سرعت جریان خون، منجر به ایجاد لخته در کاتتر می‌شود که اثر نامطلوبی محسوب می‌شود. در این موارد که سرعت جریان خون پایین است، در صورت عدم وجود کنتراندیکاسیون مصرف هپارین به عنوان ضد انعقاد، ارجحیت دارد.

اگر سرعت تزریق سیترات بیش از سرعت متابولیزاسیون کبدی آن باشد، ممکن است هیپوکلسمی گذرا روی دهد. کاهش خفیف مقدار کلسیم ممکن است منجر به ایجاد پارستزی خفیف (اطراف دهان، دیستال اندامها) و یا پیشرفت به سمت علایم گوارشی، افت فشار خون و در شدیدترین وضعیت اختلالات ریتم قلب یا سیژر شود. بیماران مبتلا به نارسایی کبدی در معرض بیشترین خطرات قرار دارند. در چنین وضعیت کلینیکی نیاز به کنترل دقیق و مداوم کلسیم یونیزه، در صورت نیاز افزودن کلسیم، کاهش سرعت تزریق سیترات و یا هر دو است.

سیترات به ۴ شکل در دسترس است:

ACD-A[20] ، ACD-B، سدیم سیترات و کنسانترهٔ تری سدیم سیترات.

ACD-A بیشترین فرم مورد استفاده است که حاوی ۳ ٪ سیترات سدیم است و می‌تواند به صورت نسبتی معین از خون کامل به مادهٔ ضد انعقاد (WB/ACD) ، در مقادیر ۱ : ۹ تا ۱ : ۱۴ تجویز شود.

ACD-B حاوی ۲ ٪ سیترات سدیم است که معمولاً نسبت ثابتی ۱ : ۶ تا ۱: ۹ از WB/ACD دارند تا از میزان خطر مسمومیت با سیترات کاسته شود.

سدیم سیترات حاوی ۴٪، مادهٔ ضد انعقادی سیترات است و کنسانترهٔ تری سدیم سیترات غلظتی معادل ۴۶/۷٪ دارد و ممکن است با استفاده از نرمال سالین برای تهیهٔ محلولی مشابه ACD رقیق شود، ولی اصولاً در پلاسمافرزیس کاربرد چندانی ندارد.

هپارین بر خلاف سیترات، متابولیزاسیون سریعی ندارد. نیمه عمر تقریبی هپارین ۹۰ دقیقه است و در نتیجه منجر به ایجاد اثرات ضد انعقادی سیستمیک در بدن بیمار می‌شود.

این خصوصیات بویژه در خلال پلاسمافرزیس با مایع جایگزین غیر پلاسمایی (برای مثال آلبومین ۵٪ یا HES) به علت خارج سازی فاکتورهای انعقادی موجود در پلاسما و عدم جایگزینی آنها توسط مایع جایگزین، می‌تواند مشکل‌ساز شود. هپارین می‌تواند به تنهایی یا در ترکیب با ACD-A یا

[20] - acid-citrate-dextrose

ACD-B استفاده شود. در مواقعی که ترکیبی از هپارین و سیترات استفاده می‌شود، برای ایجاد آثار ضد انعقادی موثر، هپارین کمتر و حجم کوچکتری از ACD مورد نیاز است. بنابراین ایجاد چنین ترکیب‌هایی، میزان بروز مسمومیت با سیترات را کاسته، آثار سیستمیک ضد انعقادی ناشی از مصرف هپارین به تنهایی را به حداقل رسانده و از میزان حجم کلی مایع تزریقی در طی فرایند TPE می‌کاهد. در مواردی که هپارین به منظور جلوگیری از انعقاد خون در کاتتر استفاده می‌شود و کاربرد سیستمیک در فرآیند TPE ندارد، ۱۷۵۰۰ واحد از آن به ۵۰۰ سی‌سی نرمال سالین اضافه می‌شود(۳۵ واحد هپارین در هر سی‌سی از محلول سالین). در صورت همراهی این محلول با WB/ACD واحدهای هپارین کمتری به نرمال سالین اضافه خواهد شد.

طی فرآیند TPE، چه بررسی‌های آزمایشگاهی مورد نیاز است ؟

بررسی‌های آزمایشگاهی بر اساس هدف نهایی درمانی مورد نظر و تعقیب کاهش فاکتور مورد نظر پایه‌گذاری می‌شود. در پلاسمافرزیس یک بررسی اولیه از CBC، الکتروفورز پروتئین سرم، بررسی الکترولیت‌ها و فاکتورهای انعقادی بعمل می‌آید. اگر تعداد زیادی تعویض پلاسما با فواصل کم مورد نظر است، بررسی‌های آزمایشگاهی دقیق‌تری مورد نیاز است. این نکته مهم را باید در نظر داشت که اگر تستهای پیگیری آزمایشگاهی متعاقب TPE ضرورت دارد باید چند ساعت به بدن فرصت داد تا جابجایی داخل عروقی و خارج عروقی مایعات صورت گرفته و به تعادل برسند و آنگاه خونگیری انجام شود (مخصوصاً تست‌های بیوشیمی).

TPE در چه محلی (بیمارستان یا بانک خون) و با حضور چه کسانی انجام می‌شود ؟

TPE فقط در صورت آماده بودن امکانات مراقبت اورژانس باید انجام شود. در صورتیکه TPE در بانک خون بر روی یک بیمار سرپایی انجام می‌شود، بانک خون باید دارای پزشکی با معلومات کافی باشد. پرسنل پرستاری که فرایند TPE را انجام می‌دهند، باید در مورد مراقبت‌های احیای بیمار و CPR تعلیم دیده باشند. پروتکل نحوهٔ عملکرد در مواقع اورژانسی، دستگاه مانیتور قلبی و دستگاه دفیبریلاتور باید در دسترس باشد. برای انجام TPE در بیماران بستری در بیمارستان نیز همین شرایط مورد نیاز است.

بیماران شدیداً بدحال، مانند بیماران مبتلا به TTP حاد، باید در یک واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) که امکانات کمک‌رسانی در موارد اورژانس را دارا است، تحت تعویض پلاسما قرار گیرند. شدت بدحال بودن بیمار تعیین می‌کند که حضور پزشک در کنار بیمار در تمامی مراحل TPE لازم می‌باشد. در موارد عادی کلیهٔ مراحل توسط پرستار تعلیم دیده به همین منظور، انجام شده و پزشک متخصص در زمینهٔ TPE باید همواره در دسترس باشد.

اثرات جانبی TPE بر روی بیمار:

۱/ کلیرانس دارویی:

TPE با حذف غیر انتخابی مواد از پلاسما، می‌تواند منجر به حذف ناخواستهٔ موادی نظیر داروهایی که در درمان بیمار موثرند، شود. در مورد اثرات TPE بر روی دُزهای درمانی داروها، اطلاعات چندانی در دسترس نیست. از لحاظ تئوری داروهایی که اتصال زیاد به پروتئین یا لیپید داشته و حجم انتشار کم که محدود به بخش داخل عروقی است، دارند، توسط TPE مورد پاکسازی موثر قرار می‌گیرند.

تاثیر پلاسمافرزیس بر غلظت دارو از طریق محاسبهٔ نیمه عمر دارو و طی تعویض پلاسما امکان پذیر است و این محاسبات را می‌توان در صورت نیاز برای تعیین دُز مکمل تجویزی پس از تعویض پلاسما بکار برد.

مطالعات محدودی که صورت گرفته، نشان داده است که غلظت بعضی داروها در طی تعویض پلاسما، تغییر چندانی نکرده و نیاز به کاربرد دُزهای مکمل نیست. تعدادی از این داروها عبارتند از: دیگوکسین، دیگوکسیتین، پردنیزون، پردنیزولون، پروپرانولول، اسید والپروئیک، فنوباربیتال، سیکلوسپورین A، سفتریاکسون و سفتازیدیم(۳۸،۳۹).

در مورد بعضی داروها مانند سالیسیلات‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوزیدی (توبرامایسین) نیاز به دُز تکمیلی وجود دارد. در مورد فنی‌توئین نتایج قطعی نیست و نیاز به پیگیری دقیق بیمار دارد(۳۹).

بطور کلی، حذف داروها در فاز توزیع بلافاصله پس از تجویز آنها، افزایش می‌یابد. بنابراین در مورد داروهایی که روزی یک بار تجویز می‌شوند، باید در صورت امکان پس از تعویض پلاسما مورد استفاده قرار گیرند و داروهایی که بیش از روزی یک بار مصرف می‌شوند، باید به گونه‌ای تجویز شوند که بلافاصله قبل از تعویض پلاسما مصرف نشوند.

مکانیسم احتمالی دیگر اثر TPE بر روی داروهای مصرفی بیمار، از طریق حذف آنزیم‌های لازم برای متابولیسم و حذف پروتئین‌های لازم برای حمل و نقل می‌باشد.

کولین‌استرازهای پلاسما طی پلاسمافرزیس حذف می‌گردند و در نتیجه داروهای مسدودکننده عصبی-عضلانی نظیر سوکسینیل‌کولین[۲۱] ممکن است دارای اثرات طولانی در این بیماران باشد. از تجویز این داروها بلافاصله متعاقب تعویض پلاسما باید اجتناب نمود(۴۰).

داروهای مهار کننده آنزیم‌های مبدل آنژیوتانسین (ACEI) مثل کاپتوپریل و انالاپریل نیز ۲۴ ساعت قبل از آفرز باید قطع شوند (بدلیل عدم تجزیه برادی‌کینین و هیپوتانسیون ناشی از آن)(۴۱).

[21] - Succinylcholine

۲/ اختلالات انعقادی:

TPE بواسطهٔ حذف غیر انتخابی مواد موجود در پلاسما، منجر به حذف سریع ناخواستهٔ پروتئین‌ها و فاکتورهای انعقادی نیز می‌شود(۴۴-۴۲). در صورت استفاده از مایعات جایگزین فقیر از نظر پروتئین‌های انعقادی مثل آلبومین، سالین یا استارچ‌ها، بلافاصله پس از تعویض، کاهش حادی در فعالیت فاکتورهای انعقادی به میزان ۷۰-۴۰ ٪ مقدار پایه روی می‌دهد. تحقیقات کاهش شدید فاکتورهای V، VII، VIII، IX و X و فعالیت کوفاکتور ریستوستین[۲۲] را نشان داده‌اند(۴۵). این کاهش معمولاً با افزایش اندکی در PT

(زمان پروترومبین) وaPTT (زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال) همراه است که البته از محدوده نرمال تجاوز نمی‌کند. TT (زمان ترومبین) هم افزایش می‌یابد که بنظر می‌رسد بدلیل وجود باقیماندهٔ هپارین، که به عنوان مادهٔ ضد انعقاد طی تعویض پلاسما بکار می‌رود باشد(۴۵). در میان فاکتورهای انعقادی، فیبرینوژن که معمولاً تنها در بخش داخل عروقی وجود دارد، بیشترین کاهش را داشته و مقدار آن به ۲۵٪ مقدار قبل از پلاسمافرزیس می‌رسد و بعد از ۷۲ ساعت مقدار آن به ۶۶٪ مقدار قبل از پلاسمافرزیس می‌رسد(۱۴).

مقدار فاکتورهای انعقادی معمولاً طی ۲-۱ روز، باستثنای فاکتورهای VIII, X و فعالیت کوفاکتور ریستوستین طی ۴ ساعت، پس از تعویض به حد طبیعی برمی‌گردند. بنابراین جز در مواردی که بیمار اختلال هموستاتیک زمینه‌ای و یا بیماری کبدی دارد، می‌توان از محلول‌های فاقد فاکتورهای انعقادی به عنوان مایعات جایگزین استفاده کرد.

[22] - Ristocetin

جدول ۱۲- تغییرات ایجاد شده در خون پس از تعویض یک حجم پلاسما(۲۶)		
Constituent	Percent Decrease from Baseline	Percent Recovery 48 hours after Plasma Exchange
Clotting factors	20-25	80-100
Fibrinogen	63	65
Immunoglobulins	63	~45
Paraproteins	30-60	Variable
Liver enzyme	55-60	100
Bilirubin	45	100
C3	63	60-100
Platelets	25-30	75-100
* Replacement fluid consisting of 4 to 5% albumin in 0.9% sodium chloride.		

یک نتیجه ناخواستهٔ تعویض پلاسما، کاهش تعداد پلاکت‌های در گردش است. متوسط کاهش پلاکتی پس از یک تعویض پلاسما بطور متغیر از ۹/۴٪ تا۵۲/۶٪ گزارش شده است(۴۶). این محدودهٔ گسترده احتمالاً ناشی از تفاوت در میزان حجم پلاسمای تعویض شده، دستگاه جداکنندهٔ سلولی و تنظیمات مورد استفاده است.

تعویض حجم‌های بیشتری از پلاسما و سرعت کمتر انجام فرآیند (کاهش نیروی سانتریفوژ) منجر به کاهش بیشتر پلاکت‌ها می‌شود(۴۶). پلاکت‌ها همانند سایر فاکتورهای انعقادی به جز آنتی‌ترومبین III، طی ۹۶-۴۸ ساعت (حدوداً همزمان با نوبت بعدی تعویض پلاسما) به میزان اولیه بازگشته و یا حتی از آن بیشتر می‌گردد(به استثنای بیماران مبتلا به مغز استخوان آپلاستیک یا هیپوپلاستیک) (۴۳).

در صورت تعویض پلاسما در بیماری با اختلال هموستاتیک، یا تعویض حجم‌های زیادی از پلاسما بطور روزانه و یا انجام TPE در بیماری که با فاصله زمانی کمی از تعویض پلاسما، باید تحت عمل جراحی یا انجام بیوپسی قرار گیرد، پارامترهای هموستاتیک، باید به دقت کنترل شده و در صورت نیاز از پلاسما و یا پلاکت به عنوان بخشی از مایع جایگزین استفاده شود. این مکمل‌ها باید در پایان تعویض پلاسما تجویز شوند تا از حذف آنها جلوگیری شود.

عوارض TPE

روش‌های همافرزیس، درمانی و اهدایی، روش‌هایی مطمئن با حداقل عوارض می‌باشند. میزان واکنش در بین اهداکنندگانی که تحت همافرزیس قرار می‌گیرند تقریبا ۲/۱۸٪ است. شایعترین این واکنش‌ها عبارت بودند از هماتوم و درد در ناحیه خونگیری که در ۱/۵٪ از اهداکنندگان دیده شد(۴۷).

واکنش‌های نامطلوب در همافرز درمانی در ۴/۷۵٪ موارد گزارش شده است. ۶/۸۷٪ در کسانی که برای بار اول و ۴/۲۸٪ در کسانی که در نوبت‌های بعدی تحت فرآیند قرار می‌گیرند) بیشترین میزان واکنش‌های نامطلوب، ناشی از واکنش نسبت به انتقال فرآورده‌های خونی در حین پلاسمافرزیس (۱/۶٪) بوده است(۴۸).

سایر عوارض عبارتند از:

واکنش‌های سیترات (۱/۲٪)، هیپوتانسیون (۱٪)، واکنش‌های وازوواگال (۰/۵٪)، رنگ پریدگی و تعریق زیاد (۰/۵٪)، تاکی کاردی (۰/۴٪)، دیسترس تنفسی(۰/۳٪)، تتانی یا صرع (۰/۲٪) و لرز (۰/۲٪)(۴۸).

واکنش‌های نامطلوب و یا عوارضی که در جریان TPE روی می‌دهد، ممکن است ناشی از فرآیند انجام شده (مادهٔ ضدانعقادی، مایع جایگزین)، بیماری‌های زمینه‌ای (آنمی، بیماری کلیوی، قلبی یا کبدی، سپسیس، دهیدراتاسیون) یا درمان کمکی یا ادجوانت (داروهای افزایندهٔ فشار خون، کاهندهٔ فشار

خون، دیورتیک) باشد. پیش از شروع TPE، بیمار باید به دقت از لحاظ ریسک فاکتورها بررسی شده و طرح درمانی دقیقی برای به حداقل رساندن احتمال بروز عوارض ریخته شود.

۱/ واکنش سیترات:

سیترات مادهٔ ضد انعقاد اصلی در پلاسمافرزیس است. زیرا به شکل موثر مانع انعقاد می‌گردد و برخلاف هپارین از زمان عمل کوتاهی برخوردار بوده و به سادگی برگشت‌پذیر می‌باشد. سیترات هم بعنوان آنتی‌کواگولان برای سیستم‌های خارج از بدن تجویز می‌شود و هم در FFP و یا پلاسمای کم کرایو که بعنوان مایع جایگزین ممکن است استفاده شوند، وجود دارد.

یون‌های سیترات به یون‌های کلسیم آزاد باند شده و سیترات کلسیم محلول در آب تولید می‌کنند. در نتیجه برخلاف سطح کلسیم توتال، سطح سرمی کلسیم آزاد کاهش یافته و یون کلسیم در دسترس واکنش‌های بیولوژیک نظیر آبشار انعقادی قرار نمی‌گیرد. تزریق تقریباً ۵۰۰ سی‌سی محلول ACD-A میزان سیترات پلاسما در دستگاه همافرز را به ۲۴-۱۵ میلی مول بر لیتر می‌رساند که سبب کاهش میزان یون کلسیم به کمتر از ۰/۳ -۰/۲ میلی مول بر لیتر (یعنی میزان لازم برای انعقاد) در خون موجود در سیستم می‌گردد(۴۹،۵۰). تزریق این حجم محلول به بیمار سبب کاهش یون کلسیم در حدی که مغایر حیات باشد، نمی‌گردد و علت آن رقیق شدن سیترات در کل مایع برون سلولی در خلال بازگشت خون از دستگاه فرزیس به بدن اهداکننده و متابولیزاسیون سریع سیترات در کبد، کلیه، عضلات و آزادسازی کلسیم اتصال یافته، افزایش آزادسازی کلسیم از ذخایر اسکلتی و افزایش جذب کلسیم توسط کلیه بواسطهٔ ترشح هورمون پاراتیروئید بدنبال کاهش کلسیم یونیزه در بدن، روی می‌دهد(۵۰،۵۱).

علی‌رغم مکانیسم‌های جبرانی، تزریق سیترات ممکن است سبب کاهش کلسیم یونیزه تا حدی که بیمار دچار علامت شود، گردد. در اثر کاهش کلسیم یونیزه، تحریک‌پذیری غشاهای عصبی به حدی افزایش می‌یابد که دپلاریزاسیون خودبخودی روی می‌دهد(۵۰). آستانه تحریک‌پذیری برای بروز علائم بالینی هیپوکلسمی نشان‌دهنده مقدار مطلق کلسیم یونیزه و سرعت کاهش آن می‌باشد. PH سرم, حضور مسکن‌ها, کاهش همزمان منیزیم, پتاسیم و یا سدیم بر آستانه تحریک‌پذیری تاثیر می‌گذارند(۵۲).

نشانه‌های خفیف آن شامل: پارستزی محیطی، پارستزی انتهاها، لرزش، سرگیجه، حرکات عضلانی غیرارادی، لرزش و تهوع و استفراغ است. با کاهش بیشتر کلسیم یونیزه، این علایم ممکن است به اسپاسم مچ پا، تتانی و صرع پیشروی نماید. علاوه بر علایم فوق، طویل شدن فاصلهٔ QT در ECG و نیز دپرسیون انقباض میوکارد دیده شده و آریتمی‌های کشنده نیز گزارش گردیده است(۵۰). بنابراین

تشخیص زود هنگام علایم خفیف در بیمار برای انجام مداخلات پزشکی لازم پیش از بروز علایم شدیدتر، ضروری است.

یکی دیگر از عوارض سیترات ایجاد آلکالوز متابولیک در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه(مثل بیماری آنتی GBM آنتی‌بادی) است که ناشی از ایجاد بیکربنات بدنبال متابولیسم سیترات و محدودیت دفع آن توسط کلیهٔ نارسا می‌باشد.

عواملی که میزان بروز واکنش به سیترات را تحت تاثیر قرار میدهند، شامل آلکالوز ناشی از هیپرونتیلاسیون(۵۰)، نوع محلول ضد انعقادی (ACD-A بیش از ACD-B واکنش ایجاد می‌کند)(۵۳)، سرعت تزریق محلول ضد انعقادی و میزان سیترات تزریقی(۵۰)، می‌باشند. هم‌چنین واکنش سیترات در پلاسمافرزیس با جریان متناوب بیشتر است که ناشی از سرعت بیشتر تزریق سیترات در هنگام تخلیهٔ ظرف در مقایسه با جریان پیوسته است.

در صورت تشخیص به موقع، درمان واکنش سیترات نسبتاً آسان است. درمان شامل کاهش سرعت تزریق مجدد اجزای باقیمانده به بدن بیمار برای ایجاد زمان کافی به منظور ترقیق و متابولیزاسیون سیترات، افزایش نسبت WB/ACD (خون کامل به سیترات) برای کاهش میزان سیترات تزریقی، تجویز کلسیم خوراکی به شکل آنتی‌اسیدهای کلسیم و در نهایت تجویز کلسیم وریدی برای بیماری بیمارانی که نمی‌توانند از کلسیم خوراکی استفاده کنند یا مواردی که دچار پیشرفت علایم علی‌رغم درمان‌های اولیه می‌شوند، می‌باشد(۵۰). کلسیم در فرم وریدی ممکن است بصورت کلرید کلسیم به مایع جایگزین اضافه شود (۲۰۰ میلی‌گرم در هر لیتر آلبومین ۵٪ یا HES ۶٪-۳ ٪) و در صورت استفاده از FFP بعنوان مایع جایگزین، بصورت داخل وریدی (۲۰۰ میلی‌گرم رقیق شده تا میزان حداقل ۲۰ mg/ml) با سرعت بسیار کم و طی بیش از ۲ دقیقه تزریق می‌شود(۵۴). هم‌چنین می‌توان یک آمپول ۱۰cc کلرید کلسیم ۱۰٪ را ۱۵ دقیقه پس از آغاز تعویض پلاسما، طی مدت ۳۰-۱۵ دقیقه تزریق کرد. تزریق کلسیم در صورتی‌که زمان انجام TPE بیش از یک ساعت به طول انجامد، قابل تکرار است. دُز معمول گلوکونات کلسیم ۱۰ میلی‌لیتر بصورت داخل وریدی است که طی ۱۵-۱۰ دقیقه تزریق می‌شود. در هر صورت به نظر کلسیم گلوکونات ۱۰ ٪ نسبت به کلسیم کلراید ۱۰ ٪ بی‌خطرتر می‌باشد و در صورتیکه کلسیم کلراید ۱۰ ٪ استفاده می‌شود باید فقط $\frac{۱}{۳}$ حجم استفاده شود چون میزان یون‌های کلسیم آن نسبت به کلسیم گلوکونات سه برابر می‌باشد(۵۵). در بیمارانی که میزان کلسیم یونیزه آنها قبل از آغاز پلاسمافرزیس پایین است، تجویز گلوکونات کلسیم به صورت پروفیلاکسی می‌تواند مفید باشد(۵۶). باید خاطر نشان کرد کلسیم نباید مستقیما به FFP اضافه شود زیرا سبب

فعال شدن فاکتورهای انعقادی می‌شود. روش‌هایی که از FFP بعنوان جایگزین استفاده می‌شود یا برای جمع‌آوری سلولهای بنیادی[۲۳] تزریق کلسیم باید از ورید دیگری انجام شود(۵۶،۵۷).

این درمان‌ها اغلب در پلاسمافرزیس درمانی (نه اهدایی) و خصوصاً در صورت استفاده از فرآورده‌های پلاسما به عنوان مایع جایگزین و پلاسمافرزیس‌های طولانی‌مدت، ضرورت می یابند.

۲/واکنش‌های آلرژیک، آنافیلاکتیک، آنافیلاکتوئید:

برای بروز این واکنش‌ها باید آنتی‌ژن هدف به مولکول IgE موجود در سطح سلول‌های ماست‌سل و بازوفیل متصل شده و منجر به آزاد سازی مواد وازواکتیو نظیر هیستامین، لکوترین C4، لکوترین D4، پروستاگلاندین D2 و فاکتور فعال‌کنندهٔ پلاکت شود. مواد آزاد شده سبب ایجاد علایم گوناگون از طریق انقباض عضلهٔ صاف، افزایش نفوذپذیری و اتساع عروق می‌گردند. فعال شدن ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌تواند توسط فاکتورهای مشتق از کمپلمان نظیر C3a و C5a با واسطهٔ واکنش‌های متقابل آنتی‌ژن و IgG و سایر مکانیسم‌ها نیز روی دهد. این واکنش‌ها طیف وسیعی از کهیر تا انواع آنافیلاکسی تهدید کنندهٔ حیات را در بر می‌گیرد. نشانه‌ها و علایم این واکنش‌ها عبارتند از: خارش، کهیر، برافروختگی، آنژیوادم، انسداد راه هوایی فوقانی، انسداد راه هوایی تحتانی، هیپوتانسیون، شوک، تهوع، استفراغ و اسهال.

واکنش‌های آلرژیک که در حالت شدید بصورت واکنش‌های آنافیلاکتیک بروز می‌کنند، با مصرف مایعات جایگزین نظیر فرآورده‌های پلاسمایی (FFP، پلاسمای کم کرایو)، HES و آلبومین در ارتباط هستند.

شایع‌ترین واکنش آلرژیک در مصرف فرآورده‌های پلاسمایی، بروز کهیر در سرتاسر بدن می‌باشد که در ۳-۱٪ موارد تزریق پلاسما روی می‌دهد. شیوع آنافیلاکسی بسیار کم است و شایع‌ترین علت آن تزریق پلاسمای حاوی IgA به فرد فاقد IgA و دارای آنتی‌بادی‌های ضد IgA است.

مکانیسم واکنش‌های آلرژیک در مصرف HES، فعال شدن مسیر فرعی آبشار کمپلمان توسط HES (چه با وزن مولکولی کم و چه زیاد) است که سبب تولید C3a و C5a و در نتیجه رها سازی فرآورده‌های ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شود(۵۸). این واکنش‌ها شامل واکنش‌های کهیری خفیف و نیز واکنش‌های شدید توأم با ایست قلبی و تنفسی هستند. میزان واکنش‌ها در بیمارانی که از HES به عنوان مایع جایگزین در آنها استفاده شده است، ۰/۰۸۵٪ بوده و میزان واکنش‌های شدید (آنافیلاکتیک)

[23] - Stem cell

۰/۰۰۶٪ بوده است(۵۹). این واکنشها با هر دو فرم, HES باوزن مولکولی بالا[۲۴] (۵۹) و با وزن مولکولی پائین[۲۵] (۶۰) دیده شده است.

برای پیشگیری از بروز چنین واکنش‌هایی، اهداکنندگان پلاسما که سابقه چنین واکنش‌هایی را داشتند از اهدا منع شده و در بیماران مبتلا به واکنش‌های خفیف از پیش‌درمانی (Premedication) با آنتی‌هیستامین استفاده می‌شود.

در بیمارانی که علیرغم پیش‌درمانی با آنتی‌هیستامین به واکنش‌های خفیف تا شدید دچار می‌شوند، علاوه بر پیش‌درمانی با آنتی‌هیستامین‌ها مثل آنتاگونیست‌های هیستامین (دیفن‌هیدرامین)، از بلوک‌کنندهٔ گیرندهٔ هیستامین (هیدروکسی‌زین، سایمتیدین) و تزریق مداوم آنتی‌هیستامین هم برای جلوگیری از بروز چنین واکنش‌هایی استفاده می‌شود.

بیماران مبتلا به واکنش‌های شدید ناشی از IgA، باید از مایعات جایگزین فاقد IgA مثل آلبومین و سالین استفاده کنند. در صورت نیاز به استفاده از پلاسما به عنوان مایع جایگزین مثلاً در تعویض پلاسمای بیماران مبتلا به TTP، باید از فرآورده‌های پلاسمایی فاقد IgA استفاده نمود.

درمان واکنش‌های آلرژیک و آنافیلاکتیک به شدت آنها بستگی دارد. پلاسمافرزیس اهدایی باید در صورت ایجاد واکنش در فرد متوقف شود. واکنش‌های ساده نظیر کهیر با آنتی‌هیستامین درمان می‌شود. در پلاسمافرزیس درمانی در صورت قطع پروسه به علت بروز واکنش، می‌توان پس از تجویز آنتی‌هیستامین، فرآیند را از سر گرفت و برای تعویض‌های بعدی پلاسما، از پیش‌درمانی با آنتی‌هیستامین استفاده کرد.

واکنش‌های آنافیلاکتیک تهدید کنندهٔ حیات هستند و پلاسمافرزیس خواه اهدایی یا درمانی، باید فوراً قطع گردد. راه وریدی باید با استفاده از سالین باز نگه داشته شود. تزریق زیر جلدی ۰/۵ -۰/۳ میلی‌لیتر اپی نفرین (۱ mg/kg)تکرار دُز هر ۳۰-۲۰ دقیقه تا ۳ دُز در افرادی که پاسخی ندارند, مفید است. در بچه‌های ۱۲-۶ سال, ۰/۲۵ میلی‌لیتر توصیه می‌شود. برای رفع برونکواسپاسم از تجویز آمینوفیلین به میزان ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده می‌شود.

پس از این دُز، تزریق ۱-۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت باید صورت گیرد. برای رفع هیپوتانسیون می‌توان از نرمال سالین یا رینگر لاکتات به عنوان افزایش دهندهٔ حجم استفاده کرد. اکسیژن جهت بهبود دیسترس تنفسی به کار می‌رود.

در واکنش‌های شدیدتر، تزریق داخل عروقی ۰/۵ میلی‌گرم اپی‌نفرین و تکرار دُز هر ۱۰-۵ دقیقه یک‌بار انجام می‌گیرد. دوپامین نیز برای درمان هیپوتانسیونی که به افزاینده های حجم پاسخ نمی‌دهد،

---

[24] - Hetastarch
[25] - Pentastarch

تجویز می‌گردد. راه هوایی باید باز نگه داشته شود و انتوباسیون اندوتراکئال ممکن است ضرورت یابد. متیل‌پردنیزولون به مقدار ۱۰۰ mg داخل عروقی می‌تواند تجویز گردد(۶۱،۶۲).

واکنش آلرژیک نسبت به گاز اتیلن‌اکساید که برای استریل‌کردن لوله‌های دستگاه پلاسمافرزیس بکار می‌رود، دیده شده است. این واکنش عمدتاً در اهداکنندگانی که قبلاً چندین بار تحت پلاسمافرزیس قرارگرفته‌اند، رخ می‌دهد.

تصور می‌شود که طی پلاسمافرزیس، اتیلن‌اکساید موجود در لوله‌های پلاستیکی به پروتئین‌های پلاسما اتصال می‌یابد. پروتئین‌ها به عنوان مولکول حامل و اتیلن‌اکساید به عنوان هاپتن عمل می‌کند که نتیجهٔ این امر پاسخ ایمنی با تولید آنتی‌بادی IgE برعلیه اتیلن‌اکساید است. این واکنش‌ها از کهیر، برافروختگی و ادم دور کاسهٔ چشم تا واکنش آنافیلاکتیک شامل خس خس، تورم لبها و هیپوتانسیون متغیر است(۶۳). این واکنش در کاربرد نوع خاصی از دستگاه‌های پلاسمافرزیس بیشتر دیده می‌شود. استفاده از دو مرحله آماده‌سازی[۲۶] لوله‌ها در جلوگیری از وقوع چنین واکنش‌هایی مفید است.

واکنش آنافیلاکتوئید در اثر استفاده از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین[۲۷] در بیمارانی که تحت پلاسمافرزیس قرار می‌گیرند، دیده شده است. علائم آن شامل برافروختگی, هیپوتانسیون, کاهش ضربان قلب و اختلالات تنفسی می‌باشد(۵۰). این واکنش‌ها در بیمارانی که تحت تعویض پلاسما درمانی(۶۴), آفرزیس LDL با استفاده از ستون‌های دکستران سولفات (۶۵،۶۶) و درمان با ستون‌های پروتئین استافیلوکوکی A (۶۴) قرار می‌گیرند, دیده شده است.

این واکنش در اثر فعال شدن سیستم کینین رخ می‌دهد. در اثر تماس پلاسمای بیمار با پلاستیک دستگاه پلاسمافرزیس که دارای بار الکتریکی منفی است، برادی‌کینین تولید می‌شود. در حالت طبیعی برادی‌کینین بسرعت توسط کینیناز I و II[۲۸] غیرفعال می‌شود. ACEI[۲۹] عمل این آنزیم‌ها را مهار کرده و سبب تجمع برادی‌کینین و ظهور علائم فوق می‌شود(۵۰).

هم‌چنین در صورت استفاده از آلبومین به عنوان مایع جایگزین، به علت تزریق سریع مقادیر کم فعال‌کنندهٔ پره‌کالیکرین (یک متابولیت فاکتورهای انعقادی XII) که در آلبومین موجود است، پره‌کالیکرین بصورت برادی‌کینین که یک پپتید وازواکتیو است، فعال می‌شود و به دلیل مهار متابولیسم برادی‌کینین توسط ACEI، تجمع برادی‌کینین روی داده و منجر به بروز علایم واکنش آنافیلاکتیک می‌گردد. درمان با ACEI باید ۴۸-۲۴ ساعت قبل از تعویض پلاسما قطع شود. برخی ACEI های

---

[26] - Priming
[27] - ACEI
[28] - Kininase,I ,II
[29] - Angiotensin Converting Enzyme Inhibators

جدید، نیمه عمر طولانی‌تری داشته و باید به مدت طولانی‌تری قطع شده و یا به مهارکننده‌های دیگری با نیمه عمر کوتاه‌تر تبدیل شوند.

اگر شرایط بیمار به گونه‌ای است که انجام TPE نمی‌تواند برای ۴۸-۲۴ ساعت به تعویق بیافتد، استفاده از یک محلول کلوئیدی نظیر HES به عنوان مایع جایگزین، می‌تواند از میزان بروز این واکنش بکاهد.

۳/ هیپوتانسیون:

هیپوتانسیون هم طی پلاسمافرزیس اهدایی و هم درمانی ممکن است دیده شود. هیپوتانسیون با ۲ مکانیسم رخ می‌دهد.

مکانیسم اول: هیپوتانسیون ناشی از کاهش حجم داخل عروقی در اثر وجود حجم بسیار زیاد مدار خارج بدنی می‌باشد. دستگاه سمپاتیک برای جبران کاهش حجم، تونیسته عروقی، سرعت ضربان قلب, قدرت انقباض قلب و در نتیجه برون‌ده قلبی را افزایش می‌دهد(۵۰). هیپوتانسیون به علت کاهش حجم داخل عروقی در پلاسمافرزیس چندان شایع نیست. زیرا طبق استانداردهای بانک خون، میزان حجم خون خارج از بدن با توجه به شرایط سلامتی فرد و وزن وی، نباید از ۱۰/۵ سی‌سی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن تجاوز نماید(۶۷). در پلاسمافرزیس درمانی، بعضی از بیماران دچار بیماری‌های زمینه‌ای هستند که سبب افزایش احتمال بروز هیپوتانسیون می‌شود. برای مثال در بیماران نورولوژیک، هیپوتانسیون در اثر هیپوولمی سریع‌تر رخ می‌دهد. از این رو در تعیین حجم خون خارج از بدن باید شرایط بیمار را در نظر گرفت. هم چنین بعضی از دستگاه‌های پلاسمافرزیس مثلاً آنهایی که با جریان متناوب کار می‌کنند، حجم بیشتری از خون را از بدن خارج می نمایند. در نتیجه نوع دستگاه باید با توجه به شرایط بیمار انتخاب گردد.

مکانیسم دوم بروز هیپوتانسیون، می‌تواند ناشی از واکنش وازوواگال باشد. طی واکنش وازوواگال عملکرد پاراسمپاتیک که بطور طبیعی در تقابل با عملکرد سمپاتیک است، افزایش یافته و منجر به کاهش سرعت ضربان قلب و کاهش تون عروقی می‌گردد. این مساله منجر به هیپوتانسیون می‌شود(۵۰). در صورت وجود فاکتورهایی از قبیل: سن کمتر، وزن کمتر، اولین نوبت اهدا و بی‌توجهی کارکنان خونگیری احتمال بروز واکنش وازوواگال افزایش می‌یابد(۶۸).

درمان واکنش‌های هیپوولمیک و وازوواگال نسبتاً مشابه است. در هر دو مورد فرآیند باید موقتاً قطع شود. در واکنش‌های هیپوولمیک تزریق بیشتر مایعات داخل عروقی و یا افزایش میزان بازگشت مایعات، می‌تواند فشار خون را به سطح پایه برگرداند. در واکنش‌های وازوواگال از پایین قرار دادن سر بیمار[۳۰]،

[30] - Trendelenburg's position

کمپرس سرد در پیشانی و گردن، دادن قوت قلب به بیمار و استنشاق نمک‌های آمونیوم استفاده می‌شود(۵۰).

۴/ عوارض ناشی از کاتترهای عروقی:

عوارض کاتترهای عروق محیطی به مراتب کمتر از کاتترهای عروق مرکزی است. بروز عوارضی چون عفونت، درد، آسیب عصبی، ترومبوز، پرفوراسیون ورید، هماتوم‌های dissecting یا فسیتول های شریانی-وریدی، کاربرد کاتترهای مرکزی را محدود به مواردی کرده است که امکان استفاده از وریدهای محیطی موجود نباشد.

آمبولی هوا از عوارض نادر پلاسمافرزیس است و ناشی از ورود هوا به سیستم وریدی از طریق نشت موجود در وسایل یا محل دسترسی عروقی می‌باشد. دیس پنه، تاکی پنه، سیانوز، تاکیکاردی و هیپوتانسیون از مشخصه‌های آمبولی هوا هستند و از ورود هوا به بطن راست و شریان ریوی ناشی می‌شوند. این امر منجر به انسداد مسیر خروجی بطن راست و انقباض شریان ریوی می‌شود(۶۹). علت نادر بودن عارضه این است که وسایل مدرن پلاسمافرزیس واجد حسگرهایی هستند که وجود هوا را در مدار خارج عروقی ردیابی و پلاسمافرزیس را متوقف می‌کند. در صورت بروز آمبولی هوا، درمان عبارت است از قرار دادن بیمار در وضعیت ترندلنبرگ روی پهلوی چپ، که سبب به دام افتادن هوا در قله بطن راست و دور ماندن هوا از مسیر خروجی عروق ریوی می‌شود. بنابراین وضعیت خروجی بطن راست بهبود می‌یابد. با گذشت زمان، هوا خودبخود در خون حل می‌شود.

۵/ تنگی نفس:

تنگی نفس به علت ادم پولمونری ناشی از گرانباری حجم مایعات داخل عروقی روی می‌دهد. ادم غیر قلبی-ریوی ندرتاً دیده می‌شود، ولی اگر اجزای خونی که مجدداً به بیمار بازگردانده می‌شوند به میزان کافی آنتی‌کواگوله نشوند، می‌توانند منجر به آمبولی ریوی وسیعی شوند که البته این پدیده به علت کنترل حجم مادهٔ ضدانعقادی توسط دستگاه، ندرتاً روی می‌دهد.

واکنش‌های آلرژیک به همراه برونکواسپاسم می‌تواند در بیمارانی که FFP دریافت می‌کنند، دیده شود. افت فشار خون، تنگی نفس و درد قفسهٔ صدری ممکن است ناشی از ناسازگاری حیاتی غشاها با واسطهٔ کمپلمان و یا حساسیت به اتیلن‌اکساید بکار گرفته شده در استریل کردن غشاها باشد.

برای درمان تنگی نفس ناشی از حساسیت و واکنش‌های آلرژیک با توجه به شدت واکنش و علایم، ممکن است از آنتی‌هیستامین‌ها، اپی نفرین یا کورتیکواستروئید استفاده شود.

۶/ هیپوکالمی:

استفاده از آلبومین به عنوان مایع جایگزین، به دلیل اثر ترقیقی آن می‌تواند منجر به کاهش ۲۵٪ غلظت پتاسیم پلاسما پس از انجام پلاسمافرزیس شود. این عارضه و احتمال بروز عواقب آن مانند آریتمی وابسته به هیپوکالمی، با حصول اطمینان از وجود ۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر پتاسیم در هر لیتر از آلبومین به حداقل می‌رسد.

۷/ انتقال بیماری‌های ویروسی توسط FFP:

تعویض یک حجم پلاسما (که تقریباً ۳ لیتر مایع است) با FFP، نیاز به ۱۵-۱۰ واحد FFP از همین تعداد اهداکننده دارد. برای به حداقل رساندن تماس با بیماری‌های عفونی، باید مواجهه با اهداکنندگان متعدد را از طریق تامین چندین واحد FFP یا یک واحد FFP حجیم از یک اهداکنندهٔ منفرد، به حداقل رساند. انتقال بیماری‌های ویروسی از طریق فرآورده‌های پلاسمایی بکار رفته به عنوان مایع جایگزین در جریان تعویض پلاسما، یکی از علل مرگ و میر این بیماران در دراز مدت می‌باشد.

۸/ مورتالیتی:

اگرچه مورتالیتی در جریان تعویض پلاسما روی داده است ولی در اکثر موارد در بیماران شدیداً بدحال بوده و ناشی از فرآیند تعویض پلاسما نبوده است. میزان مورتالیتی مستقیماً وابسته به جمعیت بیمارانی است که تحت تعویض پلاسما قرار می‌گیرند. برای مثال ۲۰-۱۰٪ بیماران مبتلا به TTP که تحت TPE قرار میگیرند، فوت خواهندکرد. بطور کلی، میزان مورتالیتی تخمین زده شده، از ۱ در هزار تا ۳ در هر ده هزار TPE انجام شده، بیشتر منعکس کنندهٔ وضعیت بیماری زمینه‌ای بیمار تحت TPE بوده تا اینکه نشان‌دهنده ریسک پروسهٔ تعویض پلاسما باشد.

بیشترین علت مرگ و میر در گزارش‌ها، بروز حوادث قلبی تنفسی بوده است. آریتمی قلبی شایع‌ترین مشکل قلبی بوده و بویژه در دریافت‌کنندگان FFP دیده شده است. در بیماران فوت شده به دلایل مسایل تنفسی، سندرم دیسترس حاد تنفسی ARDS و در ادم ریوی غیر قلبی بیش از سایر موارد گزارش شده‌اند که اینها هم در دریافت کنندگان FFP بروز کرده بودند. آنافیلاکسی، عوارض عروقی، عفونت و ترومبوز از علل دیگر مورتالیتی می‌باشند که شیوع کمتری دارند.

جدول ۱۳- علایم و نشانه‌های عوارض TPE و درمان آنها(۶۱)

Signs and Symptoms	Possible Cause(s)	Suggested Treatment(s)
Bradycardia, hypotension, diaphoresis, pallor, nausea, feeling of doom	Vasovagal reaction, anxiety, full blader, or unknown cause	Put patient in Trendelenbug 's position or elevate feet, administer saline bolus, offer bedpan; fan patient, simulate patient (ie, have patient move extremities as much as possible), administer ammonia spirit, aromatic (be sure to protect patient 's eyes)
Tingling in fingertips or toe, flushing, diaphoresis, hypotension/hypertension, tachycardia, seizures	Hyperventilation, anxiety	Have patient breathe in paper bag, offer fan, encourage very slow deep breathing . If patient is hypotensive, place patient in Trendelenburg's position and administer saline bolus.
Tachycardia, hypotension, diaphoresis	Antihypertensive Rx: Beta blockers Ca channel blockers Hypovolemia	Hold antihypertensive Rx before next procedure. Administer saline bolus, put patient in Trendelenburg's position, increase fluid balance, review type and volume of replacement fluids, increase % of colloid if using crystalloid replacement.
Circumoral paresthesias that may progress over entire body , chest tightness, nausea, vomiting, flatus, diarrhea, hypotension, prolonged QT interval, tetany	Citrate toxicity, hypocalcemia	Decrease whole blood flow rate, , increase WB:ACD ratio, switch to ACD/heparin anticoagulation, slow FFP infusion rate, administer calcium PO or IV(slow push or drip), add calcium to replacement fluid (continuous flow procedures only & not FFP or Cryo poor plasma)

(continued)

Signs and Symptoms	Possible Cause(s)	Suggested Treatment(s)
Hives, urticaria, wheezing, facial edema, SOB, hypotension, tachycardia	Allergic reaction	Administer Benadryl IVP, epinephrine sub q, and/or solumedrol IV
Back pain, hematuria, tachycardia, hypotension, hemolysis,SOB	Acute transfusion reaction	Discontinue blood component and order transfusion reaction work-up
Burning eyes, periorbital Edema	Ethylene oxide allergic reaction	Discontinue procedure, perform setup with double prime, use oldest tubing kits
Flushing, hypotension	ACE inhibitor reaction	change albumin lot number, switch to FFP or colloid starch replacement, hold or discontinue ACE inhibitor, delay therapeutic apheresis for 24-48 hours after ACE inhibitor administration
The procedure should be paused when a reaction occurs and the physician should be notified. All medical interventions should be prescribed by a physician. The physician will determine if the procedure should be restarted or aborted. SOB = shortness of breath; WB = whole blood; ACD = acid citrate dextrose; FFP = fresh frozen plasma; ACE = angiotensin-converting enzyme		

منابع:

1 .Powel L. Intense plasmapheresis in the pregnant Rh sensitized woman. Am J Obstet Gynecol. 1968, 101: 153.

2 .Bowman JM, Peddle LJ, Anderson C. Plasmapheresis in sever Rh iso-immunization. Vox Sanguinis. 1968, 15: 272.

3 .Clarke CA, Elson CJ, Bradley J, et al. Intensive plasmapheresis as a therapeutic measure in Rhesus-immunized woman. Lancet. 1970, 2: 793.

4 .Verrier Jones J, Cumming RH, Bucknal RC, et al. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythmatosus. Lancet. 1976, 1: 709.

5 .Verrier Jones J, Cumming RH, Bacon PA, et al. Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patient with systemic lupus erythematosus. Q J Med. 1979, 448: 555

6. McLeod BC. Therapeutic plasma exchange. In Hillyer CD, Silberstein L, Ness PM, Anderson KC, Roushk S (eds). Blood banking & transfusion medicine. Basic principles & practice. 1st ed. Churchil Livingstone, 2003:519-543.

7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1991; 325:393.

8. Mc Collough LJ. Transfusion medicine. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Blood. Principles and practice of hematology. 2nd ed.Lippincot Williams & Wilkins, 2003:2060.

9 .Cohen S, Freeman T. Metabolic heterogeneity of human immunoglobulin. Biochem J. 1960

10. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, et al. Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. N Engl J Med 1979; 300:524.

11. Derksen RH, Schurman HJ, Gemelig Meyling FH, et al. Rebound & overshoot after plasma exchange in humans. J.Lab.Clin.Med. 1984, 104: 35.

12. Gilcher RO. Apheresis: Principles and thechnology of hemapheresis. In Simon TL, Dzick WH, Snyder EL, et al. (eds). Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 3rd ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2002:649-657.

13. Chopek M, Mc Cullough J. Protein & biochemical changes during plasma exchange, in Berkman Em, Ulmas J eds.Therapeutic hemapheresis- a technical workshop. Washington DC. AABB, 1980:13-52.

14. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement: Removal & recovery of normal plasma constitutes. Blood. 1980, 56: 1055.

15. Mcleod Bc, Sassetti RJ, Stefoski D, Davis FA. Partial plasma protein replacement in therapeutic plasma exchange. J. clin. Apheresis. 1983, 1: 115.

16. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of Immunoglobulins. Prog Allergy. 1969, 13: 1.

17. Strober W, Wochner RD, Barlow MH, et al. Immunoglobulin metabolism in ataxia telangectasia. J. clin. Invest. 1968, 47: 1905.

18. Wells JV, Fundenberg HH. Metabolism of radio-iodinated IgG in patients with abnormal serum IgG levels. I̦ Hypergammaglobulinemia. Clin Exp Immunol. 1971, 9: 761.

19. Wells JV, Fundenberg HH. Metabolism of radio-iodinated IgG in patients with abnormal serum IgG levels.II̦ Hypogammaglobulinemia. Clin Exp Immunol. 1971, 9: 775.

20. Brambell FWR, Hemmings WA, Morris IG. A theoretical model of γ- globulin catabolism. Nature 1964;203:1352.

21. Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the β_2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 1996, 93: 5512-5516.

22. Dau PC. Immunologic rebound. J. clin. Apheresis. 1995, 10: 210-217.

23. Derksen RH, Schurman HJ, Meyling Fh, et al. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. J.Lab.Clin.Med. 1984, 104: 346.

24. Junghans RP. IgG biosynthesis. No " Immunoregulatory feedback ". Blood. 1997, 90: 3815-3818.

25. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease. N Eng J Med. 1999, 340: 227-228.

26. Weinstein R. Basic Principles of Therapeutic Blood Exchange in: Mcleod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Aheresis: principles & practice. 2nd ed.Bethesda, MD: AABB, 2003:295-319.

27. Brecher ME. Technical Manual. 15th ed.Bethesda. AABB press, 2005:139-161.

28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. N Eng J Med. 1992, 326: 1371

29. Alving BM, Hojima Y, Pissano JJ, et al. Hypotension associated with prekalikrein activator(hagemen factor fragmnent) in plasma protein fraction. N Eng J Med. 1978, 299: 66.

30. Pool M, Mcleod BC. Pyrogen reactions to human serum albumin during plasma exchange. J. clin. Apheresis. 1995, 10: 81.

31. Weinstein R. Principles of blood exchange in: Mcleod BC, Price MJ, et al. Aheresis: principles & practice. Bethesda, MD: AABB, 1997:263-286.

32. Winters JL, Pineda AA. Hemapheresis. In Henry JB(ed): Clinical Diagnosis & Management by laboratory Methods. 20th ed. WB Saunders, 2001:776-805.

33. Mcleod Bc, Price Th, Owen H, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. Transfusion. 1999, 39: 282-288.

34. Owens MR, Sweeney Jd, Tahhan RH, et al. Influence of type of exchange fluid on survival in therapeutic apheresis for TTP. J. clin. Apheresis. 1995, 10: 178-182.

35. Weinstein R. Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange

by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. J. clin. Apheresis. 1996, 11: 204-210.

36. Pierce LR, Gaines A, Finlayson JS, et al. Hemolysis & acute renal failure due to the administrations of albumin diluted in sterile water [letter]. Transfusion. 1999, 39: 110-111.

37. Kovithavongs T. Calcium administration during plasma exchange for HUS/TTP. Canadian apherersis group bulletin. June 1999, 2-3.

38. Stigelman WH, Henry DH, Talbert RL, Townsend RJ. Remove of prednisone & prednisolone by plasma exchange. Clin. Pharmacy. 1984, 3: 402-407.

39. Pramodini B K-B, Woo MW. A reveiw of the effects of plasmapheresis on drug clearance. 1997, 17: 684-695.

40. Wood GJ, Hall GM. Plasmapheresis and plasma cholinesterase. Br. J. Anaesth. 1978, 50: 945.

41. Perseghin P, Capra M, Baldini V, Sciorelli G. Bradykinin production during donor plasmapheresis procedures. Vox Sanguinis. 2001, 81: 24.

42. Owen HG, Brecher ME. Partial colloid replacement for therapeutic plasma exchange. J. clin. Apheresis. 1997, 12: 87-92.

43. Sultan Y, Bussel A, Maisonneuve P, et al. Potential danger of thrombosis after plasma exchange in the treatment of patients with immune disease. Transfusion. 1979, 19: 558-593.

44. Domen RE, Kennedy MS, Jones LL, Senhauser DA. Hemostatic imbalances produced by plasma exchange. Transfusion. 1984, 24: 336-338.

45. Flaum MA, Cuneo RA, Appelbaum FR, et al. The hemostatic imbalance of plasma exchange transfusion. Blood. 1997, 54: 694.

46. Owen HG, Koo A, Mc Ateer M, Brecher ME. Evaluation of platelet loss during TPE on the COBE SPECTERA. J. clin. Apheresis. 1997, 12: 28.

47. McLeod BC, Price TH, Owen H, et al. Frequency of immediate adverse effects

associated with apheresis donation. Transfusion. 1998, 38: 938.

48. Mcleod Bc, Sniecinski I, Ciavarella D, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. Transfusion. 1999, 38: 282.

49. Strauss RG, Mcleod BC. Complications of therapeutic apheresis. in popovskyma, ed. Transfusions reactions. 2nd ed. Bethesda,MD: AABB press. 2001, 315-38.

50. Strauss RG. Mechanisms of adverse effects during hemaheresis. J. clin. Apheresis. 1996, 11: 160.

51. Silberstein LE, Naryshkin S, Haddad JJ, Strauss Jf. Calcium hemostasis during therapeutic plasma exchange. Transfusion. 1986, 26: 151.

52. Crookston KP, Simon TL. Physiology of apheresis. in: Mcleod BC, Price MJ, et al. Aheresis: principles & practice.2nd ed, Bethesda., MD: AABB press. 2003, 71-93.

53. Szymanski IO. Ionized calcium during plateletpheresis. Transfusion. 1978, 18: 701.

54. Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC. Blood banking & transfusion medicine.Basic principles and practice. 1st ed. Churchill Livingstone, 2003:509-518.

55. Hester JP, Ayyar R. Anticoagulant & electrolytes. J. clin. Apheresis. 1984, 2: 41-51.

56. Bolan CD, Cecco SA, Welsey RA, et al. Controlled study of citrate effects and response to IV calcium administration during allogenic peripheral blood progenitor cell donation. Transfusion. 2002, 42: 935-946.

57. Korach JM, Berger P, Giraud C. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. Intensive Care Med. 1998, 24: 452-458.

58. Dutcher JP, Aisner J, Hogge DE, Schiffer CA. Donor reaction to hydroxyethyl starch during granulocytapheresis. Transfusion. 1984, 24: 66.

59. Ring J, Messmer K. Incidence & severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977, 1: 466.

60. Kannan S, Milligan KR. Moderately sever anaphylactoid reaction to pentastarch (200/0.5) in a patient with acute sever asthma. Intensive Care Med. 1999, 25: 220.

61. Jones HG, Bandarenko N. Management of therapeutic apheresis patient. In Mcleod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & practice. 2nd ed.Bethesda,MD: AABB press. 2003:253-282.

62. Mcleod Bc. Therapeutic apheresis: A physicians Handbook. 1st ed.Bethesda. AABB press. 2005:27.

63. Leitman SF, Boltansky IT, Alter HJ, et al. Allergic reactions in healthy plateletpheresis donor caused by sensitization to ethylene oxide gas. N Eng J Med. 1986, 315: 1192-1196.

64. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of ACEI & apheresis. Transfusion. 1994, 34: 381.

65. Aghishi T. Anion-blood contact reaction (ABC reaction) in patients treated by LDL apheresis with dextran sulfate-cellulose column while recieving ACE inhibators. JAMA. 1994, 271: 195.

66. Olbricht CJ, Schaumann D, Fischer D. Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulfate & ACE inhibators. Lancet. 1993, 341: 60-61.

67. Standards committee of the American Association of Blood Banks: in marianne A.S(ed): Standards for Blood Banks & Transfusion services. 23rd ed.Bethesda MD, AABB, 2004.

68. Newman BH. Donor reactions & injuries from whole blood donation. Transfus Med Rev. 1997, 11: 64.

69. Montacer-kuhsari J, Voller H, Keller F. Pulmonary air embolism. Intensive Care Med. 1994, 20: 166.

فصل پنجم

اندیکاسیون های TPE

اندیکاسیون های TPE

برای کمک به ارزیابی کاربران در استفادهٔ مناسب از تعویض درمانی پلاسما (TPE) در شرایط خاص، دو سازمان ASFA[1] و AABB[2] ، یک گروه‌بندی برای اندیکاسیون‌های TPE ارائه کرده‌اند، که در جدول ۱۴ آمده است(۱،۲).

پیش از مطالعهٔ جدول، آشنایی با مفاهیم زیر ضروری است:

گروه I : TPE درمان استاندارد و قابل قبول در خط اول درمان این بیماری‌ها است.

گروه II: شواهد کافی برای کارایی TPE به عنوان خط دوم درمان یا درمان کمکی[3] (همراه) وجود دارد.

گروه III: شواهد کارآیی TPE در درمان این بیماری‌ها غیرقطعی و مورد بحث و اختلاف نظر است و نسبت ریسک به کارایی، مشخص نیست. ممکن است TPE به عنوان آخرین راه چاره مفید باشد.

گروه IV: در بررسی‌های کنترل شده TPE فاقد هرگونه اثر درمانی بوده است.

---

[1] - American society for apheresis
[2] - American Association of Blood Banks
[3] - Adjuvant therapy

جدول ۱۴- اندیکاسیون‌های پلاسمافرزیس درمانی(۱،۲)

Disease	Procedure	Indication category
Neurologic disorders		
Chronic inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy(CIDP)	Plasma exchange	I
Acute inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy(AIDP or Guillian-Barre syndrome)	Plasma exchange	I
Myasthenia gravis	Plasma exchange	I
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Plasma exchange	II
Multiple sclerosis and related disorders	Plasma exchange	
Acute fulminant central nervous system demyelination		III
Relapsing or progressive		III
Paraneoplastic Neurologic syndrome	Plasma exchange	III
	Immunoadsorption	III
Paraproteinemic polyneuropathies		
Demyelinating polyneuropathy	Plasma exchange	I
IgG/IgA	Immunoadsorption	III
Polyneuropathy with IgM	Plasma exchange	II
(±Waldenström's macroglobulinemia)	Immunoadsorption	III
Cryoglobulinemia with polyneuropathy	Plasma exchange	II
Multiple myeloma with polyneuropathy	Plasma exchange	III
POEMS syndrome	Plasma exchange	III
Systemic (AL) amyloidosis	Plasma exchange	IV
Inflammatory myopathies	Plasma exchange	III
Polymyositis or dermatomyositis	Leukapheresis	IV
Inclusion-body myositis	Plasma exchange	III
	Leukapheresis	IV
	Plasma exchange	III
Rasmussen encephalitis	Plasma exchange	III
Stiff-person syndrome	Plasma exchange	III

(continued)

جدول ۱۴- اندیکاسیون‌های پلاسمافرزیس درمانی(۱،۲)

Disease	Procedure	Indication category
	Plasma exchange	II
Sydenham's chorea/pediatric autoimmune pneuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections(PANDAS)		
Hematologic disease		
ABO-incompatible hematopoietic cell transplant	Plasma exchange (recipient)	II
Erytherocytosis / polycythemia vera	Erythrocytapheresis	II
Leukocytosis and thrombocytosis	Cytapheresis	I
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Plasma exchange	I
Post-transfusion purpura	Plasma exchange	I
Sickle cell diseases	Red cell exchange	I
Myeloma / paraproteins / hyperviscosity	Plasma exchange	II
Myeloma/acute renal failure	Plasma exchange	II
Coagulation factor inhibitors	Plasma exchange	II
Aplastic anemia/pure red cell aplasia	Plasma exchange	III
Cutaneous T-cell lymphoma	Photopheresis	I
	Leukapheresis	III
Hemolytic disease of the newborn	Plasma exchange	III
Platelet alloimmunization and refractoriness	Plasma exchange	III
	Immunoadsorption	III
Malaria / babesiosis	Red cell exchange	III
Renal and metabolic disease		
Antiglomerular basement membrane antibody disease (Goodpasture's syndrome)	Plasma exchange	I
Rapidly progressive glomerulonephritis	Plasma exchange	II
Hemolytic-uremic syndrome	Plasma exchange	III
Renal transplantation		
Rejection	Plasma exchange	IV
Presensitization	Plasma exchange	III
Reccurent focal glomerulosclerosis	Plasma exchange	III

(continued)

جدول ۱۴- اندیکاسیون‌های پلاسمافرزیس درمانی (ادامه)

Disease	Procedure	Indication category
Heart transplant rejection	Plasma exchange	III
	Photopheresis	III
Acute Hepatic failure	Plasma exchange	III
Familial hyper cholesterolemia	Selective adsorption	I
	Plasma exchange	II
Overdose poisoning	Plasma exchange	III
Phytanic acid storage disease (Refsum's)	Plasma exchange	I
Autoimmune and rheumatic disease		
Cryoglobulinemia	Plasma exchange	II
Idiopathic thrombocytopenia purpura	Immunoadsorption	II
Raynaud's phenomenon	Plasma exchange	III
Vasculitis	Plasma exchange	III
Autoimmune hemolytic anemia	Plasma exchange	III
Rheumatoid arthritis	Immunoadsorption	II
	Lymphoplasmapheresis	II
	Plasma exchange	IV
Scleroderma / progressive systemic sclerosis	Plasma exchange	III
Systemic lupus erythematosus	Plasma exchange	III

Category I = Standard acceptable therapy; Category II = sufficient evidence to suggest efficacy usually as adjunctive therapy; Category III = inconclusive evidence of efficacy or uncertain risk/benefit ratio; Category IV = lack of efficacy in controlled trials.

اختلالات نورولوژیک

۱/ پلی نوروپاتی میلین‌زدای التهابی حاد (سندرم گیلن‌باره، GBS [1])

GBS یک بیماری سیستم عصبی محیطی است که با کاهش بارز در میزان بروز فلج اطفال، در حال حاضر شایع‌ترین علت فلج شل حاد در افراد سالم است. بروز سالیانه آن ۲-۱ مورد در ۱۰۰۰۰۰ است. فراوانی این بیماری در مردان بیش از زنان بوده و با افزایش سن نیز، بیشتر می‌شود. تقریباً $\frac{2}{3}$ بیماران اخیرا به عفونت‌های تنفسی یا گوارشی مبتلا بوده‌اند. همچنین بیماری می‌تواند با پروسه‌های سیستمیک مثل بیماری هوچکین، SLE، سارکوئیدوز و عفونت با کمپیلوباکتر، بیماری لایم، هموفیلوس انفلوانزا، EBV، CMV, HSV، مایکوپلاسما همراه باشد.

GBS بطور تیپیک با پارستزی قرینه دیستال شروع شده و با ضعف ساق پا و بازو دنبال می‌شود. علایم به سمت پروکسیمال پیشرفت کرده و طی ۳۰-۱۴ روز پس از شروع، به شدیدترین وضعیت بیماری می‌رسد. پیشروی GBS معمولاً در هفته سوم بیماری متوقف شده و پس از یک دورهٔ ثبات که در افراد مختلف متفاوت است، رو به بهبودی می‌گذارد. در حدود $\frac{1}{4}$ مبتلایان، بیماری خفیفی داشته و در خلال بیماری قادر به راه رفتن هستند. سایر بیماران بواسطهٔ فلج جدی‌تر، ناتوان بوده و ممکن است ضعفی به همان شدت در ناحیهٔ اوروفارنژیال و یا تنفسی نیز داشته باشند. در حدود $\frac{1}{4}$ بیماران نیز نیاز به تهویهٔ کمکی در بعضی از مواقع پیدا کرده و وخیم‌ترین بیماران با کوادری‌پلژی، افتالموپلژی و وابستگی طولانی‌مدت به تهویهٔ کمکی مشخص می‌شوند. در آزمایش مایع نخاعی معمولاً تعداد معدودی سلول و تنها افزایش متوسط غلظت پروتئین دیده می‌شود. در مطالعهٔ الکتروفیزیولوژی، یک بلوک هدایتی که حاکی از میلین‌زدایی است، یافت می‌شود، اگر چه عدم برانگیختگی ممکن است در فرم آکسونال GBS دیده شود(۳،۴).

پاتوفیزیولوژی GBS ظاهراً آسیب وارده به میلین عصب محیطی با واسطهٔ آنتی‌بادی است که متعاقب پاسخ التهابی ایجاد می‌گردد. آنتی‌بادی‌های فیکس‌کنندهٔ کمپلمان بر ضد میلین محیطی در این بیماران شناسایی شده‌اند و در اغلب آنها، تاریخچه‌ای از یک عفونت اخیر بویژه عفونت کامپیلوباکترژژونی گونهٔ Penner19 تشخیص داده شده است. احتمالاً آنتی‌بادی تشکیل شده بر علیه لیپوپلی‌ساکارید خاص این گونه از لحاظ آنتی‌ژنی مشابه گانگلیوزید میلین GM-1 است(۸-۵).

بهبود خودبخوی در GBS، یک قانون است و احتمالاً با کاهش مورد انتظار در مقدار آنتی‌بادی پس از بهبودی عفونت، در ارتباط است. بیماران مبتلا به فرم خفیف GBS، نیاز به درمان ندارند اما اغلب بیماران مبتلا به فرم شدید، نیاز به مراقبت دقیق جهت اعمال مداخلات مناسب و درمان‌های حمایتی

[1] - Guillain-Barre syndrome

جهت تأمین تغذیه کافی، حمایت تهویه‌ای در صورت لزوم و اجتناب از عفونت و آمبولی ریوی دارند(۳،۴).

IVIG به تنهایی یا همراه با TPE، (نه همزمان) در درمان GBS مفید است. در چند کارآزمایی بالینی نشان داده شده که درمان با IVIG یا TPE ویا هر دو اثرات مشابه دارند و درمان با IVIG برای بیماران بخصوص آنهائی‌که رگ مناسب ندارند (بچه‌ها) و یا مشکلات قلبی و عروقی دارند (افراد مسن) راحت‌تر است(۱۱-۹). بطور کلی ایمونوگلوبولین وریدی نسبت به TPE برای بیمار قابل تحمل تر، کم خطر تر و کم عارضه تر بوده و نیاز به اعمال تهاجمی یا invasive مانند تعبیه کاتاتر وریدی ندارد و ارزانتر می باشد. اما کورتیکواستروئیدها نه تنها اثرات مفیدی ندارند بلکه ممکن است در پاسخ نسبت به پلاسمافرزیس ایجاد اختلال نمایند(۱۲). TPE می‌تواند بطور مطلوبی سیر بیماری را بصورت بهبود ناتوانی، احتمال بیشتر بازیابی عملکرد و کاهش زمان بیماری تغییر دهد و در بیماران وابسته به تهویهٔ مکانیکی، منجر به کاهش زمان وابستگی به سیستم تهویهٔ کمکی شود. منفعت TPE حتی شامل حال بیماران مبتلا به فرم خفیف بیماری هم می‌شود. برنامهٔ تیپیک درمانی در بررسی‌ها شامل ۶-۵ بار تعویض ۱/۵ -۱ حجم پلاسما طی ۱۴-۷ روز می‌باشد.

تعویض پلاسما باید در عرض ۱۴ روز از آغاز علایم این سندرم انجام گردد و حداقل ۱۴-۱۰ روز ادامه یابد، زیرا قطع پلاسمافرزیس طی مرحلهٔ حاد بیماری با عود همراه است. ۱۰٪ بیماران ۲۱-۱۶ روز پس از درمان ممکن است دچار عود بیماری شوند(۱۳). دز کلی IVIG در طی درمان ۵ روزه ۲ gr/kg می‌باشد یعنی به یک فرد ۶۰ کیلوگرمی در درمان کامل ۵ روزه ۱۲۰ گرم ایمنوگلوبولین در دزهای منقسم روزانه داده می‌شود.

آکادمی نورولوژی آمریکا (AAN)، مطالعات کنترل‌شده‌ای در سال ۲۰۰۳ در ارتباط با GBS منتشر کرده که خلاصه آن بصورت زیر می‌باشد:

- تعویض پلاسما برای بالغینی توصیه می‌شود که قادر به تحرک بدون کمک نباشند و درمان ۴ هفته بعد از شروع علایم نوروپاتیک شروع شود.
- تعویض پلاسما باید برای بیماران سرپایی که در طی ۲ هفته بعد از شروع علائم ویزیت می‌شوند در نظر گرفته شود.
- IVIG در بالغینی توصیه می‌شود که قادر به راه رفتن بدون کمک نباشند و درمان طی ۲ یا احتمالاً ۴ هفته بعد از ظهور علایم شروع شود.
- اثرات تعویض پلاسما و IVIG معادل هم است.
- استروئید در درمان GBS توصیه نمی‌شود.
- درمان ترکیبی با تعویض پلاسما به دنبال IVIG یا immuno adsorption بدنبال IVIG در بیماران GBS توصیه نمی‌شود.

• تعویض پلاسما و IVIG روش‌های انتخابی برای بچه‌های مبتلا به GBS شدید هستند(۱۴).

در این بیماران از آلبومین به عنوان مایع جایگزین استفاده می‌شود. بیماران GBS ممکن است نیاز به مانیتورینگ دقیق حتی در ICU داشته باشند، چون ممکن است در اثر ابتلا به نوروپاتی اتونوم، در معرض خطر بیشتری برای ناپایداری همودینامیک در خلال فرایند تعویض پلاسما باشند.

۲/ پلی نوروپاتی میلین‌زدای التهابی مزمن[1] (CIDP)

CIDP بیماری نورولوژیکی است که احتمالاً منشأ خود ایمنی داشته و اختلال پیشرونده یا راجعهٔ عملکرد اعصاب محیطی حرکتی و یا حسی می‌باشد و هر دو محل پروکسیمال و دیستال را در بیش از یک اندام مبتلا می‌سازد. پیشرفت بیماری در طی بیش از ۲ ماه روی می‌دهد که در افتراق از GBS کمک می‌کند. کاهش یا فقدان رفلکس‌ها نیز وجود دارد. بررسی‌های انتقال هدایت نشانگر وجود میلین‌زدایی و بیوپسی اعصاب نشانگر میلین‌زدایی[2] و میلینه‌شدن مجدد[3] است(۱۵). بیماری بیشتر در جنس مذکر دیده می‌شود و در دههٔ پنجم و ششم زندگی بیشترین بروز را دارد. بیماری معمولاً با دیس‌استزی سوزشی[4]، درد عضله و دردهای تیر کشنده و ضعف در عضلات دیستال بروز می‌کند(۱۶).

شواهد وجود مکانیسم ایمنی شامل، بروز میلین‌زدایی در میمون‌هایی که در معرض ایمونوگلوبولین بدست آمده از فرد بیمار قرار گرفته‌اند، رسوب ایمونوگلوبولین در بیوپسی‌های عصبی و وجود ایمونوگلوبولین مونوکلونال در مایع مغزی نخاعی، می‌باشد. در مطالعات اخیر آنتی‌بادی بر علیه اجزا میلین از قبیل GM-1, پروتئین‌های P_0 & P_2 و β- Tubulin در سرمهای بیماران مبتلا به CIDP را نشان داده‌اند ولی هیچگونه ارتباطی بین اثر این آنتی‌بادی‌ها و علت بیماری هنوز اثبات نشده است(۲۰-۱۷).

معیارهای تشخیص CIDP به صورت زیر است:

تشخیص CIDP بر اساس یافته‌های بالینی و الکتروفیزیولوژی "ممکن یا Possible"، در صورت مطابقت یافته‌های CSF با بیماری "محتمل یا Probable" و در صورت سازگاری پاتولوژی عصب با بیماری "قطعی یا definite" است.

درمان برای تمامی این گروه‌ها توصیه شده است و پاسخ به درمان هم در سه گروه مشابه است. CIDP ممکن است ایدیوپاتیک و یا همراه با بیماری‌های دیگری مثل IBD (بیماری التهابی روده)، هپاتیت مزمن فعال، اختلالات بافت همبند، بیماری هوچکین، عفونت HIV یا گاموپاتی مونوکلونال دیده شود.

---

[1] - Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
[2] - Demyelination
[3] - Remyelination
[4] - Burning dysesthesias

اغلب بیماران CIDP به درمان با کورتیکواستروئید با دُز نسبتاً بالا پاسخ می‌دهند. درمان استاندارد شامل یک دوره پردنیزولون در حدود 100 mg/day در یک فرد بالغ است که به تدریج تا رسیدن به مقدار ثابتی از عملکرد که حاصل مقادیر متفاوتی از درمان روزانه در هر فرد است، کاهش می‌یابد. البته این بیماران در معرض عوارض درازمدت کورتیکواستروئیدی قرار دارند(۲۱). بررسی‌ها IVIG را هم در درمان CIDP مفید نشان داده‌اند(۲۲).

TPE بویژه در بیمارانی که به استروئید پاسخ نداده اند و یا قادر به تحمل آنها نیستند، انجام می‌شود. بهبودی در این بیماران پس از زمان کوتاه‌تری آغاز شده و سیر سریع‌تری دارد، ولی پس از قطع درمان، دچار عود می‌شوند. درمان معمولاً بصورت تعویض یک حجم پلاسما، ۳ نوبت در هفته برای ۲ هفته و سپس ۲ نوبت در هفته برای ۴ هفتهٔ بعدی است(۲۱). از آلبومین ۵٪ به عنوان مایع جایگزین استفاده می‌شود. بهبودی معمولاً طی هفتهٔ اول دیده می‌شود ولی در صورت عدم تکرار تعویض پلاسما، فقط به مدت ۲ هفته دوام دارد. پروتکل دیگری که اخیرا پیشنهاد شده بدین صورت است که کل مدت درمان ۴ هفته به طول می‌انجامد (هفته اول ۴ نوبت, هفته دوم ۳ نوبت, هفته سوم ۲ نوبت و هفته چهارم یک نوبت) و در هر نوبت یک حجم پلاسما تعویض می‌گردد. در این روش ۸۰٪ از بیماران ۶-۳ روز بعد از شروع درمان اظهار بهبودی می‌نمایند ولی متاسفانه با قطع درمان در ۶۶ ٪ از بیماران عود دیده می‌شود(۲۳). پروتکل دیگر انجام ۶ مرحله پلاسمافرزیس در طی ۱۴-۱۰ روز که می‌تواند به صورت ۲ بار هر هفته تا ۴ هفته ادامه پیدا کند و در هر نوبت یک حجم پلاسما تعویض می‌شود(۲۴). پروتکل دیگر انجام دو نوبت در هفته برای سه هفته و هر نوبت یک حجم تعویض پلاسما می‌باشد(۲۵).

۳/ میاستنی‌گراویس (MG)[1]:

میاستنی‌گراویس یک اختلال خودایمنی و بیماری اتصال عصبی-عضلانی است که با ضعف یا خستگی مفرط و یا هر دو در عضلات اسکلتی مشخص می‌شود.

MG در خانم‌ها در سنین ۲۰ تا ۳۰ سال و آقایان در سنین بالای ۶۰ سال دیده می‌شود.

میاستنی‌گراویس اکولار (چشمی) با دوبینی و پتوز، یک تظاهر شایع است ولی ممکن است بصورت منتشر عضلات تنه و اندام‌ها را گرفتار نماید. درگیری عضلات عصب‌دهی شده توسط اعصاب کرانیال منجر به ایجاد شدیدترین علایم، شامل ناتوانی در بلع ترشحات و عدم کفایت تنفسی می‌شود(۲۶).

میاستنی‌گراویس ممکن است با سایر پدیده‌های اتوایمیون و همچنین با اختلال تیموس از جمله تیموما همراه باشد. اغلب بیماران مبتلا به MG، دارای آنتی‌بادی‌هایی بر علیه بخشی از زیر واحد α[2] از مولکول رسپتور استیل‌کولین (ACh R) موجود در صفحهٔ محرکهٔ انتهایی سلول عضله، در جریان

[1] - Myasthenia Gravis
[2] -α-subunit

خونشان هستند. این اتوآنتی‌بادی‌ها با افزایش سرعت تخریب گیرنده، بدلیل مسدود کردن اتصال استیل‌کولین و فیکساسیون کمپلمان با تخریب گیرنده، مانع از عملکرد طبیعی گیرنده‌های استیل‌کولین می‌شوند(۲۷). این آنتی‌بادی‌ها در ۷۵-۹۰ درصد از بیماران دیده می‌شود(۲۸).

دو دسته دارو در درمان MG کاربرد دارند. مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز نظیر نئوستیگمین[1] و پیریدوستیگمین[2] که تخریب استیل‌کولین را در محل اتصال عصب و عضله مهار کرده و در نتیجه سبب افزایش عملکرد آن بر روی رسپتورهای باقیمانده می‌شود. داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند کورتیکواستروئیدها و آزاتیوپرین هم برای کاهش آسیب به رسپتورها از طریق ویژگی های کلی ضد التهابی و کاهش سطوح آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرند(۲۹).

داروهای جدیدتر در درمان MG شامل سیکلوسپورین و مایکوفنولات می‌باشد که نیاز به استروئید را کاهش می‌دهند(۳۰). درمان جراحی برداشتن تیموس هم در بیماران میاستنیک مبتلا به تیمومای بدخیم (میزان بروز تیمومای بدخیم در میان بیماران مبتلا به MG بالاست) و هم در بیماران میاستنیک که شواهدی از وجود تیموما نداشته‌اند، اثرات مفیدی در مهار این بیماری داشته است. بعضی از مطالعات، درمان با IVIG را سودمند دانسته‌اند اگرچه این درمان سبب کاهش تیتر آنتی AChR نمی‌شود(۳۱،۳۲). در بررسی‌ها هر ۵-۳ تزریق IVIG به میزان ۰/۴ gr/kg، معادل ۳ بار تعویض پلاسما بوده است(۳۳).

TPE برای کاهش آنتی‌بادی ضد گیرندهٔ استیل‌کولین موجود در گردش خون، در درمان میاستنی بکار رفته و منجر به بهبود سریع علایم بدنبال کاهش مقدار آنتی‌بادی ضد AchR گشته است. البته TPE در ۱۰-۱۵٪ بیماران میاستنیک که آنتی‌بادی قابل شناسایی نداشته‌اند هم با اثرات درمانی موفقیت‌آمیز همراه بوده است که احتمالاً بیانگر این مطلب است که تمامی آنتی‌بادی‌های پاتوژن توسط آزمایشات در دسترس قابل تشخیص نیستند(۳۴). در حال حاضر TPE بطور گسترده و بعنوان یک روش درمانی برای MG مورد قبول واقع شده‌است، اگرچه ترجیحاً برای موارد شدید بیماری یا بیمارانی که به درمانهای دیگر پاسخ نداده و یا نمی‌توانند آنها را تحمل کنند، بکار گرفته می‌شود. بیمارانی که به فرم شدید MG با عدم کفایت تنفس، بلع یا قابلیت حرکت مبتلا هستند، کاندیداهای خوبی برای بهبودی سریع با دوره های فشردهٔ تعویض پلاسما، حتی در مراحل اولیهٔ درمان هستند. TPE همچنین می‌تواند برای رساندن عملکرد عضلانی به بهترین حد ممکن پیش از عمل جراحی، خصوصاً تیمکتومی، مفید باشد(۲۹). درمان استاندارد در MG ۱/۵-۱ حجم تعویض پلاسما بصورت روزانه برای ۶-۵ جلسه، و درمان نگهدارنده در برخی بیماران انجام تعویض پلاسما با فواصل ۴-۲ هفته با جایگزینی آلبومین ۵٪ و سالین می‌باشد(۲۴،۳۵،۳۶). درمان بیماران مبتلا به بیماری ثابت مزمن که دچار عوارض خفیفی هستند، با

[1]- Neostigmin
[2] - Pyridostigmine

دوره‌های کوتاهتر یعنی ۳-۲ بار تعویض پلاسما امکان‌پذیر است. درمان برخی بیماران نیز با ۴-۱ تعویض ماهانه امکان‌پذیر است. دورهٔ درمان باید بر اساس نیاز هر بیمار تنظیم گردد(۳۷).

قابل ذکر است که دوره بهبودی موقتی بوده و معمولاً فقط ۲-۱ ماه طول می‌کشد. پلاسمافرزیس یک درمان خیلی مفید طولانی‌مدت نیست زیرا انجام تعویض‌های مکرر اغلب منجر به مشکلاتی در دستیابی به عروق می‌شود. اگرچه پلاسمافرزیس در درمان کریز میاستنیک استفاده می‌شود ولی همچنین می‌تواند ایجاد کریز میاستنیک نماید که علت آن نامشخص است(۳۳،۳۸).

معمولاً درمان همزمان با داروهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی نیز برای پیشگیری از افزایش بعدی آنتی‌بادی انجام می‌شود. جذب نیمه انتخابی IgG با پروتئین A-Sepharose در میاستنی با نتایج مطلوبی همراه بوده است بعلاوه یک گروه ژاپنی یک ستون جاذب ایمنی مختص آنتی‌بادی AChR طراحی کردند که از یک پپتید جدا شده از AChR(torpedo Californin) استفاده شده که نام آن MG Medisorba می‌باشد. این ستون AChR-Ab بلوکان را برداشت می‌کند(۳۹،۴۰).

۴/ سندرم میاستنی لامبرت - ایتون[1]:

LEMS از لحاظ بالینی با خستگی و ضعف مشخص می‌شود. تفاوت LEMS با MG(میاستنی‌گراویس) در نادر بودن علایم اکولوموتور (چشمی) و بولبار، شایع بودن علایم اختلال اتونوم مثل خشکی غشاهای مخاطی و کاهش فشار خون ارتوستاتیک می‌باشد.

LEMS بیش از همه بصورت یک سندرم پارانئوپلاستیک تظاهر می‌کند. در ۶۰٪ الی ۷۰٪ بیماران بین این بیماری و سرطان سلول کوچک ریه ارتباط وجود دارد و ارتباطاتی با سایر تومورها نیز گزارش شده است. در بسیاری از موارد، علایم نوروماسکولار (عصبی- عضلانی) بر هر علامت ناشی از تومور، مقدم است(۲۷،۴۱).

تفاوتهای دیگر LEMS وMG:

- علایم در LEMS بیشتر صبح‌ها است و در طی روز و با فعالیت بهبود می‌یابد.
- اختلال در عملکرد سیستم خودکار، شامل ناتوانی نعوظ[2] در آقایان و یا خشکی دهان از یافته‌های شایع در LEMS است.
- تحریک مکرر عصب با سرعت بالا (50-20 سیکل در ثانیه) برای ۷-۵ ثانیه ایجاد پاسخ افزاینده (facilitation) پتانسیل عمل در عضله می‌کند. برعکس در میاستنی پاسخ کاهنده دیده می‌شود.
- LEMS بدلیل تولید اتوآنتی‌بادی بر علیه کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VGCCs)[3] انواع P/Q یا N ایجاد می‌گردد. این کانال‌های کلسیمی هم برای انتقال پیام عصبی-عضلانی و هم عمل

[1] - Lambert-Eaton Myasthenic syndrome
[2] - Erectile impotence
[3] - Voltage-gated Calcium Channels

سیستم اتونوم حیاتی هستند. احساس می‌شود که اتوآنتی‌بادی‌های از نوع IgG قابلیت اتصال به کانال‌های کلسیمی را داشته و نهایتا سبب تخریب و کاهش تعداد این کانال‌ها می‌گردند. در نتیجه مقدار استیل‌کولین آزاد شده در مواقع دپلاریزاسیون کاهش یافته و سبب ضعف در عضلات اسکلتی می‌گردد همچنین اختلال عملکرد در بعضی از پایانه‌های عصبی اتونوم نیز دیده می‌شود(۴۱،۴۲).

مهارکننده‌های کولین‌استراز در LEMS کمتر از MG موثر هستند(۴۳). عواملی که پتانسیل عمل عصب را از طریق بلوک کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ[1]، طولانی‌تر می‌کنند ممکن است قدرت عضلانی را در این بیماران از طریق افزایش رهاسازی استیل‌کولین بهبود بخشند، امروزه ۴و۳ دی‌آمینوپیریدین[2] به عنوان موثرترین دارو مورد توجه قرار گرفته است(۴۴،۴۵).

داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند کورتیکواستروئیدها و آزاتیوپرین ممکن است در LEMS مفید باشند و موارد پارانئوپلاستیک ممکن است به درمان خاص ضد تومور پاسخ دهند(۴۶). بررسی‌ها استفاده از IVIG را در بیمارانی که به کانسر ریه مبتلا نیستند، موثر گزارش نموده‌اند(۴۴).

اثرات مفید TPE در LEMS ثابت شده است. پاسخ نسبت به MG، غالباً آرام‌تر و متعادل‌تر است که نشانهٔ نیاز به زمان بیشتر جهت بهبودی یک پایانهٔ عصبی آسیب دیده است. TPE در درمان LEMS بر اساس طبقه‌بندی AABB و ASFA در گروه II قرار گرفته‌است(۱،۲).

۵/ سایر سندرم‌های عصبی پارانئوپلاستیک:

تعدادی از سندرم‌های عصبی، همراه با تومورهای بدخیم و وجود آنتی‌بادی در گردش خون بر علیه اجزا سیستم عصبی، شناسایی شده‌اند(۴۷). انسفالومیلیت پارانئوپلاستیک با siezure، تغییرات فکری (mental)، اختلال عملکرد مخچه و سیستم خودکار مشخص می‌شود و اغلب با آنتی Hu (که ANNA-۱ هم نامیده می‌شود) در ارتباط است، که یک آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن ۴۰-۳۸ کیلو دالتونی موجود در هستهٔ نرونها و سلول‌های کوچک سرطانی ریه[3] می‌باشد.

تخریب مخچه‌ای پارانئوپلاستیک ایجاد آتاکسی، دیزآرتری و نیستاگموس در جهت پایین می‌کند، که ممکن است در ارتباط با سرطان‌های تخمدان، پستان و سلول کوچک ریه و همچنین بیماری هوچکین ایجاد شود. در حدود ۴۰٪ بیماران دارای آنتیYo در گردش، که یک آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسمی ۳۴و ۶۲ کیلودالتونی موجود در سلولهای پورکنژ می‌باشد، هستند.

سندرم پارانئوپلاستیک اپسوکلونوس-میوکلونوس[4] با اختلال در سیستم حرکات چشم در هر دو جهت افقی و عمودی مشخص می‌شود. این بیماری ممکن است در بچه‌های مبتلا به نوروبلاستوما و در

---

[1] -Voltage-gated Pottasium Channels
[2] - 3,4 diaminopyridine
[3] - Small cell lung carcinoma
[4] - Paraneoplastic opsoclonus-Myoclonus syndrome

بالغین با تومورهای ریه، پستان و غیره اتفاق بیافتد. مواردی که در همراهی با سرطان‌های پستان یا دستگاه تناسلی روی داده‌اند، ممکن است آنتی Ri (که ANNA-2 هم نامیده می‌شود) که یک آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های ۵۵ و ۸۰ کیلو دالتونی موجود در هسته سلولهای عصبی است، در گردش خون خود داشته باشند.

رتینوپاتی مرتبط با سرطان باعث حساسیت به نور و افت تدریجی بینایی می‌شود. این بیماری با آنتی CAR که یک آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های مشترک در نرونهای رتین و سرطان سلول‌های کوچک ریه می‌باشد، مرتبط است(۴۸،۴۹).

درمان این سندرم‌ها مشکل است. آنها به ندرت پاسخ خوبی به عوامل آنتی‌تومورال، حتی در مواردی که این داروها از جهات دیگر موثر هستند، و هم‌چنین به درمان‌های دارویی سرکوبگر ایمنی، می‌دهند. TPE در تعدادی از این موارد استفاده شده است و معمولاً با نتایج ناامیدکننده‌ای همراه بوده است. و بر اساس طبقه‌بندی AABB و ASFA در گروه III قرار می‌گیرد(۱،۲).

۶/ بیماری میلین‌زدای حاد دستگاه عصبی مرکزی(مالتیپل اسکلروزیس، MS[1])

MS یک بیماری احتمالاً اتوایمیون و میلین‌زدای CNS است که باعث اختلال عملکرد عصبی لوکالیزه می‌شود. MS دارای دو فاکتور ارثی و محیطی است. از لحاظ ارثی، شیوع آن در افرادی که دارای HLA-DR2 هستند بیشتر است و از لحاظ محیطی شیوع آن با افزایش عرض جغرافیایی افزایش می‌یابد و افراد با سن کم‌تر از ۱۵ سال که از مناطق کم‌خطر به مناطق پرخطر مهاجرت می‌کنند، از احتمال خطر منطقهٔ پرجمعیت تبعیت می‌کنند(۵۲-۵۰).

ویژگی‌های کلاسیک MS شامل ضعف، فلج پاها، ضعف بینایی، دوبینی، نیستاگموس، اختلال تکلم، ترمور در حال حرکت، آتاکسی، اختلال عملکرد مثانه و بی‌ثباتی عاطفی می‌باشند.

دو نمای بالینی قابل تمایز است، در حدود ۷۰٪ بیماران حمله‌های حادی دارند که بطور نسبی یا کامل در طی زمان بهبود می‌یابند (عودکننده-خاموش شونده).بقیهٔ ۳۰٪ دارای پیشرفت تدریجی اما مداوم بیماری هستند (پیشروندهٔ مزمن).

تناوب حمله در نوع عودکننده-خاموش شوندهٔ MS در طی دورهٔ بیماری تمایل به کاهش دارد و بعضی از بیماران ممکن است به نوع پیشروندهٔ مزمن تغییر الگو دهند(۵۳،۵۴).

پلاک‌های مجزای میلین‌زدایی شده در مادهٔ سفید، علامت اصلی پاتولوژیک بیماری MS می‌باشد. این نواحی که به آسانی در MRI دیده می‌شوند، در ابتدا التهابی بوده و سپس به سمت فیبروز پیشرفت می‌کنند. مکانیسم تظاهر آنها ناشناخته است ولی اغلب متخصصین این رشته، سیستم ایمنی را دخیل

[1] - Multiple Sclerosis

دانسته و مطالعات قبلی نشان‌دهندهٔ دخالت پاسخ ایمنی سلولی بدلیل وجود T–cell درپلاک‌ها می‌باشد. مطالعات اخیر دلالت بر نقش بیماریزای سیستم ایمنی هومورال در MS دارد(۵۴،۵۵).

داروهای سرکوب کننده و تعدیل‌کنندهٔ سیستم ایمنی، اساس درمان دارویی را در MS تشکیل می‌دهند. دوره‌های کوتاه کورتیکواستروئید و یا هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک منجر به بهبودی حملات حاد می‌شود. این عوامل ممکن است باعث بازگشت سریع‌تر هدایت نورونی با واسطهٔ کاهش ادم و التهاب اطراف پلاک‌های جدید شوند(۵۳). این مسأله که آیا پیشرفت بی‌وقفهٔ ناتوانی توسط این عوامل متوقف می‌شود یا خیر مورد تردید است. اگرچه استفاده از درمان قوی استروئیدهای داخل رگی برای نوریت اپتیک که اغلب پیش زمینهٔ بروز MS است، ممکن است شروع MS واقعی را به تأخیر بیاندازد(۵۶،۵۷).

سیکلوسپورین، پرتودرمانی کل سیستم لنفوئید و داروهای سیتوتوکسیک سرکوبگر ایمنی مثل آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید، تنها اثرات مفیدی در حد متوسط داشته و ممکن است در مقابل خطرات آنها فاقد ارزش باشد. میتوکسانترون[1] و متوتروکسات و کلادریبین[2] با دُز کم هم مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. IFN-β هم با پاسخ‌های امیدوارکننده‌ای همراه بوده است، این عوامل، تناوب حملات حاد و ظهور ضایعات جدید در MRI را کاهش می‌دهند. همچنین Glatiramer-acetate در کاهش دفعات عود موثر است(۵۸،۵۹).

تجویز پروفیلاکتیک IVIG نیز منجر به کاهش تناوب حملات می‌گردد(۶۰). دلایل عقلانی استفاده از TPE در MS مبهم است، زیرا شواهد اندکی از مشارکت فاکتور در گردش خون در اتیولوژی حملات حاد و یا پیشرفت مزمن بیماری وجود دارد و بررسی‌های انجام شده نتایج متضادی بدنبال داشته‌اند(۶۱،۶۲). در هر حال در مطالعات کنترل‌شده مزیت کاربرد TPE حتی با رژیم‌های شدید نیز به سختی قابل اثبات است(۶۳،۶۴). برای مثال از بین ۲۰ بیمار مبتلا به MS پیشرونده که تحت درمان با آزاتیوپرین برای مدت یک سال قرار داشتند، ۱۰ نفر بطور همزمان تحت تعویض پلاسما نیز قرار گرفتند که نسبت به گروه کنترل بهبودی بیشتری نداشته‌اند(۶۴). در یک مطالعه کنترل شده، دوسوکور و تصادفی در بین ۵۴ بیمار مبتلا به MS مزمن پیشرونده، بیمارانی که همراه با TPE از پردنیزون و سیکلوفسفامید استفاده می‌کردند وضعیت بهبودی بهتری داشتند(۶۲). که البته این مطالعه دارای اشکالاتی بود(۶۵،۶۶).

در دو مطالعه کنترل شده بعدی هیچ مزیتی در استفاده از TPE گزارش نگردید(۶۷،۶۸). با توجه به هزینه و خطرات TPE نسبت به سودمندی آن، در مورد MS پیشرونده توصیه نمی‌شود(۵۸،۵۹). اگرچه یک مطالعه منتشر شده در سال ۱۹۹۵ مفید بودن استفاده از TPE را در بعضی از زیر گروه‌های MS پیشنهاد نمود(۶۹). ولی بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB انواع MS (پیشرونده و یا عود کننده-

[1] - Mitoxantrone
[2] - Cladribine

خاموش شونده) در طبقه III قرار دارند.(۲،۱) البته مطالعات مختلف پیشنهاد نموده‌اند که TPE در بیماران مبتلا به حملات شدید و طولانی مدت MS سودمند می‌باشد(۵۹-۵۷، ۷۱،۷۰)

در بعضی از مطالعات بیمارانی که به درمان با داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی پاسخ نداده بودند، پس از انجام TPE بهبودی در سیر درمان سریع‌تر به وقوع پیوست(۷۲). بر اساس این مطالعات بیماران یک روز در میان تحت ۱۰ جلسه TPE قرار گرفته و در هر جلسه یک حجم پلاسما با آلبومین ۵٪ و سالین جایگزین می‌شود. در بعضی مطالعات دیگر از تعویض ۱/۵ حجم پلاسما بصورت یک روز در میان تا دو هفته و سپس هفته‌ای یک بار تا ۶ هفته استفاده شده است(۳۴).

۷/ نوروپاتی محیطی و گاموپاتی مونوکلونال:

حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دارای یک ایمونوگلوبولین مونوکلونال در گردش خون خود هستند. میزان بروز چنین پروتئینهایی، ۱٪ در بالغین بالای ۵۰ سال و ۳ ٪ در بالغین بالای ۷۰ سال می‌باشد(۷۳). آنتی‌بادی بر علیه اپی‌توپ کربوهیدرات روی MAG (گلیکوپروتئین مرتبط با میلین)، در اکثریت نوروپاتی‌های وابسته به IgM یافت می‌شود. اپی‌توپ مشابه بر روی گلیکوپروتئین P_0 میلین و دیگر گانگلیوزیدهای غشا سلول‌های عصبی دیده می‌شود. فعالیت آنتی‌بادی ضد میلین توسط پروتئین‌های مونوکلونال بسیاری از بیماران مبتلا به نوروپاتی تسریع می‌شود. هم چنین تزریق آنتی MAG به حیوانات آزمایشگاهی، میلین را از بین می‌برد. در سایر بیماران آنتی‌بادی هایی بر علیه سولفاتید های غلاف میلین، بخش های کوندروایتین‌سولفات C مرتبط با غشا و یا GM1 گانگلیوزید وجود دارد(۳۶).

اغلب تظاهرات بالینی نوروپاتی مرتبط با گاموپاتی مونوکلونال شبیه CIDP است، هر چند علایم حسی بارزتر، پیشرفت بیماری کندتر و بطور کلی بیماری شدیدتر بوده و بهبودی خودبخودی شایع نمی‌باشد(۷۴).

نوروپاتی در بیماران با پاراپروتئین‌های IgM نسبت به دارندگان IgG یا IgA، شایع‌تر است. تنها مورد استثنا میلومای استئواسکلروتیک است که در آن شیوع نوروپاتی با پاراپروتئین‌های IgA یا IgG بسیار بالا و گاهی جزئی از سندرم POEMS (پلی‌نوروپاتی، ارگانومگالی، اندوکرینوپاتی، پروتئین مونوکلونال و تغییرات پوستی) می‌باشد. در بیوپسی عصب، فقدان میلین، تخریب آکسون و از دست رفتن فیبر دیده می‌شود. ایمونوفلورسانس ممکن است IgM و کمپلمان را در بیماران مرتبط با IgM نشان دهد.

بیماران مبتلا به بدخیمی‌های B-cell مثل میلوما یا ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم باید با پروتوکل‌های شیمی درمانی مناسب درمان شوند و ممکن است بهبودی در نوروپاتی هم حاصل شود.

بسیاری از بیمارانی که نوروپاتی علاوه بر گاموپاتی مونوکلونال با ماهیت نامشخص (MGUS)[1] دارند و با عوامل سرکوبگر ایمنی مشابه آنچه در CIDP بکار برده می‌شود، درمان می‌گردند(۷۳).

TPE در نوروپاتی وابسته به MGUS، موثر گزارش شده است(۷۵) و مطالعات نشان داد که بهبودی در بیماران دارای پروتئین‌های مونوکلونال IgA و IgG در مقایسه با IgM خیلی بهتر بوده است. پروتکل درمانی تعویض پلاسما برای این بیماران شامل ۶-۵ جلسه در طی ۱۴-۱۰ روز می‌باشد که در طی هر جلسه یک حجم پلاسما با آلبومین ۵٪ و سالین جایگزین می‌گردد(۲۴). بر اساس طبقه‌بندی AABB و ASFA نوروپاتی همراه با پروتئین‌های مونوکلونال IgG یا IgA در گروه I در حالیکه نوروپاتی همراه با پروتئین‌های مونوکلونال IgM در گروه II قرار می‌گیرد(۱،۲).

۸/ اختلالات غیر نئوپلاستیک با آنتی‌بادی‌های ضد سیستم عصبی مرکزی:

انسفالیت Rasmussen یک اختلال نادر اکتسابی است که در دوران کودکی و اغلب پس از عفونتی ویروسی شروع می‌شود. تظاهر بالینی غالب در این بیماران به صورت سیژر[2] می‌باشد، اما بر خلاف بیماران مبتلا به صرع ایدیوپاتیک، بیماران مبتلا به انسفالیت Rasmussen دچار نقایص عصبی پیشرونده و اغلب یکطرفه شامل همی‌پارزی و عقب‌افتادگی ذهن می‌شوند. مطالعات هیستوپاتولوژیک التهاب و آتروفی بافت مغز، که اغلب محدود به یک نیمکره است را نشان می‌دهد(۷۶).

بررسی‌ها، آنتی‌بادی IgG بر علیه رسپتور Glu R3 مرتبط به نوروترانسمیتر گلوتامین در CNS را در گردش خون نشان داده‌اند. این فرضیه مطرح شده است که این اتوآنتی‌بادی‌ها بدلیل واکنش متقاطع در پاسخ به آنتی‌ژن میکروبی ایجاد می‌شوند(۷۷). پلاسمافرزیس، همراه با استروئیدها و IVIG تناوب حملات سیژر را کاهش داده و در بهبود عملکرد سیستم عصبی در برخی بیماران موثر بوده است. درمان در مرحله اول ۶-۵ بار تعویض یک حجم پلاسما در طی ۱۲-۱۰ روز با استفاده از آلبومین ۵٪ و سالین بعنوان مایع جایگزین و بدنبال آن تزریق IVIG (۱gr/kg) بلافاصله بعد از آخرین تعویض پلاسما و تکرار آن در روز بعد، می‌باشد. احتمال دارد این دوره درمانی هر ۳-۲ ماه تکرار شود و تزریق استروئید فاصله زمانی بین مراحل را طولانی‌تر می‌کند(۷۶،۷۸). بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB این بیماری در گروه III قرار دارد(۱،۲).

---

[1] - Monoclonal gammopathy of undetermined significance:
به گاموپاتی مونوکلونال بدون معیارهای تشخیصی میلوم‌مالتیپل و یا ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم گفته می‌شود.

[2] - Siezure

۹/ کرهٔ سیدنهام و اختلالات خود ایمنی عصبی روانی اطفال مرتبط با عفونتهای استرپتوکوکی[1]:

کرهٔ سیدنهام و PANDAS عبارتند از اختلالات عصبی روانی کودکان که همزمان یا متعاقب عفونت‌های استرپتوکوکی گروه A[2] (GABHS) روی می‌دهند(۷۹،۸۰). وقوع عفونت‌های بعدی GABHS در بیماران مبتلا به کرهٔ سیدنهام و PANDAS، منجر به افزایش وخامت این بیماری‌ها می‌شود. کرهٔ سیدنهام از تظاهرات اصلی تب روماتیسمی است و وجود آن برای تشخیص اولیهٔ تب روماتیسمی کفایت می‌کند. این بیماری شامل ضعف عضلانی و وجود حرکات کره‌ای کنترل نشده‌ای است که با حرکات ارادی تداخل می‌کند و منجر به ناهنجاری در راه رفتن، افتادن اشیا از دست بیماران، اختلال تکلمی با ادای کلمات بصورت انفجاری (سخن گفتن سیدنهام) می‌شود. علایم روانی که توام با اختلال حرکتی و غالباً پیش از آن بروز می‌کنند عبارتند از بی‌ثباتی عاطفی، کابوس شبانه، کاهش تمرکز، افکار وسواسی و اضطراب جدایی.

پاتوفیزیولوژی کرهٔ سیدنهام احتمالاً التهاب گانگلیون‌های بازال به علت تخریب با واسطهٔ ایمنی توسط آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه GABHS ساخته می‌شوند و واکنش متقاطع با نرونهای گانگلیون بازال دارند، می‌باشد. بررسی کودکان مبتلا به کرهٔ سیدنهام، تب رماتیسمی و انواع اختلالات حرکتی دیگر، آنتی‌بادی بر ضد نرونهای گانگلیون‌های بازال را نشان داده است. افزایش تیتر این آنتی‌بادی‌ها با طول مدت و شدت اختلالات حرکتی در ارتباطند(۸۱،۸۲)

PANDAS زیر گروهی از اختلالات وسواسی (OCD[3]) است که با وجودOCD و یا اختلال پرش عضلانی (tic)، شروع علایم پیش از بلوغ، ماهیت دوره‌ای علایم، ارتباط با عفونت GABHS و ناهنجاری‌های نورولوژیک مربوطه همانند کرهٔ سیدنهام، مشخص می‌گردد(۸۰).

درمان کرهٔ سیدنهام، داروهای مسدود کنندهٔ دوپامین (مثل هالوپریدول[4]، دی‌والپروکس[5] و کاربامازپین[6]) است که سبب کاهش شدت علایم حرکتی می‌شوند(۷۹). درمان OCDها با مهارکننده‌های جذب سروتونین و نیز داروهای مسدود کنندهٔ دوپامین صورت می‌گیرد. مهارکننده‌های جذب سروتونین در ۷۵٪ بیماران موثرند. اما فقط منجر به تسکین نسبی علایم روانی می‌شوند(۸۳).

---

[1] - PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection
[2] - Group A β-hemolytic streptococcal
[3] - Obsessive-Compulsive disorders
[4] - Haloperidol
[5] - Divalproex
[6] - Carbamazepine

از آنجایی‌که بنظر می‌رسد پاتوفیزیولوژی هر دو اختلال وابسته به آنتی‌بادی می‌باشد، TPE در درمان هر دو مورد بکار می‌رود. بررسی‌های انجام شده نشان‌دهندهٔ اثرات درمانی مفید TPE در این اختلالات بویژه بهبود پرش عضلانی و همچنین پایداری بهبودی علایم بوده است. بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB بیماری کره سیدنهام و PANDAS از نظر اثر درمانی تعویض پلاسما در گروه II قرار می‌گیرند(۱،۲). کاربرد IVIG هم در درمان این اختلالات با موفقیت همراه بوده است ولی اثرات TPE در بهبود پرش عضلات نسبت به IVIG بارزتر بوده است. برخی بیماران متعاقب درمان به علت عفونت با GABHS دچار وخامت علایم شدند، که با تکرار یک دوره تعویض پلاسما یا IVIG علایم‌شان بهبود یافت. معمولاً تعویض پلاسما هر روز یا یک روز در میان در ۶-۵ مرحله طی دورهٔ ۱۲-۱۰ روزه انجام می‌شود. میزان تعویض در هر نوبت معادل یک حجم پلاسما و مایع جایگزین مورد استفاده آلبومین ۵٪ و سالین می‌باشد(۸۳). لازم به ذکر است تعویض پلاسما در بیماران مبتلا به OCD که مرتبط با عفونت‌های استرپتوکوکی نبوده‌اند هیچ تاثیری نداشت(۸۴).

جدول ۱۵- اندیکاسیون انجام پلاسمافرزیس درمانی بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB در بیماری‌های نورولوژیک(۴۹)

Disease	Procedure	Indication category
Guillian-Barre syndrome	Plasma exchange	I
Chronic inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy	Plasma exchange	I
Polyneuropathy with IgG/IgA monoclonal protein	Plasma exchange	I
Polyneuropathy with IgM monoclonal protein	Plasma exchange	II
Myasthenia gravis	Plasma exchange	I
Stiff-person syndrome	Plasma exchange	III
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Plasma exchange	II
Paraneoplastic Neurologic syndrome	Plasma exchange	III
Polymyositis or dermatomyositis	Plasma exchange	III
	Leukapheresis	IV
Multiple sclerosis	Plasma exchange	III
Idiopathic inflammatory demyelinating disease	Plasma exchange	II
Refsum's disease	Plasma exchange	III
Rasmussen's encephalitis	Plasma exchange	III
Sydenham's chorea	Plasma exchange	II
PANDAS	Plasma exchange	II

PANDAS = pediatric autoimmune pneuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections

اختلالات خونی و سرطانی

خون ارگانی است که بیش از همه می‌تواند مستقیماً توسط آفرزیس درمانی دستکاری شود، در نتیجهTPE در درمان انواع اختلالات خونی و سرطانی بکار رفته است.

۱/ ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا، (TTP)[1]

TTP بیماری است که با آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی، تب، اختلال عملکرد CNS و درجاتی از اختلالات عملکرد کلیوی، که ممکن است در موارد پیشرفته دیده شوند، مشخص می‌گردد. اگر چه نارسایی شدید کلیه نادر است(۸۵). زنان ۷۰٪ بیماران مبتلا به TTP را تشکیل می‌دهند(۸۶). اختلالات آزمایشگاهی علاوه بر ترومبوسیتوپنی، وجود شیستوسیت و گلبول‌های قرمز هسته‌دار در اسمیر خون محیطی و نیز افزایش LDH (لاکتات دهیدروژناز) است، که علی‌رغم این تصور که ناشی از همولیز است، در بررسی‌های به عمل آمده منشاء بافتی داشته که ثانویه به ایسکمی ناشی از انسداد عروق موئینه در ارگان‌ها می‌باشد(۸۷،۸۸).

TTP و HUS[2] را عمدتاً با هم تقسیم‌بندی می‌کنند. شایع‌ترین فرم TTP در بالغین، فرم ایدیوپاتیک است. علل دیگر شامل مسمومیت‌های دارویی (داروهایی از قبیل میتومایسین[3]، سیس‌پلاتین[4]، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، کینین، تیکلوپدین، OCP، Valacyclover)، پیوند سلول‌های هماتوپویتیک، بارداری و یا بعد از زایمان، بیماری‌های اتوایمیون (مثل سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید، SLE، اسکلرودرمی)، AIDS و بعد از اسهال خونی ایجاد شده ناشی از E-Coli انتروهموراژیک می‌باشد(۸۹،۹۰).

بررسی هیستولوژیک بافت‌های مبتلایان به TTP، ترومبوزهای پلاکتی درون مویرگ‌ها را نشان داده است. ایمونوهیستوشیمی نشان داده است که این ترومبوزها حاوی پلاکت و فاکتور فون ویلبراند (vWF) و اندکی فیبرین هستند(۹۱). پاتوژنزیس پیشنهادی TTP، فقدان یا کمبود یک آنزیم پلاسمایی (یک متالوپروتئین تحت عنوانADAMTS13 [5] یا vWF-CP[6]) است، که مولتی‌مرهای سنگین فاکتور فون ویلبراند (ULvWF)[7] مترشحه توسط سلولهای اندوتلیال را می‌شکند. مولتی‌مرهای سنگین فاکتور فون‌ویلبراند به طور طبیعی درون اندوتلیوم قرار دارند و وقتی به گردش خون رها می‌شوند، توسط این پروتئاز به قطعات کوچکتری شکسته می‌شود(۹۱).

---

[1] - Thrombotic thrombocytopenic purpura
[2] - Hemolytic uremic syndrome
[3] - Mitomycin
[4] - Cisplatin
[5] - A Disintegrin And Metalloprotease With Thrombospondin type I motifs
[6] - vWF cleaving protease
[7] - Unusually Large vWF Multimers

بررسی‌ها نشان داده است که در اوایل سیر بیماری، مولتی‌مرهای سنگین فاکتور فون ویلبراند در پلاسمای بیمار در گردش‌اند. این مولتی‌مرها تمایل زیادی به گلیکوپروتئینIb IX واقع بر پلاکت‌ها دارند و واضحاً باعث افزایش چسبندگی نامناسب پلاکت‌ها به یکدیگر و به سلولهای اندوتلیال شده و نهایتاً منجر به ترومبوسیتوپنی مصرفی و انسدادهای میکروواسکولار و در نتیجه ترومای مکانیکی گلبول‌های قرمز و درجات متفاوتی از ایسکمی در ارگان‌های حیاتی می‌شوند(۹۲).

ثابت شده است یک اتوآنتی‌بادی در بیماران مبتلا به TTP اولیه ایدیوپاتیک، TTP متناوب و TTP ناشی از تیکلوپدین وجود دارد که سبب کاهش فعالیت آنزیم پروتئاز می‌شود(۹۵-۹۳). در TTP راجعه مزمن آنزیم vWF-CP بدون وجود اتوآنتی‌بادی غیر فعال بوده و لذا احتمالاً کمبود ارثی این آنزیم وجود دارد(۹۲). در TTP ثانویه به جز موارد وابسته به مصرف تیکلوپدین و احتمالاً موارد ثانویه به HIV، هیچ یک از دو مورد نقص ارثی آنزیم و حضور اتوآنتی‌بادی ثابت نشده است. تصور می‌شود در بسیاری از موارد TTP ثانویه، آسیب آندوتلیوم منجر به رها سازی مولتی‌مرهای سنگین فاکتور فون ویلبراند می‌شود که ممکن است بر فعالیت پروتئاز غلبه کند(۹۶).

یافته های آزمایشگاهی درTTP

درCBC آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی وجود دارد. در اسمیر خون محیطی رتیکولوستیوز، شیستوسیت (گلبول‌های قرمز شکسته شده) و گلبول‌های قرمز هسته‌دار (که متعدد نیستند)، دیده می‌شوند.در بررسی انعقادی و ایمونوهماتولوژیک PT, PTT و غلظت فیبرینوژن نرمال است، FDP[1] و D-Dimer افزایش جزئی دارند و آزمایش آنتی‌گلوبولین مستقیم (DAT) [2]منفی است.

تستهای دیگر:

افزایش شدید LDH سرم، افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم، کاهش شدید هاپتوگلوبین سرم و گاهی افزایش کراتینین سرم دیده می‌شود. تنها ترومبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک بدون دلایل بارز بالینی دیگر (مثل DIC و افزایش فشار خون بدخیم) برای حدس تشخیص و شروع درمان کافی است(۹۷،۹۸).

درمان اولیه TTP، پلاسمافرزیس است، که میزان مرگ و میر TTP را از بیش از ۹۰٪ به کمتر از ۲۰٪ کاهش داده است. بیشترین تاثیر TPE در موارد ایدیوپاتیک TTP است و نقش آن در موارد ثانویه TTP که نقص پروتئاز ندارند نامشخص است. به نظر می‌رسد مکانیسم TPE، ترکیبی از حذف اتوآنتی‌بادی، حذف مولتی‌مرهای سنگین فاکتور فون ویلبراند و انفوزیون پروتئیناز است بجز در مورد سندرم TTP و HUS ایجاد شده متعاقب کموتراپی یا پیوند سلولهای بنیادی خون و HUS متعاقب

[1] - Fibrin degradation product
[2] - Direct Antiglobulin Test

اسهال بچه‌ها، برای همه بیماران مبتلا به TTP تعویض پلاسما (Plasma exchange) توصیه می‌شود(۹۹،۱۰۰).

درمان TTP شامل تعویض روزانه ۲-۱ حجم پلاسما (به طور متوسط ۱/۵ حجم) با استفاده از FFP به عنوان مایع جایگزین می‌باشد. تا هنگامی‌که شمارش پلاکتی بیش از ۱۵۰-۱۰۰ هزار در میکرولیتر و LDH طبیعی شود و اختلال عملکرد نورولوژیک وجود نداشته باشد(۱۰۲،۱۰۱). در صورتی‌که وضعیت بیمار ۴۸-۲۴ ساعت با تعویض پلاسما ثبات داشته باشد، می‌توان کاهش تدریجی درمان را با تعویض پلاسما به صورت یک روز در میان ادامه داد(۱۰۲). البته باید توجه داشت که فایده کاهش تدریجی درمان ثابت نشده و در برخی مطالعات تفاوتی مشاهده نشد(۱۰۳) ولی از آنجایی‌که ممکن است بدنبال قطع ناگهانی و زود هنگام TPE، بیماران دچار وخامت ناگهانی علایم بیماری شوند، بسیاری از پزشکان کاهش تدریجی درمان را توصیه می‌کنند(۱۰۱). به هر حال پایش دقیق وضعیت نورولوژیک، تعداد پلاکت‌ها وLDH باید حین تعویض پلاسما و پس از آن انجام شود. از بیمارانی که به تعویض پلاسما با FFP پاسخ نمی‌دهند، کاربرد پلاسمای فاقد کرایو (CPP) ممکن است مفید باشد و در بعضی بیماران منجر به فروکش نمودن بیماری شود (۱۰۴).

اولین علایم پاسخ به درمان بهبود علایم عصبی و کاهش سطح LDH سرم (کمتر از ۱/۵ برابر نرمال) طی ۳-۱ روز و بعد از چندین روز شمارش پلاکتی رو به افزایش می‌گذارد. بهبود عملکرد کلیه بطور ناکامل و غیرقابل پیش‌بینی رخ می‌دهد حتی در بیمارانی که طی حمله حاد بیماری نیاز به دیالیز پیدا می‌کنند (۱۶٪ بیماران) معمولاً در حدی بهبودی می‌یابد که دیالیز قطع شود. بهر حال در بسیاری از بیماران اختلال باقیمانده در عملکرد کلیه و یا افزایش فشار خون پایدار باقی می‌ماند. این اختلالات موید ضرورت برای ادامه پلاسمافرزیس نیستند (۱۰۵).

روش درمانی دیگر عبارت است از انفوزیون پلاسما که به اندازه تعویض پلاسما موثر نمی‌باشد، بجز در TTP راجعه مزمن در کودکان با نقص ارثی پروتئاز که تزریق منظم FFP می‌تواند مانع فوران بیماری شود. تزریق پلاسما برای بهبود وضعیت بیمار در فاصله زمانی آماده‌سازی شرایط تعویض پلاسما، کمک‌کننده است. به علت انفوزیون پلاسمای بیشتر، اثر بخشی تعویض پلاسما نسبت به انفوزیون پلاسما به تنهایی موثرتر است. در بیمارانی که دسترسی سریع به تعویض پلاسما ندارند به عنوان درمان اورژانسی می‌توان از انفوزیون بالای پلاسما (20-30 ml/kg/day) بطور موقت استفاده کرد. ممکن است بدنبال پلاسمافرز، از دست‌دادن شدید پلاکتی (تا ۷۱٪ پلاکت گردش خون) رخ دهد، که می‌تواند در ارتباط با بیماری فرد (در بیماران مبتلا به هایپرویسکوزیتی کاهش بیشتری مشاهده می‌شود) و نوع دستگاه مورد استفاده باشد(۱۰۶).

حدس زده می‌شود که کارائی جایگزینی پلاسما به علت وجود مولتی‌مرهای سنگین vWF در آن کاهش یابد و لذا تولید ترومبوزهای پلاکتی را تشدید می‌کند. به همین علت تجویز Cryoprecipitate که

vWF آن برداشت‌شده موثرتر خواهد بود. ولی در یک بررسی کنترل شده تفاوتی بین پلاسمای کامل و Cryoprecipitateمشاهده نگردید. اگر cryoprecipitate استفاده شود، کمبود فیبرینوژن و فاکتور VIII را باید با استفاده متناوب پلاسمای کامل بر طرف نمود(۱۰۷،۱۰۸). در بررسی انجام شده توسط گروه مطالعاتی آفرزیس کانادا (CASG)[1] از CPP بعنوان درمان جایگزین استفاده گردید ولی باید سیستم انعقادی با آزمایشات PT، PTT و فیبرینوژن کنترل شود. بخصوص اگر آزمایش PTT از محدوده مجاز تجاوز نمود باید همراه با CPP از FFP نیز استفاده شود.

انواع عوامل سرکوب‌گر ایمنی مثل کورتیکواستروئیدها(۱۰۱)، داروهای ضد پلاکت(۱۰۹)، وین‌کریستین(۱۱۰)، اسپلنکتومی(۱۱۱)، سیکلوسپورین A(۱۱۲)، IVIG (۱۱۳)به عنوان درمان‌های کمکی مطرح شده‌اند. استفاده از عوامل آنتی پلاکت مثل آسپرین و دی‌پیریدامول به تنهایی تاثیری ندارد. ولی با افزودن این مواد به درمان تعویض پلاسما اثر بخشی درمان تشدید می‌شود(۱۱۴).

استفاده از پردنیزولون ۱mg/kg/day خوراکی یا متیل پردنیزولون ۱۲۵ mg دو بار در روز به صورت وریدی همراه با تعویض پلاسما معمول است. روش دیگر درمانی تجویز وین‌کریستین و ایمونوگلوبولین وریدی است. در بیماران مقاوم از اسپلنکتومی و هپارین هم استفاده شده است. در برخی از مطالعات اسپلنکتومی بخصوص اگر همراه با استروئیدتراپی و سپس تعویض پلاسما باشد تاثیر خوبی داشته است. در مورد تاثیر هپارین تردید بسیاری وجود دارد. در مواردی که TTPهمراه با بیماری‌های اتوایمیون بوده مصرف پردنیزون، سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید و آزاتیوپرین توصیه شده است.

شناسایی موارد کمبود شدید ADAMTS13 (که بدلیل تیتر بالای آنتی‌بادی ضد ADAMTS13 ایجاد می‌شود) می‌تواند بیمارانی را که از درمان اضافی با عوامل ایمونوساپرسیو سود می‌برند را جدا سازد. در بیمارانی که پس از چندین روز درمان با تعویض پلاسما افزایش تعداد پلاکت‌ها مشاهده نگردید و یا بیمارانی که بعد از کاهش یا قطع تعویض پلاسما ترومبوسیتوپنی در آنها عود می‌کند، احتمالاً تجویز گلوکوکورتیکوئیدها در آنها سودمند می‌باشد. بیمارانی که سیر شدیدتر و یا علایم عصبی بیشتری دارند و یا به تعویض پلاسما پاسخ نمی‌دهند و یا علی‌رغم ادامه استروئیدتراپی همراه با تعویض پلاسما بیماری آنها تشدید می‌شود، ممکن است از درمان ایمونوساپرسیو شدیدتر سود ببرند(۱۱۷-۱۱۵).

TTP بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB از نظر اندیکاسیون TPE در گروه I قرار دارد(۱،۲).

TTP راجعه مزمن در بچه‌ها یک بیماری نادر است که بدلیل کمبود مادرزادی آنزیم ADAMTS13 ایجاد می‌شود. در این بیماران با جایگزینی آنزیم از طریق انفوزیون منظم پلاسما درمان می‌شوند و نیاز به پلاسمافرزیس ندارند(۱۱۸).

[1] - Canadian Apheresis Study Group

جدول ۱۶- نتایج مطالعات انجام شده بر روی TTP (۱۱۹)

Study	Response (%)	Refractory (%)	Exacerbation (%)	Late Relapse (%)	No. of TPEs
Rose/Eldor, 1987	30/38 (79)	8/38 (21)	NA	12/30 (40)	NA
Onundarson, 1992	21/27(78)	6/27(22)	7/27(22)	2/27(7)	7-19 (mean)
CASG,Rock, 1992	40/51(78)*	11/51(22)*	NA	17/63 (27)†	16 (median)
USTTP, Banderenko/ Brecher, 1998	103/115(90)	12/115(10)	25/103(24)	13/103 (13)	NA‡
Vesely, 2003§	38/48(83)	10/48(21)	17/38(45)	8/38 (21)	17 (median)
Total	232/278(83)	46/278(17)	49/168(29)	52/261 (20)	

* Plasma exchange arm only.
†Includes both arms of Study, plasma exchange and plasma infusion
‡Remission rate 70% by day 2130% … additional 1-2 weeks to respond. Idiopathic TTP-HUS only.
§TPE= therapeutic plasma exchange. Exacerbation= recurrent thrombocytopenia and resumption of TPE during hospitalization (Onundarson), within 2 weeks of discontinuing TPE (USTTP) , or within 1-3 days of achieving remission(Vesely)

۲/ همولیتیک اورمیک سندرم[1] (HUS)

HUS با کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، نارسایی حاد کلیوی و ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط مشخص می‌شود. HUS ایدیوپاتیک در بچه‌ها و بالغین به دو دسته تیپیک (اپیدمیک) و آتیپیک تقسیم می‌شوند. HUS اپیدمیک با باکتری‌های مولد وروتوکسین مانند E Coli O:157H:7 و Shigella مرتبط است. به HUS اپیدمیک (همراه با اسهال یا +D[2]) نیز گفته می‌شود که بیشتر HUS کودکان را تشکیل می‌دهد. برعکس این نوع HUS در بالغین بسیار کم دیده می‌شود. هرچند بعضی از موارد بیماری در کودکان بدون اسهال (-D) نیز رخ می‌دهد(۱۲۱،۱۲۰). HUS در بالغین به دو فرم فامیلیال و غیرفامیلیال روی می‌دهد(۱۲۲). فرم غیرفامیلیال ممکن است ایدیوپاتیک یا بدنبال کموتراپی و یا پیوند سلول‌های بنیادی باشد(۹۷). به علت تشابه علایم کلنیکی، مدتهای مدیدی تصور می‌شد که پاتوژنزیس

[1] - Hemolytic Uremic Syndrome
[2] - Diarrhea positive

HUS مشابه TTP است، لذا براین اساس، TPE و درمان با ستون پروتئین A برای HUS بدون اسهال (D-) کودکان و HUS بالغین توصیه شده است.

در موارد HUS متعاقب اسهال در بچه‌ها، HUS بدنبال کموتراپی یا پیوند سلول‌های بنیادی، پلاسمافرز جایگاهی ندارد(۹۹). بررسی‌های به عمل آمده در مورد مقدار پروتئاز شکننده مولتی‌مرهای سنگین فاکتور فون ویلبراند در HUS، مکانیسم مشترک آن با TTP را نقض کرده است و مقدار پروتئاز در این بیماران در حد نرمال یا کمی کاهش یافته است و فقط موارد نادری از بیماران دچار کمبود شدید هستند(۱۱۹). در بعضی از بیماران مبتلا به HUS فامیلیال، نقص فاکتور کمپلمان H شناسایی شده است(۱۲۳،۱۲۴). این مساله ممکن است دلیلی منطقی برای کاربرد TPE در HUS باشد ولی دلیل کارایی TPE در سایر موارد HUS همچنان ناشناخته مانده است. مسائل مشابهی در مورد سندرم HELLP[1] شامل همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی و کاهش پلاکت در زنان حامله که تظاهرات کلنیکی مشابهی با TTP، HUS و پره‌اکلامپسی دارد، مطرح است. بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB از نظر اندیکاسیون تعویض پلاسما HUS در گروه III و نقش آن در سندرم HELLP نامشخص است(۱،۲).

۳/ پروتئین‌های مونوکلونال:

علاه بر نوروپاتی محیطی، ۴ سندرم دیگر مرتبط با ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال به عنوان اندیکاسیون‌های کلینیکی برای TPE مورد توجه قرار گرفته‌اند. این ۵ سندرم در جدول زیر آمده‌اند:

جدول ۱۷- اندیکاسیون انجام TPE در بیماری‌های مرتبط با پاراپروتئین(۱۲۵)

Indication	Implicated Ig classes
Hyperviscosity	IgM>IgG /IgA
Coagulopathy	IgM> IgA>IgG
Myeloma Kidney	light chains
Neuropathy	IgM>IgG /IgA
Cryoglobulinemia	
Type I	IgM / IgG /IgA
Type II	IgM >> IgG /IgA

[1] - HELLP: Hemolysis, Elevated liver enzyme, low platelets

سندرم هایپرویسکوزیته[1]:

سندرم هایپرویسکوزیته، اولین وضعیتی بود که با موفقیت توسط پلاسمافرزیس دستی که پیش‌زمینه TPE بود، درمان شد(۱۲۷، ۱۲۶). سندرم تمام عیار شامل علایم عصبی، اختلالات خونریزی دهنده در مخاط‌ها و دستگاه گوارش، رتینوپاتی توام با خونریزی و ادم پاپی و افزایش حجم (هایپرولمی) وابسته به افزایش حجم پلاسما و توأم با نارسایی احتقانی قلب می‌باشد(۱۲۸).

سندرم هایپرویسکوزیته در کمتر از ۵۰٪ بیماران میلوم مولتیپل که دارای ایمونوگلوبولین از انواع IgG یا IgA هستند و در ۷۰-۵۰٪ بیماران مبتلا به ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم که دارای IgM هستند، روی می‌دهد(۱۲۹، ۱۲۸). این بیماری ندرتاً در افزایش پلی‌کلونال ایمونوگلوبولین دیده می‌شود. وجود مقادیر زیادی پاراپروتئین (پروتئین با مشخصات فیزیکی غیرطبیعی) در سندرم هایپرویسکوزیته از طریق رسوب‌دادن گلبول‌های قرمز سبب افزایش ویسکوزیتهٔ خون می‌شود و منجر به انسداد مویرگ‌ها و ایسکمی اندام‌های بدن می‌گردد(۱۲۹). علایم معمولاً وقتی رخ می‌دهد که ویسکوزیته به ۶-۴ واحد استوالد[2] افزایش می‌یابد (ویسکوزیته طبیعی ۱/۸-۱/۵ واحد استوالد است) اما بعضی از بیماران ممکن است با میزان بسیار زیاد پروتئین و ویسکوزیته فاقد علامت باشند. ویسکوزیته در عین اینکه به غلظت پاراپروتئین بستگی داشته و با آن رابطه تصاعدی دارد، به ماهیت پروتئین هم وابسته است. منظور از رابطه تصاعدی این است که پس از حد مشخصی از غلظت پروتئین، تغییرات اندک در غلظت آن سبب افزایش یا کاهش زیادی در ویسکوزیته می‌شود(۱۳۰). در نتیجه دو واحد پلاسمافرزیس دستی با تکنیک موجود در دهه ۱۹۵۰ توانست ویسکوزیته افزایش یافته را تا حدی که برای رفع علایم کافی باشد، کاهش دهد.

درمان سندرم هایپرویسکوزیته شامل دو بخش است. هدف اول درازمدت بوده و کاهش تولید پاراپروتئین با شیمی‌درمانی است. هدف دوم کاهش غلظت پروتئین و بهبود جریان خون در عروق می‌باشد، که دومی با TPE میسر می‌شود. این کار با تعویض ۱/۵-۱ حجم پلاسما با جایگزینی آلبومین ۵٪ یا حجم معادل آلبومین و سالین انجام می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد در سندرم هایپرویسکوزیته ناشی از پروتئین مونوکلونال IgM،کاهش مقدار کل IgM تا ۲۰-۱۵٪ از طریق دریافت ۱۰۰۰ میلی‌لیتر پلاسما ویسکوزیته نسبی را تا بیش از ۵۰٪ کم می‌کند(۱۳۰)، لذا ۲-۱ حجم تعویض پلاسما ممکن است برای خارج نمودن میزان کافی پروتئین جهت بهبود ویسکوزیته کفایت کند، زیرا IgM تقریباً بطور کامل داخل عروقی است، اما پاراپروتئین‌های IgG یا IgA در فضای خارج عروقی نیز وجود دارند و به همین دلیل کاهش میزان پاراپروتئین‌ها ممکن است مستلزم تعداد بیشتری تعویض باشد(۳۴). هدف درمان بر

---

[1] - Hyperviscosity syndrome
[2] - Ostwald

طرف نمودن علایم است و دفعات بعدی تعویض پلاسما بر حسب نیاز بیمار تنظیم می‌شود. در هایپرویسکوزیتی ناشی از ماکروگلوبولینمی انجام یک تا دو بار TPE کافی بنظر می‌رسد(۱۳۱). در ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم مقاوم به درمان، تکرار پلاسمافرزیس به تنهایی برای کنترل طولانی مدت هایپرویسکوزیته (تا ۱۷ سال) بکار رفته است(۳۴). لازم به ذکر است که به دلیل وجود ایمونوگلوبولین خارج عروقی در میلوم مولتیپل، بیمار ممکن است متعاقب درمان دچار هیپوولمی‌شود، که ناشی از حرکت مایع از فضای داخل عروقی به علت فشار انکوتیک بالای فضای خارج عروقی است.

علایم با کاهش ویسکوزیته سرم کاهش می‌یابد ولی تغییرات غیر قابل برگشت می‌تواند رخ دهد مانند ناشنوایی غیر قابل برگشت که احتمالاً به علت ترومبوز وریدی گوش داخلی اتفاق می‌افتد.

پلاسمافرزیس بر پروسه بیماری تاثیر نمی‌گذارد. پس قطع پلاسمافرزیس در غیاب درمان دیگر، منجر به عود علایم طی ۳-۲ هفته می‌شود(۱۳۰). بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB از نظر اندیکاسیون TPE سندرم هایپرویسکوزیتی در گروه II قرار دارد(۱،۲).

کواگولوپاتی:

دخالت مولکولهای پاراپروتئین در عملکرد متقابل پلاکت و فاکتورهای انعقادی ممکن است حتی در غیاب هایپرویسکوزیته هم روی دهد. کواگولوپاتی‌ها در ۶۰٪ بیماران مبتلا به ماکروگلوبولینمی، ۴۰٪ بیماران با میلومای IgA و ۱۵٪ بیماران با میلومای IgG یافت می‌شود. در این موارد، پس از اثبات بالینی، TPE می‌تواند به حفظ هموستاز در حد کفایت کمک کند(۱۲۵).

کلیه میلومی:

میلوم کلیوی در بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل که زنجیره‌های سبک آزاد پروتئین بنس جونز در ادرار خود ترشح می‌کنند، دیده می‌شود. این بیماری با نارسایی حاد کلیوی توام با یافته‌های آزمایشگاهی مورد انتظار مشخص می‌شود. میلوم کلیه در ۹-۳ ٪ مبتلایان به میلوم مولتیپل دیده می‌شود و از پیش‌آگهی بدی برخوردار است(۱۳۴-۱۳۲). میلوم کلیه به دلیل فیلتراسیون زنجیره‌های سبک مونوکلونال توام با رسوب در توبولهای کلیه ایجاد می‌شود. این مساله نهایتاً منجر به اتساع توبول‌ها ونیز آتروفی توبولی و نارسایی کلیوی می‌گردد.

دو فاکتور ایجاد سیلندر داخل توبولی و مسمومیت مستقیم توبولی اهمیت اساسی دارند. برخلاف سندرم هایپرویسکوزیته میزان یا ویژگی‌های زنجیرهٔ سبک ارتباطی به بیماری ندارد. تشخیص میلوم کلیه بر اساس بیوپسی کلیه صورت می‌گیرد. برای پیشگیری از ایجاد این عارضه باید بیماری زمینه‌ای درمان شده و ادرار جهت افزایش دفع پروتئین، قلیایی شود. در زمانی که کلیه عملکرد نرمال دارد، دفع ادراری زنجیرهٔ سبک بسیار بیش از مقداری است که می‌تواند توسط TPE خارج شود، ولی پس از نارسایی کلیه نیاز به روش کمکی برای دفع این زنجیره‌ها هست. برای کاهش میزان زنجیره‌های سبک

موجود، تعویض پلاسما موثرتر از دیالیز می‌باشد(۱۳۵، ۱۳۴). اگر بیوپسی کلیه انجام شود و سپس پلاسمافرزیس شروع شود، ریسک خونریزی بعد از بیوپسی به علت برداشت فاکتورهای انعقادی وجود دارد.

جایگزینی نسبی مایع برداشته شده با پلاسما (بجای آلبومین)، می‌تواند اختلال انعقادی را کاهش دهد. پلاسمافرزیس ممکن است تنها وقتی موثر باشد که زنجیره سبک مونوکلونال در پلاسما وجود دارد و این در مواقعی است که پیک M در ناحیه گلوبولین در الکتروفورز پروتئین سرم دیده می‌شود.

علی‌رغم پیش‌آگهی ضعیف نارسایی کلیه در میلوم مولتیپل، بررسی‌ها نشانگر بازگشت عملکرد کلیوی در بیماران دیالیزی با استفادهٔ توام شیمی‌درمانی و TPE بوده‌اند(۱۳۷، ۱۳۶). در میلوم کلیوی، تعویض پلاسما روزانه تا ۳ بار در هفته، به مدت یک تا چهار هفته صورت می‌گیرد، تا زمانی‌که کراتینین سرم، BUN، کلیرانس کراتینین و یا سایر نشانه‌های عملکرد کلیه بهبود یابند. درمان بعدی، در صورت لزوم، جهت حفظ عملکرد کلیه صورت می‌گیرد(۱۲۹).

بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB از نظر اندیکاسیون TPE نارسایی کلیه ناشی از میلوم مولتیپل در گروه II قرار دارد(۱،۲).

۴/ پورپورا متعاقب انتقال خون[1]:

پورپورای متعاقب انتقال خون یا PTP اختلالی نادر است که با ترومبوسیتوپنی شدید (کمتر از ۱۰۰۰۰ پلاکت در میکرولیتر) که ۱۴-۵ روز پس از انتقال فرآورده‌های خونی آلوژن رخ می‌دهد، مشخص می‌شود. ترومبوسیتوپنی نهایتا در عرض ۶-۲ هفته خودبخود برطرف می‌شود. خونریزی از شکل پورپورا تا هموراژی کشندهٔ داخل جمجمه‌ای متغیر است(۱۳۸، ۱۳۱). اغلب افراد مبتلا فاقد آلل شایع برای یکی از آنتی‌ژنهای گلیکوپروتئین خاص پلاکت و در اغلب موارد آنتی‌ژن اختصاصی پلاکت بنام HPA-1a (قبلا PLA1 نامیده می‌شد)، بر روی گلیکوپروتئین IIIa (GP) می‌باشند(۱۳۸). مواردی از آنتی‌بادی بر علیه HPA-1b، HPA-2b، HPA-3a، HPA-3b، HPA-4a، HPA-5b نیز گزارش شده است. این حالت همچنین با $HLA-A_2$ مرتبط است(۱۳۱). اغلب بیماران زنان با سابقه حاملگی‌های متعدد قبلی و یا افرادی هستند که ترانسفیوژن‌های متعدد قبلی داشته‌اند و در نتیجه به آنتی‌ژن مخصوص پلاکت که توسط آلل شایع کد می‌شود، ایمونیزه شده‌اند. اگر چه PTP به یک پاسخ آلوآنتی‌بادی خاص پلاکتی مربوط است(۱)، مکانیسم تخریب بیش از حد پلاکتهای اتولوگ آنتی‌ژن منفی نامعلوم مانده است، در توجیه این پدیده سه مکانیسم زیر پیشنهاد شده‌اند(۱۳۹):

[1] - Post transfusion purpura

۱/ کمپلکس‌های ایمنی: آلوآنتی‌ژن‌های منتقل شده بصورت تکه‌های پلاکت یا میکروپارتیکل‌ها در پلاسما کمپلکس‌هایی را با اتصال به آلوآنتی‌بادی‌هایی که متعاقبا تولید می‌شوند، ایجاد می‌کنند که دارای میل ترکیبی زیاد برای اتصال به پلاکت‌های اتولوگ می‌باشد.

۲/ آنتی‌ژن‌های اکتسابی: آلوآنتی‌ژن‌های منتقل شده از طریق پلاسما یا آزاد شده از پلاکت‌ها بعد از ترانسفوزیون به پلاکت‌های اتولوگ می‌چسبند و اجازه می‌دهد که توسط آلوآنتی‌بادی‌هایی که متعاقبا تولید می‌شود حساس شوند.

۳/ تشکیل اتوآنتی‌بادی: علاوه بر تحریک یک آنتی‌بادی اختصاصی آلوآنتی‌ژن، پلاکت‌های منتقل شده یا تکه‌های پلاکت سبب القا یک اتوآنتی‌بادی اختصاصی بر علیه یک جایگاه بر روی پلاکت‌های اتولوگ می‌شوند.

صرف‌نظر از اینکه کدام نظریه درست است، حذف پلاکت‌ها توسط طحال صورت گرفته و منجر به ترومبوسیتوپنی می‌شود که تا یک ماه به طول می‌انجامد(۱۳۸).

درمان PTP برای جلوگیری از بروز خونریزی‌های کشنده توصیه می‌شود. کورتیکواستروئیدها با دُز بالا(۱۴۰)، و دز بالای IVIG (۰/۴ gr/kg روزانه برای ۵ روز)(۱۴۳-۱۴۱)، در درمان PTP توصیه شده و باعث افزایش شمارش پلاکتی می‌شوند. تزریق پلاکت حتی از دهندهٔ آنتی‌ژن منفی طی مرحلهٔ حاد بیماری نه تنها شمارش پلاکتی را افزایش نمی‌دهد بلکه ممکن است منجر به ایجاد واکنش‌های شدیدی نیز گردد. با توجه به سرعت و طول‌مدت پاسخ به درمان با استفاده از IVIG این ماده در راس درمان PTP قرار دارد و از TPE در زمانی‌که بیماران به درمان فوق پاسخ ندادند استفاده می‌گردد.

TPE در درمان PTP با موفقیت‌هایی همراه بوده است و طی گزارشات سبب افزایش سریع تعداد پلاکت‌ها می‌شود. درمان اغلب بصورت تعویض یک حجم پلاسما هر ۴۸ -۲۴ ساعت تا رسیدن شمارش پلاکتی به ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر و یا بیش از این انجام می‌گیرد(۱۴۴). غالباً از آلبومین به عنوان مایع جایگزین استفاده می‌شود. در این بیماران خطر خونریزی بدلیل اختلالات انعقادی وجود دارد لذا ممکن است از FFP جهت جلوگیری از بروز یک کواگولوپاتی رقتی در تکرار و ادامه درمان استفاده شود. عود ترومبوسیتوپنی ممکن است متعاقب قطع درمان رخ دهد، اگرچه معمولاً از ترومبوسیتوپنی اولیه خفیف‌تر است.

بر اساس طبقه‌بندی AABB و ASFA بیماری PTP از نظر اندیکاسیون TPE در گروه I قرار دارد(۲، ۱).

۵- مهار کننده های فاکتور انعقادی[1] :

مهارکننده‌های فاکتور انعقادی، آنتی‌بادی‌هایی از جنس IgG هستند که مستقیماً بر علیه اجزای آبشار انعقادی می‌باشند و با غیرفعال کردن فاکتور مورد نظر سبب اختلالات انعقادی می‌شوند. آنها

[1] - Coagulation Factor Inhibitors

ممکن است یکی از دو نوع اتوآنتی‌بادی و یا آلوآنتی‌بادی باشند. اتو آنتی‌بادی‌ها در افراد بدون اختلالات خونریزی دهندهٔ قبلی روی داده و با حاملگی، بیماری‌های اتوایمیون، اختلالات لنفوپرولیفراتیو و واکنش‌های دارویی همراهند و اغلب منشا این اتوآنتی‌بادی‌ها ایدیوپاتیک بوده و بر علیه تعدادی از فاکتورهای انعقادی (غالباً فاکتور VIII) عمل می‌کنند(۱۴۵، ۱۴۶).

آلوآنتی‌بادی‌ها، در بیماران مبتلا به کمبود ژنتیکی فاکتورهای انعقادی، به عنوان نتیجهٔ مواجهه با "پروتئین خارجی" که در درمان با فاکتورهای جایگزین بکار برده می‌شود، تولید می‌گردد. این آلوآنتی‌بادی‌ها در ۱۵-۱۰ ٪ بیماران هموفیلی A و درصد کمتری از بیماران هموفیلی B وجود دارند. همانطوریکه ملاحظه می‌شود فاکتورVIII، یک پروتئین انعقادی است که غالباً توسط آنتی‌بادی‌های هر یک از این انواع تحت تاثیر واقع می‌شود ولی بر خلاف هموفیلی مادرزادی، اتوآنتی‌بادی فاکتور VIIIهمراه با خونریزی بافت نرم بوده و سبب خونریزی مفصلی نمی‌شود. درمان بیماران مبتلا به خونریزی ناشی از این مهارکننده‌ها شامل ۲ مرحله است: نخست کنترل حملات خونریزی و سپس سرکوب ساخت مهارکننده‌ها.

هدف نخست بر اساس تیتر مهارکننده در واحد بتسدا (BU) به یکی از روش‌های زیر قابل دستیابی است. اگر تیتر آنتی‌بادی کمتر از ۵ واحد بتسدا باشد، تزریق دُزهای بالای فاکتور VIII انسانی (IU/Kg ۱۰۰) سبب کنترل موقت بیماری می‌شود. مقادیر ۵۰-۵ واحد بتسدا با دز بالای فاکتور VIII خوکی(۱۵۰-۵۰IU/Kg)(که معمولاً واکنش متقاطع اندکی با آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور VIII انسانی دارد) و مقادیر بیش از ۵۰ واحد یعنی بالاترین تیترها، با محصولات By pass کنندهٔ فاکتور VIII مثل فاکتور VIIa نوترکیب درمان می‌شوند(۱۴۸، ۱۴۷). TPE با جایگزینی پلاسما می‌تواند در خلال یک حملهٔ خونریزی تیتر مهارکننده‌ها را تا حد لازم کاهش دهد طوریکه به فاکتور VIII تزریقی انسانی یا خوکی اجازه ماندن در گردش خون و ایجاد هموستاز، را بدهد.

هدف دوم که سرکوب تولید مهارکننده‌ها است توسط کاربرد عوامل سرکوبگر ایمنی مثل دُز بالای کورتیکواستروئیدها، عوامل سیتوتوکسیک(۱۴۹)، سیکلوسپورین (۱۵۰) و IVIG(۱۵۱) بدست می‌آید. پروتکل‌های القاکنندهٔ تحمل[1] برای بیماران با کمبود مادرزادی که دارای مهارکننده‌های آلوایمیون هستند، توصیه شده است. که اینها با تزریق منظم روزانه فاکتور VIII اگزوژن انجام می‌شوند(۱۵۳، ۱۵۲). در پروتکل Malmo، TPE یا کاهش سطوح IgG با ستون پروتئین A –Sepharose برای کاهش تیتر مهارکننده در شروع درمان استفاده می‌شود تا فاکتور تزریق شده بتواند در گردش خون باقی بماند(۱۵۴).

[1] - Tolerance

بنابراین TPE، در بیماران مبتلا به خونریزی کنترل نشده که به روش‌های اولیهٔ کنترل خونریزی پاسخ نداده‌اند، جهت آماده‌سازی بیمار برای جراحی در مواقعی که سبب بهبود پاسخ نسبت به فاکتور VIII تزریقی می‌شود و همچنین در رژیم‌های تنظیم ایمنی و ایجاد تولرانس جهت کاهش تیتر آنتی‌بادی برای بقای بیشتر فاکتور VIII در گردش خون، کاربرد دارد. روش‌های معمول درمان شامل تعویض ۳-۲ حجم پلاسما، با جایگزینی FFP جهت جلوگیری از خطر کواگولوپاتی رقّتی در زمینهٔ اختلال هموستاتیک می‌باشد. دسترسی به ورید مرکزی در بعضی از موارد مورد نیاز است اما به علت اختلالات خونریزی دهندهٔ مقاوم زمینه‌ای، هم‌چنان مورد بحث است و اغلب نیاز به استفاده از یک فراوردهٔ By pass کنندهٔ فاکتور VIII برای توقف خونریزی از زخم وجود دارد.(۱۵۵) بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB مهارکننده‌های فاکتور انعقادی از نظر اندیکاسیون TPE در گروه II قرار می‌گیرند (۲، ۱).

TPE همچنین برای درمان بیماران با آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید[1] نیز گزارش شده است(۱۵۶). اما بعضی مطالعات نقشی برای این روش درمانی قائل نیستند(۱۵۷). بطورکلی ASFA و AABB این سندرم را از نظر اندیکاسیون TPE گروه‌بندی نکرده‌اند و ظاهرا TPE در درمان APAS نقشی ندارد اما در هر حال TPE می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به CAPS[2] که سیر بیماری در آنها علی‌رغم درمان با ضد انعقادها پیشرونده است و یا قادر به درمان با ضد انعقادها نمی‌باشیم؛ در نظر گرفته شود(۱۵۸).

۶- آنتی‌بادی بر علیه سلولهای خونی:

آلوآنتی‌بادی‌ها بر علیه گلبول‌های قرمز خون و پلاکت‌ها ممکن است گاهی عامل ایجاد بیماری شود که خارج ساختن این آلوآنتی‌بادی‌ها به عنوان روش درمانی در تعدادی از این موارد، مورد استفاده قرار گرفته است.

بیماری همولیتیک نوزاد، از اولین بیماری‌هایی بود که با وسایل آفرزیس اتوماتیک تحت درمان قرار گرفت. تلاش‌ها در جهت کاستن تیترهای آنتی D در مادران D منفی حساس شده در اثر جنین D مثبت، توسط TPE با امید جلوگیری از نابودی گلبول قرمز خون جنین انجام می‌شود.

بروز چنین موقعیتی توسط پروفیلاکسی با ایمونوگلوبولین Rh که کاربرد وسیع‌تری یافته است، کاهش واضحی داشته است و تزریق داخل رحمی سلول‌های قرمز خون D منفی، به درمان موثرتری برای جنین‌های تحت تاثیر قرار گرفته، تبدیل شده است.

---

[1] - Antiphospholipid Antibody syndrome (APAS)
[2] - Catastrophic APAS (CAPS)

TPE در شرایط فعلی به ندرت استفاده می‌شود مگر در حاملگی‌هایی با تظاهرات زودرس درگیری جنین، زیرا ترانسفیوژن داخل رحمی قبل از هفتهٔ ۱۸ حاملگی عملی نیست. انجام زود هنگام TPE منجر به زایمان موفق پس از سقط‌های متعدد قبلی گشته است(۱۵۹).

TPE همچنین جهت خروج ایزوآگلوتینین‌ها در زمینهٔ پیوند استفاده شده است. پیوند آلوژنیک سلولهای بنیادی از خلال سد بزرگ ABO (برای مثال دهندهٔ گروه A به گیرندهٔ گروه O) در صورتی عملی است که بتوان از واکنش همولیتیک ترانسفیوژن نسبت به گلبول‌های قرمز خون موجود در پیوند، جلوگیری کرد. برای پیوندهای مغز استخوان، در آغاز با استفاده از TPE کامل گیرنده قبل از پیوند، به منظور کاستن تیتر ایزوآگلوتینین مربوطه انجام می‌شد(۱۶۰). ستون‌های جذب ایمنی شامل Substance A یا Substance B هم استفاده شده است(۱۶۱). اگرچه، سرانجام معلوم شد که روش ارجح، خارج ساختن اکثریت گلبول‌های قرمز خون از مغز استخوان، پیش از انجام عمل پیوند است(۱۶۲). پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی[1] شامل مقادیر کمتری از گلبول‌های قرمز خون بوده و اغلب می‌تواند بدون خطر و بدون هیچ گونه دستکاری تزریق شود. اگرچه پذیرش پیوند گلبول قرمز خون گاهی در این روش به تاخیر می‌افتد. TPE در این مورد چه قبل از پیوند جهت جلوگیری از تاخیر در پذیرش پیوند و چه پس از پیوند جهت اصلاح آن بکار رفته است که هر دو با نتایج نامعینی همراه بوده است (۱۶۳).

پیوند عضو توپر (Solid) از خلال سد بزرگ ABO می‌تواند منجر به رد فوق حاد عضو پیوندی شده و اغلب به این علت از آن اجتناب می‌گردد. اگرچه در شرایط خاص نایاب‌بودن ارگان مورد نظر، گاهی منجر به استفاده از کبد ناسازگار از لحاظ ABO پس از انجام TPE قبل از پیوند، در گیرنده شده است که غالباً با نتایج خوبی همراه بوده است (۱۶۵، ۱۶۴).

پیوند عضو از خلال سد خفیف ABO (برای مثال دهندهٔ گروه O به گیرندهٔ گروه A) ریسک رد پیوند را افزایش نمی‌دهد، اگرچه گاهی متعاقب آن طی ۳-۱ هفته بعد از انجام پیوند، یک آنمی همولیتیک مرتبط با ایزوآگلوتینین‌های مترشحه توسط لنفوسیت‌های B منتقل شده بدنبال پیوند عضو دیده شده است. همولیز ایجاد شده توسط این "لنفوسیت‌های مسافر[2]" اغلب موارد در پیوند قلب- ریه و کبد دیده می‌شود که حجم بافت لنفوئیدی پیوند شده نسبتاً بالا است. در این شرایط ممکن است همولیز شدید تا حدی توسط TPE همراه با انتقال گلبول‌های قرمز سازگار اصلاح شود(۱۶۷، ۱۶۶).

آلوایمیونیزاسیون نسبت به پلاکت می‌تواند سبب ایجاد مقاومت بالینی نسبت به تزریق پلاکت شود. جدا سازی آنتی‌بادی به هر دو روش TPE و با یک ستونProtein A – Silica انجام شده وIVIG هم مورد استفاده قرار گرفته است، اگرچه در هیچ یک از موارد نتایج بدست آمده قطعی نبوده، هنوز هم تزریق پلاکتهای سازگار، بهترین انتخاب است(۱۷۲-۱۶۸).

---

[1] - Peripheral Blood Stem Cell
[2] - Passenger Lymphocyte

۷- ایمیون ترومبوسیتوپنیک پورپورا[1]

ITP یک بیماری اتوایمیون با تاثیر بر روی پلاکت‌ها می‌باشد. اغلب بیماران دارای اتوآنتی‌بادی از نوع IgG بر علیه یکی از آنتی‌ژن‌های گلیکوپروتئینی (IV, Ia/IIb, Ib/IX, IIb/IIIa) غشای پلاکت می‌باشند. ITP گاهی همراه با آنمی همولیتیک اتوایمیون گرم (سندرم Evans) دیده می‌شود. ITP کودکان، حاد بوده و خودبخود محدود می‌شود بطوری‌که با یا بدون درمان بهبود می‌یابند. موارد بزرگسالان اغلب در زنان روی داده (زنان سه برابر مردان مبتلا می‌گردند)، ندرتاً بدون درمان فروکش می‌کند و اغلب به سمت فرم مزمن بیماری پیش می‌رود. یک سندرم شبیه ITP هم در ارتباط با SLE و HIV روی می‌دهد(۱۷۳، ۱۳۱).

هدف نهایی درمان در ITP، مهار خونریزی است. از آنجایی‌که که اغلب پلاکت‌های موجود در گردش خون بیماران ITP نسبتاً جوان بوده و دارای فعالیت هموستاتیک بالایی هستند، اجتناب از خونریزی می‌تواند در صورتی‌که تعداد پلاکت‌ها کمتر از نرمال باشد نیز حاصل شود. کورتیکواستروئیدها، اسپلنکتومی وIVIG اساس درمان ITP را تشکیل می‌دهند(۱۷۳). اینترفرون انسانی نوترکیب α-2b نیز در درمان ITP مزمن مقاوم به درمان کاربرد دارد(۱۷۴).

در مورد کاربرد TPE در ITP چند گزارش موفقیت‌آمیز در دهۀ ۱۹۷۰ ارائه شد(۱۷۵). همچنین در بعضی از بررسی‌ها میزان کمتری از اسپلنکتومی در بیمارانی که تحت TPE قرار گرفته‌اند، گزارش شده است(۱۷۶) ولی با توجه به عدم وجود مطالعات کارآزمایی دقیق و اطمینان بخش از TPE در درمان ITP به ندرت استفاده می‌شود.

در مورد درمان با استفاده از ستون Protein A–Silica پاسخ‌های مطلوبی گزارش شده است که ابتدا در ITP وابسته به عفونت HIV و بعدها در بیماران مبتلا به ITP مزمن بدون HIV بکار رفت(۱۷۸، ۱۷۷). مکانیسم عملکرد پروتئین A در این بیماری نامشخص است. مکانیسم کاهش آنتی‌بادی ضد پلاکت غیرمحتمل بنظر می‌رسد زیرا پاسخ مناسب به درمان حتی با مقادیر کمی از پلاسما به میزان ۲۵۰ سی سی در هفته نیز دیده می‌شود. علی‌رغم نامشخص بودن مکانیسم، ستون Protein A–Silicaهم‌چنان به عنوان یک انتخاب در درمان ITP مزمن مقاوم به اغلب درمان‌های استاندارد، بکار گرفته می‌شود(۱۷۹). بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB، اندیکاسیون کاربردروش جذب ایمنی Protein A استافیلوکوکی جهت درمانITP در گروه II قرار می‌گیرد(۲، ۱).

[1] - Immune Thrombocytopenic Purpura(ITP)

۸- کم خونی همولیتیک اتوایمیون[1]:

AIHA توسط اتوآنتی‌بادی‌ها (آگلوتینین‌های سرد یا گرم) بر علیه گلبول‌های قرمز ایجاد می‌شود. آگلوتینین‌های سرد اغلب آنتی‌بادی‌های IgM بر علیه آنتی‌ژن‌های I /i هستند که ترجیحاً در دماهای پایین اتصال می‌یابند و سندرم همولیز داخل عروقی با واسطهٔ کمپلمان تحت عنوان CAD (بیماری آگلوتینین سرد)[2] را ایجاد می‌کنند.

آگلوتینین‌های سرد پاتولوژیک، یا در پاسخ به عفونت و یا با رشد نئوپلاستیک یا پارانئوپلاستیک یک کلون ایمونوسیت منفرد ایجاد می‌شود.

آگلوتینین‌های سرد معمولاً همراه با دو عفونت دیده می‌شود مایکوپلاسما پنومونیه و منونوکلئوز عفونی و کمتر با عفونت‌های ویروسی مثل ویروس سیتومگال و واریسلا همراه است. در درصدی از بیماران بدخیمی‌هایی چون CLL، لنفوم، ماکروگلوبولینمی والدن‌اشتروم یافت می‌شود.

آگلوتینین‌های گرم اغلب از نوع IgG بوده و بر علیه آنتی‌ژنی که بر روی سلولهای Rh null وجود ندارد، هستند. این آگلوتینین‌ها در دمای بدن بهتر اتصال یافته و غالباً یک سندرم همولیز خارج عروقی تحت عنوان WAHA (آنمی همولیتیک اتوایمیون گرم)[3] ایجاد می‌کنند.

آگلوتینین‌های گرم اکثراً در زمینهٔ ناشناخته ایجاد می‌شوند ولی می‌تواند به همراه عفونت‌های ویروسی (معمولاً در بچه ها)، بیماری‌های اتوایمیون (بخصوص لوپوس) بدخیمی‌های سیستم ایمنی (بخصوص CLL) و داروهای خاص (مثل پنی‌سیلین‌ها و متیل دوپا) دیده شود(۱۸۱، ۱۸۰).

این بیماران در اغلب موارد نیاز به درمان دارند. درمان استاندارد با هدف مهار تولید آنتی‌بادی یا کاهش تخریب سلول‌های حساس شده و یا هر دو انجام می‌شود. کورتیکواستروئیدها، IVIG و اسپلنکتومی اغلب در WAHA موثرند و سایر داروهای سرکوبگر ایمنی ممکن است در صورت شکست این روش‌ها، مورد استفاده قرار گیرند. تمامی روش‌های درمانی مذکور در CAD با موفقیت کمتری همراه هستند.

TPE جهت کاهش آنتی‌بادی موجود در گردش خون در هر دو گروه WAHAو CAD زمانی‌که درمان‌های متداول با شکست مواجه می‌شوند، استفاده شده است. آنتی‌بادی‌های IgM در CAD غالباً داخل عروقی هستند و اتصال سستی به سلول‌ها دارند. بنابراین جدا سازی آنها توسط TPE باید نسبتاً موثر باشد. این درمان زمانی‌که به درمان‌های متداول دارویی اضافه می‌شود، بر اساس بررسی‌های بعمل آمده منجر به کاهش تیتر آنتی‌بادی و نیاز به تزریق خون در CAD می‌شود. در WAHA بیشتر

---

[1] - Autoimmune Hemolytic Anemia(AIHA)
[2] - Cold Agglutinin Disease
[3] - WAHA: warm antibody hemolytic anemia

آنتی‌بادی‌های موجود، از نوع IgG بوده و به گلبول‌های قرمز متصل‌اند، بنابراین کاربرد TPEدر این بیماری، کمتر مفید بنظر می‌رسد(۱۸۲، ۱۲۵).

TPE معمولا برای بیمارانی که مبتلا به فرم شدید WAHA هستند، مخصوصا بعد از شکست درمان بوسیله داروهای سرکوب کننده ایمنی بکار گرفته می‌شوند. معمولا تعویض ۱/۵-۱ حجم پلاسما روزانه یا یک روز درمیان برای جمعا ۶-۴ بار استفاده می‌شود(۱۱۹). بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB بیماری CAHA[1] از نظر اندیکاسیون کاربرد TPE در گروه II قرار می‌گیرد(۲، ۱).

پلاسمافرزیس در موارد آنمی همولیتیک همراه با آگلوتینین سرد که دچار همولیز شدید می‌باشند باعث کاهش علامت می‌شود. همینطور علایم آکروسیانوز و علایم نوروپاتیک و پلی‌نوروپاتی را تخفیف می‌دهد و در مواردی که بیمار را برای عمل جراحی آماده می‌کنیم (طی ۲-۱ روز قبل عمل) تاثیر خواهد داشت(۱۸۴، ۱۸۳).

۹- آنمی آپلاستیک و آپلازی خالص RBC[2]:

آنمی آپلاستیک و آپلازی (فقدان تکامل) خالص RBC[3] از اختلالات مغز استخوان هستند. اولی باعث پان‌سیتوپنی و مورد دوم باعث آنمی رتیکولوسیتوپنیک می‌شود. نارسایی مغز استخوان می‌تواند به دنبال مهار سلول‌های خون‌ساز توسط عواملی از قبیل اشعه، شیمی‌درمانی با داروهای سایتوتوکسیک و داروهایی مانند کلرامفنیکل ایجاد شود. مهار مغز استخوان ممکن است ثانویه به ویروس هپاتیت باشد که به سمت آنمی آپلاستیک پیشرفت می‌کند(۱۸۶، ۱۸۵). آپلازی خالص گلبول‌های قرمز همراه با عفونت پارووویروس B_{19} دیده شده است. شواهد نشان می‌دهد که سیستم ایمنی در ایجاد حالت فوق نقش دارد. مشاهدات، موثر بودن درمان با آنتی‌لنفوسیت‌ها را نشان داده و همچنین لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک در مغز استخوان یافت شده است(۱۸۸، ۱۸۷). این لنفوسیت‌ها سایتوکاین‌های اینترفرون γ و فاکتور نکروزکننده توموری β[4] که هر دو قادر به مهار رشد سلول اجدادی[5] و آنالوگ‌های سلول‌های بنیادی در کشت بافت می‌باشند، را ترشح می‌کنند.

در صورت در دسترس بودن یک دهندهٔ مناسب، پیوند آلوژنیک مغز استخوان درمان ارجح آنمی آپلاستیک است، اما درمان با عوامل سرکوبگر ایمنی مثل کورتیکواستروئیدها، داروهای سیتوتوکسیک، سیکلوسپورین و گلوبولین ضد تیموسیت هم در بعضی از موارد، موثر هستند(۱۸۹، ۱۸۷).

در تعداد کمی از بیماران وجود یک فاکتور سرمی (احتمالاً یک آنتی‌بادی که در محیط کشت، مهارکنندهٔ رشد سلول‌های پیش‌ساز مربوطه در مغز استخوان است) به اثبات رسیده است(۱۹۰). این

---

[1] - CAHA: cold antibody hemolytic anemia
[2] - Aplastic Anemia and Pure Red Blood cell Aplasia
[3] - Pure red blood cell aplasia
[4] - Tumor necrosis factor-β
[5] - Progenitor cell

مشاهدات دلیلی منطقی برای کاربرد TPE فراهم کرد و نتایج این درمان در بیمارانی که فاکتور مهاری در سرم آنها وجود داشت و یا بیمارانی که بدلیل فرآیندهای ایمونولوژیک مبتلا شده‌اند، موفقیت‌آمیز بوده است. در آپلازی خالص گلبول‌های قرمز، همهٔ موارد گزارش شده از درمان با TPE، منجر به پیشرفت وضعیت بیمار و گاهی اوقات پاسخ‌های دراماتیک در بیماران با فعالیت مهاری سرم بوده است. بنابراین، اگرچه TPE یک درمان اولیه برای هیچ‌یک از این اختلالات نیست، ولی یک انتخاب برای بیمارانی است که به درمان‌های رایج‌تر پاسخ نداده‌اند بویژه آنهایی که فاکتورهای مهاری سرمی دارند(۱۳۱). بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB آنمی آپلاستیک و آپلازی خالص گلبول‌های قرمز هر دو از نظر اندیکاسیون TPE در گروه III قرار می‌گیرند(۲، ۱).

جدول ۱۸- اندیکاسیون انجام پلاسمافرزیس درمانی بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB در بیماری‌های خونی و دیس‌پروتئینمی(۱۳۱)

Disease	AABB category	ASFA Category
ABO-incompatible marrow transplant	II	II
Aplastic anemia	III	III
Autoimmune hemolytic anemia	III	III
Coagulation factor inhibitors	II	II
Cryoglobulinemia	II	II
HELLP syndrome (postpartum)	NR*	NR*
Hemolytic-uremic syndrome	III	III
Hyperviscosity/multiple myeloma	II	II
Immune thrombocytopenia purpura	II†	II†
Platelet alloimmunization	III	III
Post-transfusion purpura	I	I
Pure red cell aplasia	III	III
Red cell alloimmunization	III	III
Thrombotic thrombocytopenic purpura	I	I

*Disorder not ranked by either AABB or ASFA.

† This disorder is ranked only in context of staphylococcal protein A Immunoadsorption.

AABB = American Association of Blood Banks; ASFA= American Society For Apheresis; Category I = Standard acceptable therapy; Category II = sufficient evidence to suggest efficacy usually as adjunctive therapy; Category III = inconclusive evidence of efficacy or uncertain risk/benefit ratio; Category IV = lack of efficacy in controlled trials; HELLP = Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet.

اختلالات ایمونولوژیک

۱- کرایوگلوبولینمی[1]

کرایوگلوبولین‌ها، پروتئین‌های سرمی هستند که در دمای کم (۴ °c) بطور برگشت‌پذیر ته‌نشین می‌شوند. رسوبات همیشه حاوی ایمونوگلوبولین‌ها هستند و آزمایشات ایمیونوالکتروفورز و ایمیونوفیکساسیون ۳ گروه کرایوگلوبولین را نشان داده است(۱۹۱).

نوع I کرایوگلوبولین‌ها شامل یک گونهٔ منفرد از ایمونوگلوبولین مونوکلونال از نوع IgM یا IgG هستند. اینها اغلب در میلوم مولتیپل، کرایوگلوبولینمی والدن‌اشتروم و سایر اختلالات لنفوپرولیفراتیو یافت می‌شوند. مقدار کرایوگلوبولین اغلب کاملاً بالاست (بیش از mg/dl ۵۰۰) و ممکن است منجر به فنومن رینود[2] یا نکروز انتهاها در اثر انسداد عروق کوچک شود.

نوع II کرایوگلوبولین‌ها شامل ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال و پلی‌کلونال می‌باشد. که اولی معمولاً یک IgM_{κ}[3] با فعالیت ضد IgG در حالیکه دومی IgG پلی‌کلونال متصل به IgM_{κ} در یک کمپلکس ایمنی می‌باشد. اینها بطور تیپیک سبب ایجاد یک واسکولیت پوستی اندام تحتانی می‌شوند که ممکن است تظاهرات احشایی وخیم بیماری که بدنبال ایجاد کمپلکس ایمنی پدید می‌آید را نیز سبب شوند. بسیاری از موارد نوع II در ارتباط با عفونت مزمن هپاتیت C بوده و شیوع آن را تا ۴۰٪ ذکر کرده‌اند(۱۹۲) و بعضی از موارد همراه با اختلالات اتوایمیون و بدخیمی‌های مولد IgM می‌باشد.

نوع III کرایوگلوبولین‌ها شامل ایمونوگلوبولین‌های پلی‌کلونال می‌باشد که اغلب IgM ضد IgG بوده و در کمپلکس‌های ایمنی به IgG متصل می‌گردد. اینها ممکن است در عفونت‌های حاد مثل هپاتیت B و در آرتریت روماتوئید شدید یا سایر وضعیت‌های اتوایمیون و مزمن التهابی ایجاد شوند. تظاهرات بالینی مشابه چیزی است که در بیماری سرم دیده می‌شود. بطور کلی کرایوگلوبولین‌ها از طریق رسوب در نواحی کم دما، مانند پوست یا انتهاها، سبب ایجاد علایم حاصل از انسداد عروقی می‌گردند (۱۹۴، ۱۹۳، ۱۹۱).

تظاهرات بالینی شامل پورپورای قابل لمس، علایم سیستمیک غیراختصاصی، درد مفاصل، لنفادنوپاتی، هپاتواسپلنومگالی، نوروپاتی محیطی و کاهش کمپلمان خون می‌باشند. در این بیماران لنفوم هوچکین (Low–grade) شیوع بیشتری دارد.

درگیری کلیوی در ۲۰٪ بیماران در زمان تشخیص دیده می‌شود که در نوع II بیماری شیوع بیشتری دارد. در این بیماران یافته‌های اختصاصی بافتی شامل: ترومبوزهای داخل لومنی حاوی رسوب کرایوگلوبولین‌های در بررسی میکروسکوپ نوری، رسوب منتشر IgM در لوپ‌های کاپیلری در

---

[1] - Cryoglobulinemia
[2] - Raynaud phenomenon
[3] - IgM(کاپا) κ با زنجیره سبک

میکروسکوپ ایمونوفلورسانس و رسوبات تحت اندوتلیال با نمای خاص انگشتی[1] در میکروسکوپ الکترونی، دیده می‌شود.

اکثر بیماران هماچوری، پروتئینوری و کاهش کمپلمان بدون علامت دارند و فقط کراتینین پلاسما مقدار کمی افزایش می‌یابد. گاهی نارسایی حاد کلیه و یا سندرم نفروتیک دیده می‌شود(۱۹۶، ۱۹۵).

رسوب کرایوگلوبولین به غلظت ایمونوگلوبولین بستگی دارد. با افزایش غلظت ایمونوگلوبولین، دمایی که در آن پروتئین رسوب می‌کند، افزایش می‌یابد(۱۹۷). در نتیجه برخی بیماران ممکن است با کاهش اندک دما نظیر آنچه در انتهای اندام‌ها در محیط خارج از خانه روی می‌دهد، علامت‌دار شوند.

در صورت وجود اختلال زمینه‌ای، مقدار کرایوگلوبولین و علایم مربوطه، ممکن است با درمان اختلال اولیه برای مثال شیمی‌درمانی در میلوما و یا اینترفرون برای عفونت ویروس هپاتیت C، کاهش یابد. برای موارد ایدیوپاتیک و موارد ثانویهٔ کرایوگلوبولینمی مخلوط، درمان پردنیزولون ممکن است در تخفیف علایم مفید باشد و مواد آلکیلان[2] نیز احتمالاً برای بیماران با علایم شدید مقاوم به پردنیزولون، مفید هستند(۱۹۴).

TPE حتی در صورت عدم استفاده از سایر درمان‌ها، مقدار کرایوگلوبولین را کاهش داده وبا کاهش دمایی که در آن رسوب رخ می‌دهد منجر به کنترل علایم می‌شود(۱۹۹، ۱۹۸) اما هزینهٔ بالا و سختی این روش، کاربرد آن را محدود می‌سازد. TPE باید در بیمارانی که ایسکمی انتهاهای شدید یا تظاهرات احشایی واسکولیت دارند، سریعاً شروع شود. در این بیماران TPE می‌تواند علایم را تا زمان برقراری درمان شدید دارویی کنترل نماید. بیماران با زخم‌های مزمن در زمینهٔ واسکولیت جلدی هم ممکن است از TPE سود ببرند(۲۰۱، ۲۰۰).

درمان معمولاً شامل تعویض ۱/۵-۱ حجم پلاسما ۳-۲ بار در هفته برای ۳-۲ هفته است. مایع جایگزینی آلبومین ۵٪ یا آلبومین ۵٪ و نرمال سالین است که باید برای پیشگیری از رسوب کرایوگلوبولین‌های در گردش گرم شود(۲۰۲،۳۴).

تکنیک‌هایی وجود دارند که گرچه بطور وسیع در دسترس نمی‌باشد ولی نیاز به مایع جایگزین را به حداقل رسانده و یا حذف می‌کنند. صافی‌های دوبله یا Cryofiltration بطور انتخابی کرایوگلوبولین‌های در گردش را برداشت می‌کنند. همینطور می‌توان پلاسمای خود فرد را بعد از انکوباسیون در سرما و رسوب و خروج پروتئین‌های غیرطبیعی مجدداً تزریق نمود(۲۰۳).

شدت، طول مدت و دفعات تکرار درمان با توجه به علایم و پاسخ بیمار به درمان تعیین می‌شود. از آنجا که این پروتئین‌ها ممکن است در دمای اتاق رسوب کنند، احتمال دارد کاربرد گرم‌کننده‌های خون برای جلوگیری از رسوب در دستگاه پلاسمافرزیس ضرورت یابد. در برخی از بیماران که میزان

[1] - Finger print
[2] - Alkylating agents

ایمونوگلوبولین آنها زیاد است و رسوب در دمای بالاتر رخ می‌دهد ممکن است TPE در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد ویا حتی بالاتر برای جلوگیری از ایجاد رسوب شود(۱۹۷).

برای بررسی کفایت پلاسمافرزیس مقدار درصد رسوب خاصی عنوان نشده است و تغییر در درصد Cryocrit بعد از پلاسمافرزیس ارتباط زیادی با فعالیت بالینی ندارد. حدس زده می‌شود که حلالیت کرایوگلوبولین‌ها در $37^{o}c$ یا میزان کاهش درجه حرارتی که کرایوگلوبولین‌ها رسوب کنند می‌تواند شاخص بهتری از پاسخ به درمان باشد. در بیشتر موارد، ارزیابی بالینی اهمیت دارد. پلاسمافرزیس موفق باید منجر به حذف سریع ضایعات پورپوریک و کاهش کراتینین پلاسما (در صورت افزایش آن) گردد. در عوض، علایم نوروپاتی با درمان کوتاه مدت از بین نمی روند(۲۰۴).

کرایوگلوبولینمی از نظر اندیکاسیون درمان با تعویض پلاسما بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB در گروه II قرار دارد(۲، ۱).

۲ / سندرم گودپاسچر[1] (بیماری آنتی‌بادی ضد غشای پایه):

سندرم گودپاسچر (GPS) بیماری اتوایمیون نادری است که از لحاظ بالینی با گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده (RPGN)[2] و خونریزی ریوی مشخص می‌شود. این اختلال در مردان و در سنین ۳۵-۱۸ سال شایع‌تر است. بررسی بیوپسی کلیه با میکروسکوپ نوری، تشکیل هلال[3] را در بسیاری از گلومرول‌ها و بررسی با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس و میکروسکوپ الکترونیک رسوبات ایمنی خطی ساب اندوتلیال را نشان می‌دهد. بیوپسی ریه هم ممکن است رسوبات ساب اندوتلیال مشابهی را نشان دهد. در ۹۵٪ موارد، این سندرم با آنتی‌بادی‌های در گردش بر ضد غشای پایهٔ گلومرول کلیه (ضد GBM[4]) و ریه(۲۰۵)، در ارتباط است این آنتی‌بادی‌ها بطور اختصاصی بر علیه کلاژن تایپ IV عمل می‌نمایند(۲۰۶). این آنتی‌بادی موقتی است و ممکن است در اثر آسیب به دستگاه تنفسی ایجاد شود و غالباً GPS پس از یک حملهٔ عفونی یا شیمیایی ایجاد می‌شود. این سندرم غالباً علامت‌دار بوده وبا خونریزی ریوی و کلیوی همراه است، در صورت عدم درمان سریع و بی‌وقفه پیشرفت کرده و تعدادی از بیماران (حدود ۵۰ ٪) در اثر اورمی یا عوارض خونریزی ریوی فوت می‌کنند(۲۰۷).

تظاهرات کلیوی گودپاسچر به صورت نارسایی نسبتاً حاد کلیه، پروتئینوری در حد غیر نفروتیک و رسوب نفریتیک (RBC، WBC و سیلندر گلبول قرمز وگرانولر) می‌باشد.

---

[1] - Goodpasture syndrome
[2] - Rapidly Progressive Glomerulonephritis
[3] - Crescent formation
[4] - Glomerular Basement Membrane

تظاهرات ریوی بیماری شامل خلط خونی، آنمی (که معمولاً همراه کمبود آهن به علت خونریزی طولانی ریوی است)، انفیلتراسیون پولمونری در رادیوگرافی قفسه سینه، افزایش قابلیت انتشار CO2 به علت وجود هموگلوبین داخل آلوئولی باشد(۲۰۸).

درمان توصیه شدهٔ GPS، TPE همراه با دُز بالای پردنیزون و سیکلوفسفامید است(۲۱۰، ۲۰۹). دُزهای بالای داروهای سرکوبگر ایمنی برای سرکوب تولید آنتی‌بادی و رفع التهاب و TPE برای کاهش سریع سطوح آنتی‌بادی ضد غشای پایه جهت به حداقل رساندن پیشرفت آسیب بافتی است. درمان شامل ۱/۵-۱ حجم تعویض پلاسما بطور روزانه به مدت ۱۴-۷ روز با جایگزینی آلبومین ۵٪ می‌باشد(۱۱۹).

درمان همزمان با داروهای سرکوبگر ایمنی، منجر به کاهش مقدار آنتی‌بادی و در نتیجه بهبود بالینی می‌شود. غالباً از آلبومین ۵ ٪ به عنوان مایع جایگزین استفاده می‌شود ولی با توجه به تعویض‌های هر روزه، تجویز مقادیری FFP بعنوان بخشی از مایع جایگزین در زمان‌های پایانی هر تعویض جهت جایگزینی فاکتورهای انعقادی و اجتناب از بدتر شدن خونریزی ریوی وابسته به کواگولوپاتی رقّتی عاقلانه بنظر می‌رسد. بخصوص اگر بیمار اخیراً بیوپسی کلیه و یا خونریزی ریوی داشته، ۲-۱ لیتر FFP باید بجای قسمتی از آلبومین در انتهای فرایند تجویز شود.

بیمار باید در انتهای رژیم ۳-۲ هفته‌ای درمان، مجدداً ارزیابی شده و بر اساس تیتر آنتی‌بادی و یا وجود خلط خونی برای ادامه فرزیس تصمیم‌گیری شود. پلاسمافرزیس باید همراه با کورتیکوستروئیدها و سیکلوفسفامید باشد. از آنجایی‌که سندرم گودپاسچر می‌تواند کشنده باشد و خطر نارسایی دائمی کلیه را به همراه دارد لذا رژیم تهاجمی توصیه می‌شود.

ایمونوساپرسیوتراپی معمولاً برای ۱۲- ۶ ماه ادامه می‌یابد. در اغلب بیماران ۴-۳ ماه بعد از درمان با سیکلوفسفامید از آزاتیوپرین که کمتر سمی است استفاده می‌شود(۲۱۲، ۲۱۱). از آنجایی‌که آنتی‌بادی ضد غشای پایه موقتی است لذا درمان‌های طولانی‌تر از ۶ ماه متداول نیست. لازم به ذکر است که تعویض پلاسما باید هرچه زودتر شروع شود، زیرا بازگشت عملکرد کلیه پس از ایجاد اسکار و آتروفی گلومرول‌ها و کلیه غیرمحتمل است.

پلاسمافرزیس همراه با پردنیزون و سیکلوفسفامید باید در زمینه های زیر تجویز شود:

- بیماران همراه با خونریزی ریه، بدون توجه به شدت و یا حضور بیماری کلیوی
- بیماران با نارسایی کلیه (کراتینین پلاسما بیش از ۵mg/dl) که نیاز به درمان جایگزینی کلیوی فوری نداشته باشند.

درمان مطلوب در بیماران مبتلا به بیماری با شدت کمتر (کمتر از ۵۰-۳۰٪ اشکال هلال در بیوپسی کلیه) نامشخص است. اکثر پزشکان معتقد به رژیم ترکیبی هستند که شامل پلاسمافرزیس بعلاوه پردنیزون می‌باشد. سیکلوفسفامید در فرم‌های شدیدتر بیماری استفاده می‌شود. در بیمارانی که

نیاز به دیالیز پیدا نموده و به آن وابسته می‌شوند و همچنین فاقد خلط خونی هستند احتمال اثر بخشی درمان بسیار کم است(۲۱۴، ۲۱۳).

بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB از نظر اندیکاسیون انجام TPE سندرم گودپاسچر در گروه I قرار می‌گیرد(۲، ۱).

۳/ سایر گلومرولونفریتهای سریعاً پیشرونده(other RPGNS):

علاوه بر سندرم گودپاسچر، دو نوع RPGN دیگر به نام‌های ایمیون کمپلکس RPGN[1] و پاسی ایمیون[2] وجود دارد. در هر دوی این بیماری‌ها، یافته‌های میکروسکوپ نوری مشابه سندرم گودپاسچر شامل التهاب شدید گلومرولی و اشکال هلالی[3] است. بعضی از این بیماران حتی ممکن است خونریزی ریوی همراه هم داشته باشند. تمایز بین زیرگروههای RPGN توسط میکروسکوپ الکترونیک و میکروسکوپ ایمونوفلورسانس داده می‌شود، بطوری‌که رسوبات ایمنی گرانولار (بر خلاف خطی در GPS) ساب اندوتلیال که معمولاً کمپلکس‌های ایمنی هستند در یک گروه از بیماران (ایمیون کمپلکس RPGN) و فقدان یا مقادیر ناچیز رسوبات ایمنی را در گروه دیگر بیماران (پاسی ایمیون RPGN) نشان می‌دهد(۲۱۵). بیماران در هر گروه ممکن است بیماری کلیوی منفرد ایدیوپاتیک و یا علایم همراه که بیانگر تشخیص یک واسکولیت سیستمیک است را داشته باشند، مثل کرایوگلوبولینمی مختلط یا پورپورای هنوخ-شوئن‌لاین[4] برای گرانولار ایمیون کمپلکس RPGN و پلی‌آنژئیت میکروسکوپی یا گرانولوماتوز وگنر برای بیماران پاسی ایمیون RPGN، بسیاری از بیماران ANCA[5] مثبت نیز هستند(۲۱۷، ۲۱۶).

درمان این دو بیماری مشابه است. در واقع همهٔ بیماران پردنیزولون و اغلب آنها سیکلوفسفامید بصورت خوراکی یا داخل وریدی دریافت می‌کنند. درمان در این بیماران (بر عکس بیماری آنتی‌بادی آنتی GBM) حتی در بیمارانی که نیاز به دیالیز پیدا کرده‌اند مفید خواهد بود. بخصوص اگر همودیالیز این افراد با غشا کوپروفان bioincompatible[6] انجام نشود (تماس خون با این ماممبران منجر به فعال شدن نوتروفیل گشته که می‌تواند واسکولیت را تشدید نماید).

TPE بطور گسترده‌ای در هر دو بیماری مورد استفاده واقع شده است و در مواردی با اثرات مفید و بهبود عملکرد کلیه همراه بوده است. Immunoadsorption هم در درمان این بیماری بکار رفته است و در بررسی‌های بعمل آمده اثر مشابه TPE داشته است.

---

[1] - Immune complex RPGN
[2] - Pauci immune RPGN
[3] - Crescent formation
[4] - Henoch-schönlein purpura
[5] - Anti neutrophilic cytoplasmic antibody
[6] - Bioincompatible coprophan membrane

چندین مطالعهٔ کنترل شده در بیماران بدون آنتی‌بادی ضد GBM نشان داده که پلاسمافرزیس با یک استثنای احتمالی هیچ اثر اضافی بر استروئید ندارد بهرحال گزارشات دیگر موید تاثیر پلاسمافرزیس در بیماران تیپ RPGNS (پاسی ایمیون) که در ابتدا نیاز به دیالیز دارند می‌باشد. احتمال بهبود عملکرد کلیه و حتی حذف دیالیز با استفاده از پلاسمافرزیس بالاتر بوده است. TPE همچنین ممکن است برای بیمارانی که علی‌رغم درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی دچار پیشرفت بیماری هستند، پیشنهاد شود.

در هر صورت پلاسمافرزیس می‌تواند آنتی‌بادی آزاد، کمپلکس‌های ایمنی دست نخورده و واسطه‌های التهابی مثل فیبرینوژن و کمپلمان را برداشت کند. معمولا TPE باً تعویض روزانه ۱/۵-۱ حجم پلاسما آغاز شده و بعد یک روز در میان ادامه می‌یابد و مایع جایگزین سالین و آلبومین ۵٪ می‌باشد(۱۵۸، ۱۱۹).

بر طبق طبقه‌بندی ASFA و AABB موارد RPGN که آنتی‌بادی ضد GBM در آنها منفی است از نظر اندیکاسیون انجام TPE در گروه II قرار می‌گیرند(۲، ۱).

۴/ روماتیسم مفصلی[1]:

RA یک بیماری با اتیولوژی ناشناخته است که در زنان شایع‌تر می‌باشد. RA شایع‌ترین بیماری مزمن التهابی مفصل و یکی از علل منجر به ناتوانی می‌باشد. اغلب بیماران، دارای RF (فاکتور روماتوئید) هستند که یک اتوآنتی‌بادی از نوع IgM بر علیه IgG است. البته از آنجایی که این فاکتور در بسیاری از موارد آتیپیک بیماری دیده نمی‌شود و از طرفی در بیماران دیگری که آرتریت ندارند هم یافت می‌شود، بنظر نمی‌رسد که مستقیماً در پاتوژنزیس RA نقش داشته باشد(۲۱۸).

درمان حمایتی RA شامل عوامل ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDS)، کورتیکواستروئید خوراکی با دُز کم و استروئیدهای داخل مفصلی است. در بیمارانی که به بیماری شدید مبتلا هستند، از عوامل ضدروماتوئید با عملکرد آهسته به کار برده می‌شود که احتمالاً تعدیل‌کنندهٔ سیستم ایمنی هستند مثل داروهای آنتی‌مالاریا، ترکیبات طلا و متوتروکسات، مهارکننده‌های TNF[2] (فاکتور نکروزکننده توموری) نیز برای استفاده در RA مورد تایید قرار گرفته‌اند(۲۲۰، ۲۱۹). در مورد کاربرد TPE در RA بررسی‌های بعمل آمده ضد و نقیض بوده است، در یک مطالعه استفاده از ستون PAS[3] در بیمارانی که به درمان با متوتروکسات پاسخ نداده بودند در ۳۲٪ موارد موفقیت‌آمیز بود(۲۲۱). با توجه به مطالعه فوق و مطالعات دیگر استفاده از ستون PAS در درمان این بیماران مورد تأیید FDA قرار گرفت(۲۲۲). بر اساس

---

[1] - Rheumatoid Arthritis,RA
[2] - Tumor necrosis factor
[3] - PAS=Staphylococcal protein A-silica column

طبقه‌بندی AABB و ASFA استفاده از ستون PAS در درمان رماتیسم مفصلی به عنوان درمان حمایتی و همراه با درمان‌های دیگر در گروه II قرار می‌گیرد(۲، ۱).

۵- واسکولیت سیستمیک:

واسکولیت سیستمیک عنوانی کلی برای گروهی از اختلالات است که منجر به التهاب جدار عروق خونی و در نتیجه آسیب ایسکمیک بافتی می‌شوند. سندرم‌های واسکولیتی به آسانی بر اساس اندازه عروق درگیر، طبق جدول ۱۹ طبقه‌بندی می‌شوند.

جدول ۱۹- طبقه‌بندی واسکولیت سیستمیک(۱۲۵)

Large vessel vasculitis

Giant cell (temporal) arteritis
Takayasu arteritis

Medium- sized vessel vasculitis

Polyarteritis nodosa
Kawasaki syndrome

Small vessel vasculitis

Wegener granulomatosis
Churg – strauss syndrome
Microscopic polyangiitis
Henoch–Schönlein purpura
Essential cryoglobulinemic vasculitis
Cutaneous leukocytoclastic angiitis

در اغلب موارد اتیولوژی این بیماری ناشناخته است ولی حضور کمپلکس‌های ایمنی در بعضی از این سندرم‌ها و حضور اتوآنتی‌بادی‌ها در سایر سندرم‌ها مثل آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA) که در گرانولوماتوز وگنر (c-ANCA) (۲۲۳) و پلی‌آرتریت، سندرم churg-strauss، crescentric glomerulonephritis و سندرم گودپاسچر (p-ANCA) یافت می‌شود، ذهن را به سمت دخالت فاکتورهای ایمنی هومورال در این سندرم‌ها معطوف می‌سازد(۲۲۴).

پردنیزولون درمان خط اول در اغلب سندرم‌های واسکولیتی است. سیکلوفسفامید غالباً در موارد شدیدتر بیماری، به درمان افزوده می‌شود(۲۲۵). بررسی‌های بعمل آمده در موارد کاربرد TPE در این سندرم‌ها، شواهد اندکی از اثرات مفید طولانی‌مدت بکار بردن TPE همراه با درمان دارویی نشان داده

است. با این وجود TPE ممکن است برای بیمارانی که به حداکثر درمان دارویی پاسخ نداده‌اند، درخواست شود (۲۲۷، ۲۲۶).

در سندرم Churg –strauss، TPE همراه با درمان‌های دیگر استفاده شده ولی در بعضی مطالعات فایده‌ای بیش از مصرف داروها به تنهایی مشاهده نشده است (۲۲۸).

در گرانولوماتوز وگنر و پلی‌آنژئیت میکروسکوپی، ثابت شده که در درگیری کلیوی استفاده از TPE سودی ندارد بجز در بیمارانی که در زمان تظاهر وابسته به دیالیز هستند.

بهر حال سه زیرگروه از بیماران گرانولوماتوز وگنر وجود دارند که ممکن است از پلاسمافرزیس سود ببرند:

۱- بیماری همزمان با بیماری آنتی‌بادی ضد GBM: پلاسمافرزیس همراه با عوامل ایمونوساپرسیو در این بیماران استفاده می‌شود (مثل بیماران گودپاسچر)

۲- بیماران با خونریزی شدید ریوی که به علت اثر احتمالی برداشت آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک ANCA است.

۳- بیمارانی که در طی فاز حاد نیاز به دیالیز پیدا می‌کنند.

بنابراین پلاسمافرزیس در بیماران وگنر که بیماری کلیوی دارند و دیالیز نمی‌شوند کاربردی ندارد(۲۲۹). در پلی‌آرتریت نودوزا مرتبط با هپاتیت B درمان با TPE موثر بوده است(۲۳۰).

بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB واسکولیت سیستمیک شدید از نظر اندیکاسیون TPE در گروه III قرار می‌گیرد(۲، ۱). در بسیاری از مراکز از TPE همراه با درمان‌های دیگر در بیمارانی که انواع شدید بیماری را دارند، بکار گرفته می‌شود. بخصوص زمانی‌که بیماران به درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی از قبیل استروئیدها و سیکلوفسفامید پاسخ نمی‌دهند(۲۳۰). در این موارد در ابتدا TPE بصورت روزانه و بعد یک روز در میان تا زمانی‌که وضعیت بالینی بیمار تثبیت گردد، انجام می‌شود. از آلبومین ۵٪ به عنوان مایع جایگزین استفاده می‌گردد. مگر آن‌که کاهش فاکتورهای انعقادی و یا خونریزی ریوی وجود داشته باشد که در این شرایط از پلاسما استفاده می‌شود.

۶- پیوند اعضای توپر[1]:

TPE در بخش‌های پیوند عضو برای درمان و جلوگیری از رد پیوند و همچنین در درمان عود بیماری در عضو پیوندی کاربرد دارد.

[1] - Solid organ Transplantation

رد پیوند[1]:

علی‌رغم اینکه رد اغلب پیوندهای آلوگرافت با واسطه ایمنی سلولی اتفاق می‌افتد، رد سریع پیوند با واسطهٔ آنتی‌بادی ممکن است در بیمارانی که از قبل دارای آنتی‌بادی‌هایی بر علیه آنتی‌ژن‌های ABO یا HLAموجود در روی عضو پیوندی هستند، روی دهد. از لحاظ بافت شناسی چنین رد پیوند" فوق حاد "، با رسوب فیبرین، آسیب اندوتلیال و ارتشاح نوتروفیلی در رگ‌های خونی کوچک مشخص می‌شود و آسیب به پارانشیم عضو پیوندی عمدتاً ایسکمیک است. همهٔ درمان‌ها و از جمله TPE، در رد پیوند فوق حاد بیهوده بوده‌اند(۲۳۱).

مراقبت استاندارد پس از انجام پیوندهای کبد و کلیه شامل سرکوب ایمنی پیشگیرانه با کورتیکواستروئیدها و حتی سیکلوسپورین یا داروهای قوی‌تر مانند تاکرولیموس[2]، IVIG و rituximab می‌باشد. دریافت‌کنندگان قلب ممکن است آزاتیوپرین یا میکوفنولات موفتیل[3] هم دریافت کنند. حملات رد پیوند که علیرغم کاربرد این داروها روی می‌دهد، با پالس استروئیدها یا محصولات آنتی‌بادی ضد T-Cell و یا هر دو درمان می‌شود(۲۳۳، ۲۳۲).

TPE پس از مفید اعلام شدن در تعدادی از گزارشات، در اواخر دههٔ ۱۹۷۰ و اوایل دههٔ ۱۹۸۰ بطور گسترده‌ای در درمان رد پیوند کلیه بکار گرفته شد. علی‌رغم اینکه بررسی‌های بعمل آمده تاکنون منفعت قابل توجهی را برای TPE در درمان رد پیوند کلیه نشان نداده‌اند، اما کاربرد TPE در موارد فوق هم‌چنان گزارش می‌شود(۲۳۸-۲۳۴).

با وجود بی‌فایده بودن TPE در رد پیوند کلیه، این روش در رد پیوند آلوگرافت قلب هم بکار رفته است و نتایج مطلوبی در بعضی از بیماران که علاوه بر TPE سایر درمان‌ها را هم دریافت می‌کردند، گزارش شده است، ولی تاکنون هیچ بررسی دقیق و کنترل شده‌ای در این مورد انجام نشده است.

تأیید یا رد پیوند عروقی در بیوپسی‌های اندومیوکاردیال که برای مانیتور آلوگرافت قلبی انجام می‌شود، مشکل است چون تعداد کمی عروق خونی با اندازه مناسب در این بخش از عضلهٔ قلبی یافت می‌شود. مثبت بودن رسوب اختصاصی IgG با روش میکروسکوپ ایمونوفلورسانس، معیار معمول در رد پیوند هومورال است، اگرچه برخی اظهار نموده‌اند، در بیمارانی که بیوپسی‌های نسبتاً نرمال داشته ولی عملکرد قلب آنها به سمت وخامت می‌رود نیز می‌توان چنین تشخیصی گذاشته شود و از TPE در درمان آنها استفاده نمود. البته اطلاعات دقیقی برای حمایت از این ادعا در دسترس نیست(۲۴۰، ۲۳۹).

TPE پیش از انجام پیوند در بیمارانی که از قبل به آنتی‌ژن‌های HLA حساس شده بودند، استفاده شده است. سرم بیمارانی که با لنفوسیت‌های حاصله از تعداد زیادی از افراد واکنش می‌دهد شانس کمی

---

[1] - Reject
[2] - Tacrolimus
[3] - Mycophenolate mofetil

برای cross match سازگار با یک دهندهٔ در دسترس داشته و به همین دلیل احتمال کمی برای دریافت پیوند وجود دارد. سرکوب ایمنی با عوامل سرکوبگر ایمنی همراه با جداسازی آنتی‌بادی توسط TPE یا به روش جذب ایمنی با استفاده از پروتئین A–سفاروز[1]، بعنوان روشی برای حصول cross match سازگار و جلوگیری از رد پیوند فوق حاد به کار گرفته شده است. بر اساس چندین گزارش بیمارانی‌که به این روش آماده شده‌اند و سپس پیوند کلیه دریافت نمودند، بقای کاملاً مطلوبی داشته‌اند(۲۴۴-۲۴۱). پروتکل‌های مشابهی پیوندهای موفقیت‌آمیز کلیه‌ها و کبدهای ناسازگار از لحاظ ABO را میسّر ساخته است(۲۴۷-۲۴۵). بطور خلاصه، مهم‌ترین نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که TPE در بازگرداندن رد پیوندهای آلوگرافت کلیه که تثبیت شده‌اند، موثر نیست. با وجود این، جداسازی آنتی‌بادی پیش از پیوند می‌تواند به کاندیداهایی که از سایر جهات واجد شرایط لازم هستند، اجازهٔ انجام پیوند را بدهد بویژه آن‌هایی که آنتی‌بادی‌های با تیتر بالا بر علیه یک یا دو آنتی‌ژن HLA دارند که در این افراد واکنش‌های متقاطع[2] می‌تواند مهار شود.

عود بیماری[3]:

گلومرولواسکروزیس فوکال[4] یک بیماری اطفال است که منجر به نفروزیس و نارسایی کلیه می‌شود. FGS در ۳۰٪ بیماران با پیوند آلوگرافت کلیه، مجدداً اتفاق می‌افتد که نشانهٔ امکان ایفای نقش یک فاکتور هومورال در پاتوژنز آن می‌باشد شواهدی از مشارکت یک فاکتور پلاسمایی ۵۰-۳۰ کیلودالتونی وجود دارد که به پروتئین A باند می‌شود و نفوذپذیری گلومرول را افزایش می‌دهد(۲۴۹، ۲۴۸). Protein adsorption و پلاسمافرزیس می‌تواند بطور مشخص ترشح پروتئین را کاهش دهد یا حتی در بعضی موارد بهبودی کامل ایجاد نماید.

در بچه‌ها، استفاده از پلاسمافرزیس به همراه سیکلوفسفامید توصیه شده است. در بیماران پرخطر تجویز پلاسمافرزیس بعلاوه سیکلوسپورین قبل از پیوند برای جلوگیری از بیماری راجعه توصیه شده است.

یک بیماری منتشر عروق کرونر بنام واسکولوپاتی آلوگرافت گاهی در قلب‌های پیوند شده ایجاد می‌شود و یکی از عوامل منجر به عوارض و مرگ و میر در دریافت کنندگان پیوند آلوگرافتی است که بیش از یک سال زنده مانده است. این مساله ممکن است به استمرار هایپرلیپیدمی و یا رد مزمن پیوند مرتبط باشد. کاهش انتخابی LDL در تعدادی از بیماران پیوندی با اختلالات مداوم لیپوپروتئین مفید

---

[1] - Protein A-sepharose immunoadsorption
[2] - Cross reaction
[3] - Recurrence of Disease
[4] - FGS=Focal glomerulosclerosis

بوده است(۲۵۰). فوتوفرزیس[1] هم به عنوان یک ابزار بر علیه رد پیوند در این زمینه، بکار گرفته شده است(۲۵۱).

جدول ۲۰- اندیکاسیون انجام پلاسمافرزیس درمانی بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB در بیماری‌های کلیوی، روماتولوژیک،متابولیک و سایر موارد(۱۵۸)

Disease	ASFA/AABB Category
Renal disorder	
Glomerular basement membrane antibody disease	I
Rapidly progressive glomerulonephritis	II
Hemolytic-uremic syndrome	III
Recurrent focal and segmental glomerulosclerosis	III
Lupus nephritis	IV
Rheumatic Disorders	
Systemic vasculitis	III
Scleroderma / progressive systemic sclerosis	III
Systemic lupus erythematosus	NR
Antiphospholipid antibody syndrome	NR
Rheumatoid arthritis	IV
Metabolic Disorder	
Acute Hepatic failure	III
Overdose / poisoning	III
Solid Organ Transplantation	
Presensitization to donor organ	III
Transplantation across ABO barrier	III
Humoral solid organ rejection	III†
Renal allograft rejection (cellular)	IV

†ASFA/AABB assigned specifically to heart transplant rejection.

NR = not ranked.

اختلالات متابولیک و توکسیک

این بخش شامل وضعیت‌هایی است که در آنها جداسازی یک مادهٔ غیر آنتی‌بادی موجود در پلاسما، از لحاظ درمانی مورد توجه می‌باشد.

[1] - Photopheresis

۱/ هایپرکلسترولمی[1]:

هایپرکلسترولمی فامیلی[2] یک اختلال ارثی است که با مقدار شدیداً افزایش یافتهٔ LDL، کلسترول (650 -1000mg/dl) و لیپوپروتئین a (LPa) مشخص می‌شود. در انواع هموزیگوت، رسوبات کلسترول به شکل گزانتومای پوستی و آترومای عروق کرونری، در خلال دههٔ اول عمر ایجاد می‌شود و مرگ ناشی از انفارکتوس میوکارد قبل از ۲۰ سالگی شایع است. در انواع هتروزیگوت هم مقدار LDL، کلسترول (350-500 mg/dl) و LP a افزایش یافته دارند، گزانتوما تا سن ۲۰ سالگی و آترواسکلروزیس عروق کرونری تا سن ۳۰ سالگی ممکن است ایجاد شود. کمبود ژنتیکی رسپتورهای LDL موجود در سطح سلول در این بیماران با تخلیهٔ کلسترول از LDL به داخل سلول‌ها و با فیدبک منفی طبیعی موجود در تنظیم سنتز LDL تداخل کرده و منجر به افزایش LDL و کلسترول می‌شود(۱۲۵).

اشکال خفیف‌تر هایپرکلسترولمی می‌توانند توسط تغییرات رژیم غذایی تعدیل شود و به درمان با چندین دسته از داروها از قبیل مهارکننده‌های HMG –COA ردوکتاز[3]، رزین‌های باند شونده به اسید صفراوی و اسید نیکوتینیک پاسخ می‌دهند.

FH هموزیگوت و بعضی از FH های هتروزیگوت به این روش‌ها پاسخ ضعیفی داده و در ریسک بالایی برای مرگ زودرس قرار دارند. داروهای خط دوم در درمان FH شامل بلئومایسین[4] وپروبوکل[5] است. درمان دیگر که در حیوانات بصورت تجربی در حال تحقیق است تجویز L–Arginine است که توسط نیتریک اکسیدسنتاز به اکسید نیتریک تبدیل می‌شود. در مطالعات این ماده مانع ایجاد گزانتوما شده و آترواسکلروز را کاهش می‌دهد.

درمان‌های جراحی طاقت‌فرسا مانند بای‌پس ایلئوم[6]، شنت پورتوکاوال[7] و پیوند کبد ممکن است در صورت وجود شواهدی از بیماری عروق کرونر، به این بیماران پیشنهاد شود. از سوی دیگر، جداسازی فیزیکی مکرر LDL-C[8] وابسته به آن می‌تواند توسط انواع روش‌های آفرزیس درمانی انجام شود. آفرزیس LDL به معنای برداشت LDL-C گردش خون یا با تعویض پلاسما یا با روش‌های انتخابی (کروماتوگرافیaffinity) است. ستون‌های affinity شامل آنتی‌بادی‌های LDL، هپارین یا دکستران سولفات همه لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B شامل LP(a) را خارج می‌کنند. جدول ۲۱ معیارهایی که باید بیماران تحت آفرزیس LDL قرار گیرند را نشان می‌دهد.

---

[1] - Hypercholestrolemia
[2] - Familial Hypercholestrolemia
[3] - Hydroxy-methlglutaryl coenzyme A Reductase
[4] - Bleomycin
[5] - Probucol
[6] - Ileum Bypass
[7] - Portacaval Shunt
[8] - LDL-Cholestrol

یک نوبت TPE با تعویض یک حجم پلاسما، مقادیر LDL-C را ۵۰٪ یا بیشتر کاهش داده و درمان درازمدت هر ۲-۱ هفته می‌تواند باعث تحلیل گزانتوماى جلدى و رسوبات عروق کرونرى شود (۲۵۶-۲۵۳). TPE هم LDL و هم LPa را خارج می‌سازد، اما در عین حال سبب کاهش HDL که دارای عملکرد مفید آنتی‌آتروژن است، نیز می‌شود. برای رفع این اثر نامطلوب، تلاش‌هایی در جهت جداسازی on–line و نیمه انتخابی LDL از پلاسمای بیمار توسط روش آفرزیس و سپس بازگرداندن پلاسمای با LDL کاهش یافته به بیمار، صورت گرفته است.

جدول ۲۱- معیارهای استفاده از آفرزیس LDL در هیپرکلسترولمی(۲۵۲)

- Homozygotes with an LDL cholesterol ≥ 500mg/dl
- Heterozygotes with an LDL cholesterol ≥ 300mg/dl*
- Heterozygotes with an LDL cholesterol ≥ 200mg/dl and documented coronary artery disease*

* for heterozygotes, a 6-month trial of maximal drug therapy in combination with an American Heart Association Step II diet is to be tried before initiating therapy.

چندین سیستم برای تامین این هدف طراحی شده است که در قسمت جذب انتخابی LDL مورد بحث قرار گرفته‌اند. تمامی این سیستم‌ها بطور موثری LDL را جدا می‌کنند، ولی تنها سیستم دکستران سولفات و HELP مورد تایید FDA بوده و در بازار ایالات متحده در دسترس است(۲۵۷، ۳۴). اگر چه سیستم دکستران سولفات برای کاهش مورد نظر در مقدار LDL، در مقایسه با TPE مقدار HDL را به مراتب کمتر کاهش می‌دهد. این مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از این سیستم در صورت تعویض یک حجم پلاسما سبب کاهش کلسترول به میزان ۵۳٪(۲۵۸) و علاوه بر آن کاهش فیبرینوژن به میزان ۳۶٪ و HDL به میزان ۵٪ می‌گردد(۲۵۹). ولی این سیستم هیچ کاربردی به غیر از درمان هیپرکلسترولمی ندارد. در نتیجه، مراکزی که این سیستم را خریداری می‌کنند باید بطور منظم بر روی تعداد زیادی از بیماران آن را بکار برند تا از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه باشد. شروع این روش‌ها باید به آن دسته از بیماران مبتلا به FH که نسبت به روش‌های تغذیه‌ای و دارویی مقاوم هستند، محدود گردد. بر اساس طبقه‌بندی ASFA و AABB هیپرکلسترولمی فامیلیال از نظر اندیکاسیون آفرزیس LDL در گروه I قرار می‌گیرد(۱،۲).

۲/ بیماری رفسام[1]

بیماری رفسام، یک اختلال اتوزومال غالب است که بدلیل کمبود آنزیم فیتانوئیل کوآنزیم A هیدروکسیلاز[2] که سبب ناتوانی در تجزیه اسید فیتانیک[1] موجود در لیپید غذا می‌شود، ایجاد می‌گردد.

[1] - Refsum Disease (heredopathia atactica polyneuritiformis)
[2] - Phytanoyl-CoA hydroxylase

علایم اغلب طی دهۀ سوم زندگی به عنوان نتیجه‌ای از تجمع اسید فیتانیک توسط رژیم غذایی در لیپوپروتئین‌های پلاسما و ذخایر چربی بافت‌ها ایجاد می‌شود. نوروپاتی محیطی، آتاکسی مخچه‌ای و رتینیت پیگمنتوزا[2] تقریباً در تمامی موارد یافت می‌شوند. آنوسمیا (فقدان بویایی)، کری، ایکتیوزیس، نارسایی کلیه و آریتمی هم ممکن است روی دهد. در حالت معمول پیشرفت آرامی دارد ولی ممکن است بدنبال افزایش قابل توجه اسید فیتانیک در پلاسما، این سیر آرام رو به وخامت گذاشته و حتی منجر به مرگ ناگهانی گردد(۲۶۰،۲۶۱).

تشخیص زودرس این بیماری مهم است تا دریافت اسید فیتانیک از طریق فرآورده‌های لبنی، گوشت و چربی‌های حیوانی موجود در رژیم غذایی، کاسته شود. رژیم غذایی اساس درمان را تشکیل داده و به پاکسازی تدریجی ذخایر فیتانات توسط (امگا ω)-اکسیـــداسیون آرام و بهبود تدریجی علایم، به استثنای اختلال عملکرد اعصاب کرانیال، در اغلب بیماران منجر می‌شود. با این وجود رژیم غذایی باید در حد کفایت حفظ شود چون کاتابولیسم بیش از حد سریع چربی اندوژن می‌تواند بطور حاد سطوح پلاسمایی اسید فیتانیک را افزایش داده و باعث تشدید علایم بالینی شود. باید دقت داشت که این وضعیت می‌تواند علاوه بر شروع کنترل رژیم غذایی، بدنبال کاهش وزن و یا بیماری ناگهانی هم رخ دهد.

اصلاح رژیم غذایی و TPE سبب بهبود علایم این بیماری به استثنای رتینیت پیگمنتوزا و نقایص اعصاب کرانیال (نقایص بینایی، بویایی و شنوایی) می‌شود(۱۲۵). تعویض پلاسما غالباً برای درمان واکنش توکسیک و تشدید علایم ناشی از کاتابولیسم سریع چربی‌های اندوژن و افزایش حاد سطوح اسید فیتانیک پلاسمایی بکار می‌رود. TPE هم‌چنین برای کاهش ذخایر اسید فیتانیک و امکان‌پذیر ساختن کاهش محدودیت رژیم غذایی کاربرد دارد. مجموع TPE و رژیم غذایی سبب بهبود سریع‌تر علایم می‌شود. اگرچه مطالعه کنترل شده‌ای در مقالات وجود ندارد اما بر اساس گزارشات موردی در مقالات تعویض یک تا دو حجم پلاسما هر هفته برای ۶-۳ هفته با استفاده از آلبومین ۵٪ بعنوان مایع جایگزین توصیه می‌شود(۲۶۰،۲۶۲). بعد از کاهش اولیه در مقدار اسید فیتانیک سرم، ممکن است TPE در فواصل ۴-۲ هفته برای حفظ اسید فیتانیک در حد نرمال تداوم یابد(۲۶۳). لازم به ذکر است که از آنجا که اسید فیتانیک با لیپوپروتئین‌ها در خون جریان می‌یابد، آفرز LDL بویژه در بیماران با سطوح بسیار بالای فیتانات در پلاسما و آنان که دچار تشدید علایم نیز شده‌اند، موثر می‌باشد و ضمناً سبب حفظ ایمونوگلوبولین نیز می‌شود(۲۶۴).

---

[1] - Phytanic acid
[2] - Retinitis Pigmentosa

۳/ دُز بیش از حد داروها و مسمومیت[1]

اثرات توکسیک ممکن است در اثر مواجههٔ عمدی یا غیر عمدی با دُز بیش از حد عوامل فارماکولوژیک مشابه مواجهه با عوامل مضر موجود در محیط اطراف ایجاد شود. روش‌های برخورد در هر دو نوع واقعه مشابه بوده و شامل تلاش در جهت خارج‌سازی توکسینی که هنوز در دستگاه معدی روده‌ای است از طریق لاواژ معده، افزایش دفع کلیوی، خارج‌سازی مستقیم مواد توکسیک از خون توسط همودیالیز، هموپرفیوژن (مثلاً از طریق ستون‌های شارکول) و یا TPE می‌باشد. در صورت در اختیار داشتن آنتی‌بادی‌های اختصاصی، ممکن است از تجویز آنها هم استفاده شود. اغلب بیماران با بیش از یک روش تحت درمان قرار می‌گیرد(۲۶۵).

TPE در تعدادی از بیماران با مصرف دُز بیش از حد داروها و مسمومیت بکار رفته است. این روش زمانی که در کنار سایر درمان‌ها استفاده شود و در مواردی که مسمومیت با موادی بوجود آمده که به سختی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند(۲۶۶)، نیمهٔ عمر طولانی داشته و حجم انتشار کمی (بیشتر محدود به بخش عروقی) دارند، موثر گزارش شده است. از جمله داروهایی که این خصوصیات را دارند می‌توان به متیل پاراتیون[2]، وین‌کریستین[3] و سیس‌پلاتین[4] اشاره کرد(۱۲۵).

TPE هم‌چنین برای درمان هیپرتیروئیدی شدید اندوژن یا اگزوژن هم بکار رفته است، اگر چه اثراتش بدلیل اتصال وسیع L-تیروکسین به پروتئین‌های بافتی محدود می‌شود. TPE در چندین مورد مسمومیت ناشی از خوردن قارچ آمانیتا فالوئید[5] هم مورد استفاده واقع شده است ولی بررسی‌ها نشان داده است که دیورز منجر به پاکسازی مقادیر بیشتری از توکسین آمانیتا از جریان خون می‌شود(۱۲۵).

به طور کلی بر اساس طبقه‌بندی AABB و ASFA اندیکاسیون کاربرد TPE در مصرف بیش از حد داروها و یا مسمومیت‌ها گروه III می‌باشد(۱،۲). پیشنهاد انجام TPE برای بیمارانی که شدیداً تحت تاثیر دُز بیش از حد دارو و یا مسمومیت واقع شده و دارای سطوح بالای خونی از یک عامل شناخته شده از لحاظ باند شدن به پروتئین‌های پلاسما هستند، منطقی بنظر می‌رسد. در عین حال TPE در درمان دُز بیش از حد داروهایی که به پروتئین‌های بافتی و لیپیدها متصل می‌شوند، دارای اثر محدود و یا فاقد اثر می‌باشد، نمونه این داروها شامل :

باربیتوراتها، آلومینیوم، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، بنزودیازپین‌ها، کینین، فنی‌توئین، دیگوکسین، دیژیتوکسین، پردنیزون، پردنیزولون، توبرامایسین و پروپرانولول می‌باشد. داروها و سمومی که استفاده از TPE در آنها موفقیت‌آمیز بوده در جدول شماره ۲۲ آمده است.

---

[1] - Drug Overdose & Poisoning
[2] - Methyl parathion
[3] - Vincristine
[4] - Cisplatin
[5] - Amanita phalloides

جدول ۲۲- داروها و سمومی که استفاده از TPE در آنها موفقیت‌آمیز بوده است(۱۵۸)

Medication	P_b (%)	V_d (L/Kg)	Metabolism	Excretion
Digitoxin	30	6-7	Stomach	Urine
Cisplatin	90	0.3	Liver	Urine
Vincristine	75	7.2	Liver	feces
Verapamil*	90	4.5-7	Liver	Urine
Thyroxin*	99	ND	Liver	feces
Antithymocyte globulin	NA	0.12	Liver/Spleen	NA
Phenprocoumon (coumadin deriviate)	99	0.14-0.17	Liver	Urine
Phenytoin	90-95	0.6-0.7	Liver	Bile/ Urine
Paraquest	0	1.2-1.6	Liver	Urine
Methylparation	>90	10	Liver	Urine/ feces
Sodium cholorate	NA	ND	Kidney	Urine
Amantia (mushroom)	Low	ND	NA	NA
Ethylene glycole	?	0.83	Liver	Urine

*Reports describing failure of plasma exchange were also published.

P_b= protein binding; V_d = Volume of distribution; NA = not applicable; ND = not determined.

۴/ نارسایی حاد کبد[1]

نارسایی حاد کبد، اختلال نادری است که هپاتیت B و دُز بیش از حد استامینوفن از مهمترین علل بوجود آورندهٔ آن هستند. از دیگر علل مطرح شده می‌توان به واکنش‌های دارویی، بیماری ویلسون، آنومالی‌های عروقی، کبد چرب حاد حاملگی و انواعی از توکسین‌ها اشاره کرد. نارسایی حاد کبدی حاصل عدم تعادل متابولیک و نقایص سنتز است. علایم کلنیکی شامل زردی، کواگولوپاتی، نارسایی کلیه، و انسفالوپاتی است. پیوند کبد درمان انتخابی است که منجر به ۸۰-۶۰٪ بقای عمر طولانی در مقایسه با بیش از ۶۰٪ مرگ و میر در بیماران بدون پیوند می‌شود. بسیاری از تظاهرات کشنده ناشی از عوارض ادم مغزی هستند.

بطور کلی درمان این بیماران اساساً حمایتی است. مایع، الکترولیت و مکمل‌های تغذیه‌ای برای اصلاح آنومالی‌های متابولیک توصیه می‌شود. استریلیزاسیون روده با آنتی‌بیوتیک‌های روده‌ای برای به حداقل رساندن محصولات آمونیوم حاصل از فلور میکروبی روده، توصیه می‌شود. افزایش دهنده‌های فشار خون به منظور حمایت همودینامیک و محصولات پلاسما و پلاکت جهت بهبود وضعیت انعقادی تجویز می‌شوند. دیورتیک‌های اسموتیک، مسکن‌ها، هایپرونتیلاسیون و قرار دادن بیمار در وضعیت مناسب، همگی برای کاهش فشار داخل جمجمه استفاده می‌شوند(۲۶۹-۲۶۷).

TPE با جایگزینی پلاسما برای بازیافت هموستاز متابولیک، خروج متابولیت‌های توکسیک که ممکن است عامل ادم مغزی باشند و تامین کمبود پروتئین‌های پلاسما مثل فاکتورهای انعقادی در عین حال عدم افزایش حجم داخل عروقی، مورد توجه واقع شده است. در بیماران ویلسون که دچار نارسایی کشنده کبدی هستند، گرچه همودیالیز، دیالیز صفاقی و هموفیلتراسیون استفاده شده ولی TPE با جایگزینی FFP ارجحیت دارد زیرا مقادیر نسبتاً زیادی مس در مدت کوتاهی خارج می‌شود. برداشت خالص مس به غلظت پلاسمایی آن بستگی دارد ولی می‌تواند به ۱۲ میلی‌گرم در هر جلسه برسد.

در درمان نارسایی کبدی کشنده برای خارج کردن توکسین‌هایی مثل آمونیاک که تجمع یافته‌اند می‌توان از انواع روش‌ها استفاده کرد:

۱- هموپرفیوژن از طریق پوشش رزین‌های ماکرورتیکولر یا کربن فعال

۲- تعویض خون یا پلاسما

۳- پلاسمافرزیس با پرفیوژن پلاسما از طریق ستون‌های Sorbent

۴- همودیالیز با نفوذپذیری بالا با یا بدون مایع دیالیز آلبومین

۵- دیالیز با غشاهای شامل شارکول

---

[1] - Acute Hepatic Failure

۶- هموفیلتراسیون مداوم وریدی-وریدی

هیچ‌کدام از این روش‌ها، بطور ثابت شده سبب افزایش طول عمر نمی‌گردد و یا درصد بیماران با بهبود خودبخودی به سطح قبلی عملکرد کبدی و یا به حدی که بتوانند تحت پیوند کبد قرار گیـرند را افـزایش نمی‌دهد. یکی از معایب این درمان‌ها نیاز به آنتی‌کواگولانت است (بخصوص که این بیماران اختلالات انعقادی بارز دارند).

در پاره‌ای از مطالعات انجام TPE منجر به پیشرفت‌هایی در وضعیت نورولوژیک و فشار خون، بدون قابلیت کاهش ICP (فشار داخل جمجمه‌ای)[1] شده است.

یکی از مشکلات بالقوهٔ کاربرد TPE شدید، کاهش توانایی بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی در متابولیزاسیون سیترات موجود در پلاسمای تزریق شده و موجود در سیستم پلاسمافرزیس می‌باشد. تجمع سیترات منجر به کمبود کلسیم یونیزه و تغییراتی در نسبت کتون شریانی بدن می‌شود که ممکن است با رژنراسیون هپاتوسیتها تداخل کند. بنابراین اگر چه TPE می‌تواند تا حدودی کواگولوپاتی و سایر نقایص سنتز در این بیماران را اصلاح کند اما حصول یک اثر مطلوب و مطمئن روی نتیجهٔ بیماری مشکل است.

کبد Bioartificial، سوسپانسیونی از سلول‌های کبدی خوک در فضای حول فیبرهای توخالی در یک محفظه فیلتردار است. پلاسمای بیمار توسط دستگاه آفرزیس جدا شده و جهت جدا سازی آمونیوم از ستون شارکول گذشته و سپس به " مواجههٔ متابولیک " (Metabolic contact) با هپاتوسیتهای خوکی در هنگام جریان یافتن از خلال فیبرهای خالی، گذاشته می‌شود. مطالعه‌ای که در این مورد انجام شده است، کاهش در سطح آمونیوم و ICP (فشار داخل جمجمه‌ای) را در بیمارانی که بمدت ۸-۶ ساعت در روز با این وسیله درمان شده‌اند را نشان داده است. این پیشرفت جدید و امیدوارکننده به منزله پلی به سوی پیوند کبد می‌باشد.

[1] - Intracranial pressure

منابع:

1. Mcleod Bc. Introduction to the third special issue on clinical applications of therapeutic apheresis. J. clin. Apheresis. 2000, 15: 1-5.

2. Smith Jw, Weinstein R, Hillyer KL for the AABB Hemapheresis committee. Therapeutic apheresis: A summary of current indication categories endorsed by the AABB & ASFA. Transfusion. 2003, 43: 820.

3. Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome. N Eng J Med. 1992, 326: 1130.

4. Hughes RA, Rees JH. Guillain-Barre syndrome. Curr opin Neurol. 1994, 7: 386.

5. Koski CI, Gratz E, Sutherland J, et al. Clinical correlation with anti-peripheral myelin Abs. in Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol. 1968, 19: 573.

6. Vriesendrop FJ, Mishu B, Blaser MJ, Koski CL. Serum antibodies to GM-1, GD16, peripheral nerve myelin, & campylobacter jejuni in patients with Guillain-Barre syndrome & controls. Ann Neurol. 1993, 34: 130.

7. Rees JH, Saudian SE, Gregson NA, Hughes RAC. C.jejuni infection & Guillain-Barre syndrome. N Eng J Med. 1995, 333: 1374.

8. Willison HJ, Kennedy PGE. Gangliosides & bacterial toxins in Guillain-Barre syndrome. J Neuro immunol. 1993, 46: 105.

9. Vandermeche FGA, Schmitz PIM & the Dutch Guillain-Barre study group. A randomized trial comparing IVIG & PE in Guillain-Barre syndrome. N Eng J Med. 1992, 326: 1123.

10. Brill V, Ilse WK, Pearce R, et al. Pilot trial of immunoglobulin versus PE in patients with Guillain-Barre syndrome. Neurology. 1996, 46: 100.

11. Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre syndrome trial group.Randomized trial of PE, IVIG & combined treatments in GBS. Lancet. 1997, 349: 225.

12. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, et al. Plasma exchange & prednisolone in

Guillain-Barre syndrome. A controled randomized trial. Neurology. 1985, 35: 1551.

13. Ropper AE, Albert JW, Addison R. Limited relapses in Guillain-Barre syndrome after plasma exchange. Arch Neurol. 1988, 45: 314.

14. Hughes RA, Wijdicks EF, Barchu R, Beuso E. Practice parameter: Immunotherapy for GBS: report of the quality standards subcommittee of the American. Neurology. 2003, sep.23:61(6): 736.

15. Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW, etal. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD). Report from an ad Hoc subcommittee of the American Academy of neurology AIDS task force. Neurology. 1991, 41: 617.

16. Dyck PJ, Dauibe J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in CIPD. Myoclinic proc. 1975, 50: 621.

17. Jeffrey LW, Alvaro AP. Haemapheresis. in Henry JB, Clinical Diagnosis & Management by Labratory Methods. 20th ed.WB Saunders, 2001:791.

18. Simon IL, Annunziata P, Maimone D, et al. Serum & CSF anti-GM1 antibodies in patients with GBS & CIPD. J Neuro Sci. 1993, 114: 49.

19. Khalili-shirazi A, Atkinson P, Gregson N, Hughes RAC. Antibody response to p_0 & p_2 myelin proteins in Guillain-Barre syndrome & CIPD. J Neuro immunol. 1993, 46: 245.

20. Connolly AM, Pestronk A, Trotter JL, et al. High titer selective anti-beta-tubulin antibodies in chronic demyelinating polyneuropathy. Neurology. 1993, 43: 557.

21. Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. Annu Rev Med. 1993, 44: 211.

22. Van Doorn PA, Ruts L. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Curr opin Neurol. 2004, 17: 607.

23. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in CIPD: A-double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain. 1996, 119: 1055.

24. McLeod Bc. Therapeutic apheresis: A physicians Handbook. 1st ed. Bethesda. AABB press, 2005:76-85.

25. McLeod Bc, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & Practice. 2nd ed.Bethesda MD: AABB press. 2003:237.

26. Hopkins LC. Clinical features of MG. Neurol clin North Am. 1994, 12: 243.

27. Maselli RA. Pathophysiology of Myasthenia Gravis & Lambert-Eaton syndrome. Neurol clin. 1994, 12: 285.

28. Vincent A, Rothwell P. Myasthenia Gravis. Autoimmunity. 2004, 37: 317-19.

29. Saunder DB, Scoppeta C. The treatment of patients with MG. Neurol clin. 1994, 12: 343.

30. Meriggiali MN, Gafaloni E, Al-Hayk KA, Rowing J. Neurology. 2003, NOV 25, 61(10): 1438.

31. Gajdas P. Intravenous Immunoglobulin in MG. Clin Exp Immunol. 1994, 97: 49.

32. Genkins G, Sivak M, Tartter PI. Treatment strategies in MG. Ann N Y Acad sci. 1993, 681: 603.

33. Gajdas P, Chevert S, Clair B, et al.for the Myasthenia Gravis clinical study group. Clinical trial of plasma exchange & high-dose intravenous immunoglobulin in MG. Ann Neurol. 1997, 41: 789.

34. Winters JL, Pineda AA. Hemapheresis. In Henry JB(ed): Clinical Diagnosis & Management by laboratory Methods. 20th ed. WB Saunders, 2001:776-805.

35. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, et al. Plasmapheresis & Immunosuppressive drug therapy in MG. N Eng J Med. 1977, 297: 1134.

36. Weinstein R. Therapeutic apherersis in neurological disorders. J. clin.

Apheresis. 2000, 15: 74.

37. Antozzi C, Gemma M, Regi B, et al. A short plasma exchange protocol is effective in severe MG. J Neurol. 1991, 238: 103.

38. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS. Plasma exchange vs. intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology. 1999, 52: 629.

39. Ichikawa M, Koh CS, Hata Y, et al. Immunoadsorption plasmapheresis for sever genralized MG. Arch.Dis.child. 1993, 69: 236.

40. Benny WB, Sutton DMC, Oger J, et al. Clinical evaluation of a staphylococcal protein A immunoadsorption system in the treatment of MG patients. Transfusion. 1999, 39: 682.

41. Paucuzzi RM. Myasthenia gravis & Lambert-Eaton syndrome. Ther Apheresis. 2002, 6: 57.

42. Saunder DB. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: Diagnosis & Treatment. Ann N Y Acad sci. 2003, 998: 500.

43. Dau PC, Denis EH. Plasmapheresis & Immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. Ann Neurol. 1982, 11: 570.

44. Senevirante U, de silva R. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome. Postgard Med J. 1999, 75: 516.

45. Tim RW, Massey JM, Saunders DB. Lambert-eaton Myasthenic syndrome(LEMS). Clinical & electrodiagnostic features & response to therapy in 59 patients. Ann N Y Acad sci. 1998, 841: 823.

46. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, et al. Response of the Lambert-Eaton Myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. Neurology. 1990, 40: 1552.

47. Griswold W, Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy. Curr opin Neurol. 1999, 12: 617.

48. Moll JWB, Vecht CJ. Immune diagnosis of paraneoplastic neurological disease. Clin Neurol Neurosurge. 1995, 97: 71.

49. McLeod BC. TPE in Neurologic disorders. In McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds.Apheresis: Principles & Practice. 2nd ed. AABB press, Bethesda, 2003:321-343.

50. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al. Management of multiple sclerosis. N Eng J Med. 1997, 337: 1604.

51. Compston A. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997, 62: 553.

52. Hafler DA, Weiner HL. Immunologic mechanisms & therapy in MS. Immunol Rev. 1995, 144: 75.

53. Weinshenker BG, Sibley WA. Natural history & treatment of multiple sclerosis. Curr opin Neurol Neurosurg. 1992, 5: 203.

54. Storch MK, Piddlesdens S, Haltia M, et al. Multiple sclerosis: In situ evidence for Antibody- & Compelement- mediated demyelination. Ann Neurol. 1998, 43: 465.

55. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. N Eng J Med. 2003, 349: 139.

56. Jacobs L, Goodkin DE, Rudick RA, Hrendon R. Advances in specific therapy for multiple sclerosis. Curr opin Neurol. 1994, 7: 250.

57. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Eng J Med. 2000, 343: 938.

58. Goodin DS, Frohman EM, Germany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multipe sclerosis. Report of the therapeutics & technology assesment subcommittee of the American Academy of Neurology & the MS Council for clinical practice

Guidlines. Neurology. 2002, 58: 169.

59. Myers LW. Immunologic therapy for secondary & primary progressive multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2001, 1: 286.

60. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. IVIG treatment in multiple sclerosis. effect on relapses. Neurology. 1998, 50: 398.

61. Wiener HL, Dawson DM. Plasmapheresis in multiple sclerosis: Preliminary study. Neurology. 1980, 30: 1029.

62. Khatri Bo, MCQuillen MP, Hoffman RG, et al. Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis: A long term study. Neurology. 1991, 41: 409.

63. Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, et al. Intensive Immunosuppression in progressive MS: A randomized three-arm study of high dose Intravenous cyclophosphamide, plasma exchange & ACTH. N Eng J Med. 1983, 308: 173.

64. Tindall RSA, Walker JE, Ehle AL, et al. Plasmapheresis in MS: prospective trial of phresis & Immunosuppression versus Immunosuppression alone. Neurology. 1982, 32: 739.

65. Wiener HL. An assessment of plasma exchange in progressive multiple sclerosis. Neurology. 1985, 35: 320.

66. Goodin DS. The use of Immunosuppressive agents in the treatment of MS: A critical review. Neurology. 1991, 41: 980.

67. Wiener HL, Dau P, Khatri BO, et al. Double-blind study true versus sham plasma exchange in patients bieng treated with immunosuppression for acute attacks of MS. Neurology. 1989, 39: 1143.

68. Canadian cooperative MS study group.Canadian cooperative trial of cyclophosphamide & plasma exchange in progressive multiple sclerosis. Lancet. 1991, 337: 441.

69. Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG. Meta-analysis of clinical studies

of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. J. clin. Apheresis. 1995, 10: 163.

70. Archelos JJ, Storch MK, Hartung H-P. Neurological progress: The role of B cells & autoantibodies in MS. Ann Neurol. 2000, 47: 694.

71. Cross AH. MS: The return of the B cell. Neurology. 2000, 54: 1214.

72. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol. 1999, 46: 878.

73. Bosch EP, Smith BE. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. Med Clin North Am. 1993, 77: 125.

74. Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. Annu Rev Med. 1993, 44: 211.

75. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermind significance. N Eng J Med. 1991, 325: 1482.

76. Weinstein R. Therapeutic apherersis in neurological disorders. J. clin. Apheresis. 2000, 15: 28.

77. Rodgers SW, Anderews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to Glutamate receptor $GluR_3$ in Rasmussen's encephalitis. Science. 1994, 265: 648.

78. Andrews PI, Dichter MA, Berkovik SF, et al. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. Neurology. 1996, 46: 242-6.

79. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. JAMA. 1994, 272: 1788.

80. Swedo SE. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry. 1998, 155: 264.

81. Husby G, Vande Rijin I, Zabriskie JB, et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic & caudate nuclei neurons in Chorea & acute rheumatic fever. J Exp Med. 1976, 144: 1094.

82. Zabriskie JB. Rheumatic fever: A model for the pathological cosequences of microbial-host mimicry. Clin Exp Rheumatol. 1984, 4: 65.

83. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange & IVIG for obsessive-compulsive disorders & tic disorders in childhood. Lancet. 1999, 354: 1153.

84. Nicolson R, Swedo SE, Bedwell J, et al. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorders without post streptococcal exacerbation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000, 39: 1313.

85. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases & review of the literature. Medicine. 1966, 45: 139.

86. Torok TJ, Holman Rc, Chorba TL. Increasing mortality from Thrombotic Thromnocytopenic purpura in the us. - analysis of national mortality data, 1968-1991. Am J Hematol. 1995, 50: 84.

87. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with TTP. J. clin. Apheresis. 1998, 13: 16.

88. George JN. How do I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpra-hemolytic uremic syndrome. Blood. 2000, 96: 1223.

89. Remmuzi G, Ruggenehti P. The hemolytic uremic syndrome. Kidney int. 1995, Jul;48: 2.

90. George JN, Vesely SK, Trell DR. The oklahama TTP-HUS registery: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS,. Semin Hematol. 2004, 41: 60.

91. Moake JL. Thrombotic microangiopethies. N Eng J Med. 2002, 347: 589.

92. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of vWF-cp in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1997, 89: 3097.

93. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Aquired deficiency of vWF-cp in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1998, 91: 2839.

94. Rice L, Tsai HM, Chow TW, Moake JL. Increased vonwillberand factor(vWF)-platelet binding & decreased vWF-metaloproteinase in ticlopidine-induced thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP). Blood. 1998, 92(suppl 2): 706a.

95. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to vWF-CP in acute TTP. N Eng J Med. 1998, 339: 1585.

96. Vanderplas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, et al. Von Willberand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation associated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1999, 93: 3798.

97. George JN, Gilsher RO, Smith JW, et al. TTP-HUS: diagnosis & management. J. clin. Apheresis. 1998, 13: 120.

98. Ruggeneti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, & TTP. Kidney int. 2001, 60: 831.

99. George JN, Lix MC, Minn JR, et al. TTP-HUS following allogenic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. Transfusion. 2004, 44: 294.

100. Sarode R, MacFarland JG, Flomenburg N, et al. Therapeutic plasma exchange dose not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1995, 16: 271.

101. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in TTP-HUS. Clinical experience in 108 patients. N Eng J Med. 1991, 325: 398.

102. Dawson RB, Brown JA, Mahalati K, et al. Durable remissions following prolonged plasma exchange in TTP. J. clin. Apheresis. 1994, 9: 112.

103. Bandarenko N, Brecher ME. united states thrombotic thrombocytopenic purpura apheresis study group (us TTP ASG): Multicenter survey & retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. J. clin. Apheresis. 1998, 13: 133.

104. Rock G, Shumak KH, Sutton DM, et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. members of the Canadian Apheresis Group. Br J Haematol. 1996, 94: 383.

105. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. TTP-HUS: A multivariate analysis factors predicting the response to plasma exchange. Ann Hematol. 1995, 70: 319.

106. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of TTP. Canadian Apherersis Group. N Eng J Med. 1991, 325: 393.

107. Black all DP, Uhl L, Spitalnik SL. Cryoprecipitate-reduced plasma; rationale for use & efficacy in the treatment of TTP. Transfusion. 2001, 41: 840.

108. Zeigler ZR, Shadduck RR, Gryn JF, et al. The north American TTP Group. Cryo-precipitate poor plasma does not improve early response in primary adult TTP. J. clin. Apheresis. 2001, 16: 19.

109. Amorosi EL, Karpatkin S. Antiplatelet treatment of TTP. Ann Intern Med. 1977, 86: 102.

110. Gutterman LA, Stevenson TD. Treatment of TTP with Vincristine. JAMA. 1982, 247: 1433.

111. Crowther MA, Heddle N, Hayward CP, et al. Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with TTP. Ann Intern Med. 1996, 125: 294.

112. Hand JP, Lawlor ER, Young CK, et al. Successful use of Cyclosporin A in the treatment of refractory TTP. Br J Haematol. 1998, 100: 597.

113. Centurioni R, Bobbio-Pallavicini E, Porta C, et al. Treatment of TTP with high-dose immunoglobulins. Result in 17 patients. Italian cooperative group for TTP. Haematologica. 1995, 80: 325.

114. Apter AJ, Kaplan AA. An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. J Allergy Clin Immunol. 1992, 90: 119.

115. O'Connor NT, Bruce JP, Hill LF. Vincristine therapy for TTP. Am J Hematol. 1992, 39: 234.

116. Bohm M, Betz C, Miesbach W, et al. The course of ADAMTS13 activity & inhibator liter in the treatment of TTP with plasma exchange & Vincristine. haematol. 2005, 129: 644.

117. Allan DS, Kovaks MJ, Clark WF. Frequently relapsing TTP treated with cytotoxic immunosuppressive. Haematologica. 2001, 86: 844.

118. Chintagumpala MM, Hurwitz RL, Moake JL, et al. Chronic relapsing TTP in infants with large vWF multimers during remissions. J Pediatr. 1992, 120: 49.

119. Mcleod Bc. Therapeutic apheresis: A physicians Handbook. 1st ed. Bethesda. AABB press, 2005:55-113.

120. Melnyk AMS, Solez K, Kjellstrand CM. Adult hemolytic-uremic syndrome. Arch Intern Med. 1995, 155: 2077

121. Loirat C, Baudouin V, Sonsino E, et al. HUS in the child. Adv Nephrol. 1993, 22: 141.

122. Furlan M, Robles R, Galbursera M, et al. vWF-cleaving protease in TTP & the HUS. N Eng J Med. 1998, 339: 1578.

123. Raugier N, Kazatachkine MD, Rougier J-P, et al. Human complement factor H deficiency associated with HUS. J AM Soc Nephrol. 1998, 9: 2318.

124. Warwicker P, Donne RL, Gaalship JA, et al. Familial relapsing hemolytic uremic syndrome & complement factor H deficiency. Nephrol Dial Transplant.

1999, 14: 1229.

125. McLeod BC. Therapeutic plasma exchange. In Hillyer CD, Silberstein L, Ness PM, Anderson KC, Roushk S (eds). Blood banking & transfusion medicine. Basic principles & practice. 1st ed. Churchil Livingstone, 2003:519-543.

126. Skoog WA, Adams WS. Plasmapheresis in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Res. 1959, 7: 96.

127. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. N Eng J Med. 1960, 263: 574.

128. Foerster J. Plasma cell dyscrasias: General consideration. In lee GR, Bithell TC, Foerster J(eds): Wintrobe's clinical hematology. 9th ed.Philadelhpia, Lea & Febiger, 1993:2202-2218.

129. Mc Grath MA, Penny R. Blood hyperviscosity & clinical manifestations. J. clin. Invest. 1976, 58: 1155.

130. Bloch KJ, Maki DG. Hyperviscosity syndrome associated with immunoglobulin abnormalities. Semin Hematol. 1973, 10: 113.

131. Drew MJ. Therapeutic plasma exchange in Hematologic diseases & Dysproteinemia. In Mcleod Bc, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles & Practice. 2nd ed.AABB press, Bethesda., 2003:345-373.

132. Bear RA, Cole EH, Lang A, et al. Treatment of acute renal failure due to myeloma kidney. Can Med Assoc J. 1980, 123: 750.

133. Johnson WJ, Kyle RA, Dahlberg PJ. Dialysis in the treatment of multiple myeloma. Myoclinic proc. 1980, 55: 65.

134. Solling K, Solling J. Clearance of Bence-Jones proteins during peritoneal dialysis or plasmapheresis in myelomatosis associated with renal failure. Contrib Nephrol. 1988, 68: 259.

135. Otak AT. Plasma exchange vs peritoneal dialysis for removing Bence-Jones

protein. Br Med J. 1978, 1397.

136. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis,& chemotherapy. Arch Intern Med. 1990, 150: 863.

137. Zucchelli P, Passquali S, Cagnoli L, et al. Plasma exchange therapy in acute renal failure due to light chain myeloma. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1984, 30: 36.

138. Muller-Eckhardt C. Post transfusion pupura. Br J Haematol. 1986, 64: 419.

139. Newman PJ, MC Farland JG, Aster RH. Alloimmune Thrombocytopenias. In: Loscalzo J, Schafer A, eds. Thrombosis & Hemorrhage. 3rd ed.Lippincott Williams & Wilkins, 2003:441-456.

140. Weisberg LJ, Linker CA. Prednisone therapy of post transfusion purpura. Ann Intern Med. 1984, 100: 76.

141. Becker T, Panzer S, Maas , et al. High dose intravenous immunoglobulin for post transfusion purpura. Br J Haematol. 1985, 61: 149.

142. Roy V, Verfaille CM. Refractory thrombocytopenia due to anti-PLA1 antibodies following autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1996, 17: 115.

143. Berney SI, Metcalfe P, Wathen NC, et al. Post transfusion purpura responding to high dose Intravenous IgG. Br J Haematol. 1985, 61: 627.

144. Mcleod Bc, Strauss RG, Ciavarella D, et al. Managment of Hematological disorders & cancer. J. clin. Apheresis. 1993, 8: 221.

145. Green D. Factor VIII & other coagulation factor inhibators. In Loscalzo J, Schaufer A: Thrombosis & Hemorrhage. 3rd ed.Lippincott Williams & Wilkins, 2003:599-610.

146. Ludlam CA, Morrison AE, Kessler C. Treatment of aquired hemophilia. Semin

Hematol. 1994, 31(Suppl 4): 16.

147. Ghosh K, Shetty S, Pathare A, Monhanty D. Epsillon-amino caproic acid(EACA) inhibits the activity of factor VIII inhibators in patients with severe hemophilia. Acta Heamatologica. 2000, 103: 67.

148. Lusher J, Ingerselv S, Roberts H, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIIa. Blood coagul Fibrinolysis. 1998, 9: 119.

149. Lusher JM. Managment of patients with factor VIII inhibators. Transfus Med Rev. 1987, 1: 123.

150. Pfleiger G, Boda Z, H'arsfalvi J, et al. Cyclosporine treatment of a woman with aquired hemophilia due to factor VIII:C inhibator. Postgard Med J. 1989, 65: 400.

151. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, et al. A prospective study of treatment of aquired (autoimmune) factor VIII inhibators with high dose intravenous gammaglobulin. Blood. 1995, 86: 797.

152. Ewing NP, Sanders NL, Dietrich SL, et al. Induction of immune tolerance to factor VIII in hemophiliacs with inhibators. JAMA. 1988, 259: 65.

153. Gruppora RA, Valdez LP, Stout RP. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia A & inhibators. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1992, 4: 82.

154. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervollo O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia & antibodies to factor VIII by combined treatment with IVIG, Cyclophosphamide,& factor VIII. N Eng J Med. 1988, 318: 947.

155. Smith OP, Hann IM. rVIIIa therapy to secure hemostasis during central line insertion in children with high-responding FVIII inhibitors. Br J Haematol. 1996, 92: 1002.

156. Nakamura Y, Yoshid aK, Itoh S, et al. Immunoadsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by SLE with positive antiphospholipid antibodies. Am J Reprod Immunology. 1999, 41: 307.

157. Asherson RA, Cevara R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical & labratory features of 50 features. Medicine. 1998, 77: 195.

158. Szczepiorkowski ZM. TPE in renal, rheumatic,& miscellaneous disorders. In Mcleod BC, Price TH, Weinstein R, eds: Apheresis: Principles & practice. 2nd ed.Bethesda,MD: AABB press. 2003:375-409.

159. Watson WJ, Katz VL, Bowes WA. Plasmapheresis during pregnancy. Obstet Gynecol. 1990, 76: 451.

160. Gale RP, Feig S, Ho W, et al. ABO blood group system & bone marrow transplantation. Blood. 1977, 50: 185.

161. Bensinger WI, Baker DA, Buckner DD, et al. Immunoadsorption for removal of A & B blood group antibodies. N Eng J Med. 1981, 301: 160.

162.Braine HG, Sensenbrenner LL, Wright SK, et al. Bone marrow transplantation with major incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infection. Blood. 1982, 60: 420.

163.Gmur JP, Burger J, Schaffner A, et al. Pure red cell aplasia of duration complicating major ABO incompatible bone marrow transplantation. Blood. 1990, 75: 290.

164. Fischel RJ, Ascher NL, Payne WD, et al. Pediatric liver transplantation across ABO blood group barriers. Transplant Proc. 1989, 21: 2221.

165. Mor E, Skerrett D, Manzarbeitia C, et al. Successful use of an enhanced immunosuppressive protocol with plasmapheresis for ABO-incompatible mismatched grafts in liver transplant recipient. Transplantation. 1995, 59: 986.

166. Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. Transfusion. 1991, 31: 76.

167. Ludgren G, Asba H, Bergstrom J, et al. Fulminating anti-A autoimmune hemolysis with anuria in a renal transplant recipient. Clin Nephrol. 1981, 16: 211.

168. Kickler TS. The challenge of platelet alloimmunization: Management & prevention. Transfusion. 1990, 30: 8.

169. Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, et al. Plasma exchange for platelet alloimmunization. Transplantation. 1986, 41: 602.

170. Christie DJ, Howe RB, Lennon SS, et al. Treatment of refractoriness to platelet transfusion by protein A column therapy. Transfusion. 1993, 33: 234.

171. Lee EJ, Norris D, Schiffer CA. IVIG for patients alloimmunized to random donor platelet transfusions. Transfusion. 1987, 27: 245.

172. Rickler T, Braine HG, Pianatadosi S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of IVIG in alloimmunized thrombocytopenic patients. Blood. 1987, 70: 313.

173. George JN, EL-Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al(eds): Williams Hematology. 5th ed.MC Graw-Hill, 1995:1315.

174. Fujimara K, Takafuta T, Kuriya S, et al. Recombinant human interferon alpha-2b (rh IFN alpha-2b) therapy steroid resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 1996, 51: 37.

175. Branda RF, Tate DY, Mc Cullough JJ, et al. Plasma exchange in the treatment of fulminant idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. Lancet. 1978, i: 688-91.

176. Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow up of plasma exchange therapy in 14 patients with ITP. Transfusion. 1981, 21: 291.

177. Silverman GJ, Goodyear CS, Siegel DL. On the mechanism of staphylococcal protein A immunomodulation. Transfusion. 2005, 45: 274.

178. Synder HW Jr, Cochran SK, Balint JP, et al. Experience with protein-A immunoadsorption in treatment resistant immune thrombocytopenic patients. Blood. 1992, 79: 2237.

179. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guidline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood. 1996, 88: 3.

180. Packman CH, Leddy JP. Aquired hemolytic anemia due to warm reacting autoantibodies. In Beutler E, Lichman MA, Coller BS, et al(eds): Williams Hematology. 5th ed.MC Graw Hill, 1995:677.

181. Packman CH, Leddy JP. Cryopathic hemolytic syndrome.In Beutler E, Lichman MA, Coller BS, et al(eds): Williams Hematology. 5th ed.MC Graw Hill, 1995:685.

182. Silberstein LE, Berkman EM. Plasma exchange in autoimmune hemolytic anemia (AIHA). J. clin. Apheresis. 1983, 1: 238.

183. Geurs F, Ritter K, Mast A, et al. Successful plasmapheresis in corticosteroid-resistant hemolysis in infectious mononucleosis, role of autoantibodies against triosephosphate isomerase. Acta Heamatol. 1992, 80: 142.

184. Zoppi M, Oppliger R, Althaus U. Reduction of plasma cold agglutinin titers by means of plasmaphersis to prepare a patient for coronary bypass surgery. Infectiuos ther Transfusion Medicine. 1993, 20: 19.

185. Sato S, Fuchinoue S, Abe M, et al. Successful cytokine treatment of aplastic anemia following Living-related orthotopic Liver transplantation fornon A, non B, non C hepatitis. Clin Transplant. 1999, 13(1part1): 68.

186. Stachel D, Schmid I, Lang T, et al. Double bone marrow transplantation for severe aplastic anemia after orthotopic liver transplantation: Implication for clinical managemant and immune tolerance. Transplant Int. 2002, 15: 39.

187. Young NS, Barrett AJ. The treatment of sever aquired aplastic anemia. Blood. 1995, 85: 3367.

188. Maciejewski JP, Hibbs JR, Anderson S, et al. Bone marrow & peripheral blood

lymphocyte type in patients with bone marrow failure. Exp Hematol. 1994, 22: 1102.

189. Shadduck RK. Aplastic anemia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds): Williams Hematology. 5th ed.MC Grew Hill, 1995:238.

190. Fitchen JJ, Cline MJ, Saxon A, et al. Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia & systemic lupus erythmatosus. Am J Medicine. 1979, 6: 537.

191. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic & clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. Am J Medicine. 1974, 57: 775.

192. Lunel F, Musset L. Hepatitis C infection & cryoglobulinemia. Trends Exp Clin Med. 1998; 8: 95.

193. Bloch KJ, Maki DG. Cryoglobulinemia & hepatitis C. N Eng J Med. 1992, 327: 1521.

194. Foerster J. Cryoglobulins & cryoglobulinemia. In lee GR, Bithell TC, Foerster J(eds): Wintrobe's clinical hematology. 9th ed.Philadelphia, Lea & Febiger, 1993:2284.

195. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia; Clinical aspects & long term follow up of 40 patients. Am J Medicine. 1980, 69: 287.

196. D'Amico G, Golastani G, Ferrario F. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Kidney Int. 1989, 35: 1004.

197. Hillyer CD, Berkman EM. Plasma exchange in dysproteinemias. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS, et al(eds): Principles of transfusion medicine. 2nd ed.Williams & Wilkins, 1996:569-575.

198. McLeod BC, Sassetti RJ. Plasmapheresis with return of cryoglobulin depleted autologous plasma (cryoglobulinpheresis) in cryoglobulinemia. Blood. 1980, 55: 866.

199. Berkman EM, Orlin JB. Use of plasmapheresis & partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. Transfusion. 1980, 20: 171.

200. Bommbardieri S, Maggiore Q, L Abbate A, et al. Plasma exchange in essential mixed cryoglobulinemia. Plasma ther Transfus Technol. 1981, 2: 101.

201. Mc Gowvern TW, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Treatment of recalcitrant leg ulcers in cryoglobulinemia type I & II with plasmapheresis. Arch Dermatol. 1996, 132: 498.

202. Evans TN, Nicholls AJ. Acute renal failure in essential mixed cryoglobulinemia; Percipitation & reversal by plasma exchange. Clin Nephrol. 1984, 21: 287.

203. Valbonesi M, Garelli S, Mntani F. Management of immune-mediated & paraproteinemic disease by membrane plasma seperation & cascade filtration. Vox Sanguinis. 1982, 43: 91.

204. Nephrology Forum; Lymphoma, cryoglobulinemia & renal disease. Kidney int. 1979, 16: 522.

205. Wiseman KC. New insights on Goodpasture's syndrome. ANNA J. 1993, 20: 17.

206. Kallari R, Gunwar S, Reeders ST, et al. Goodpasture syndrome localization of the epitope for the autoantibodies to the carboxy terminal region of the alpha 3(IV) chain of basement membrane collagen. J Biol Chem. 1991, 266: 24018.

207. O'Mera YM, Brady HR, Brenner BM. Glomerolupathies associated with multisystem disorders. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed.New York. MC Graw-Hill, 2001:1590-8.

208. Kluth DC, Rees AJ. Antigumerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol. 1999, 10: 2446.

209. Pusey CD, Lockwood CM, Peters DK. Plasma exchange &

immunosuppressive drugs in the treatment of glomerulonephritis due to antibodies to glomerular basement membrane. Int J Artif Organs. 1983, 6: 15.

210. Glassok RJ. Intensive plasma exchange in crescentric glomerulonephritis: help or no help? Am J Kidney Dis. 1992, 20: 270.

211. Levy JB, Turner AN, Rees AJ. long term outcome of antiglomerular basement membrane antibody disease with plasma exchange & immunosuppression. Ann Intern Med. 2001, 134: 1033.

212. Kaplan AA. The use of apheresis in immune renal disorders. Ther Apheresis Dial. 2003, 7: 165.

213. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. Kidney int. 1996, 50: 1753.

214. Johnson JP, Moore J, Austin HA, et al. Therapy of anti-glomeruler basement membrane antibody disease: analysis on the prognostic significance of clinical, pathogenic & treatment features. Medicine. 1985, 64: 219.

215. Lewis EJ, Shwartz MN. Idiopathic crescentric glomerulonephritis. Semin Nephrol. 1982, 21: 193.

216. Jayne DRW, Marshal PD, Jones SJ, et al. Autoantibodies to GBM & neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney int. 1990, 37: 965.

217. Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. In Brener BM(ed): The kidney. Philadelphia, WB Saunders, 1996:1392.

218. Goronzy J, Weyland C. Rhuematoid artheritis. In Klipel J(ed): Primer on the Rheumatic disease. Atlanta, Arthritis foundation, 1997:155.

219. Paget S. Rheumatoid arthritis, treatment. In Klipel J(ed): Primer on the Rheumatic disease. Atlanta, Arthritis foundation, 1997:168.

220. Moreland LW. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1999, 26(suppl57): 7.

221. Levy J, Degani N. Correcting immune imbalance. The use of Prosorba column

treatment for immune disorders. Ther Apheresis Dial. 2003, 7: 197.

222. Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background & indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. Ther Apheresis. 2001, 5: 394-403.

223. Bacon PA. The spectrum of wegner's granulomatosis & disease relapse. N Eng J Med. 2005, 352: 330.

224. Cupps T. Vasculitis: epidemiology, pathology, & pathogenesis. In Klipell(ed): Primer on the Rheumatic disease. Atlanta, Arthritis foundation, 1997:289.

225. Hoffman G. Vasculitis: treatment. In Klipel J(ed): Primer on the Rheumatic disease. Atlanta, Arthritis foundation, 1997:301.

226. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. Kidney int. 1991, 40: 757.

227. Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa & churg-strauss syndrome. Arthritis Rheum. 1992, 35: 208.

228. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangitis & churg-strauss syndrome. Indication of plasma exchanges, metaanalysis of 2 randomized study. Ann Med Intern (Paris). 1997, 148: 198.

229. Klemmer PJ, Chalerm S, Kulrat W. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrage in patients with small vessel vasculitis. Am J Kidney Dis. 2003, 42: 1149.

230. Guillevin L, Pagnoux C. Indication of plasma exchange for systemic vasculitis. Ther Apheresis Dial. 2003, 7: 155

231. Winkel E, Disesa VJ, Costanzo MR. Advances in heart transplantation. Dis Mon. 1999, 45: 63.

232. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis & IVIG

provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection & allows kidneys to be successfully transplanted in to crossmatch-positive recipients. Transplantation. 2000, 70: 887.

233. Kirlin JK, Baurge RC, MC Giffin DC. Recurrent or persistent allograft rejection: therapeutic options & recommendations. Transplant Proc. 1997, 29(suppl 8a): 40s.

234. Bonomini V, Vangelista A, Frasca GM, et al. Effects of plasmapheresis in renal transplant rejection: a controlled study. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1985, 31: 698.

235. Blake P, Sutton D, Cardella C. Plasma exchange in acute renal transplant rejection. Prog Clin Biol Res. 1990, 337: 249.

236. Loss GE Jr, Grewal HP, Siegel CT, et al. Reversal of delayed hyperacute renal allograft rejection with a tacrolimus-based therapeutic regimen. Transplant Proc. 1998, 30: 1249.

237. Aichberger C, Nussbaumer W, Rosmanith P, et al. Plasmapheresis for the treatment of acute vascular reaction in renal transplantation. Transplant Proc. 1997, 29: 169.

238. Abe M, Sannomiya A, Koike T, et al. Removal of anti-donor antibody by double filtration plasmapheresis to prevent chronic rejection in kidney transplantation. Transplant Proc. 1998, 30: 3108.

239. Costanzo-Nordin, Herox AL, Radvany R, et al. Role of humoral immunity in acute cardiac allograft rejection. J Heart Lung Transplant. 1993, 12: S 143.

240. Heroux AL, Costanzo -Nordin MR, Radvany R, et al. The enigma of acute allograft dysfunction without cellar rejection: role of humoral immunity. J Heart Lung Transplant. 1993, 12: S 91.

241. Hodge EE, Klingman LL, Koo AP, et al. Pretransplant removal of anti-HLA

antibodies by plasmapheresis & continued suppression on cyclosporin-based therapy after heart-kidney transplant. Transplant Proc. 1994, 26: 2750.

242. Hakim R, Milford E, Himmelfarb J, et al. Extracorporel removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. Am J Kidney Dis. 1990, 16: 423.

243. Miura S, Okazaki H, Sato T, et al. Beneficial effects of double-filtration plasmapheresis on living related donor renal transplantation in presensitized recipients. Transplant Proc. 1995, 27: 1040.

244. Miura S, Okazaki H, Sato T, et al. Successful renal transplantation in presensitized recipients with double-filtration plasmapheresis & 15-deoxyspergualin. Transplant Proc. 1997, 29: 350.

245. Ishikawa A, Itoh M, Ushlyama T, et al. Experience of ABO-incompatible living kidney transplantation after double filtration plasmapheresis. Clin Transplant. 1998, 12: 80.

246. Takahashi K, Yogisawa T, Sonda K, et al. ABO-incompatible kidney transplantation in a single center trial. Transplant Proc. 1993, 25: 271.

247. Mor E, Skerrett D, Manzarbeitia C, et al. Successful use of an enhanced immunosuppressive protocol with plasmapheresis for ABO-incompatible mismatched graft in liver transplantation recipient. Transplantation. 1995, 59: 986.

248. Atero ML, Sharma S, Savin VJ, et al. Plasmapheresis reduces proteinuria & serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis. 1994, 23: 574.

249. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent recurrent focal segmental glomerulosclerosis. N Eng J Med. 1996, 334: 878.

250. Thiery J, Meiser B, Wenke K, et al. Heparin-induced extracorporeal low density lipoprotein plasmaphersis (HELP) & its use in heart transplant patients with

severe hypercholestrolemia. Transplant Proc. 1995, 27: 1950.

251. Barr ML, MC Laghlin SN, Murphy MP, et al. Prophylactic photopheresis & effect on graft atherosclerosis in cardiac transplantation. Transplant Proc. 1995, 27: 1993.

252. Gordon B, Stein E, Jones P, et al. Indication for LDL apheresis. Am J Cardiol. 1994, 74: 1109.

253. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholostrolemia treated with plasma exchange. Br Med J. 1985, 291: 1671.

254. Kamanabroo D, Ulrich K, Grobe H, et al. Plasma exchange in type II hypercholestrolemia. Prog Clin Biol Res. 1988, 255: 347.

255. Leren TP, Fagerhol MK, Leren P. Sixteen years of plasma exchange in a homozygote for familial hypercholestolemia. J Intern Med. 1993, 233: 195.

256. Biegel Y, Bar J, Cohen M, et al. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholestolemic females treated wtih long-term plasma exchange. Acta Obstet Gynecol Scand. 1998, 77: 603.

257. Mcleod Bc. Therapeutic apheresis: A physicians Handbook. 1st ed.Bethesda. AABB press., 2005:163-180.

258. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al. Familial hypercholestolemia regression study: A randomized trial of LDL apheresis. Lancet. 1995, 345: 811.

259. Shulzeck P, Olbricht CJ, Koch KM. Long term experience with extracorporeal LDL cholestrol removal by dextran sulfate cellulose adsorption. Clin Investig. 1992, 70: 99.

260. Dickson N, Mortimer JG, Faced JM, et al. A child with Refsum's disease: successful treatment with diet & plasma exchange. Dev Med Child Neurol. 1989, 31: 81.

261. Robertson EF, Paulos A, Sharp P, et al. Treatment of infantile phytanic acid storage disease: clinical, biochemical & ultrastructural findings in two children treated for 2 years. Eur J Pediatr. 1988, 147: 133.

262. Harari D, Gibberd FB, Dick JPR, et al. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease(heredopathia atactica polyneuritiformis). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991, 54: 614.

263. Gibberd FB. Plasma exchange for Refsum's disease. Trans Sci. 1993, 14: 23.

264. Gutsche H-U, Siegmond JB, Hoppmann I. Lipapheresis: an immunoglobulin-sparing treatment for Refsum's disease. Acta Neurol Scand. 1996, 94: 190.

265. Trujillo MH, Guerrero J, Fragachan C. Pharmacologic antidotes in critical care medicine: a practical guide for drug administration. Crit Care Med. 1998, 26: 377.

266. Jones JS, Daugherty J. Current status of plasmapheresis in toxicology. Ann Emerg Med. 1986, 15: 474.

267. Lee WM. Acute liver failure. Am J Medicine. 1994, 96: 3S.

268. Lee WM. Acute liver falilure. N Eng J Med. 1993, 329: 1862.

269. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. Lancet. 1995, 345: 163.