

# Primjena terapijske izmjene plazme u djece liječene u Kliničkom bolničkom centru Split

---

**Kotarac, Mihaela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:989668>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mihaela Kotarac**

**PRIMJENA TERAPIJSKE IZMJENE PLAZME U DJECE LIJEČENE U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**dr. sc. Tanja Kovačević, dr. med.**

**Split, rujan 2024.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Afereza .....	2
1.2. Povijest afereze .....	4
1.3. Indikacije za aferezu.....	5
1.4. Tehničke osobitosti afereze .....	7
1.5. Osnovna načela terapijske izmjene plazme.....	8
1.6. Nadomjesna tekućina za terapijsku izmjenu plazme.....	9
1.6.1. Humani serumski albumini .....	9
1.6.2. Svježa smrznuta plazma .....	9
1.6.3. Kristaloidne otopine .....	10
1.6.4. Hidroksietil škrob .....	10
1.7. Volumen izmjene .....	10
1.8. Antikoagulacija.....	11
1.9. Venski pristup .....	12
1.10. Hipotermija.....	13
1.11. <i>Blood priming</i> .....	13
1.12. Klirens lijekova .....	13
1.13. Komplikacije povezane s TPE .....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	16
2.1. Ciljevi istraživanja.....	17
2.2. Hipoteze .....	17
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	18
3.1. Ustroj studije .....	19
3.2. Ispitanici .....	19
3.3. Postupci .....	19
3.4. Primarne mjere ishoda.....	19
3.5. Sekundarne mjere ishoda.....	20

3.6. Etička načela .....	20
3.7. Statistička obrada podataka .....	20
4. REZULTATI .....	21
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČCI.....	39
7. LITERATURA .....	41
8. SAŽETAK .....	47
9. SUMMARY .....	49
10. ŽIVOTOPIS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## ZAHVALA

*Od srca zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Tanji Kovačević, dr. med., na beskrajnom strpljenju, razumijevanju, podršci i pomoći tijekom ove godine.*

*Vi ste nezamjenjivi dio mog putovanja.*

*Hvala mojoj obitelji, prijateljima i svima onima čije su ljubav, suze i molitve utkane u ovo putovanje. Hvala za sve što jeste, a niste morali dati, da bi ja postala ovo što jesam.*

*Posebno hvala mojim bakama Mileni i Ruži, koje su znale da će sve biti dobro čak i kada sam ja sumnjala.*

*Hvala mom Anti koji je i u najstresnijim trenucima izmamio osmijeh na mom licu.*

*I za kraj, hvala mojim roditeljima.*

*Mojoj mami i tati. Mom tati i mami.*

*Hvala što ste mi čvrst oslonac u životu i najjači vjetar u leđa.*

*Vama posvećujem ovaj rad.*

## **POPIS KRATICA**

**AKI** – akutna ozljeda bubrega (engl. *Acute kidney injury*)

**ANCA** – anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela (engl. *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

**ASFA** – Američko udruženje za aferezu (engl. *American society for apheresis*)

**CRRT** – kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje (engl. *Continuous renal replacement therapy*)

**DFPP** – dvostruka filtracijska plazmafereza (engl. *Double filtration plasmapheresis*)

**ERDS** – kasni stadij bubrežne bolesti (eng. *End-stage renal disease*)

**HELLP** – sindrom hemolize, povišenih jetrenih enzima i sniženih trombocita (engl. *Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*)

**HES** – hidroksietil škrob

**KBC** – Klinički bolnički centar

**NYHA** – klasifikacija zatajivanja srca (engl. *New York heart association*)

**PANDAS** – Pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaj povezan sa sterptokoknom infekcijom (engl. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with Streptococcus infections*)

**SSP** – svježa smrznuta plazma

**TMP** – transmembranski tlak (engl. *Trans membrane pressure*)

**TPE** – terapijska izmjena plazme (engl. *Therapeutic plasma exchange*)

**TTP** – Trombotična trombocitopenična purpura (engl. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Afereza

Afereza je izvantjelesni medicinski postupak tijekom kojeg bolesnikova krv prolazi kroz specijalizirani uređaj kojim se krv razdvaja na njene različite komponente, uklanja se jedan ili više njenih elemenata te preostala krv vraća u tijelo bez ili uz nadomjesnu tekućinu (1). Ovaj postupak ima važnu ulogu u liječenju određenih bolesti i poremećaja poput autoimunih bolesti, te u transfuzijskoj medicini pri prikupljanju donorskih komponenti krvi. Afereza može biti dijagnostička ili terapijska metoda. Dijagnostička afereza podrazumijeva izoliranje krvnih komponenti u cilju dijagnosticiranja različitih bolesti te se najčešće primjenjuje za istraživanje karcinoma na području hematologije (2). Terapijska afereza pak, podrazumijeva široki spektar visokoučinkovitih i sigurnih terapijskih izvantjelesnih metoda ali uz visoku cijenu, složenost postupaka i ograničenu dostupnost (3). Ovom metodom razdvajaju se i prikupljaju određene komponente krvi u slučajevima kada je bolest uzrokovana patološki povišenom ili niskom vrijednošću određene komponente te se štetne tvari uklanjaju u svrhu smanjenja simptoma bolesti(4).

Afereza podrazumijeva metode citafereze i plazmafereze. Citaferaza uključuje eritrocitaferazu, leukocitaferazu i trombocitaferazu ovisno o tome koje se stanice uklanjaju postupkom afereze (5). Plazmafereza je pak, postupak kojim se plazma odvaja od staničnih elemenata krvi. Može služiti za prikupljanje plazme od zdravih donora ili biti dio složenog postupka terapijske izmjene plazme (TPE od engl. *Therapeutic plasma exchange*) (6).

Citaferaza je postupak pri kojem se ciljano izdvajaju stanični krvni elementi, a ponajviše se primjenjuje u hematoloških i onkoloških bolesnika. Eritrocitaferaza je selektivni postupak izdvajanja eritocita iz pune krvi. Najčešće se koristi za liječenje policitemije vere s ciljem smanjenja hematokrita i hiperviskoziteta krvi. Leukocitaferaza ili deplecija leukocita je postupak izdvajanja leukocita iz pune krvi. Jedna od indikacija za primjenu ovog postupka je liječenje leukostaze oboljelih od akutne ili kronične leukemije. Trombocitaferaza je učinkovita terapijska metoda za brzo smanjenje viška trombocita. Može biti indicirana kao terapija druge linije kod trombocitoze uzrokovane mijeloproliferativnom zloćudnom bolesti kao što su npr. esencijalna trombocitemija i policitemija vera (7). Fotofereza je oblik imunomodulatorne terapije temeljen na leukocitaferazi. Pri tome se limfociti tretirani 8-metoksipsoralenom ozračeni ultravioletnim A svjetlom *ex vivo* vraćaju bolesniku. Ova metoda je uspješna u liječenju niza bolesti poput kutanog T staničnog limfoma, skleroderme, pemfigusa vulgarisa, sistemskog lupusa eritematozusa i reumatoidnog artritisa, odnosno svim stanjima djelomično posredovanima nereguliranom proliferacijom efektorskih T stanica (8).



Plazmafereza je naziv isključivo za postupak razdvajanja i uklanjanja plazme od staničnih komponenti krvi. Time se uklanjaju štetne tvari poput protutijela, imunoloških kompleksa ili toksina iz plazme (9). Tijekom složenog medicinskog postupka - TPE osim što se provodi plazmafereza tj. plazma bolesnika se odvaja od staničnih komponenti krvi, dodatno se odvojena plazma nadoknađuje nekom drugom nadomjesnom tekućinom kao što su koloidi, fiziološka otopina ili kombinacija kristaloida i koloida ili pak svježe smrznutom plazmom (SSP) donora (10, 11). Plazmafereza i TPE su dva pojma koja se često poistovjećuju. Ukratko, TPE se sastoji od dva dijela: 1) uklanjanja patoloških supstanci iz cirkulacije i 2) nadoknade uklonjene plazme nadomjesnom tekućinom (12). Ovo je najčešće korištena metoda afereze za liječenje raznih bolesti, uključujući i životno ugrožene bolesnike (13). Tijekom postupka TPE, plazma se može izdvojiti od staničnih komponenti pune krvi postupcima centrifugiranja ili membranske filtracije (14). U jedinicama intenzivnog liječenja preferiraju se uređaji s filterima.

Posebna tehnika plazmafereze je dvostruka filtracijska plazmafereza (DFPP od engl. *Double filtration plasmapheresis*). Ovom tehnikom primarno se odvaja puna krv kroz filter s jednom membranom. Potom, izdvojena plazma prolazi kroz drugi filter s porama manje veličine te tako dozvoljava da male čestice poput albumina prođu kroz filter i vrate se u krvotok, dok veće čestice poput imunokompleksa, protutijela ili lipida ostaju zadržane u lumenu filtera i zatim se prikupljaju u vrećicu za otpad (3, 15, 16). Negativna strana ove metode je gubitak važnih bjelančevina poput IgM protutijela (3). Glavna razlika DFPP u odnosu na TPE je ta što se filtrirana plazma vraća bolesniku bez potrebe za primjenom velikog volumena nadomjesne tekućine. Ova metoda spada u prvu kategoriju indikacija Američkog udruženja za aferezu (ASFA od engl. *American society for apheresis*) za teške oblike autosomno dominantnog oblika homozigotne nasljedne hiperkolesterolemije i najčešće se primjenjuje u Japanu (13). Metoda se također koristi i za liječenje kriglobulinemije, Waldenstromove makroglobulinemije i odbacivanja transplantiranih organa (7).

Ponekad bolesnici trebaju više modaliteta izvantjelesne potpore. Kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje (CRRT od engl. *Continuous renal replacement therapy*) je jedan od načina liječenja akutne ozljede bubrega (AKI od engl. *Acute kidney injury*), preopterećenja tekućinom te neravnoteže elektrolita i acidobazne ravnoteže. Istovremena kombinacija TPE i bubrežnog nadomjesnog liječenja naziva se tandemska terapija. Takvi izuzetno složeni terapijski tretmani moraju se pažljivo planirati s interdisciplinarnim timovima kako bi se precizno odredile indikacije i predvidjele te spriječile potencijalne komplikacije (17).

## 1.2. Povijest afereze

Povijest afereze je zanimljiva i uključuje razvoj tehnologija i metoda koje su omogućile njezinu široku primjenu. Puštanje krvi, tehnika koja se koristila u Srednjem vijeku, počiva na ideji kako nečistoće iz krvi uzrokuju bolesti. U početku krv se ispuštala konvencionalnim škarama ili brijačkim noževima. I pijavice su izvlačile krv bolesnicima s pretpostavkom kako će se štetne tvari povući iz zahvaćenih organa putem krvi i dovesti do ozdravljenja. Sve ove tehnike bile su preteče današnjim terapijskim metodama afereze.

Pojam "afereza" potječe iz grčkog jezika, a znači "uzeti silom". Premisa na kojoj se temelji ovaj tretman je da se bolesna komponenta krvi može odvojiti i ukloniti, a preostale zdrave komponente vratiti bolesniku. Prvi postupak plazmafereze je proveden 1914. Abel, Rowntree i Turner prvi su uspješno izveli eksperimentalnu plazmaferezu na uremičnim psima, upotrijebivši tehniku poznatu kao "rezervna hemodijaliza". Ova tehnika je omogućila odvajanje plazme od krvnih stanica. Također iste godine, puna krv je manualno prikupljena od konja te centrifugirana. Izolirani eritrociti su suspendirani u puferu te vraćeni konju, a plazma je izdvojena te korištena kao antitoksin (18). Prvi postupak plazmafereze u ljudi je proveden 1960. bolesniku s Waldenstromovom makroglobulinemijom (19). U tom razdoblju, plazmafereza se koristila pretežno u istraživačke svrhe i bila je rijetka procedura. Veliki iskorak se dogodio 1970-ih godina razvojem automatskih uređaja i tehnologije tzv. neprekinutog protoka. Ovi uređaji su omogućili odvajanje plazme i vraćanje krvnih stanica u tijelo bolesnika u kontinuiranom procesu, te je sam postupak postao sigurnijim i učinkovitijim. Tijekom 1980-ih i 1990-ih, TPE je postala standardni postupak za liječenje različitih autoimunih bolesti, oboljelih od multiplog mijeloma, trombotične trombocitopenične purpure, niza neuroloških stanja, kasnog stadija bubrežne bolesti, kao i različitih otrovanja (2). Postala je i neizostavan postupak transfuzijske medicine prilikom prikupljanja plazme donora koja se upotrebljava za proizvodnju lijekova kao što su imunoglobulini i albumini. Uređaji su sve sofisticiraniji i omogućuju preciznu kontrolu nad postupkom i smanjuju rizik za nuspojave. Sva poboljšanja i tehnološki napredak kao i napredak u razumijevanju patofiziologije različitih bolesti tijekom zadnjih desetljeća učinili su TPE važnom i sigurnom metodom liječenja ne samo odraslih već i djece (20).

### **1.3. Indikacije za aferezu**

Indikacije za aferezu definirane su smjericama koje se redovito izmjenjuju na temelju znanstvenih dokaza i kliničke prakse. Najčešće korištene smjernice za primjenu različitih oblika terapijske afereze u suvremenoj medicini su ASFA smjernice (21). Prvi put su objavljene 1982. godine, a nadopunjuju se svakih nekoliko godina (13). Posljednje su objavljene 2023. (Tablica 1) (22). ASFA sustav kategorizacije pomaže u određivanju indikacija za primjenu afereze u kliničkoj praksi. Četiri su kategorije smjernica. U prvu kategoriju se ubrajaju bolesti za koje je afereza prihvaćena kao prva linija liječenja, kao primarna samostalna terapija ili u kombinaciji s drugim terapijama. Drugu kategoriju čine bolesti kojima je afereza prihvaćena kao druga linija liječenja, samostalno ili u kombinaciji s drugom terapijom. Odluka o primjeni afereze bi trebala biti individualizirana u trećoj kategoriji, dok u četvrtoj kategoriji temeljem dostupne objavljene literature nalazimo bolesti i stanja za koje se afereza smatra neučinkovitim ili čak štetnim izborom liječenja (13).

**Tablica 1.** Indikacije za terapijsku izmjenu plazme svrstane u četiri kategorije prema smjericama Američkog udruženja za aferezu (ASFA od engl. *American society for apheresis*) (22).

<b>DIJAGNOZE</b>			
<b>KATEGORIJA 1</b>	<b>KATEGORIJA 2</b>	<b>KATEGORIJA 3</b>	<b>KATEGORIJA 4</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutna upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija/Guillain-Barreov sindrom</li> <li>• Brzo progresivni ANCA<sup>a</sup> glomerulonefritis</li> <li>• Bolest antiglomerularne bazalne membrane - Goodpastureov sindrom</li> <li>• Kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija</li> <li>• Fokalna segmentalna glomeruloskleroza (rekurentna u transplantiranom bubregu)</li> <li>• Hiperviskoznost u monoklonskim gamapatijama</li> <li>• Transplantacija jetre: desenzibilizacija</li> <li>• Miastenia gravis</li> <li>• Encefalitis uzrokovan protutijelima na N-metil D-aspartat receptor</li> <li>• Paraproteinemičke demijelinizirajuće neuropatije/kronične stečene demijelinizirajuće polineuropatije (posredovane IgA/IgG/IgM)</li> <li>• Progresivna multifokalna leukoencefalopatija povezana s natalizumabom</li> <li>• Transplantacija bubrega</li> <li>• Trombotična mikroangiopatija (autoantitijela na faktor H i tiklopidin)</li> <li>• Trombotična trombocitopenična purpura</li> <li>• Wilsonova bolest (fulminantni oblik)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutni diseminirani encefalomijelitis</li> <li>• Transplantacija srca: desenzibilizacija</li> <li>• Teški oblik antifosfolipidnog sindroma</li> <li>• Simptomatska/teška kriglobulinemija</li> <li>• Dilatacijska idiopatska kardiomiopatija (NYHA<sup>c</sup> 2-4)</li> <li>• Hashimoto encefalopatija: encefalopatija koja reagira na kortikosteroide povezana s autoimunim tireoiditisom</li> <li>• Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica, ABO-inkompatibilna</li> <li>• Lambert-Eaton miastenični sindrom</li> <li>• Multipla skleroza</li> <li>• Mijelomska nefropatija</li> <li>• Optički neuromijelitis</li> <li>• Predoziranje lijekovima, otrovanje npr. gljivama</li> <li>• Pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaji povezani sa streptokoknom infekcijom (PANDAS<sup>d</sup>)</li> <li>• Bolest nakupljanja fitanske kiseline (Refsumova bolest)</li> <li>• Teški oblik sistemskog eritematoznog lupusa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutno zatajenje jetre</li> <li>• Brzo progresivni ANCA<sup>a</sup> glomerulonefritis</li> <li>• Goodpastureov sindrom</li> <li>• Aplastična anemija</li> <li>• Autoimuna hemolitička anemija</li> <li>• Opeklinški šok</li> <li>• Neonatalni lupus</li> <li>• Transplantacija srca</li> <li>• Kronični žarišni (Rasmussenov encefalitis)</li> <li>• Kronični složeni regionalni bolni sindrom</li> <li>• Eritroetska porfirija</li> <li>• HELLP<sup>b</sup> sindrom (poslije poroda)</li> <li>• Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica</li> <li>• Hemofagocitna limfohistiocitoza; hemofagocitni sindrom</li> <li>• Henoch-Schonleinova purpura</li> <li>• Trombocitopenija i tromboza uzrokovana heparinom</li> <li>• Hipertrigliceridemijski pankreatitis</li> <li>• Refraktorna idiopatska trombocitopenična purpura</li> <li>• IgA nefropatija, Polumjesečasti glomerulonefritis</li> <li>• Transplantacija pluća</li> <li>• Paraneoplastični neurološki sindromi</li> <li>• Pemphigus vulgaris</li> <li>• Pruritus zbog hepatobilijarnih bolesti</li> <li>• Sklerodermija</li> <li>• Sepsa s višeorganskim zatajenjem</li> <li>• Sindrom ukočene osobe</li> <li>• Trombotična mikroangiopatija</li> <li>• Tireoidna oluja</li> <li>• Toksična epidermalna nekroliza (refraktorna)</li> <li>• Vaskulitis</li> <li>• Protutijela voltažnih kalijevih kanala</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustavna amiloidoza</li> <li>• Dermatomiozitis/polimiozitis</li> <li>• Lupusni nefritis</li> <li>• HELLP<sup>b</sup> sindrom (prije poroda)</li> <li>• Trombotična mikroangiopatija (gemcitabin i kinin)</li> </ul>

<sup>a</sup> anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA od engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

<sup>b</sup> sindrom hemolize, povišenih jetrenih enzima i sniženih trombocita (HELLP od engl. *Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*)

<sup>c</sup> klasifikacija zatajivanja srca (NYHA od engl. *New York heart association*)

<sup>d</sup> pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaj povezan sa streptokoknom infekcijom (PANDAS od engl. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with Streptococcus infections*)

Neke od najčešćih indikacija za aferezu su široki spektar različitih neuromuskularnih (npr. miastenija gravis, Guillain-Barréov sindrom, kronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija), hematoloških (npr. trombotična trombocitopenična purpura, hiperleukocitoza kod leukemije, sickle-cell anemija) i autoimunih bolesti (sistemski lupus eritematosus s nefritisom, antifosfolipidni sindrom, različiti vaskulitisi), metabolički poremećaji (familijarna hiperkolesterolemija, Wilsonova bolest) i stanja pri transplantaciji organa (prevencija odbacivanja organa, odbacivanje presatka koje ne reagira na standardnu terapiju).

#### **1.4. Tehničke osobitosti afereze**

Afereza se može provoditi tehnikama centrifugiranja ili membranske filtracije (2, 21). Iako su drukčiji fizikalni postulati, obje tehnike za cilj imaju frakcioniranje i razdvajanje različitih komponenti krvi (23). Osnovni principi izvođenja postupaka, neovisno o tehnologiji su: 1) odvajanje komponenti krvi, 2) uklanjanje ciljane krvne komponente i 3) eventualno dodavanje tekućine kako bi se nadomjestio uklonjeni volumen. Centrifugiranje podrazumijeva razdvajanje komponenti pune krvi temeljem njihove gustoće primijenom veće centrifugalne sile i broja centrifugalnih ciklusa. Eritrociti imaju najveću gustoću pa se izdvoje prvi (24). Glavna komplikacija ove metode je aktivacija trombocita i hemoliza uzrokovana mehaničkim smicanjem tijekom centrifugiranja (25). Dvije su vrste uređaja kojima se provodi centrifugiranje: uređaji naizmjeničnog i uređaji kontinuiranog protoka (23).

Membranska filtracija je metoda temeljena na različitoj veličini komponenti krvi (2). Proces membranske filtracije odvija se preko polupropusnih filtera. Različite bolesti obilježene su stvaranjem patoloških molekula, poput protutijela ili imunih kompleksa koje se ne mogu ukloniti iz tijela metodama poput dijalize ili hemofiltracije zbog svoje velike molekularne mase. Ove molekule dugotrajno se zadržavaju u organizmu te je važno što prije ih ukloniti i tako

spriječiti daljnje oštećenje organa. Uklanjanje štetnih molekula u što kraćem vremenskom periodu postupkom TPE dokazano je povezano sa smanjenim morbiditetom i mortalitetom (11). Ova metoda se tradicionalno koristi i za uklanjanje uremičnih toksina u bolesnika u kasnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD od engl. *End-stage renal disease*). Membranska filtracija služi i za uklanjanje viška bjelančevina iz plazme ili autoprotutijela kod autoimunih procesa, te uklanjanje leukocita (leukocitafereza) iz donirane krvi kako bi se spriječile komplikacije prilikom transfuzije (26). Sukladno navedenim primjenama metode membranske filtracije, filtere klasificiramo u tri skupine: a) filteri za hemodijalizu, b) filteri za separaciju plazme i c) filteri za leukodepleciju (7). Glavna prednost membranske filtracije u odnosu na centrifugiranje je što se ultrafiltrat plazme može vratiti bolesniku bez potrebe za nadomjesnom tekućinom (6).

### **1.5. Osnovna načela terapijske izmjene plazme**

Osnovna načela na kojima počiva postupak odvajanja i uklanjanja plazme iz pune krvi su filtracija, konvekcija i fenomen poznat kao *sieving* (prosijavanje). Zajedno sve ove tehnike selektivno i učinkovito uklanjaju štetne tvari iz bolesnikove plazme. Na istim ključnim principima počivaju i hemodijaliza te hemofiltracija. No, kod TPE nema difuzijskog klirensa otopljenih tvari i stoga se ne koristi dijalizatna otopina kao što se to radi tijekom bubrežnog nadomjesnog liječenja (27).

Filtracija označava pomak tekućine kroz polupropusnu membranu zahvaljujući gradijentu tlaka. Krv svojim prolaskom kroz filter stvara pozitivan tlak na membranu filtera i potom se vraća bolesniku. Na strani filtera gdje se prikuplja bolesnikova plazma tj. plazmafiltrat, stvara se negativan tlak. Kombinacija tih pozitivnih i negativnih tlakova čini transmembranski tlak (TMP od engl. *Trans membrane pressure*) što omogućava uklanjanje i odbacivanje bolesnikove plazme. Što je veći gradijent tlaka, više se plazme uklanja. Brzina protoka krvi mora biti što viša kako bi se spriječilo izvlačenje staničnih komponenti krvi na površinu membrane dok se plazma filtrira kroz membranu. Stoga je potrebno kontinuirano pratiti TMP kako bi se izbjegla liza eritrocita i začepljenje membrane. Klirens plazme izravno je proporcionalan brzini protoka krvi i obrnuto proporcionalan hematokritu bolesnika (11).

Konvekcija je proces kretanja otopljenih tvari strujom otapala. Tlak koji gura plazmu kroz polupropusnu membranu vuče i tvari koje su otopljene u toj plazmi. U TPE bolesnikova plazma je otapalo, a otopljene tvari poput elektrolita, aminokiselina, vitamina, albumina i imunoglobulina povlače se zajedno s plazmom dok se ona filtrira kroz polupropusnu membranu i sve se zajedno uklanja iz organizma. Nadomjesna tekućina zamjenjuje dio ili sav uklonjeni

volumen plazme i željene otopljene tvari (npr. fibrinogen, elektrolite). Neželjene otopljene tvari (npr. patološki elementi plazme) se ne nadomještaju, pa se njihova koncentracija u krvi bolesnika smanjuje (28).

*Sieving* ili prosijavanje je sposobnost membrane da selektivno propušta određene molekule, dok neke druge ne. Koeficijent prosijavanja je omjer koncentracije određene tvari u filtratu u odnosu na koncentraciju te iste tvari u bolesnikovoj plazmi (29). Koeficijent 1,0 znači potpuni prolaz otopljene tvari plazme od membrane do otpadne vrećice, tj. polupropusna membrana je visoko propusna za tu otopljenu tvar (30). Propusnost za otopljene tvari plazme, posebno za proteine visoke molekularne težine, važan je čimbenik u plazmafiltraciji. Koeficijent prosijavanja prvenstveno je povezan sa strukturom membrane i izravno je proporcionalan veličini pora membrane (11).

## **1.6. Nadomjesna tekućina za terapijsku izmjenu plazme**

Izbor nadomjesne tekućine ovisi o osnovnoj bolesti, komorbiditetima, hidracijskom statusu bolesnika i laboratorijskim pokazateljima kao što su koagulacijski čimbenici (10).

### *1.6.1. Humani serumski albumini*

Otopina 5% albumina ima isti onkotski tlak kao normalna plazma. To je razlog zbog kojeg nadomještanje plazme 5%-tnim albuminima održava intravaskularni volumen zadovoljavajućim i prevenira hipotenziju te pojavu edema. Iako tijekom postupka može doći do prolaznog pada u koncentraciji svih komponenata plazme osim albumina, 5% albumini su nadomjesna tekućina koja ima najviše prednosti te se najčešće koristi. Jedna od najvažnijih prednosti je mogućnost pasterizacije pročišćenog albumina koji ostaje nepromijenjen nakon 10 sati pri 60°C. Pod ovim uvjetima, svi su virusi prenosivi transfuzijom inaktivirani. Otopina je stabilna na sobnoj temperaturi te je univerzalna za sve krvne grupe. Među rijetkim nuspojavama najčešći su febrilitet i alergijske reakcije (10).

### *1.6.2. Svježa smrznuta plazma*

Svježa smrznuta plazma se dobiva od donora, zamrzava se u roku osam sati od prikupljanja i pohranjuje na 18°C. Sadržava sve koagulacijske čimbenike u količini koja ima terapijski učinak. Ukoliko plazma nije smrznuta u roku od 8 sati, već do 24 sata, ona sadrži manju koncentraciju čimbenika FVIII. Međutim, još uvijek ga ima dovoljno za održavanje primjerene koagulacije. Metoda zamjene bolesnikove plazme donorskom plazmom smatra se najfiziološkim postupkom TPE jer sadrži sve komponente plazme, kao i protektivna protutijela (10). Unatoč tome, SSP nije se pokazala superiornijom nadomjesnom tekućinom u

usporedbi s albuminima u istraživanjima TPE u slučajevima Guillan-Barréovog sindroma (31). Nuspojave povezane s primjenom SSP su češće nego kod primjene albumina. Najčešće su: teža primjena i dugotrajnija priprema otopine, pojava urtikarije i alergijskih reakcija (10). Primjena isključivo SSP je indicirana u trombotičnoj trombocitopeničnoj purpuri (TTP) kako bi se nadomjestila ADAMTS 13 komponenta (32). U slučajevima kada se terapijska izmjena plazme koristi kako bi se ispravila koagulopatija, također je indicirana primjena SSP kao npr. u zatajenju jetre i drugim stanjima u kojima je potrebna nadoknada bjelančevina plazme zbog mehanizma bolesti (10).

### *1.6.3. Kristaloidne otopine*

Kristaloidi kao nadomjesna tekućina mogu se dati radi smanjenja troškova, kao i bolesnicima koji imaju sindrom hiperviskoznosti. Međutim, zamjena plazme kristaloidom nosi veliki rizik od hipotenzije ako udio kristaloidnih tekućina u ukupnom volumenu nadomjesne tekućine prelazi 30%. U takvim okolnostima može doći do značajnih pomaka tekućine dok voda slijedi svoj koncentracijski gradijent iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor. Kada se kristaloidne otopine koriste kao dio nadomjesne tekućine u kombinaciji s koloidima, treba ih primijeniti na početku TPE, a ne na kraju kako bi se izbjegle značajne promjene u kretanjima tekućine kroz tijelo i posljedična hipotenzija (33).

### *1.6.4. Hidroksietil škrob*

Primjena hidroksietil škroba (HES) više se ne preporučuje zbog štetnih učinaka na funkciju bubrega i koagulaciju (33). Međutim, još uvijek se povremeno koristi kao nadomjesna tekućina u kombinaciji s drugim koloidnim otopinama (npr. 3% HES u kombinaciji s 5% humanim albuminima), posebno u slabije razvijenim zdravstvenim sustavima. Može se primjenjivati u bolesnika koji odbijaju krvne pripravke (33).

## **1.7. Volumen izmjene**

Mnogi uređaji za TPE imaju mogućnost izračunavanja ukupnog volumena krvi i volumena plazme na osnovi tjelesne mase i visine bolesnika te vrijednosti hematokrita. No, mnogo je uređaja koji to ne mogu. Formula za izračunavanje približnog volumena plazme djece je (34):

$$[0.07 \times \text{težina (kg)}] \times [1 - \text{hematokrit}]$$



Na početku TPE, uklanja se najvećim dijelom bolesnikova plazma, dok na kraju postupka nadomjesna tekućina. Izmjena jednog volumena plazme bolesnika uklonit će oko 63% bolesnikove plazme, dok će preostalih 37% originalne bolesnikove plazme ostati u tijelu. Uklanjanje pak, dvostrukog volumena plazme bolesnika tijekom TPE dovest će do izmijene oko 86% bolesnikove plazme. Stoga, uklanjanje više od dvostrukog volumena plazme ne povećava učinak TPE (35). Učinkovitost pojedinog postupka TPE ili serije pojedinačnih postupaka je uvjetovana distribucijom ciljane tvari koja se želi ukloniti između intra- i ekstravaskularnog prostora kao i metaboličkim osobinama te tvari (brzina resinteze i degradacije) (35). Serija čestih izmjena manjih volumena (1 do 1.5 volumen bolesnikove plazme) može biti učinkovitija od rijetkih izmjena velikih volumena (36). Ovisno o težini bolesti i njenoj dinamici ciklusi TPE se mogu ponavljati, dva pa i više puta. Pojedini ciklus TPE se sastoji od pet do 10 pojedinačnih postupaka TPE (27).

### **1.8. Antikoagulacija**

Antikoagulant se mora dodati krvi pri izlasku iz tijela bolesnika kako bi se preveniralo zgrušavanje izvantjelesne cirkulacije. Citrati i heparin su najčešće korišteni antikoagulanti u postupku TPE. Općenito, heparin se koristi u uređajima koji provode plazmafiltraciju, dok se citrati češće koriste u metodi centrifugiranja.

Nefrakcionirani heparin je uobičajeno sredstvo sistemske antikoagulacije kod TPE. Heparin veže i aktivira cirkulirajući antitrombin III, koji inhibira trombin i čimbenike zgrušavanja IX i X, što za posljedicu ima produljenje vremena zgrušavanja. Antitrombin III je proteaza koja mora biti prisutna u krvi kako bi se heparin mogao vezati i uzrokovati antikoagulaciju (37). Prilikom pripreme uređaja za TPE, sustav se mora isprati otopinom fiziološke otopine s heparinom. Potom, na početku samog postupka, prije filtera se primjenjuje bolus doza heparina 20-30 I.J./kg te ukoliko je potrebno, nastavlja se kontinuirana infuzija nefrakcioniranog heparina 20-50 I.J./kg/h.

Citrat kao antikoagulans se često izbjegava u TPE zbog visokog rizika toksičnosti i hipokalcemije. Citrati vežu kalcij i tako sprječavaju *in vitro* aktivaciju puta zgrušavanja (11). Serumska koncentracija ioniziranog kalcija se smanjuje i zato je važno nadoknaditi kalcij bolesniku. Toksičnost citrata je moguća prilikom provođenja metode plazmafiltracije čak i ako je korišten heparin kao antikoagulans ukoliko je SSP korištena kao nadomjesna tekućina u bolesnika sa zatajenjem jetre ili bubrega, zbog uobičajenog prisustva citrata u 14% volumena SSP (38). Profilaktičko davanje kalcija može spriječiti pojavu hipokalcemije uzrokovane primjenom citrata i u ovim slučajevima. Pedijatrijska populacija osjetljivija je na primjenu

citratnog antikoagulansa, te je izraženija hipokalcemija posebice u slučaju primjene SSP kao nadomjesne tekućine (39).

Suprotno dosadašnjim iskustvima, nedavna istraživanja provedena na skoro 1000 postupaka membranske TPE NxStage uređajem su pokazala da je samo 7% postupaka zahtijevalo antikoagulaciju (40).

### **1.9. Venski pristup**

Osnovni preduvjet uspješnosti TPE je prikladan venski pristup koji omogućava zadovoljavajući protok krvi izvantjelesne cirkulacije od najmanje 2 ml/kg/min (41). Bolesniku se mora postaviti središnji ili periferni venski kateter primjeren dobi i tjelesnim proporcijama (Tablica 2) (6). Metoda membranske plazmafiltracije zahtijeva središnji venski pristup zbog potrebnih većih protoka krvi (6), dok metoda centrifugiranja plazme zahtijeva niže protoke krvi pa je moguće postaviti čak i periferni umjesto središnjeg venskog puta (33).

Prilikom uvođenja središnjeg venskog katetera, može se primjeniti lokalni anestetik kao što je 2% lidokain. U pedijatrijskoj populaciji, zbog česte nesuradljivosti, koristi se sustavna analgesodacija opioidima i benzodiazepinima u svrhu smanjenja boli i anksioznosti (6). Kako bi se proces postavljanja katetera učinio sigurnijim i preciznijim, savjetuje se postavljanje katetera pod kontrolom ultrazvuka. Temeljem kliničkih istraživanja i pregleda smjernica raznih medicinskih društava, jasno je dokazano i preporučeno kao prvi izbor postavljanje središnjeg venskog katetera u desnu unutarnju jugularnu venu pod kontrolom ultrazvuka (42). Ostala mjesta postavljanja središnjeg venskog katetera su femoralna i potključna vena. Zbog svoje anatomske pozicije desna unutarnja jugularna vena omogućava ravan i direktan put u gornju šuplju venu i ima nižu stopu komplikacija prilikom postavljanja katetera, što ju čini prvim mjestom izbora postavljanja središnjeg venskog katetera za izvođenje TPE (43). U većine pedijatrijskih bolesnika postavlja se središnji venski kateter, i to po mogućnosti čvršći kateter za aferezu ili dijalizni kateter dvostrukog lumena. Periferni venski put se može postaviti u starije djece i adolescenata (39). Mekani jednoluminalni ili dvoluminalni kateteri nisu pogodni za postupke afereze. Preporuka je izvlačiti krv na proksimalni, a vraćati u tijelo na distalni dio katetera kako bi se smanjila recirkulacija tekućine, iako u svakodnevnom radu onaj dio katetera koji bolje funkcionira se koristi za izvlačenje krvi iz tijela. Duljina i pozicija vrha katetera ovisi o veličini djeteta. No uvijek, stijenke katetera moraju biti dostatno otporne kako bi izdržale negativan tlak koji nastaje tijekom ovog postupka (41).

**Tablica 2.** Najčešće korištene veličine središnjih venskih katetera ovisno o tjelesnoj masi djeteta (44).

Tjelesna masa (kg)	Veličina katetera (Fr)
Novorođenčad	Dvoluminalni 6.5
3-6	Dvoluminalni 7
6-12	Dvoluminalni 8
>12-20	Dvoluminalni 9
>20-30	Dvoluminalni 10
>30	Troluminalni 11 ili 12

Fr – mjerna jedinica French.

### 1.10. Hipotermija

Tijekom postupaka afereze moguća je pojava hipotermije u djece jer se krv u izvantjelesnoj cirkulaciji hladi. Hipotermija se češće javlja u mlađe djece jer je brzina protoka krvi po kilogramu tjelesne mase veća nego u odraslih. Stoga, u uređajima za TPE najčešće je integriran grijač krvi tako da se krv koja se vraća bolesniku tijekom postupka afereze grije (45).

### 1.11. Blood priming

Pedijatrijska populacija je specifična te ima svoje posebnosti prilikom odvijanja postupka TPE u odnosu na odrasle. Punjenje sustava za TPE krvlju tzv. *priming* se radi kako bi se spriječilo razrjeđenje hematokrita primjenom fiziološke otopine (39). Također, ako izvantjelesni volumen krvi prelazi 10-15% bolesnikovog ukupnog volumena krvi treba prethodno sustav ispuniti krvlju (46). Uređaji kontinuiranog protoka održavaju normovolemiju, dok uređaji naizmjeničnog protoka uzrokuju značajnije promjene volumena što teško oboljela djeca teže podnose. Volumen pune krvi se računa kao 100 ml/kg za novorođenčad i 70 ml/kg za stariju djecu. Provođenje TPE volumenom punjenja sustava krvlju do 150 ml je sigurno za pedijatrijske bolesnike mase iznad 10 kg i povezano je s nižom incidencijom nuspojava povezanih s transfuzijom krvi (46).

### 1.12. Klirens lijekova

Lijekovi koji se u visokom postotku vežu na bjelančevine plazme imaju manji volumen distribucije jer ostaju u intravaskularnom prostoru. Postupkom TPE bit će uklonjeno oko 70-80% takvog lijeka. Stoga je potrebno nadoknaditi takve lijekove nakon TPE. Kako bi se izbjeglo

nadoknađivanje lijekova, preporuča se lijekove uvijek davati nakon provedene TPE. Na taj način smanjuje se klirens lijekova i ne odgađa početak TPE zbog mogućih nuspojava lijekova ili potrebne pripreme lijeka za aplikaciju (47, 48). Lijekovi poput steroida i kalcineurin inhibitora se malo ili nikako eliminiraju dok drugi lijekovi poput tireoidnih hormona, fenitoina i acetilsalicilne kiseline bivaju eliminirani te ih treba nadomjestiti nakon postupka TPE (49).

### **1.13. Komplikacije povezane s TPE**

Većina komplikacija povezanih s TPE su blage ili umjerene i ne zahtijevaju prekid provođenja postupka. Mogu biti povezane s venskim putem, antikoagulacijom ili nadomjesnom tekućinom (Tablica 3). Njihova incidencija u djece doseže od 1 pa čak u nekim izvješćima i do 40%, a smrtnost postupka iznosi od 3 do 6 na 10 000 postupaka TPE (50). Najčešći uzroci smrti su: anafilaksija zbog upotrebe SSP, plućna embolija i perforacija vene uzrokovana središnjim venskim kateterom (51).

Rizik od nastanka hipovolemije je značajno niži pri kontinuiranom protoku u usporedbi s izmjeničnim protokom. U pedijatrijskoj populaciji je od iznimne važnosti održavanje izovolumnog stanja zbog male tjelesne mase bolesnika. S druge strane rizik od volumnog preopterećenja je viši u gerijatrijskoj populaciji pogotovo u slučajevima podležeće srčane ili bubrežne bolesti. Ova vrsta komplikacija može se prevenirati izborom odgovarajuće nadomjesne tekućine (52).

Komplikacije povezane s venskim pristupom ovise o mjestu postavljanja venskog katetera, kao i o tipu postavljenog katetera. Periferni venski kateteri su najčešće povezani s nastankom hematoma, sklerozom i trombozom, dok oni postavljeni u središnje vene su povezani s krvarenjem, trombozom, infekcijom mjesta postavljanja katetera, kateter-sepsom i pneumotoraksom. U Švedskom nacionalnom registru koji uključuje preko 140 000 postupaka afereze, incidencija vaskularnih komplikacija je 0,44%, a samo 0,29% njih je zahtijevalo da postupak bude prekinut (53).

Alergijske reakcije poput svrbeža, urtikarije i u rijetkim slučajevima anafilaksije su česte prilikom postupka TPE i isključivo se javljaju pri primjeni SSP kao nadomjesne tekućine (52).

Antikoagulacija se ovisno o metodi izbora afereze provodi različitim lijekovima. Obzirom da citrat veže kalcij, najčešća komplikacija je hipokalcemija. Hipokalcemiju je moguće prevenirati na nekoliko načina, smanjenjem brzine infundiranja citrata, oralnom primjenom kalcijevog karbonata ili dodavanjem kalcijevog glukonata intravenski direktno

bolesniku. Važno je imati na umu da citrat može izazvati komplikacije čak i ako nije sredstvo antikoagulacije. Naime, citrati se nalaze u SSP, pa tako njena primjena kao nadomjesne tekućine može izazvati hipokalcemiju. U bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom citrat može izazvati metaboličku alkalozu, pogotovo u onih kojima je potrebna TPE zbog TTP-a. Citrat ne dovodi do sistemske antikoagulacije već isključivo regionalne tj. izvantjelesne te posljedično tome nije povezan s višim rizikom od krvarenja. Heparin s druge strane, dovodi do sistemske antikoagulacije zbog spore razgradnje, što može dovesti do krvarenja. Trombocitopenija uzrokovana heparinom je komplikacija na koju uvijek treba obratiti pažnju ukoliko postoji slučaj neobjašnjive trombocitopenije i/ili tromboze (52).

**Tablica 3.** Moguće komplikacije povezane s terapijskom izmjenom plazme (TPE) (54).

<b>Uzrok komplikacija</b>	<b>Vrsta komplikacija</b>
Venski pristup	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematom</li> <li>• Pneumotoraks</li> <li>• Perforacija vene</li> <li>• Zračna embolija</li> </ul>
Nadomjesna tekućina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotenzija zbog smanjenog intravaskularnog osmotskog tlaka</li> <li>• Hipersenzitivne reakcije</li> <li>• Edem zbog upotrebe koloidnih nadomjesnih otopina</li> <li>• Hipokalcemija povezana s citratima u nadomjesnoj tekućini</li> </ul>
Antikoagulacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krvarenje, posebno pri upotrebi heparina</li> <li>• Hipokalcemija povezana s upotrebom citrata</li> </ul>
Postupak TPE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotenzija zbog velikog volumena izvantjelesnog krvotoka</li> <li>• Krvarenje zbog gubitka čimbenika zgrušavanja krvi tijekom postupka TPE</li> <li>• Gubitak staničnih krvnih elemenata kao što su trombociti i leukociti</li> </ul>

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Ciljevi istraživanja**

1. Utvrditi razdiobu indikacija zbog kojih se djeca u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split upućuju na terapijsku izmjenu plazme.
2. Procijeniti sigurnost i učinkovitost terapijske izmjene plazme prateći komplikacije i broj provedenih pojedinačnih postupaka, konačne ishode liječenja te duljinu bolničkog liječenja.

## **2.2. Hipoteze**

1. Najveći je broj djece liječene terapijskom izmjenom plazme zbog neuroloških indikacija.
2. U većine djece liječene terapijskom izmjenom plazme nije bilo komplikacija.
3. Veći je broj komplikacija i teži su ishodi liječenja u djece koja su inicijalno liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, koja su dulje vrijeme bolnički liječena te koja su imala više ciklusa provedene terapijske izmjene plazme ili su se ovi terapijski postupci ponavljali tijekom slijedećih epizoda bolničkog liječenja.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**



### **3.1. Ustroj studije**

Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje. Prema intervenciji i obradi podataka istraživanje je deskriptivnog tipa. Prikupljeni su podaci iz arhive Klinike za dječje bolesti KBC Split od 1. svibnja 2014. do 30. travnja 2024.

### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni svi bolesnici liječeni u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split kojima je u bilo kojem trenutku liječenja proveden postupak terapijske izmjene plazme. Ovisno o indikacijama za TPE ispitanici su svrstani u četiri ASFA kategorije (22).

### **3.3. Postupci**

Istraživanje je provedeno u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi (u daljnjem tekstu: Zavod za intenzivnu pedijatriju) Klinike za dječje bolesti KBC-a Split. Iz bolničke medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci: spol, dob, tjelesna masa, ukupna duljina trajanja bolničkog liječenja, duljina trajanja liječenja u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti, ukupan broj dana strojnog prodisavanja, indikacije za provedbu TPE, mjesto postavljanja središnjeg venskog katetera, veličina središnjeg venskog katetera, broj provedenih pojedinih TPE, volumen izmijenjene bolesnikove plazme, vrsta upotrijebljene nadomjesne tekućine, nastale komplikacije TPE, podatak o ponavljanim ciklusima TPE u kasnijim epizodama bolničkog liječenja i dugoročnom ishodu liječenja. Ukupna duljina trajanja bolničkog i liječenja u Zavodu za intenzivnu pedijatriju izražena je u danima. Detaljnim somatskim i neurološkim pregledom utvrđeno je postoji li kliničko poboljšanje ispitanika unutar šest mjeseci od posljednjeg postupka TPE. Svi ispitanici u kojih je utvrđeno značajno kliničko poboljšanje bez zaostalih neuroloških deficita svrstani su u skupinu bolesnika s pozitivnim dugoročnim ishodom. Ispitanici kojima je zaostao neurološki deficit i oni koji su umrli svrstani su u skupinu bolesnika s negativnim dugoročnim ishodom. Komplikacije su raspodijeljene ovisno o povezanosti s postavljenim venskim putem, upotrijebljenom nadomjesnom tekućinom i antikoagulacijom za vrijeme izvođenja TPE. Postupak TPE se izvodi u Zavodu za intenzivnu pedijatriju na Prismaflex uređaju. Tehničke poteškoće vezane uz rad uređaja također su svrstane u komplikacije iako one nisu direktno povezane sa samim postupkom TPE niti stanjem bolesnika. Podaci su uneseni u Microsoft Excel program.

### **3.4. Primarna mjera ishoda**

Primarna mjera ishoda je utvrditi raspodjelu indikacija za provedene postupke TPE u djece liječene u Klinici za dječje bolesti.

### 3.5. Sekundarne mjere ishoda

Sekundarne mjere ishoda su utvrditi broj ispitanika kojima je proveden postupak TPE u bilo kojem trenutku bolničkog liječenja i ispitati utjecaj karakteristika ispitanika na dugoročne ishode liječenja i komplikacije TPE.

### 3.6. Etička načela

Etičko povjerenstvo KBC-a Split (Klasa 520-03/24-1/86 i Ur. broj 2181-147/01-06/LJ. Z. -24-02) je odobrilo istraživanje 29. travnja 2024., a isto je provedeno u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964.-2013.).

### 3.7. Statistička obrada podataka

Statistički program Medcalc za Windows (verzija 23.0.2, MedCalc Software, Ostend, Belgija) smo koristili za statističku analizu podataka, dok je Prism 8 za Windows® (verzija 8.01, GraphPad, La Jolla, CA, SAD) korišten za grafove. Normalnost distribucije testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kategorijske varijable prikazali smo apsolutnim brojevima i postotcima, a iste smo analizirani koristeći hi-kvadrat test. Numeričke varijable od interesa prikazane su srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom ili medijanom i interkvartilnim rasponom, ovisno o distribuciji. Usporedba neovisnih uzoraka varijabli s normalnom distribucijom provedena je koristeći Studentov t-test, dok su varijable koje nisu pratile normalnu distribuciju uspoređene Mann-Whitneyjevim testom. Konačno, da bismo utvrdili potencijalne prediktore dugoročnih ishoda u pedijatrijskih bolesnika liječenih TPE proveli smo multiplu logističku regresiju u koju smo uvrstili sljedeće parametre od interesa: broj pojedinačnih TPE, prisutnost komplikacija, liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, ponavljanje ciklusa terapijskih postupaka tijekom kasnijih epizoda bolničkog liječenja i duljina ukupnog trajanja bolničkog liječenja. Sukladno tomu, proveli smo i multivarijatnu logističku regresiju u kojoj je kao ovisna varijabla postavljena prisutnost komplikacija, a neovisne varijable bile su liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, ponavljanje terapijskih postupaka tijekom kasnijih epizoda bolničkog liječenja te duljina ukupnog trajanja bolničkog liječenja. Za navedene analize prikazani su omjer izgleda (OR od engl. *Odds ratio*), 95% interval pouzdanosti (95% CI) i pripadajuća *P*-vrijednost. Razina značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$  za sve analize.

## **4. REZULTATI**

Istraživanje je obuhvatilo 64 bolesnika kojima je tijekom bolničkog liječenja provedena TPE u vremenskom razdoblju od 1. svibnja 2014. do 30. travnja 2024. Među njima, ovaj postupak je češće izveden u bolesnica. Bilo je 34 (53%) djevojčica i 30 (47%) dječaka prosječne dobi 9 godina i 6 mjeseci  $\pm$  5 godina i 9 mjeseci. Nije uočena statistički značajna razlika u karakteristikama između skupina bolesnika s negativnim i pozitivnim dugoročnim ishodom (Tablica 4).

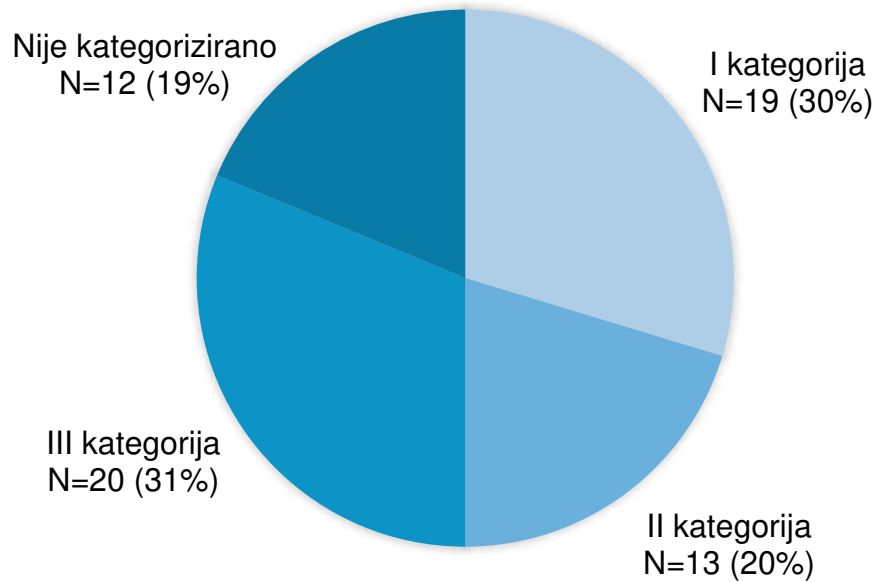
**Tablica 4.** Karakteristike ispitivane populacije bolesnika.

Parametri	Negativni dugoročni ishod (N = 21)	Pozitivni dugoročni ishod (N = 43)	P*
Dob (godine)	11,0 (3,9-17,0)	9,0 (4,3-15,2)	0,232
Ženski spol N (%)	10 (47,6)	24 (55,8)	0,541
Tjelesna masa (kg)	43 (21-63)	31 (18-63)	0,466
Duljina trajanja hospitalizacije (dani)	18 (12-30)	25 (19-38)	0,141
ASFA kategorija N (%)			
I	4 (19,0)	15 (34,9)	
II	4 (19,0)	9 (20,9)	
III	8 (38,1)	12 (27,9)	0,550
nije kategorizirano	5 (23,8)	7 (16,3)	
Upotrijebljena nadomjesna tekućina N (%)			
HA	10 (50)	10 (26,3)	
SSP	1 (5)	1 (2,6)	0,151
HA+SSP	9 (45)	27 (71,1)	

\*Mann-Whitney test ili hi-kvadrat test, kako je primjenjivo. Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ili kao apsolutni broj (postotak), kako je primjenjivo. ASFA: Američko udruženje za aferezu (ASFA od engl. *American society for apheresis*); HA: Humani albumini; SSP: Svježa smrznuta plazma.

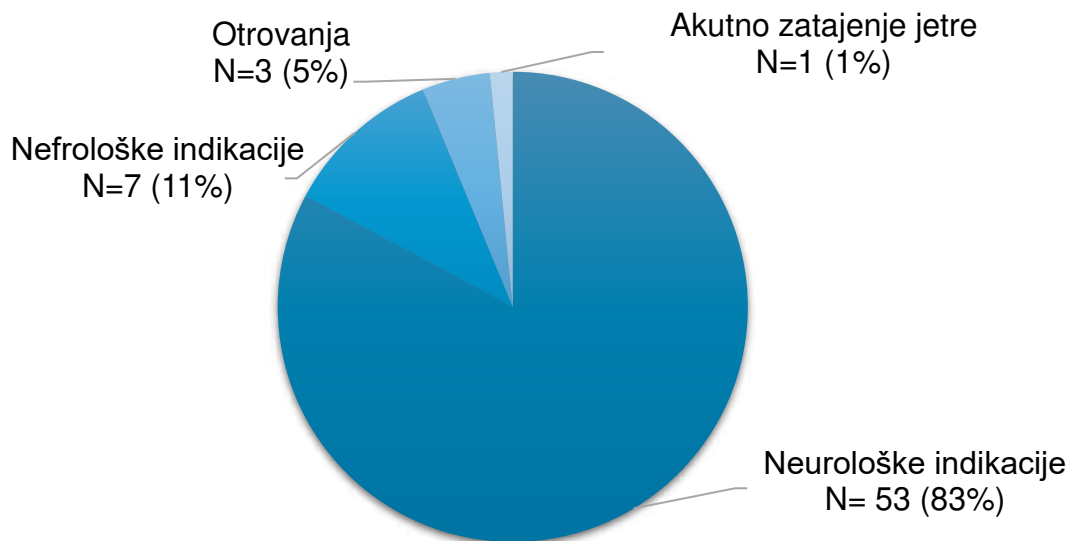
Ukupno je provedeno 445 postupaka TPE, od čega ih je sedam izvedeno u kombinaciji s bubrežnim nadomjesnim liječenjem odnosno s hemodijafiltracijom tzv. tandem postupak. Prosječna duljina trajanja ukupnog bolničkog liječenja iznosila je  $29 \pm 20$  dana. Najkraće bolničko liječenje je bilo 4 dana, a najdulje 112 dana.

Prema ASFA smjernicama, postavljene indikacije za TPE naših bolesnika su pripadale u najvećim postocima prvoj i trećoj kategoriji, što je prikazano na Slici 1.



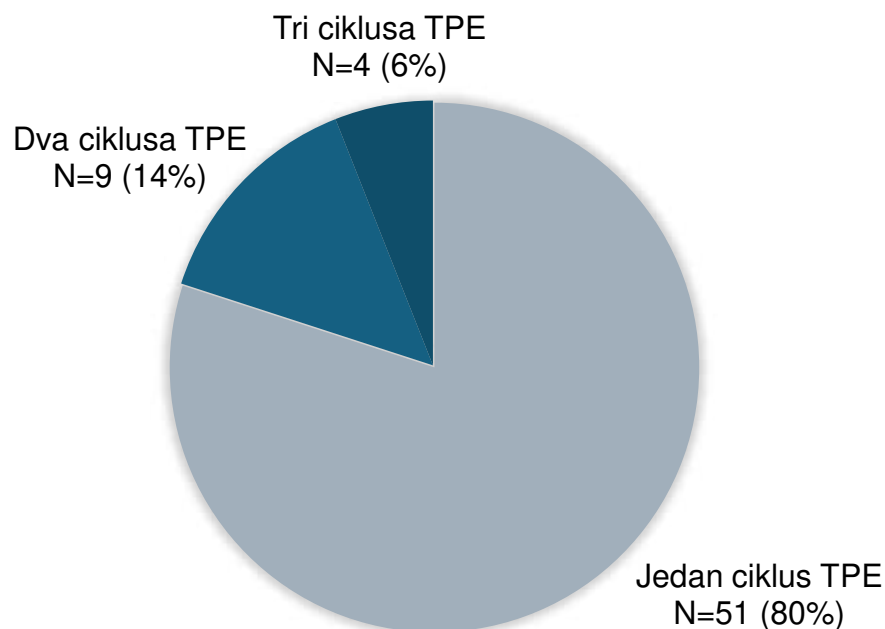
**Slika 1.** Distribucija postavljenih indikacija za terapijsku izmjenu plazme bolesnika prema ASFA (ASFA od engl. *American society for apheresis*) kategorijama. Podatci su prikazani u apsolutnim brojevima i postocima od ukupnog broja ispitanika (N=64)

Liječenje TPE se najčešće provodilo zbog neuroloških indikacija, a najrjeđe zbog akutnog zatajenja jetre (Slika 2).



**Slika 2.** Distribucija dijagnostičkih skupina koje su zahtjevale terapijsku izmjenu. Podatci su prikazani u postocima od ukupnog broja ispitanika (N=64)

Tijekom ispitivanog razdoblja najčešće je postupak TPE izveden tijekom jednog ciklusa koji se sastojao od pet do 10 pojedinačnih TPE (Slika 3).



**Slika 3.** Raspodjela broja provedenih ciklusa terapijske izmjene plazme. Podatci su prikazani u apsolutnim brojevima i postotcima od ukupnog broja.

Od svih ispitanika, 14 (22%) bolesnika je započelo svoje bolničko liječenje kao i ciklus TPE u Zavodu za intenzivnu pedijatriju zbog životne ugroženosti. Manji broj bolesnika, njih 6 (9%), liječeno je također u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, ali kasnije u tijeku cjelokupnog bolničkog liječenja kada je zbog novonastalog stanja životne ugroženosti zahtjevan intenzivan nadzor i ostale mjere intenzivnog liječenja. Njih 43 (67%) nije zahtijevalo intenzivno liječenje, već samo provođenje postupaka TPE u Zavodu za intenzivnu pedijatriju. Zbog nepotpune povijesti bolesti, za jednu bolesnicu nemamo podatak u kojem je dijelu Klinike za dječje bolesti liječena. Stoga, je za ovaj podatak ukupan broj ispitanika 63.

U Tablici 5 je prikazana učestalost pojedinih mjesta postavljanja središnjih venskih katetera za izvođenje TPE u bolesnika. Desna unutarnja jugularna vena bila je mjesto postavljanja središnjeg venskog katetera u najvišem postotku. U dva slučaja je došlo do promjene mjesta postavljanja venskog katetera (Tablica 5) što znači da ih je postavljeno ukupno 66. U niti jednom slučaju nije postavljen periferni venski put radi odvijanja TPE.

**Tablica 5.** Mjesta postavljanja središnjih venskih katetera radi izvođenja terapijske izmjene plazme.

Venski pristup	N (%)
Desna unutarnja jugularna vena	54 (82)
Desna femoralna vena	4 (6)
Lijeva femoralna vena	1 (1)
Desna femoralna vena i desna unutarnja jugularna vena	2 (3)
Desna unutarnja jugularna vena i lijeva unutarnja jugularna vena	2 (3)
Nedostatni podaci	3 (5)
Ukupno	66 (100)

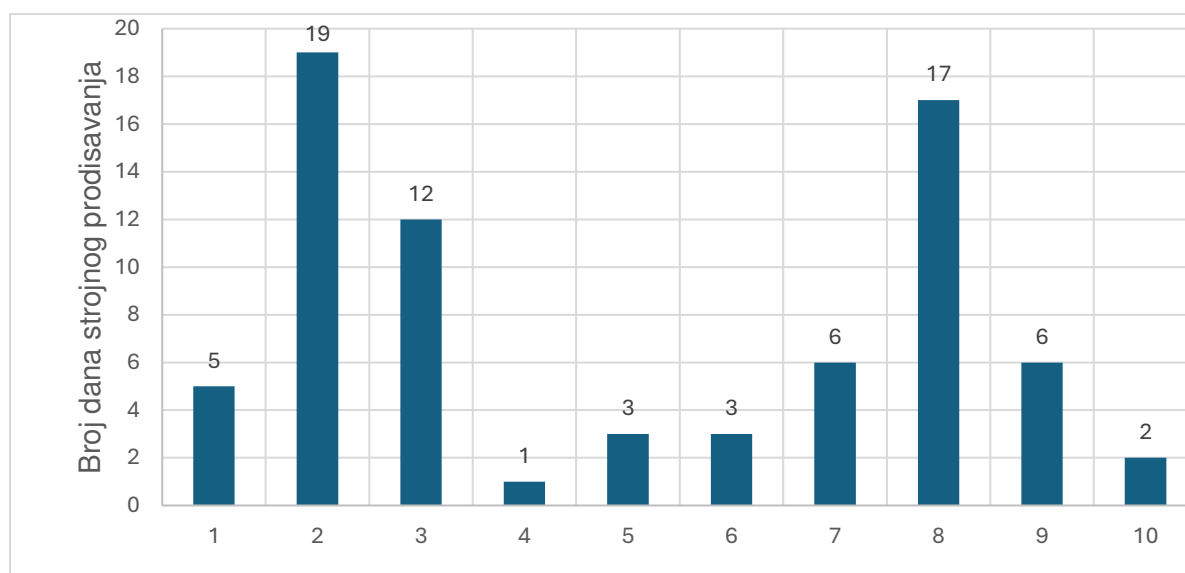


Za osiguranje primjerenog venskog puta u cilju izvođenja TPE, korišteni su dijalizni kateteri različite veličine ovisno o tjelesnim proporcijama ispitanika (Tablica 6).

**Tablica 6.** Veličine upotrijebljenih središnjih venskih katetera.

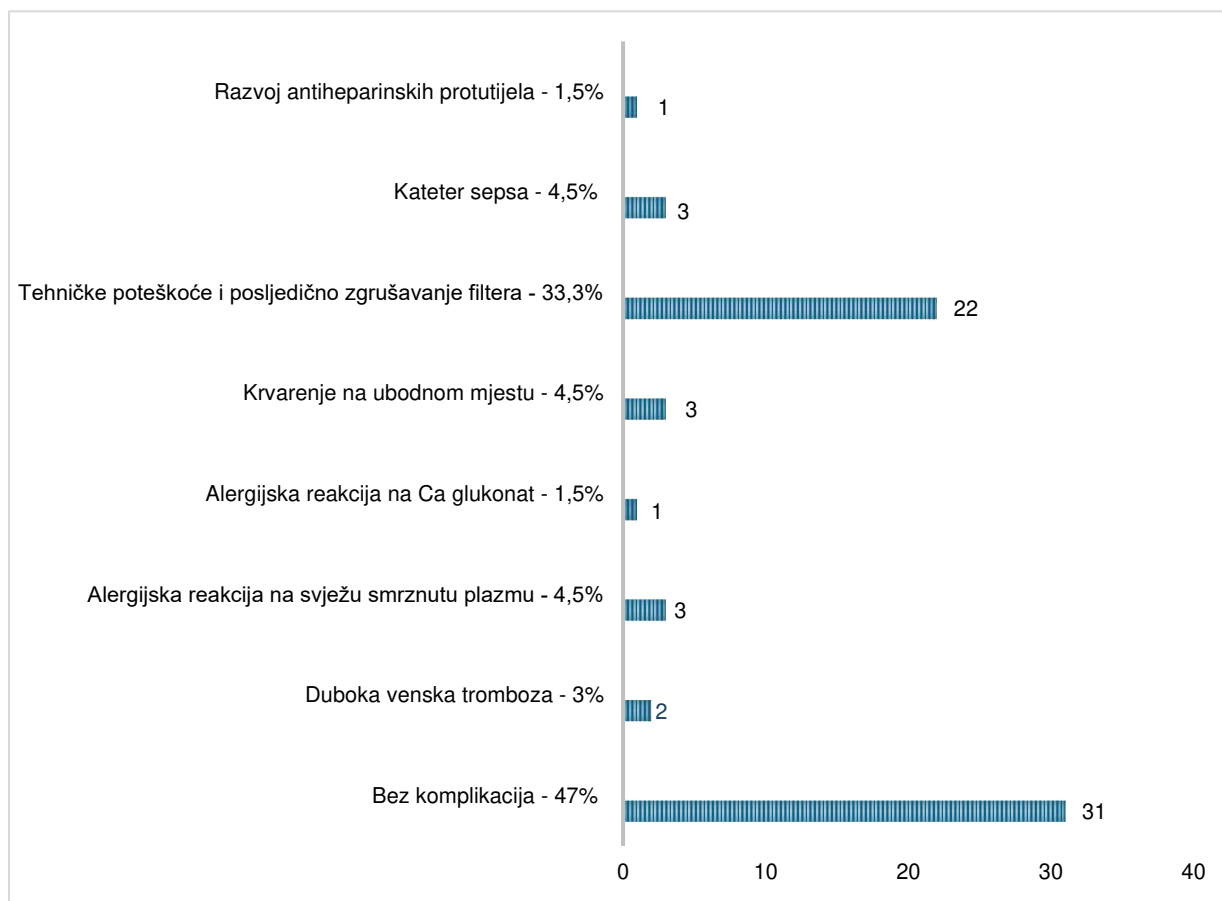
Veličina središnjeg venskog katetera (Fr)	N (%)
6,5	6 (9,8)
7	6 (9,8)
8	19 (31,2)
9	2 (3,3)
10	8 (13,1)
11	19 (31,2)
12	1 (1,6)
Nedostatan podatak	5
Ukupno	61 (100)

Tijekom provođenja TPE, 10 (16%) bolesnika bilo je strojno prodisavano zbog životne ugroženosti (Slika 4), i to u prosjeku  $7,4 \pm 6,4$  dana.



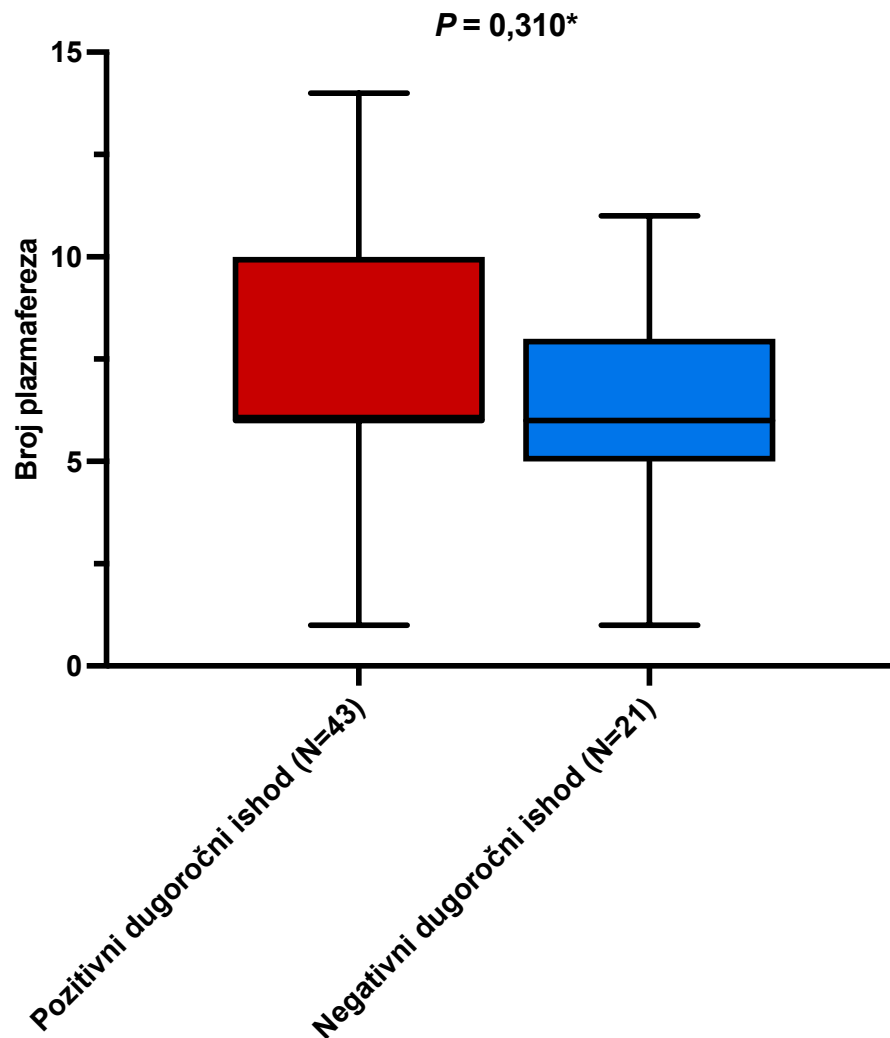
**Slika 4.** Duljina trajanja strojnog prodisavanja bolesnika u danima liječenja, a koja su podvrgnuta i terapijskoj izmjeni plazme.

Većina bolesnika nije imala komplikacije liječenja TPE vezane uz postavljeni venski put, korištenu nadomjesnu tekućinu niti antikoagulaciju (47%). U dva slučaja javile su se dvije komplikacije istovremeno. Najčešće su se javljale tehničke komplikacije vezane za rukovanje uređajem (33,3%), a slijedile su ih alergijske reakcije na SSP, krvarenje na mjestu postavljenog središnjeg venskog katetera i kateter-sepsa (sve po 4,5%) (Slika 5).



**Slika 5.** Distribucija komplikacija liječenja terapijskom izmjenom plazme prikazana apsolutnim brojevima i u postocima od ukupnog broja ispitanika (N=66).

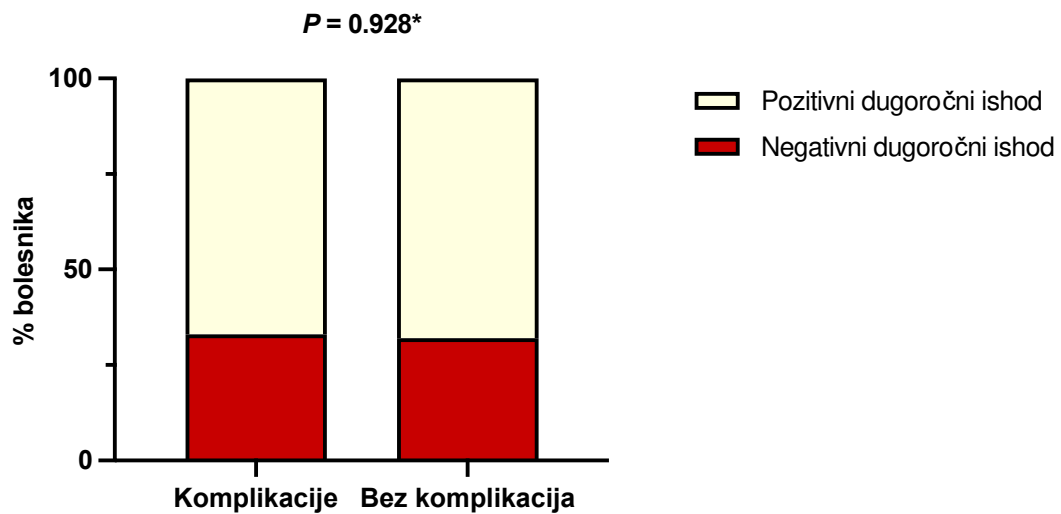
Ispitanici s negativnim dugoročnim ishodom nisu se razlikovali u broju provedenih pojedinačnih postupaka TPE u odnosu na bolesnike koji iste nisu imali (6 (6-10) vs. 6 (5-8),  $P = 0,310$ ) (Slika 6).



**Slika 6.** Usporedba broja terapijskih izmjena plazme između skupina od interesa tj. skupine liječenih bolesnika koja su imala negativan dugoročan ishod liječenja i one koja ih nisu imala.

\* Mann-Whitney test

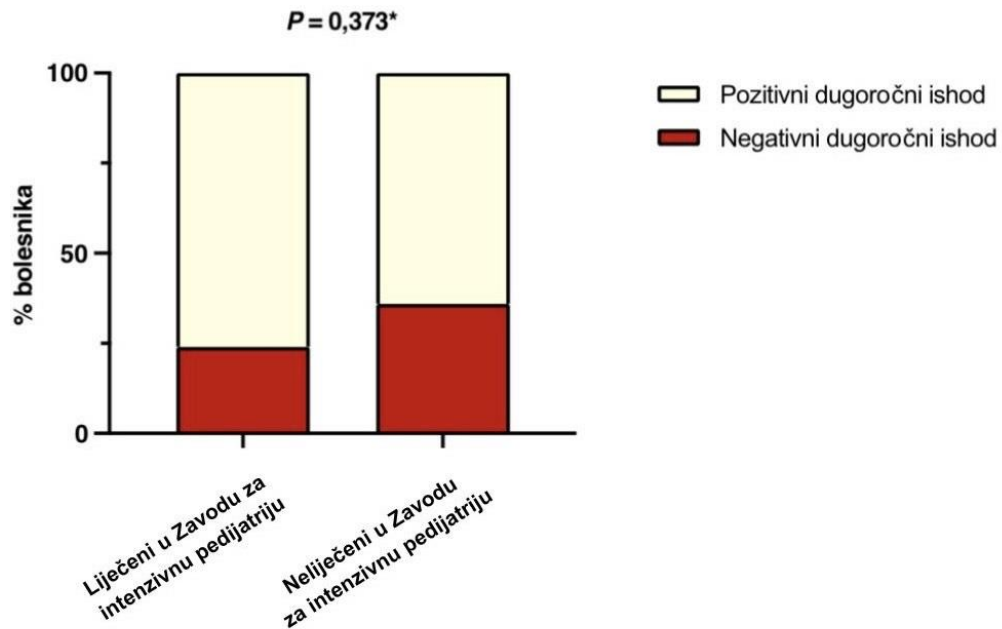
Nije bilo značajne razlike u dugoročnim ishodima liječenja između bolesnika koji su pretrpjeli komplikacije i onih u kojih nisu uočene komplikacije uslijed liječenja TPE (11 (33,4%) vs. 10 (32,3%),  $P = 0,928$ ) (Slika 7).



**Slika 7.** Usporedba prisutnosti komplikacija između skupina od interesa tj. skupine bolesnika liječene terapijskom izmjenom plazme koja je imala pozitivne i one koja je imala negativne dugoročne ishode liječenja. Podatci su prikazani kao postotci od ukupnog broja ispitanika.

\* Hi kvadrat test

Nije bilo značajne razlike u dugoročnim ishodima liječenja između ispitanika koji su liječeni i onih koji nisu liječeni u Zavodu za intenzivnu pedijatriju (5 (23,8%) vs. 16 (36,4%),  $P = 0,373$ ) (Slika 8).



**Slika 8.** Usporedba dugoročnih ishoda obzirom na mjesto liječenja. Usporedba dugoročnih ishoda liječenja bolesnika liječenih terapijskom izmjenom plazme između skupina bolesnika. Podatci su prikazani kao postotci od ukupnog broja ispitanika.

\* Hi kvadrat test

Konačno, broj pojedinačnih TPE, prisutnost komplikacija, liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, ponavljanje ciklusa terapijskih postupaka tijekom kasnijih epizoda bolničkog liječenja te duljina ukupnog trajanja bolničkog liječenja nisu se pokazali značajnim prediktorima dugoročnih ishoda u pedijatrijskih bolesnika liječenih TPE prema rezultatima multiple logističke regresije ( $P = 0,169$ ). S druge strane, multipla logistička regresija pokazala je kako broj pojedinih TPE, liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, ponavljanje terapijskih postupaka tijekom kasnijih epizoda bolničkog liječenja te duljina ukupnog trajanja bolničkog liječenja nisu značajni prediktori komplikacija u pedijatrijskih bolesnika liječenih TPE ( $P = 0,587$ ).

## **5. RASPRAVA**

Terapijska izmjena plazme predstavlja važnu metodu liječenja u pedijatriji, osobito kod autoimunih i neuroloških stanja. Istraživanje smo proveli prvenstveno s ciljem evaluacije indikacija, dugoročnih ishoda i sigurnosti TPE u našoj Klinici za dječje bolesti. Istraživanjem smo obuhvatili 64 bolesnika u desetogodišnjem vremenskom periodu. Ovo je relativno mali uzorak, što nije rijetkost u studijama koje uključuju pedijatrijske bolesnike s rijetkim bolestima i stanjima kao ciljanu skupinu istraživanja (50, 55-57). Postupak TPE je češće proveden u djevojčica (53%) u odnosu na dječake. Uzrok ove male razlike možda su neurološke indikacije i autoimune bolesti koje češće pogađaju djevojčice. U literaturi, ima istraživanja u kojima su djevojčice zastupljenije u slučajevima kada se TPE izvodi zbog liječenja autoimunih bolesti što bi moglo objasniti i naše rezultate (58). Inače, u većini studija nije prijavljena značajna razlika između spolova (50, 55). Prosječna dob naših ispitanika je bila uobičajena u ovakvim istraživanjima, devet godina i šest mjeseci (34, 50, 57). Prosječno trajanje bolničkog liječenja u našem istraživanju je iznosilo 29 dana, s rasponom od 4 do 112 dana. Ovi podaci sugeriraju raznoliku težinu kliničkog stanja među bolesnicima.

Tijekom ispitivanog perioda provedeno je ukupno 445 postupaka TPE, što je slično s podacima iz drugih centara koji izvode TPE (51). Od toga ih je sedam izvedeno u kombinaciji s bubrežnim nadomjesnim liječenjem tzv. tandem postupak. Ova istovremena kombinacija tehnika izvantjelesnog liječenja se rijetko koristi jer se ovaj postupak izvodi u slučajevima teške bubrežne insuficijencije ili višesustavne bolesti. Broj tandem postupaka je različit i specifičan je za indikaciju (17, 55, 57).

Prema ASFA smjernicama 30% postavljenih indikacija za TPE u našem istraživanju pripada kategoriji I što znači da je u tim bolestima TPE bila prva linija liječenja. Većina istraživanja koja analizira TPE u pedijatrijskih bolesnika također bilježi najveći broj indikacija u ASFA kategoriji I zbog široke primjene TPE u teškim autoimunim bolestima i hitnim hematološkim stanjima (50, 57). Istraživanja provedena u specijaliziranim centrima, imaju drugačiju raspodjelu indikacija, primarno zbog različitog područja rada odnosno obuhvata bolesti i stanja koja se liječe u tim centrima. Tako u studiji Paglialonga i sur. koja zbrinjava isključivo nefrološke bolesnike gotovo su sve indikacije bile nefrološke, rijetko koja je bila neurološke prirode (57). U našem istraživanju, oko 20% indikacija klasificirano je u ASFA kategoriji II gdje je TPE druga linija liječenja. Dok je 31% indikacija u trećoj ASFA kategoriji u slučajevima kada su druge opcije liječenja iscrpljene. Ovi rezultati su u skladu s rezultatima drugih istraživanja o primjeni TPE u pedijatrijskoj populaciji (50, 55). Iznenađujuć je bio podatak da čak 19% slučajeva nije svrstano u niti jednu kategoriju prema ASFA smjernicama.

Radilo se najvećim dijelom o autoimunim i upalnim procesima središnjeg živčanog sustava za koje specifična indikacija nije kategorizirana. Pretpostavljamo da je razlog tome individualna klinička prosudba i pozitivno iskustvo iz sličnih prethodnih stanja u trenucima kada su iscrpljene druge terapijske mogućnosti. Liječnici ponekad pribjegavaju "off-label" primjeni terapija, pa tako i TPE u nadi da će se poboljšati kliničko stanja bolesnika (55, 59). Posebno se za ovu terapijsku opciju odlučivalo u situacijama kada se vjerovalo da bi zbog osnovnog patofiziološkog mehanizma bolesti TPE mogla biti učinkovita. Isto tako, u situacijama životne ugroženosti, primijenili su se postupci TPE zbog nedostatka drugih terapijskih opcija, bez obzira na nepotvrđene smjernice. Kako su gotovo sve indikacije u ovoj nekategoriziranoj skupini bile neurološke, pretpostavljamo da je prevagnulo i prethodno pozitivno iskustvo liječnika vezano uz ishode liječenja TPE u ovom području pedijatrije. Neurološke indikacije su čak u 83% ispitanika bile uzrok provođenja TPE, dok je akutno zatajenje jetre bilo uzrok jedne TPE. Neurološke indikacije kao što su Guillain-Barré sindrom, miastenija gravis i multipla skleroza često zahtijevaju TPE jer se radi o bolestima kod kojih postoji autoimuni mehanizam, posredovan cirkulirajućim protutijelima. U takvim situacijama TPE je učinkovita jer uklanja patogene tvari iz krvi i posljedično smanjuje upalu ili autoimunu reakciju. Mnoga istraživanja govore tome u prilog, te su stoga sve ove bolesti uvrštene u ASFA kategoriju I (22, 50, 59). Rezultati našeg istraživanja su u skladu s literaturom koja potvrđuje kako neurološke bolesti često zahtijevaju TPE (34, 57, 60). U većini slučajeva, liječenje zatajenja jetre odnosi se na potporu funkcijama jetre i u najtežim slučajevima, transplantaciju. Rijetko, zatajenje jetre u specifičnim situacijama može biti indikacija za TPE, posebice kada se radi o autoimunim ili toksičnim patomehanizmima (50). Oko 11% bolesnika imalo je nefrološke indikacije u skladu s ASFA kategorijama.

Tijekom ispitivanog razdoblja, postupci TPE najčešće su se provodili od pet do deset pojedinačnih postupaka po ciklusu, što je uobičajena praksa. Osobito se ovako liječe neurološke bolesti, jer se kontinuirana zamjena plazme koristi za stabilizaciju kliničkog stanja bolesnika. No, broj pojedinačnih postupaka TPE može varirati ovisno o težini stanja i reakciji bolesnika na liječenje (27, 55). U Zavodu za intenzivnu pedijatriju, educirano osoblje provodi postupke TPE na Prismaflex uređaju. Bolesnicima koji se liječe u različitim ustrojstvenim jedinicama Klinike za dječje bolesti provode se postupci TPE. Najčešće se radi o jednom ciklusu liječenja, no četiri ispitanika su imala čak tri ciklusa TPE. U troje ispitanika se radilo o kroničnoj autoimunoj bolesti - multiploj sklerozi. U četvrtom slučaju, ponavljali smo u vremenskom periodu od jedne i pol godine cikluse TPE dvogodišnjoj djevojčici zbog povremene dramatične



kliničke prezentacije i životne ugroženosti nepoznatog uzroka sve dok nismo utvrdili da se radilo o otrovanju valproatima i postavili dijagnozu Munchausenov sindrom.

Tijekom istraživanja, 14 ispitanika (22%) započelo je svoje liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju zbog kliničke prezentacije koje je zahtijevalo čim prije intenzivno liječenje i nadzor. U istraživanju Duyu i suradnici ova brojka ide do nevjerojatnih 100% (55). Ova skupina bolesnika je bila u težem stanju već pri prijemu, što također naglašava važnost TPE kao hitne terapijske opcije u određenim situacijama, najčešće autoimunim ili hematološkim (61, 62). U literaturi se nalaze primjeri, posebice Guillain-Barré sindrom, trombotička trombocitopenčna purpura kao i druge neurološke te hematološke bolesti koje zahtijevaju hitno započinjanje ciklusa TPE uz istovremeno ostalo liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja djece (7, 55).

Bilo je i 9% (N=6) ispitanika koji su započeli liječenje izvan jedinice za intenzivno liječenje djece, ali su kasnije razvili komplikacije koje su zahtijevale intenzivni nadzor i liječenje. Ova skupina ukazuje na dinamičnu prirodu bolesti koja se može pogoršati i razviti u životno ugrožavajuće stanje, čak i ako nije odmah pri prijemu indicirano intenzivno liječenje. Ovo nije neuobičajeno u bolesnika koji zahtijevaju TPE obzirom da mnoge autoimune bolesti mogu postati ozbiljnije tijekom vremena. Među liječenima u Zavodu za intenzivnu pedijatriju bilo je i deset ispitanika koji su trebali i strojno prodisavanje. Najvećem dijelu ispitanika nije bilo potrebno intenzivno liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju. Ovi bolesnici su bili stabilni i imali su lakše oblike bolesti ili su pak pravovremeno reagirali na započeto liječenje, što je omogućilo primjenu TPE bez potrebe za dodatnim intervencijama. U brojnim studijama o TPE, većina ispitanika ne zahtijeva dugotrajno intenzivno liječenje osim samog postupka TPE (57). Ovi ispitanici su imali uglavnom kronične ili manje akutne oblike bolesti, gdje je TPE redovni dio liječenja i nije bilo potrebe za intenzivnim liječenjem. Svi ovi podaci ukazuju na raznolikost težine kliničke slike bolesnika koji su primali TPE. Otprilike trećina njih je zahtijevala intenzivno liječenje u nekom trenutku, bilo na početku ili tijekom liječenja, dok je većina (67%) prošla kroz postupak bez potrebe za intenzivnijim oblicima liječenja. Ovi rezultati su u skladu s literaturom i pokazuju da TPE može biti učinkovita u različitim oblicima i težini bolesti te može imati ključnu ulogu u stabilizaciji bolesnika s teškim i po život ugrožavajućim bolestima (57).

Kao dio standardnog postupka za izvođenje TPE postavljaju se središnji venski kateteri različitih veličina ovisno o tjelesnim proporcijama bolesnika s ciljem osiguranja sigurnog venskog pristupa. Desna unutarnja jugularna vena je bila prvo mjesto postavljanja središnjeg

venskog katetera za TPE. Ovaj podatak je u skladu s uobičajenom praksom, jer se desna unutarnja jugularna vena preferira zbog anatomskih odnosa (kraći i ravniji put do gornje šuplje vene) što olakšava postavljanje katetera, smanjuje rizik od komplikacija i bolji je protok krvi (43, 63). U dva slučaja smo promijenili središnji venski kateter zbog mehaničkih komplikacija - zgrušavanja venskog katetera.

Podaci o nastalim komplikacijama tijekom razdoblja našeg istraživanja pružaju nam uvid u sigurnost i moguće izazove u primjeni ovog postupka u djece. Gotovo polovica naših ispitanika nije imala komplikacije povezane s postavljenim venskim putem, nadomjesnom tekućinom ili antikoagulacijom. Ovo je značajan rezultat jer komplikacije povezane s ovim aspektima mogu biti ozbiljne. Ovakva stopa komplikacija je u skladu s drugim istraživanjima gdje je dokazana sigurnost postupka TPE kada se izvodi uz stručni nadzor (34, 50). Komplikacije povezane s venskim putem ili antikoagulacijom obično se javljaju u manjim postocima, osobito uz ispravnu primjenu preventivnih mjera kao što su redovita kontrola dijaliznog katetera i pažljivo doziranje antikoagulanasa. U našem istraživanju, često su se javljale komplikacije tehničke prirode, vezane uz rukovanje uređajem za TPE, što se dogodilo u 33,3% slučajeva. Tehnički problemi mogu uključivati prekide u radu uređaja, probleme s protokom krvi kroz izvantjelesni sustav te nepravilnosti u procesu filtracije. Prema dostupnoj literaturi, tehničke komplikacije se često javljaju u pedijatrijskoj populaciji zbog manjih dimenzija krvnih žila i osjetljivosti na fluktuacije u protoku krvi tijekom postupka (59, 63, 64). Zbog toga tehnički problemi s uređajem nisu neuobičajeni, osobito što je mlađa populacija gdje se moraju prilagođavati postavke uređaja kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost postupka. Alergijske reakcije na SSP javile su se u 4,5% slučajeva. Iako su relativno rijetke, ove reakcije mogu biti ozbiljne i zahtijevaju hitnu liječničku intervenciju. Učestalost alergijskih reakcija na SSP obično se kreće između 1 i 6% u pedijatrijskoj populaciji, ovisno o studiji (65). To uključuje osip, vrućicu, anafilaksiju i druge alergijske manifestacije. Naši rezultati se poklapaju s rezultatima drugih istraživanja. Krvarjenja na mjestu postavljenih središnjih venskih katetera i kateter-sepsa su se javili u istom postotku od 4,5%. Infekcije vezane uz kateer javljaju se relativno rijetko, ali su zabilježene u pedijatrijskim studijama o TPE. Incidencija od 4,5% je u skladu s podacima iz drugih studija gdje se incidencija kateter-sepse kreće između 2 i 10% (57). Krvarjenje na mjestu katetera može biti povezano s poteškoćama pri postavljanju katetera ili s antikoagulacijskom terapijom.

Uspoređujući broj provedenih postupaka TPE u dvije skupine ispitanika, jednom koja ima dugoročno loše ishode i drugom koja ima dugoročno pozitivne ishode jasno je kako broj provedenih TPE postupaka nije povezan s dugoročnim ishodima. Drugim riječima, broj postupaka nije prediktor uspjeha ili neuspjeha liječenja. Osim toga, kod nekih bolesti, poput trombotične trombocitopenične purpore, ishodi su bolji kada se TPE započne provoditi brzo nakon postavljanja dijagnoze, bez obzira na ukupan broj postupaka (57).

Naše istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u dugoročnim ishodima između ispitanika koji su imali komplikacije tijekom liječenja TPE i onih koji nisu imali komplikacije (33,4 vs. 32,3%). Ovo ukazuje, iako je pojava komplikacija neugodna, one nužno ne utječu na dugoročne ishode liječenja. Činjenica da komplikacije nisu bile teške niti trajne vjerojatno je pomogla u očuvanju stabilnog ishoda.

Također, nije uočena značajna razlika u dugoročnim ishodima liječenja između ispitanika koji su liječeni u Zavodu za intenzivnu pedijatriju i onih koji nisu (23,8 vs. 36,4%). Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja ne predviđa dugoročni ishod liječenja. Odnosno, teže početno kliničko stanje ili potreba za mjerama intenzivnog liječenja nije nužno rezultirala lošijim dugoročnim ishodom. Navedeno govori i u prilog primjerenom zbrinjavanju u Zavodu za intenzivnu pedijatriju. Slični rezultati su zabilježeni u literaturi, gdje liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja djece samo po sebi nije prediktor ishoda (55, 57).

Broj pojedinačnih TPE postupaka, komplikacije, liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, ponavljanje ciklusa TPE niti duljina trajanja bolničkog liječenja nisu bili prediktori dugoročnih ishoda u našem istraživanju ( $P=0,169$ ). Ovo implicira da su ključni čimbenici koji utječu na dugoročne ishode najvjerojatnije povezani s osnovnim bolestima, odgovorom bolesnika na liječenje ili drugim kliničkim osobitostima koje nismo analizirali ovim istraživanjem (55).

Analizom prikupljenih podataka nismo našli ni značajne prediktore komplikacija. Multipla logistička regresija je pokazala da broj pojedinačnih TPE postupaka, liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, ponavljanje ciklusa TPE niti duljina trajanja bolničkog liječenja nisu značajni prediktori komplikacija. Komplikacije mogu nastati bez obzira na navedene čimbenike te zaključujemo da su komplikacije više povezane s individualnim osobinama ispitanika. Komplikacije su bile relativno rijetke i uglavnom su se bez poteškoća kontrolirale.

Naše istraživanje je ograničeno malim brojem ispitanika i retrogradnom analizom podataka. Jedno od glavnih ograničenja je i činjenica da se radi o monocentričnom istraživanju. Zbog toga rezultati nisu primjenjivi na druge centre, bolnice ili populacije. Vrijednost istraživanja leži u tome što su po prvi put u našoj regiji ispitani klinički aspekti primjene TPE u djece te smo dobili rezultate specifične za uvjete naše ustanove. Sve govori u prilog važnosti i sigurnoj primjeni TPE u različitim bolestima, ali i da se postupak koristi strateški, ovisno o indikaciji i težini kliničkog stanja bolesnika. Buduća multicentrična istraživanja su potrebna kako bi se poboljšala vanjska valjanost rezultata te dobila šira i pouzdanija slika o učinkovitosti i sigurnosti TPE u djece.

## **6. ZAKLJUČCI**

Naše istraživanje pokazuje da se TPE u najvećem broju slučajeva provodila zbog neuroloških, a potom i zbog nefroloških indikacija. To ukazuje na prepoznatu ulogu TPE kao terapijskog pristupa u liječenju određenih bolesti u pedijatrijskoj populaciji. Većina indikacija za TPE pripadala je prvoj i trećoj kategoriji prema ASFA smjernicama što sve pokazuje da se naša praksa u velikoj mjeri podudara s ASFA preporukama za standardne indikacije TPE. No, istraživanje također pokazuje kako su neki postupci TPE provedeni i u slučajevima za koje indikacije nisu bile jasno kategorizirane prema ASFA smjernicama. To može upućivati na kliničku fleksibilnost i potrebu za individualiziranim pristupom u pedijatriji, gdje se postupak koristi na temelju specifičnih okolnosti i iskustva liječnika, čak i ako postoje ograničeni dokazi o njegovoj učinkovitosti za određena stanja.

Komplikacije nastale tijekom TPE su bile relativno rijetke i uglavnom blage. Nadalje, nije pronađena statistički značajna povezanost između pojave komplikacija i dugoročnih ishoda liječenja. Ovi rezultati ukazuju da je TPE relativno siguran postupak pri čemu se komplikacije pojavljuju nasumično, a ne kao posljedica određenih postupaka ili duljine liječenja te da potencijalne komplikacije ne utječu značajno na ishode liječenja.

Odsutnost značajnih prediktora u našem istraživanju implicira da su dugoročni ishodi i komplikacije najvjerojatnije vezani uz druge, složenije kliničke čimbenike, koji nisu obuhvaćeni ovom analizom poput prirode osnovne bolesti i brzine odgovora bolesnika na liječenje nego uz sam TPE postupak ili specifične aspekte bolničkog liječenja.

## **7. LITERATURA**

1. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher.* 2013;28:3-10.
2. Bacal OCJ, Maina WJ, Nandurkar HH, Khaleel M, Guijt R, Chang Y i sur. Blood apheresis technologies – a critical review on challenges towards efficient blood separation and treatment. *Mater Adv.* 2021;2:7210–36.
3. Sanchez AP, Cunard R, Ward DM. The selective therapeutic apheresis procedures. *J Clin Apher.* 2013;28:20–9.
4. Worel N, Mansouri Taleghani B, Strasser E. 3. *Transfus Med Hemother.* 2019;46:394-406.
5. Odedra A, Lalloo DG, Kennedy G, Llewellyn S, McCarthy JS. Safety and effectiveness of apheresis in the treatment of infectious diseases: A systematic review. *J Infect.* 2019;79:513-20.
6. National library of medicine - national institutes of health. Plasmapheresis [Internet]. Bethesda: national library of medicine - national institutes of health; 2023 [citirano 10. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560566/>
7. Zikou X, Vaia D, Vasiliki P, Panagiotis C, Stavros A. Use of therapeutic apheresis methods in ICU. *Transfus Apher Sci.* 2024;63:103853.
8. Deng MC, Baron H, Itescu S, Sucio-Foca N, John R. Principles of Transplantation Immunology. U: Compston J, Shane E, urednici. Bone disease of organ transplantation. 1. izdanje. Amsterdam: Elsevier; 2005. str. 3-29.
9. Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva.* 2017;41:174-87.
10. McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion.* 2012;52:38S-44S.
11. Ahmed S, Kaplan A. Therapeutic plasma exchange using membrane plasma separation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1364-70.
12. Ring A, Sieber WA, Studt JD, Schuepbach RA, Ganter CC, Manz MG i sur. Indications and outcomes of patients receiving therapeutic plasma exchange under critical care conditions: A retrospective eleven-year single-center study at a tertiary care center. *J Clin Med.* 2023;12:2876.
13. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquí N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E i sur. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based



- approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171-354.
14. Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: part 1: technical and physiological considerations. *J Intensive Care Med.* 2005;20:18-27.
  15. Stegmayr B, Ramlow W, Balogun RA. Beyond dialysis: current and emerging blood purification techniques. *Semin Dial.* 2012;25:207-13.
  16. Korsak J, Wańkowicz Z. New options of apheresis in renal diseases: how and when? *Blood Purif.* 2016;41:1-10.
  17. Tufan Pekkuksen N, Sigler KE, Akcan Arikan A, Srivaths P. Tandem plasmapheresis and continuous kidney replacement treatment in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:1273-8.
  18. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1914;5:625-41.
  19. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med.* 1960;263:574-9.
  20. Carter CE, Benador NM. Therapeutic plasma exchange for the treatment of pediatric renal diseases in 2013. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:35-50.
  21. Dierickx D, Macken E. The ABC of apheresis. *Acta Clin Belg.* 2015;70:96-9.
  22. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquino NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA *et al.* Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the ninth special issue. *J Clin Apher.* 2023;38:77-278.
  23. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:181-90.
  24. El Ekiaby M. Automation in blood processing. *Voxs.* 2017;12:87-90.
  25. Mancuso JE, Jayaraman A, Ristenpart WD. Centrifugation-induced release of ATP from red blood cells. *PLoS One.* 2018;13:e0203270.
  26. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquino N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M *et al.* Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016;31:149-62.
  27. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023. *Am J Kidney Dis.* 2023;81:475-92.

28. Ledebro I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration-optimal efficiency and safety. *NDT Plus*. 2010;3:8-16.
29. Hulko M, Haug U, Gauss J, Boschetti-de-Fierro A, Beck W, Krause B. Requirements and pitfalls of dialyzer sieving coefficients comparisons. *Artif Organs*. 2018;42:1164-73.
30. Baird JS. Sieving and extraction of peptides and proteins during hemofiltration: a systematic review. *Clin Nephrol*. 2017;87:271-7.
31. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French cooperative group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1987;22:753-61.
32. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.
33. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL i sur. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2022;48:1382-96.
34. Özsoylu S, Dursun A, Çelik B. Therapeutic plasma exchange in pediatric intensive care unit: a single-center experience. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25:1189-92.
35. Hall CP, Lightfoot JK. Exchange Transfusion [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563179/>
36. Ginés E, Páez A, Cid J. Conventional therapeutic plasma exchange versus low volume plasma exchange in chronic pathologies: potential benefit in Alzheimer's disease. *Plasmatology*. 2022;16:1-15.
37. Yuan S, Qian Y, Tan D, Mo D, Li X. Therapeutic plasma exchange: A prospective randomized trial to evaluate 2 strategies in patients with liver failure. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:253-8.
38. Pearl RG, Rosenthal MH. Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med*. 1985;79:391-3.
39. Galacki DM. An overview of therapeutic apheresis in pediatrics. *J Clin Apher*. 1997;12:1-3.
40. Gashti CN, Andreoli DC, Patel D. Membrane-based therapeutic plasma exchange (mTPE): Technical and clinical experience. *J Clin Apher*. 2018;33:38-45.
41. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion*. 2018;58:580-9.

42. Saugel B, Scheeren TWL, Teboul JL. Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care*. 2017;21:225.
43. National Library of Medicine – National Institutes of Health. Central line placement [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine – National Institutes of Health; 2022 [citirano 10. rujna 2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470286/>
44. Bunchman TE, Brophy PD, Goldstein SL. Technical considerations for renal replacement therapy in children. *Semin Nephrol*. 2008;28:488-92.
45. Gorlin JB. Therapeutic plasma exchange and cytapheresis in pediatric patients. *Transfus Sci*. 1999;21:21-39.
46. Luzzi JR, Borba CC, Miyaji SC, Brito CA, Navarro-Xavier R, Dinardo CL. Reduced volume of red blood cell priming is safe for pediatric patients undergoing therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 2021;60:103005.
47. Mahmoud SH, Buhler J, Chu E, Chen SA, Human T. Drug dosing in patients undergoing therapeutic plasma exchange. *Neurocrit Care*. 2021;34:301-11.
48. Yaghyazaryan A, Gracchi V, le Poole K, Touw DJ, Kneyber MCJ, Mian P. Effect of plasmapheresis on drug pharmacokinetics in children: a structured review of the current literature. *Intensive Care Med Paediatr Neonatal*. 2024. doi: 10.1007/s44253-024-00036-3.
49. Ibrahim RB, Liu C, Cronin SM, Murphy BC, Cha R, Swerdlow P i sur. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1529-49.
50. Talay MN, Orhan Ö, Kanğın M, Turanlı EE, Özbek MN. Evaluation of the results of the patients who underwent plasmapheresis in the pediatric intensive care unit. *Turk J Med Sci*. 2024;54:508-16.
51. Hans R, Tiewsoh K, Lamba DS, Dawman L, Prakash S, Tripathi PP i sur. Centrifugal therapeutic plasma exchange in pediatric patients. *Indian J Pediatr*. 2021;88:757-63.
52. Dierickx D, Macken E. The ABC of apheresis. *Acta Clinica Belgica*. 2014;70:95–9.
53. Norda R, Berse'us O, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfus Apher Sci*. 2001;25:33–41.
54. Lu J, Zhang L, Xia C, Tao Y. Complications of therapeutic plasma exchange: A retrospective study of 1201 procedures in 435 children. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e18308.

55. Duyu M, Turkozkan C. Therapeutic plasma exchange in the pediatric intensive care unit: A single-center 5-Year experience. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59:102959.
56. Misanovic V, Pokrajac D, Zubcevic S, Hadzimuratovic A, Rahmanovic S, Dizdar S i sur. Plasmapheresis in Pediatric Intensive Care Unit. *Med Arch*. 2016;70:332-5.
57. Paglialonga F, Schmitt CP, Shroff R, Vondrak K, Aufricht C, Watson A i sur. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. 2014;30:103–11.
58. Nieto-Aristizábal I, Vivas ÁJ, Ruiz-Montaña P, Aragón CC, Posso-Osorio I, Quiñones J i sur. Therapeutic plasma exchange as a treatment for autoimmune neurological disease. *Autoimmune Dis*. 2020:2020:3484659.
59. Eyre M, Hacoheh Y, Barton C, Hemingway C, Lim M. Therapeutic plasma exchange in paediatric neurology: a critical review and proposed treatment algorithm. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60:765–79.
60. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG i sur. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci*. 2008;39:255–60.
61. Saheb S, Gallo A. Urgent therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 2020;59:102991.
62. Russi G, Marson P. Urgent plasma exchange: how, where and when. *Blood Transfus*. 2011;9:356-61.
63. Sık G, Demirbuga A, Annayev A, Akcay A, Çıtak A, Öztürk G. Therapeutic plasma exchange in pediatric intensive care: Indications, results and complications. *Ther Apher Dial*. 2020;24:221-29.
64. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J i sur. Complications of apheresis in children. *Transfusion* [Internet]. 2007 [citirano 5. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17880609/>
65. Lu J, Zhang L, Xia C, Tao Y. Complications of therapeutic plasma exchange: A retrospective study of 1201 procedures in 435 children. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e18308.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je bio utvrditi razdiobu indikacija zbog kojih se djeca u Kliničkom bolničkom centru Split upućuju na terapijsku izmjenu plazme (TPE od engl. *Therapeutic plasma exchange*) te procijeniti sigurnost i učinkovitost ove terapije prateći komplikacije i broj provedenih postupaka, dugotrajne ishode liječenja te duljinu bolničkog liječenja.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključeni svi bolesnici kojima je provedena, u bilo kojem trenutku bolničkog liječenja u Klinici za dječje bolesti, TPE. Istraživanje je obuhvatilo period od 1. svibnja 2014. do 30. travnja 2024. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o liječenju i potom statistički obrađeni.

**Rezultati:** Ukupno je provedeno 445 postupaka TPE u 64 ispitanika. Najčešće je postupak TPE izveden tijekom jednog ciklusa, a sastojao se od pet do 10 pojedinačnih TPE. Za provođenje TPE najčešće je postavljen središnji venski kateter u desnu unutarnju jugularnu venu (82%). Prosječna duljina bolničkog liječenja bila je  $29 \pm 20$  dana. Od ukupnog broja ispitanika 43 (67%) ih nije zahtijevalo intenzivno liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, dok ostali jesu zbog životno ugrožavajućih stanja. Indikacije za provođenje TPE najčešće su bile neurološke u 53 (83%), potom nefrološke u 7 (11%) bolesnika, slijedila su različita otrovanja i u jednom slučaju akutno zatajenje jetre. Većina bolesnika nije imala komplikacije vezane uz TPE (47%). Statističkom obradom podataka nisu utvrđeni prediktori ni dugoročnih ishoda niti komplikacija liječenja.

**Zaključak:** Postupak TPE se najčešće provodio u slučajevima neuroloških indikacija. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da broj TPE postupaka, komplikacije i liječenje u Zavodu za intenzivnu pedijatriju nisu značajni prediktori dugoročnih ishoda u pedijatrijskih bolesnika. TPE se pokazao kao siguran postupak, s rijetkim komplikacijama koje nisu imale značajan utjecaj na dugotrajan ishod liječenja. Dugoročni rezultati najvjerojatnije ovise o osnovnoj bolesti i individualnom odgovoru bolesnika na terapiju.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Therapeutic plasma exchange (TPE) in children treated at the University Hospital of Split

**Objectives:** The aim of the research was to determine the distribution of indications for which children were referred for TPE at the University Hospital of Split and to assess the safety and effectiveness of this therapy by monitoring complications and the number of procedures performed, the final outcomes of treatment and the length of hospital treatment.

**Materials and methods:** The study included all patients who underwent TPE any time during their hospitalization in the Department of Paediatrics from 1<sup>st</sup> May 2014 to 30<sup>th</sup> April 2024. Treatment data were collected from medical records and then statistically processed.

**Results:** A total of 445 TPE procedures were performed in 64 subjects. Most often, the TPE procedure was performed during one cycle, consisting of five to 10 individual TPEs. To perform TPE, a central venous catheter was usually placed in the right internal jugular vein (82%). The average length of hospital treatment was  $29 \pm 20$  days. Out of the total number, 43 (67%) patients did not require treatment in the Paediatric intensive care unit (PICU), while the rest did. Most of the indications for performing TPE were neurological in 53 (83%), then nephrological in 7 (11%) patients, followed by various poisonings and in one case acute liver failure. Most patients had no complications related to TPE (47%). Statistical data processing did not determine predictors of long-term outcomes or treatment complications.

**Conclusions:** The TPE procedure was most often performed in cases of neurological indications. The number of TPE procedures, complications and treatment in the PICU are not significant predictors of long-term outcomes in pediatric patients. TPE proved to be a safe procedure, that did not have a significant impact on the final outcome of the treatment. Long-term results most likely depend on the underlying disease and the patient's individual response to therapy.



