

UDK 616.15-78-055.26
COBISS.SR-ID 222036492

0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 41-54.

PLAZMAFEREZA: OSNOVNI PRINCIPI I KLINIČKI ZNAČAJ U TRUDNOĆI

PLASMAPHESIS: BASIC PRINCIPLES AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN PREGNANCY

Dejan Petrović (1), Biserka Tirmenštajn Janković (2), Milenko Živanović (2), Aleksandar Petrović Nikolić (3), Aleksandra Nikolić (4), Predrag Đurđević (5), Mirjana Varjačić (6), Mileta Poskurica (1)

(1) KLINIKA ZA UROLOGIJU, NEFROLOGIJU I HEMODIJALIZU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC“, KRAGUJEVAC, (2) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR „ZAJEČAR“, ZAJEČAR, (3) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET PRIVREDNA AKADEMIJA U NOVOM SADU, NOVI SAD, (4) KLINIKA ZA ALERGOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC“, KRAGUJEVAC, (5) KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC“, KRAGUJEVAC, (6) KLINIKA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC“, KRAGUJEVAC

Sažetak: Plazmafereza je terapijski postupak izdvajanja plazme pomoću selektivno propustljive membrane. Ovim postupkom se iz krvi bolesnika odstranjuju autoantitela, imunski kompleksi, krioglobulini i slobodni laki lanci monoklonskih imunoglobulina. Za supstituciju izdvojene plazme koristi se 5% rastvora albumina i sveža smrznuta plazma. Volumen izdvojene plazme zavisi od kliničkog stanja bolesnika (najmanje se menja jedan volumen plazme), a učestalost plazmaferenze od stepena težine bolesti. Plazmafereza je bezbedna u trudnoći. Glavne indikacije za plazmaferezu u trudnoći su katastrofični antifosfolipidni sindrom (antifosfolipidna antitela), trombotična trombocitopenijska purpura (anti-ADAMTS13 antitela), atipični hemolitičko-uremijski sindrom (anti-CFH antitela), HELLP sindrom i *de novo* brzoprogresivni glomerulonefritis (anti-GBM antitela). Odstranjivanjem autoantitela iz cirkulacije trudnica prekida se lanac patogeneze, sprečava dalja progresija bolesti, popravljaju se ishodi majke i fetusa. Komplikacije plazmaferenze se retko javljaju i povezane su sa vaskularnim pristupom (centralni venski kateter), alergijskim reakcijama (sveže smrznuta plazma), razvojem „deplecije koagulopatije“ i hipokalcemijom. Pojačana saradnja ginekologa, neonatologa, hematologa i nefrologa u značajnoj meri može popraviti ishod visokorizičnih trudnoća.

Ključne reči: trudnoća, plazmafereza, aHUS, TTP, HELLP sindrom.

Summary: Plasmapheresis is a therapeutic process of separating the plasma by means of selectively permeable membranes. This procedure enables the removal of autoantibodies, immune complexes, cryoglobulins and free light chains of monoclonal immunoglobulin from the patient's blood. 5% albumin solution and fresh frozen plasma are used for substitution of separated plasma. The volume of separated plasma depends on the clinical condition of the patient (at least one plasma volume is changed) and the frequency of plasmapheresis on the severity of the disease. Plasmapheresis is safe in pregnancy. The main indications for plasmapheresis in pregnancy are catastrophic antiphospholipid syndrome (antiphospholipid antibodies), thrombotic thrombocytopenic purpura (anti-ADAMTS13 antibodies), atypical hemolytic uremic syndrome (anti-CFH antibodies), HELLP syndrome, and *de novo* rapidly progressive glomerulonephritis (anti-GBM antibody). The removal of autoantibodies from the circulation of pregnant women interrupts the chain of pathogenesis, prevents further progression of the disease and improves the outcome of the mother and the fetus. Complications of plasmapheresis occur rarely and are associated with vascular access (central venous catheter), allergic reactions (fresh frozen plasma), the development of "depletion coagulopathy" and hypocalcemia. Closer cooperation among the gynaecologist, neonatologist, haematologist and nephrologist can significantly improve the outcome of high-risk pregnancies.

Key words: pregnancy, plasmapheresis, aHUS, TTP, HELLP syndrome

Adresa autora: Dejan Petrović, Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, KC Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Srbija. *E-mail:* dejanpetrovic68@sbb.rs
Rad primljen: 08. 01. 2016. Rad prihvaćen: 15. 01. 2016. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

UVOD

Plazmafereza je terapijski postupak izdvajanja plazme pomoću selektivno propustljive membrane ili procesom centrifugiranja, pri čemu se izdvojena plazma nadoknađuje rastvorima za supstituciju (5% rastvora albumina, sveža smrznuta plazma) [1-5]. Ovim postupkom se iz krvi bolesnika odstranjuju autoantitela, imunski kompleksi, krioglobulini, monoklonski laki lanci imunoglobulina i prozapaljenski medijatori, u cilju smanjenja oštećenja organa (prekidanja lanca patogeneze) i sprečavanja napredovanja patoloških procesa [1-5].

Osnovne preporuke za propisivanje plazmafereze

Tretman plazmafereze zahteva stabilan i funkcionalan vaskularni pristup, koji treba da obezbedi konstantan protok krvi 50-100ml/min [6]. Izbor vaskularnog pristupa zavisi od trajanja procedure plazmafereze: periferna vena, centralni venski kateter, tunelizacija centralnog venskog katetera, arterio-venska fistula [6]. Za plazmaferezu u bolestima bubrega uglavnom se koristi centralni venski kateter, koji se plasira u unutrašnju jugularnu venu, venu subklaviju ili femoralnu venu. Centralni venski kateter obezbeđuje protok krvi od 100 do 150ml/min, a transmembranski pritisak (TMP) je manji od 50mmHg (radi izbegavanja hemolize). Step en odstranjivanja plazme iznosi 30 do 50ml/min, tako da je prosečno vreme potrebno da se obavi jedna seansa plazmafereze manje od 2h [3, 4]. Za antikoagulaciju se koristi citrat ili nefrakcionisani heparin (standardna heparinizacija) [7]. Za većinu bolesnika, inicijalna udarna doza iznosi 50U/kg, a nastavlja se sa 1000U/h. Za procenu statusa koagulacije koristi se ACT - activated clotting time (normalna vrednost iznosi 145 sekundi), čija ciljna vrednost treba da iznosi 180-220 sekundi (1,5-2,0 puta iznad normalne vrednosti). Ukoliko je ACT<180 sekundi, dozu heparina povećati za 500U/h, a ako je ACT>240 sekundi, prekinuti sa primenom heparina [3, 4, 7].

Efikasnost plazmafereze

Efikasnost plazmafereze zavisi od zapremine plazme koja se zamenjuje, volumena distribucije pojedinih supstancija, kao i od stepena njihovog vezivanja za proteine plazme. Zapremina plazme može da se izračuna uz pomoć odgovarajućih formula: volumen plazme

= 0,065 x telesna masa (kg) x 1 - hematokrit, ili volumen plazme = (1-Hct) x (b x cW), gde su b i c faktori korekcije (b=1530 i c=41 za muškarce; b=864, c=47,2 za žene), a W je suva telesna masa (kg) [1-5]. Volumen plazme za zamenu obično iznosi 35-40ml/kg telesne mase, a u pojedinim bolestima i do 60ml/kg telesne mase [1-5]. Zapremina plazme koja se menja zavisi od kliničkog stanja bolesnika, a ukupan broj i učestalost plazmafereze zavisi od težine bolesti. Uglavnom se u toku jedne pojedinačne plazmafereze menja 1,0-1,5 volumen plazme (2800-4200ml) [1-5]. Plazmaferezom se najbolje odstranjuju supstancije koje se u visokom procentu nalaze u intravaskularnom odeljku, a to su supstancije koje imaju mali volumen distribucije (Vd<0,2 l/kg) i visok step en vezivanja za proteine plazme (>80%) [1-5]. Najveće smanjenje koncentracije supstancija u plazmi se postiže u toku prve seanse plazmafereze (63%). Svaka naredna plazmafereza je manje efikasna u odstranjivanju supstancija iz krvi (druga PE 25%, treća PE 9%) [1-5]. Plazmafereza se preporučuje svaki drugi dan radi prelaska supstancija iz ekstravaskularnog u intravaskularni odeljak (u toku 24h do 36h koncentracija makromolekula u intravaskularnom prostoru se povećava za 35%) [1-5].

Supstitucija plazme

Supstitucija plazme se vrši sa 5% rastvora albumina ili svežom smrznutom plazmom, a moguća je i njihova kombinacija (5% rastvora albumina + sveža smrznuta plazma - SSP). U bolestima bubrega (Goodpastureov sindrom, renalni ANCA pozitivni vaskulitisi, membrano-proliferativni glomerulonefritis tip 1), uglavnom se za supstituciju plazme koristi 5% rastvora albumina, a svežu smrznutu plazmu zahtevaju trombotična trombocitopenijska purpura (TTP), atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS), katastrofični antifosfolipidni sindrom (CAPS), brzoprogresivni glomerulonefritis sa difuznom alveolarnom hemoragijom (Diffuse Alveolar Hemorrhage - DAH) i membranoproliferativni glomerulonefritis tip 2 (MPGN tip 2) [4, 5].

Prednosti supstitucije sa 5% rastvora albumina su: retka alergijska reakcija, nemogućnost širenja transmisivnih bolesti, a glavni nedostatak je smanjenje koncentracije faktora koagulacije, „depleciona koagulopatija” i povećan rizik od krvarenja [1-5]. Posle

pojedinačne plazmafereze protrombinsko vreme (PT) se produži za 30%, a aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) dvostruko. Višestruki uzastopni/svakodnevni tretmani produžavaju PT/aPTT i povećavaju rizik od krvarenja. U cilju smanjenja rizika od krvarenja, potrebno je kod bolesnika posle plazmafereze primeniti svežu smrznutu plazmu. Pored smanjenja faktora koagulacije, kod bolesnika kod kojih se u toku plazmafereze supstitucija vrši sa 5% rastvora albumina, smanjuje se i koncentracija normalnih imunoglobulina i povećava sklonost ka infekciji. Izmenom jednog volumena plazme (2800ml plazme) koncentracija imunoglobulina u serumu se smanji za 60%, a višestruki svakodnevni tretmani zahtevaju primenu i. v. infuzije imunoglobulina - IVIG (100-400mg/kg) [1-5]. Glavni nedostaci supstitucije plazme svežom smrznutom plazmom su: alergijske i anafilaktoidne reakcije (blokatore konvertaze angiotenzina 1 ne treba primenjivati zbog blokiranja metabolizma kinina), toksičnost citrata (SSP sadrži 14% citrata, koji dovodi do hipokalcemije i metaboličke alkaloze) i rizik od prenošenja virusa [1-5]. Glavna prednost sveže smrznute plazme je ta što sadrži faktore koagulacije, metaloproteazu ADAMTS13, faktor H, imunoglobuline i što smanjuje rizik od krvarenja kod rizičnih bolesnika [1-5]. U specifične indikacije za primenu sveže smrznute plazme za supstituciju odstranjene plazme spadaju: TTP/aHUS, rizik od „deplecionne koagulopatije” i koncentracija fibrinogena u serumu <1,25g/l [4, 5].

INDIKACIJE ZA PLAZMAFEREZU U TRUDNOĆI: KLINIČKI ZNAČAJ

Glavne indikacije za plazmaferezu u trudnoći su katastrofični antifosfolipidni sindrom, trombotična trombocitopenijska purpura, atipični hemolitičko-uremijski sindrom, HELLP sindrom i *de novo* brzoprogresivni glomerulonefritis [8-14].

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (Antiphospholipid Syndrome - APS) je klinički sindrom koji se odlikuje arterijskim i/ili venskim trombozama i/ili spontanim pobačajima koji se ponavljaju. U laboratorijskim analizama su značajno povišena antifosfolipidna antitela, dva puta u vremenskom periodu od 12 nedelja [15]. Dijagnoza antifosfolipidnog sindroma se

postavlja na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara. U kliničke parametre spadaju: vaskularna tromboza koja zahvata 3 ili više arterija, vena ili malih krvnih sudova, 3 ili više neobjašnjenih, uzastopnih spontanih pobačaja pre desete nedelje, 1 ili više spontanih pobačaja u kasnoj trudnoći (posle 10 nedelje gestacije) i 1 ili više prevremenih porođaja morfološki zdravog neonatusa, pre ili u 34. nedelji gestacije (zbog preeklampsije, eklampsije ili insuficijencije placente). Laboratorijski parametri uključuju: lupus antikoagulans, pozitivan najmanje dva puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja, povećanu koncentraciju anti-kardiolipinskih antitela klase IgG i/ili IgM (aCL IgG ili IgM>40GPL/ml) najmanje dva puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja i povećanu koncentraciju anti-β2-glikoprotein-I antitela klase IgG ili IgM koja je prisutna najmanje dva puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja (anti-β2GPI-antitela IgG ili IgM>40GPL/ml). Antifosfolipidni sindrom se dijagnostikuje ukoliko je prisutan najmanje jedan klinički i najmanje jedan laboratorijski parametar [15].

U zavisnosti od etiologije, antifosfolipidni sindrom može biti primaran i sekundaran. Sekundarni antifosfolipidni sindrom je udružen sa autoimunskim bolestima (sistemski eritemski lupus, sistemska skleroza, dermatomiozitis, primarni Sjögrenov sindrom, M. Behcet, mešovita bolest vezivnog tkiva i dr), hematološkim bolestima (limfoproliferativne bolesti, mijeloproliferativne bolesti), infektivnim bolestima (virusne infekcije, bakterijske infekcije) i neurološkim bolestima (multiplex sclerosis, myasthenia gravis) [15].

Antifosfolipidni sindrom se može ispoljiti čitavom lepezom različitih kliničkih manifestacija, u zavisnosti od zahvaćenosti organa: akutni koronarni sindrom, bolest srčanih zalistaka (Libman-Sacksov endokarditis), trombocitopenija, hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenijska purpura, cerebrovaskularni insult, akutna embolija pluća, akutni respiratorni distres sindrom, akutno oštećenje bubrega. Trudnoća i puerperijum kod žena sa antifosfolipidnim sindromom mogu biti praćeni razvojem komplikacija, kao što su: pobačaj, usporen intrauterini rast fetusa, arterijska hipertenzija (Pregnancy Induced Hypertension -

PIH) i HELLP sindrom (Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets – HELLP) [15].

Katastrofični antifosfolipidni sindrom (Asherson's syndrome) se odlikuje visokim titrom antifosfolipidnih antitela i razvojem okluzija malih krvnih sudova, koje u kratkom vremenskom periodu uzrokuju insuficijenciju više sistema organa, shema 1 [15–22]. Različito kliničkog ispoljavanja dovela je do razvoja konsenzus kriterijuma za definiciju i klasifikaciju CAPS-a (Catastrophic Antyphospholipid Syndrome – CAPS). Dijagnoza CAPS-a se postavlja ukoliko su prisutna sva četiri kriterijuma: podaci za zahvaćenost tri ili više sistema organa, razvoj kliničkih manifestacija istovremeno ili u vremenskom periodu manjem od jedne nedelje, patohistološki dokaz okluzije malih krvnih sudova u najmanje jednom organu, pozitivna antifosfolipidna antitela u najmanje dva pojedinačna slučajna uzorka u toku najmanje 6 nedelja (lupus antikoagulans, anti-kardiolipinska antitela, anti- β 2GPI-antitela) [15–22]. U faktore koji podstiču razvoj CAPS-a spadaju: infekcija, hirurška intervencija, trauma, prekid antikoagulantne terapije i trudnoća [15–22]. Katastrofični antifosfolipidni sindrom u trudnoći se može ispoljiti kao HELLP sindrom, tromboza placente, trombotična mikroangiopatija i tromboza pelvične vene [15–22]. Diferencijalno dijagnostički treba misliti na mogućnost postojanja i drugih kliničkih stanja u kojima dolazi do stvaranja ugrušaka krvi u malim krvnim sudovima, kao što su: trombotična trombocitopenijska purpura (aktivnost ADAMTS13), atipični hemolitičko-uremijski sindrom (anti-CFH antitela), HELLP sindrom, sepsa povezana sa diseminovanom intravaskularnom koagulopatijom (smanjena koncentracija fibrinogena, produženo protrombinsko (PT) i aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme [aPTT]) i trombocitopenija izazvana heparinom (antitela na kompleks heparin-trombocitni faktor 4 [anti-HPF4 antitela]) [15–22].

Lečenje antifosfolipidnog sindroma sastoji se u profilaksi i primeni aktivnog lečenja. Cilj profilakse je da se spreči novi neželjeni klinički događaj (novi ugrušak krvi ili spontani pobačaj). Profilaksa se sastoji u otklanjanju drugih faktora rizika, kao što su pušenje cigareta, visok krvni pritisak, hiperlipidemija, primena oralnih kontraceptiva. Primenjuju se male doze aspirina (100mg/dan) ili klopidogrel, kod bolesnika osetljivih na aspirin. Rutinska

primena antikoagulantne terapije se sprovodi u stanjima u kojima postoji povećan rizik od nastanka krvnog ugruška: dehidratacija, hirurška intervencija, malignitet, smanjena pokretljivost (imobilizacija) bolesnika, trudnoća [15–22]. Kod trudnica sa antifosfolipidnim sindromom za profilaksu stvaranja krvnog ugruška, primenjuju se male doze aspirina (100mg/dan) i heparin male molekulske mase (enoxaparin) u dozi od 20mg/dan (mala profilaktička doza), 40mg/dan (srednja profilaktička doza) i 1mg/kg/dan (visoka profilaktička doza) [17–22]. Primena enoxaparina zahteva monitoring aktivnosti anti-Xa faktora [17–22].

Profilaksa katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma zahteva energično lečenje svake infekcije odgovarajućim antibioticima. Bolesnici sa antifosfolipidnim sindromom koji zahtevaju hiruršku intervenciju, treba da primaju heparin male molekulske mase. Specifično lečenje se sastoji u primeni heparina male molekulske mase (enoxaparin 1,0mg/kg/dva puta na dan, uz monitoring aktivnosti anti-Xa faktora) (lekovi prve linije). Pored antikoagulantne terapije, primenjuju se pulsne doze kortikosteroida (metilprednisolon 1000mg/dan, i. v. inf, u toku tri uzastopna dana (lekovi druge linije). Kod najtežih bolesnika, pored kortikosteroida, primenjuje se i plazmafereza u toku 4–5 dana. Plazmaferezom se odstranjuje 2–3 litra plazme, a za supstituciju se koristi sveže smrznuta plazma [15–22]. Heparin male molekulske mase, pulsne doze kortikosteroida i plazmafereza se primenjuju i kod trudnica sa katastrofičnim antifosfolipidnim sindromom [17–22]. Kod bolesnika kod kojih nema odgovarajućeg odgovora na primenu terapiju (rezistencija na heparin se definiše kao odsustvo odgovora nakon primene heparina u dozi >25IU/kg/h), u lečenju se koriste lekovi treće linije (imunosupresivni lekovi: azatioprin [bezbedna primena u trudnoći], rituksimab, ciklofosamid) [15–22].

HELLP sindrom

HELLP sindrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count Syndrome – HELLP) je ozbiljna komplikacija trudnoće, težak oblik preeklampsije koji se odlikuje smanjenim brojem trombocita, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom (razgradnja eritrocita), povećanom koncentracijom enzima jetre i akutnim

oštećenjem bubrega [23]. Ovaj sindrom se javlja kod 0,5–0,9% svih trudnoća, i kod 10–20% trudnica sa teškom preeklampsijom. Kod 70% trudnica, HELLP sindrom se razvija pre porođaja, uglavnom između 27. i 37. nedelje gestacije, a kod preostalog broja trudnica javlja se unutar 48h nakon porođaja [23].

Za dijagnostikovanje HELLP sindroma od značaja je mikroangiopatska hemolizna anemija (Microangiopathic Haemolytic Anaemia – MAHA). Razgradnja eritrocita nastaje zbog njihovog prolaska kroz suženja nastala oštećenjem endotela i taloženjem fibrina na njegovoj površini u malim krvnim sudovima različitih organa (glomerulska endotelioza). Na razgradnju eritrocita ukazuju: nalaz eritrocita izmenjenog oblika u perifernoj krvi (schizocytes/burr cells), povećan broj retikulocita, smanjena koncentracija haptoglobina (<1,0g/l), povećana koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu (LDH>600U/l), kao i koncentracija ukupnog bilirubina ($\geq 20,5\mu\text{mol/l}$) [23]. Povećan nivo enzima jetre (asparat aminotransferaza – AST $\geq 70\text{U/l}$ ili alanin aminotransferaza – ALT $\geq 70\text{U/l}$) nastaje zbog oštećenja jetre, a broj trombocita je smanjen, kao posledica povećanog stvaranja ugrušaka krvi u malim krvnim sudovima organa [23]. Prema TCS (Tennessee Classification System), klasifikacionom sistemu, dijagnostički kriterijumi za HELLP sindrom su: hemoliza sa povećanom koncentracijom laktat dehidrogenaze (LDH>600U/l), povećana koncentracija AST ($\geq 70\text{U/l}$) i broj trombocita <100x10⁹/l, tabela 1 [23].

HELLP sindrom je povezan sa komplikacijama trudnoće i neonatusa. U faktore koji predviđaju pogoršanje stanja trudnoće spadaju: koncentracija LDH>1400U/l, AST>150U/l, ALT>100U/l i koncentracija mokraćne kiseline >460 $\mu\text{mol/l}$ [23]. Spontana ruptura subkapsularnog hematoma jetre (ruptura desnog režnja jetre) u trudnoći je retka, javlja se kod <2% slučajeva sa HELLP sindromom, a klinički se ispoljava naglo nastalim bolom u desnom gornjem kvadrantu abdomena, anemijom i hipotenzijom. Za dijagnostikovanje se koristi ultrasonografija abdomena, kompjuterizovana tomografija ili nuklearna magnetna rezonancija [23]. U ozbiljne komplikacije HELLP sindroma spadaju i abrupcija placente, diseminovana intravaskularna koagulopatija (DIC) i teško krvarenje posle porođaja. Teška preeklampsija,

HELLP sindrom i abrupcija/odlublivanje placente su glavni uzroci DIC-a u trudnoći [23].

Glavni laboratorijski nalazi koji ukazuju na DIC su: trombocitopenija, povećana koncentracija produkata razgradnje fibrina, D-dimera, trombocitnog faktora-4, β -tromboglobulina, trombomodulina, fibrinopeptida A i smanjena koncentracija antitrombina 3, fibrinogena i proteina C [23]. Neki autori DIC sindrom definišu kao krvarenje sa brojem trombocita <100 x 10⁹/l, koncentracijom fibrinogena manjom od 3,0g/l i koncentracijom produkata razgradnje fibrinogena – FDP (fibrinogen degradation products) >40mg/l (>40 $\mu\text{g/ml}$) [23]. Poštujući ove kriterijume, DIC sindrom je dokazan kod 38% trudnica sa HELLP sindromom [23]. Podatak o DIC sindromu kod trudnica sa teškom preeklampsijom ili HELLP sindromom je indikacija za trenutni, brzi i neposredni porođaj. Odluka o vrsti porođaja, vaginalnim putem ili carskim rezom, donosi se na osnovu analize sledećih faktora: starost gestacije, cervikalni Bishop skor, motivacija bolesnice, težina DIC-a. Umerena ili teška trombocitopenija (posebno kada je broj trombocita manji od 70 x 10⁹/l) je kontraindikacija za regionalnu anesteziju zbog rizika od spinalnog hematoma [23]. Zbog toga što je DIC progresivno stanje, rana dijagnoza i brza terapija su ključni za smanjenje morbiditeta i mortaliteta majke i neonatusa. Lečenje uključuje održavanje i obnavljanje intravaskularnog volumena, primenu deplazmatisanih eritrocita, u skladu sa nalazom krvne slike (jedna transfuzija deplazmatisanih eritrocita povećava hemoglobin za 10g/l i hematokrit za 2–3% kod žena telesne mase 70kg) [23]. Sveža smrznuta plazma sadrži značajnu količinu drugog (fibrinogen), petog i osmog faktora koagulacije, a dodatno obezbeđuje i koloidnu potporu (onkotski pritisak plazme) [23]. Sveža smrznuta plazma se primenjuje ukoliko je iNR $\geq 1,5$ (inicijalna doza iznosi 2 jedinice SSP) [22]. Svaka jedinica je zapremine 200–250ml i povećava koncentraciju faktora koagulacije za 2–3%. Krioprecipitat je koncentrovani ekstrat sveže smrznute plazme, bogat je faktorom 2 i faktorom 8, a zapremina jedne jedinice krioprecipitata iznosi 10–15ml. Transfuziju krioprecipitata treba razmotriti kod bolesnica sa DIC-om kod kojih je koncentracija fibrinogena ispod 1,0g/l (100mg/dl) [23]. Većina autora preporučuje transfuziju trombocita kod bolesnica sa DIC-om kada je broj trombocita

manji od $20 \times 10^9/l$ ili kada je broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$, ukoliko je planirana hirurška intervencija ili je prisutno aktivno krvarenje [22]. Jedinica trombocita je zapremine 4 ml, a jedna jedinica trombocita povećava broj trombocita za $5-10 \times 10^9/l$. Dozira se jedna jedinica na 10kg telesne mase [23].

Lečenje HELLP sindroma zavisi od težine kliničkog stanja trudnice, starosti gestacije i stanja fetusa [23]. Standardno lečenje HELLP sindroma uključuje: primenu magnezijum sulfata (4,0g i. v. bolus, a zatim nastaviti sa 1,0g/h u toku 24h nakon porođaja), kortikosteroida i. m. (bethametasona ili dexametasona – protokol za sazrevanje pluća fetusa), medikamentata za kontrolu arterijskog krvnog pritiska i rani porođaj. Pre 24. nedelje gestacije, preporuka je da se trudnoća prekine (preživljavanje fetusa je nepovoljno, a visok je rizik od teških komplikacija koje se mogu javiti kod porodilje). Između 24–34. nedelje gestacije, lečenje ima izgleda i razuman je postupak. Prema preporukama ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist), za sazrevanje pluća fetusa koristi se deksametazon u dozi od 6mg na 12h, u toku 48h. Porođaj je lečenje izbora za trudnoće starosti ≥ 34 nedelje. Pogoršanje stanja majke, eklampsija ili znaci patnje fetusa su indikacija za hitan porođaj u periodu između 24–34. nedelje gestacije, shema 2 [23–25].

Kada se HELLP sindrom rano dijagnostikuje i pravovremeno i energično leči, kod najvećeg broja trudnica stanje se popravlja unutar 24–48h nakon porođaja: dolazi do povećanja broja trombocita i značajnog smanjenja koncentracije enzima jetre [26–30]. Izuzetno retko, nakon porođaja stanje trudnice se može pogoršati razvojem insuficijencije više sistema organa. Kod ovih trudnica kliničko stanje se popravlja primenom plazmafereze. Plazmaferezu treba primeniti 24–72h nakon porođaja, u slučajevima kada nije došlo do povećanje broja trombocita ($\geq 100 \times 10^9/l$) i smanjenja koncentracije enzima jetre (ALT), kada se razvija akutno oštećenje bubrega, respiratorni distress sindrom ili neurološki poremećaji [26–30]. Plazmafereza se primenjuje na svakih 24–48h, menja se 3000–4000ml plazme, a za supstituciju se koristi sveža smrznuta plazma [26–30]. Plazmaferezom se odstranjuju prokoagulantni faktori koji se oslobađaju iz trombocita i endotelih ćelija. Kriterijum za prekidanje plazmafereze je broj

trombocita veći od $100 \times 10^9/l$ i stabilno stanje trudnice. Kod 28% trudnica sa HELLP sindromom opisana je korist od plazmafereze (ne postoji konsenzus oko indikacija i kriterijuma za plazmaferezu kod trudnica sa HELLP sindromom) [26–30].

Trombotične mikroangiopatije u trudnoći ***Atipični hemolitičko-uremijski sindrom*** ***(aHUS)***

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom je klinički sindrom koji se odlikuje trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom (MAHA), stvaranjem krvnih ugrušaka u malim krvnim sudovima bubrega i akutnim oštećenjem bubrega [31, 32]. Nastaje zbog poremećaja funkcije proteina koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa, kao što su faktor komplementa H (CFH), faktor komplementa I (FCI), faktor komplementa B (FCB), membrana kofaktor protein (CD46) i C3 komponenta komplementa (pojačana aktivnost alternativnog puta sistema komplementa) [31, 32]. Alternativni put aktivacije sistema komplementa je stalno aktivan (nizak stepen aktivnosti) zbog spontane hidrolize C3 komponente komplementa. Fragment C3b se vezuje za Bb (faktor B se pod dejstvom proteaze razlaže na fragment Bb). Tako nastali kompleks C3bBb razlaže nove C3 komponente komplementa (C3a, C3b) i označava se kao „C3 konvertaza alternativnog puta sistema komplementa” [31, 32]. Fragment C3b se vezuje za C3bBb i tom prilikom nastaje C5 konvertaza alternativnog puta sistema komplementa (C3bBb3b). Razlaganjem C5 komponente komplementa nastaje C5b-9 kompleks, koji razgrađuje membrane ćelija organa (membrane endotelih ćelija glomerula kod aHUS-a) [31, 32]. Nedostatak ili poremećaj funkcije faktora H (mutacija gena 1q32 [20–30%], anti-CFH-antitela [60%]) za posledicu ima pojačanu aktivnost fragmenta C3b, pojačanu aktivaciju alternativnog puta sistema komplementa (C3a, C5a, C5b-9), oštećenje endotelih ćelija i stvaranje krvnih ugrušaka u malim krvnim sudovima organa, uključujući i bubrege [31, 32]. Najčešći uzrok atipičnog HUS-a povezanog sa trudnoćom je mutacija gena za faktor komplementa H (domen SCR19-20). Atipični HUS povezan sa trudnoćom (P-aHUS) se uglavnom javlja u periodu posle porođaja (postpartusni period). Kod 80% trudnica sa aHUS-om potrebna je dijalizna potporna

terapija, a kod 60% trudnica kod kojih se razvije aHUS dolazi do razvoja završnog stadijuma hronične bolesti bubrega, u vremenskom periodu manjem od jednog meseca nakon akutne epizode P-aHUS-a [33].

Dijagnostikovanje poremećaja regulacije alternativnog puta sistema komplementa uključuje: određivanje koncentracije C3 i C4 komponente komplementa u serumu, test za dokazivanje C3 nefritičkog faktora (C3nephritic factor – C3NF), određivanje koncentracije CFH, CFI i CFB. Vrednosti CFH i CFI manje od 60% normalne vrednosti ukazuju na postojanje deficita [34, 35]. Dijagnostikovanje aHUS-a uključuje i procenu ispoljavanja membranskog kofaktor proteina (MCP) na membrani leukocita (polimorfonuklearni ili mononuklearni leukociti) FASC (fluorescence-activated cell sorter) metodom, analizu mutacije gena za CFH, CFI, CFB, MCP, C3 i određivanje titra anti-CFH-antitela [34, 35]. Za diferencijalnu dijagnozu aHUS-a treba uraditi koncentraciju enzima jetre (HELLP sindrom), aktivnost ADAMTS13 (trombotična trombocitopenijska purpura – TTP), test za trudnoću (okidač razvoja aHUS-a) i testove za dijagnostikovanje autoimunskih bolesti (okidač za razvoj aHUS-a): antinuklearna antitela – ANA (sistemski eritemski lupus), anti-dsDNA antitela (sistemski eritemski lupus), antitela na antigene citoplazme neutrofila – ANCA (vaskulitis), antifosfolipidna antitela: lupus antikoagulans (LA), kardiolipinska antitela (aCL), anti-β2-GPI antitela (antifosfolipidni sindrom – APS/CAPS), anti-Scl-70 antitela (sistemska skleroza) [34, 35].

Kod bolesnika sa aHUS-om prva linija lečenja je plazmafereza [35–37]. Plazmaferezom se odstranjuju nefunkcionalni proteini koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa (CFH, CFI, CFB, C3), kao i autoantitela na CFH (anti-CFH antitela) [35–37]. Plazmaferezu treba primeniti unutar 24h od kliničkog ispoljavanja aHUS-a, svakodnevno u toku 3–5 dana, menja se 1,0-1,5 volumen plazme (60–65ml/kg), a za supstituciju se koristi sveža smrznuta plazma [35–37]. U toku lečenja plazmaferezom, svakodnevno se određuje broj trombocita, koncentracija kreatinina i koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu [35–37]. Nemogućnost povećanja broja trombocita ($>150 \times 10^9/l$), smanjenja koncentracije LDH u serumu na normalan nivo, smanjenja koncentracije kreatinina u serumu za $\geq 25\%$ u odnosu na početnu vrednost posle pet

uzastopnih svakodnevnih plazmafereza se definiše kao aHUS-a rezistentan na plazmaferezu [35–39]. Kod bolesnika sa aHUS-om kod kojih postoji rezistencija ili nekompletan odgovor na plazmaferezu (održiva hemoliza i/ili trombocitopenija i/ili odsustvo popravljivanja funkcije bubrega posle pet uzastopnih svakodnevnih plazmafereza), zavisnost od plazmafereze (relaps bolesti posle prekidanja plazmafereze: pad broja trombocita, porast koncentracije LDH u serumu), nepodnošljivost sveže smrznute plazme, nemogućnost plasiranja centralnog venskog katetera za plazmaferezu, u lečenju se primenjuje blokator C5 komponente komplementa (monoklonsko antitelo eculizumab) [35–39]. Lečenje se sastoji iz dve faze: inicijalna i faza održavanja. Zbog povećanog rizika od meningokokne infekcije, dve nedelje pre primene eculizumaba potrebno je primeniti meningokoknu vakcinu (US Advisory Committee in Immunization Practices – USACIP) [35–41]. U inicijalnoj fazi, eculizumab se primenjuje u dozi od 900mg, u obliku i. v. infuzije u toku 25–45 minuta, jednom nedeljno, u toku četiri nedelje. U fazi održavanja, eculizumab se primenjuje u dozi od 1200mg, u obliku i. v. infuzije u toku 25–45 minuta, pete nedelje, a zatim svake druge nedelje [35–41]. Procena odgovora na primenjenu terapiju uključuje praćenje broja trombocita, određivanje koncentracije kreatinina i laktat dehidrogenaze u serumu na svake dve nedelje. Remisija aHUS-a (normalizacija hematoloških parametara) se definiše kao normalan broj trombocita (broj trombocita $>150 \times 10^9/l$) i normalna koncentracija LDH u serumu u najmanje dva uzastopna merenja, sa razmakom od najmanje četiri nedelje (≥ 4 nedelje) [35–41]. Posle primene eculizumaba i postizanja kompletne remisije, potreban je monitoring za otkrivanje simptoma i znakova aHUS-a u vremenskom periodu od najmanje 12 nedelja (tri meseca) [40, 41]. Kod trudnica sa aHUS-om koji je rezistentan na plazmaferezu, eculizumab se može primeniti nakon porođaja (postpartusni period) [39–41].

Trombotična trombocitopenijska purpura u trudnoći (TTP)

Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) je klinički sindrom koji se odlikuje trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom, visokom telesnom temperaturom, poremećajima centralnog nervnog sistema i bubrežnom

insuficijencijom [42–44]. Nastaje zbog smanjene aktivnosti metaloproteinaze ADAMTS13, enzima koji cepa makromolekule von Willebrandovog faktora (vWF), koga luče endotelne ćelije malih krvnih sudova. U zavisnosti od uzroka koji dovodi do smanjene aktivnosti ADAMTS13, razlikujemo kongenitalni (mutacija gena za sintezu ADAMTS13) i stečeni (anti-ADAMTS13 IgG antitela) oblik TTP [42–44]. Kod kongenitalne TTP (cTTP), aktivnost ADAMTS13 je $\leq 5\%$, a kod stečne TTP (sTTP) je $\leq 10\%$ [42–44]. Kao posledica smanjene aktivnosti ADAMTS13, dolazi do stvaranja krvnih ugrušaka (vWF + trombociti) u malim krvnim sudovima mozga i bubrega [42–44].

Akutna trombotična trombocitopenijska purpura se klinički ispoljava trombocitopenijom (epistaksa, petehije, krvni podlivi, krvarenje iz gingiva, hematurija, gastrointestinalno krvarenje, mikrohematurija), poremećajima centralnog nervnog sistema (konfuzija, glavobolja, poremećaji vida), visokom telesnom temperaturom ($T > 37,5^{\circ}\text{C}$) i poremećajima funkcije bubrega (mikrohematurija, proteinurija) [42–44]. Plazmafereza je prva linija terapije. Cilj plazmafereze je da se postigne remisija bolesti (broj trombocita $> 150 \times 10^9/\text{l}$ u toku dva uzastopna dana, normalna ili gotovo normalna koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu, stabilizovanje ili popravljjanje neurološkog poremećaja) [44]. Primenjuje se svakodnevno u toku pet dana, menja se najmanje jedan volumen plazme (2800ml), a za supstituciju izdvojene plazme koristi se sveža smrznuta plazma. Kod bolesnika kod kojih se dijagnostikuje stečeni oblik TTP (anti-ADAMTS13 antitela), pored plazmafereze, primenjuju se kortikosteroidi *per os*, u dozi od 1,0mg/kg/dan [44].

Refraktarni oblik TTP (rezistencija na plazmaferezu) se definiše kao odsustvo odgovora nakon pet svakodnevni seansi plazmafereze (odsustvo povećanja broja trombocita i stabilizacije kliničkog stanja bolesnika). Kod bolesnika sa refraktarnim oblikom TTP, koji su klinički nestabilni i imaju neurološke simptome, primenjuju se pulsne doze metilprednizolona (metilprednisolone: 1,0g i. v. inf/dan, u toku tri uzastopna dana), plazmaferezom se menja 1,5 volumen plazme i rituksimab (i. v. inf: 375mg/m²/nedeljno, u toku 4 nedelje), shema 1 [44].

Kod trudnica, trombotična trombocitopenijska purpura se klinički ispoljava

glavoboljom, proteinurijom, preeklampsijom, poremećajem vida, migrenom, oštećenjem bubrega, bolom u abdomenu, embolizacijom pluća, akutnim respiratornim distres sindromom [42–44]. Kongenitalni oblik TTP povezan sa trudnoćom se najčešće javlja u postpartusnom periodu (monitoring za cTTP u postpartusnom periodu). Lečenje započinje plazmaferezom. Ukoliko se dijagnostikuje akutna epizoda stečne TTP-a, primenjuje se plazmafereza, kortikosteroidi i azatioprin [42–44]. Kod trudnica kod kojih je ranije dijagnostikovana TTP, lečenje infuzijama plazme treba primeniti između 8–10. nedelje gestacije, u početku svake druge nedelje, a učestalost infuzija sveže smrznute plazme se povećava svake nedelje u toku drugog i ranog početka trećeg trimestra trudnoće ili ako broj trombocita padne ispod $150 \times 10^9/\text{l}$, ili se koncentracija laktat dehidrogenaze povećava u serumu (elektivna primena sveže smrznute plazme), u kombinaciji sa malim dozama aspirina (75–100mg/dan) i heparinom male molekulske mase [42–44]. Infuzija sveže smrznute plazme se primenjuje svake nedelje u periodu od šest nedelja nakon porođaja (postpartusni period – prevencija razvoja akutne epizode cTTP) [42–44]. Kod stečenog oblika TTP povezane sa trudnoćom (pozitivna anti-ADAMTS13 IgG antitela), pre začeća treba primeniti rituksimab u dozi od 375mg/m²/nedeljno, 6 doza (nivo anti-ADAMTS13 IgG se smanjuje ispod normalne vrednosti, normalna koncentracija anti-ADAMTS13 iznosi manje od 12U/ml, a povećava se aktivnost ADAMTS13) [43–46]. Dvanaest meseci nakon primene rituksimaba savetuje se začeće (planirana trudnoća) [43–46]. Za prevenciju akutne epizode sTTP u trudnoći primenjuje se infuzija sveže smrznute plazme (10ml/kg) svake druge nedelje, 8–10. nedelje gestacije, pa sve do porođaja (kada aktivnost ADAMTS13 padne ispod 10%, normalna aktivnost ADAMTS13 iznosi 50–100%), u kombinaciji sa malim dozama aspirina i heparinom male molekulske mase (plazmafereza se koristi u akutnoj fazi bolesti [akutne epizoda TTP], a za profilaksu se koristi infuzija sveže smrznute plazme) [43–46].

De novo brzoprogresivni glomerulonefritis u trudnoći

Brzoprogresivni glomerulonefritis (Rapidly Progressive Glomerulonephritis – RPGN) je glomerulska bolest bubrega, koja se

odlikuje izraženom proliferacijom epitelnih ćelija Bowmanove kapsule i stvaranjem polumesečastih formacija u više od 50% glomerula [47–50]. U zavisnosti od etiopatogeneze, razlikujemo tri tipa brzoprogresivnog glomerulonefritisa: RPGN posredovan anti-GBM antitelima (tip 1), RPGN posredovan imunskim kompleksima (tip 2), RPGN posredovan antitelima na antigene citoplazme neutrofila (ANCA – tip 3) [47–50]. Bolest počinje naglo, neočekivano, sa simptomima i znacima koji ukazuju na glomerulonefritis, kao što su oligurija, prisustvo krvi u mokraći (hematurija), otoci i hipertenzija. Glavne kliničke karakteristike brzoprogresivnog glomerulonefritisa su brzo i progresivno opadanje funkcije bubrega (progresivni porast azotnih materija, muka, gađenje, povraćanje), mikrohematurija (akantociturija >5%, eritrocitni cilindri), proteinurija nenefrotskog ranga (<3,5g/24h/1,73m²), hipertenzija i oligurija. Zbog oligurije dolazi do zadržavanja tečnosti u organizmu, a to za posledicu ima razvoj hipertenzije, hemoptizija i edema pluća [47–50]. Goodpastureov sindrom je brzoprogresivni glomerulonefritis tip 1 udružen sa difuznom alveolarnom hemoragijom (otežano disanje, bol u grudima, hemoptizija) [47–50]. Dijagnoza brzoprogresivnog glomerulonefritisa se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskog ispitivanja (procena funkcije bubrega, pregled urina), ispitivanja imunskog sistema (anti-GBM antitela, ANCA, ANA, anti-dsDNA antitela, C3, C4 komponenta komplekta) i biopsije bubrega (svetlosna/elektronska mikroskopija: ćelijski/ožiljni polumeseci u >50% glomerula, imunofluorescentna mikroskopija: linearni depoziti (anti-GBM antitela), granulirani depoziti (imunski kompleksi), nalaz negativan ili slabo pozitivan (ANCA) [47–50]. Zlatni standard za dijagnostikovanje difuzne alveolarne hemoragije je bronhoalveolarna lavaža (nalaz makrofaga bogatih hemosiderinom) [47–50].

Lečenje brzoprogresivnog glomerulonefritisa tipa 1 se sastoji u primeni plazmafereze (odstranjivanje anti-GBM antitela), kortikosteroida i imunosupresiva (blokiranje stvaranja novih anti-GBM antitela) [47–52]. Lečenje započinje pulsним dozama metilprednizolona (metilprednizolon 1000mg i. v. inf./dan, u toku tri dana, a zatim pronizon tablete, *per os* u dozi od 1,0mg/kg/dan), uz primenu ciklofosfamida (2,0 mg/kg/dan, *per os*,

u toku tri meseca) i plazmafereze [47–52]. U toku seanse plazmafereze menja se 4000ml plazme, svakodnevno u toku 14 dana (prvih sedam dana svakodnevno, a zatim na svaki drugi dan preostalih sedam seansi) ili dok titar anti-GBM antitela ne bude nemerljiv. Za supstituciju se koristi 5% rastvora albumina, a kod bolesnika sa difuznom alveolarnom hemoragijom 5% rastvora albumina u kombinaciji sa svežom smrznutom plazmom [47–52].

Kod trudnica sa *de novo* brzoprogresivnim glomerulonefritsom (Goodpasture's syndrome) nepovoljan je ishod majke (gestacijski dijabetes melitus, preeklampsija, infekcije) i fetusa (usporen rast fetusa, prevremeni porođaj, kongenitalni poremećaji) [53]. Optimalno lečenje *de novo* brzoprogresivnog glomerulonefritisa u trudnoći zahteva biopsiju bubrega majke (visok rizik od krvarenja), bezbedan režim imunosupresivne terapije i hemodijalizu [53]. Terapija za indukciju remisije *de novo* Goodpastureovog sindroma u trudnoći uključuje primenu kortikosteroida, azatioprina i plazmafereze [53]. Kortikosteroidi imaju mali teratogeni potencijal, ali povećavaju rizik od gestacijskog dijabetes melitusa. Azatioprin (1–3mg/kg/dan, *per os*, u toku 12 meseci) u kombinaciji sa plazmaferezom može se koristiti za indukciju remisije i kod najtežih *de novo* oblika Goodpastureovog sindroma [53]. Primena plazmafereze u trudnoći je generalno bezbedna. Primenjuje se svaki ili svaki drugi dan, u toku 2–3 nedelje (sve dok koncentracija anti-GBM antitela ne bude nemerljiva u serumu majke). Za supstituciju se koristi 5% rastvora albumina (sveža smrznuta plazma se koristi samo ako postoji rizik od krvarenja: plućna hemoragija) [53].

De novo anti-GBM bolest bubrega u trudnoći je povezana sa lošim ishodom majke i fetusa. Biopsija bubrega, imunosupresivna terapija, plazmafereza, hemodijaliza i multidisciplinarni pristup (ginekolog, nefrolog, klinički farmakolog, anesteziolog, pedijatar) su neophodni za optimizaciju lečenja i popravljanja ishoda majke i fetusa [53].

Lečenje akutne bubrežne insuficijencije u trudnoći

Najčešći uzroci akutne bubrežne insuficijencije u trudnoći su trombotične mikroangiopatije (aHUS, TTP) i HELLP sindrom [24, 25, 54–56]. Akutno oštećenje bubrega u trudnoći, koje zahteva lečenje dijalizom, javlja se

kod 1,0 na 10.000–15.000 trudnoća. Indikacije za akutnu dijalizu u trudnoći uključuju: prisustvo simptoma i znakova uremije (encefalopatija, perikarditis ili neuropatija), opterećenje volumenom (višak tečnosti u organizmu), hiperkalemiju i metaboličku acidozu koje ne reaguju na početnu/inicijalnu terapiju [25]. Primenjuje se svakodnevna intermitentna hemodijaliza (>20h/nedeljno), sa blagom ultrafiltracijom (500ml/dijalizna seansa) u cilju sprečavanja razvoja hipotenzije i hipoperfuzije placente (neto ultrafiltracija za svaku pojedinačnu seansu hemodijalize treba da bude ≤500ml) [25]. Svakodnevna hemodijaliza (>20h/nedeljno) popravljajući odstranjivanje uremijskih toksina, obezbeđuje hemodinamsku stabilnost trudnice i optimalnu perfuziju placente (posteljice). Koristi se bikarbonatni rastvor za hemodijalizu (koncentracija bikarbonata 25mmol/l), sa koncentracijom natrijuma od 135mmol/l. Za antikoagulaciju vantelesne cirkulacije koristi se nefrakcionisani heparin (ne prolazi kroz placentu) [25]. Kod hemodinamski nestabilnih trudnica u kritičnom stanju, sa akutnim oštećenjem bubrega i insuficijencijom više sistema organa, kao dijalizna potporna terapija koriste se kontinuirani modaliteti dijalize [25].

KOMPLIKACIJE PLAZMAFEREZE

Plazmaferaza je bezbedna i pouzdana terapijska procedura. Komplikacije se javljaju retko i povezane su sa vaskularnim pristupom (centralni venski kateter), alergijskim reakcijama na svežu smrznutu plazmu, rizikom od krvarenja i hipokalcijemijom [57, 58]. Hipokalcijemija nastaje kao posledica citrata koji se nalazi u svežoj smrznutoj plazmi ili kao posledica primene citratne antikoagulacije. Simptomi hipokalcijemije mogu biti blagi (glavobolja, napadi crvenila, perioralne i akralne parastezije, podrhtavanje, razdražljivost, vrtoglavica), umereni (gubitak dubokih refleksa, grčevi mišića, karpopedalni spazam) i teški (tetanija, epileptički napad, spazam larinksa, komorski poremećaji srčanog ritma [produžen QT interval]) [7, 58]. Za prevenciju i otklanjanje blagih simptoma hipokalcijemije (kod bolesnika sa anamnestičkim podatkom za parastezije), kalcijum se primenjuje *per os* (CaCO₃ tabl. 1,0g, 2,0g 30 minuta pre plazmaferaze). Kod bolesnika sa simptomima umerene ili teške hipokalcijemije, kalcijum se primenjuje parenteralno (calcium gluconate, 10% rastvora [1,0g/10ml sadrži

90mg elementarnog kalcijuma na gram]). Kalcijum gluconat se primenjuje se u obliku i. v. inf: 10ml 10%Ca gluconate + 100ml 0,9%NaCl sol. u toku 15 minuta, 15 minuta posle započinjanja seanse plazmaferaze, a može se ponavljati na svakih 4–6h, u zavisnosti od koncentracije jonizovanog kalcijuma u serumu [7, 58]. Pored kalcijum gluconata, primenjuje se i kalcijum hlorid (calcium chloride, 10% rastvora [1,0g/10ml sadrži 270mg elementarnog kalcijuma na gram]). Primenjuje se u obliku i. v. inf: 3,3ml 10%CaCl₂ + 100ml 0,9%NaCl sol. u toku 15 minuta, a može se ponavljati na svakih 4–6h, u zavisnosti od koncentracije jonizovanog kalcijuma u serumu [7, 58]. Ukoliko dođe do razvoja torzade (hipokalcijemija, hipomagnezijemija), primenjuje se magnezijum sulfat (i. v: 1–2g MgSO₄, na svakih 5–20 minuta) [7, 58]. U ostale metaboličke komplikacije citratne nefropatije spadaju: hipomagnezijemija, metabolička alkalozna i hipokalemija [7, 56]. Dve najznačajnije komplikacije primene heparina u toku seanse plazmaferaze su: povećan rizik od krvarenja i trombocitopenija izazvana heparinom (Heparin-Induced Thrombocytopenia – HIT) [58–60].

Koagulopatija izazvana tretmanom plazmaferaze („depleciona koagulopatija”) javlja se kod bolesnika kod kojih se za supstituciju izdvojene plazme koristi 5% rastvora albumina [60, 61]. Posle prve seanse plazmaferaze koncentracija većine faktora koagulacije, uključujući i fibrinogen i antitrombin 3, se smanjuje za približno 60%. Vraćanje koncentracije ovih faktora na normalan nivo je bifazično: faza brzog i faza postepenog povećanja koncentracije faktora u serumu. U prva 4h posle seanse dolazi do brzog povećanja koncentracije ovih faktora u serumu, kao posledica njihovog prelaska iz ekstra u intravaskularni odeljak. Postepeno povećanje je posledica novog stvaranja. Normalna koncentracija faktora koagulacije u serumu postiže se za 48h do 72h [61, 62]. Neposredno posle tretmana protrombinsko vreme se povećava za 30%, a aktivisano parcijalno trombotičko vreme se dvostruko povećava. Rizik od krvarenja postoji ako se tretmani plazmaferaze koriste svakodnevno ili ≥3 puta nedeljno, a može se umanjiti dodavanjem sveže smrznute plazme (500–1000ml/2–4 jedinice) za supstituciju izmenjene plazme [61, 62]. Hipotenzija u toku seanse plazmaferaze može da nastane zbog: tečnosti za supstituciju smanjene

onkotske aktivnosti (3,5% rastvora albumina), poremećaja srčanog ritma (hipokalcemija), reakcije povezane sa bradikininom (primena blokatora konvertaze angiotenzina 1, krvarenja („depleciona koagulopatija”), anafilaktička reakcija (sveža smrznuta plazma, bioinkompatibilnost membrane) i embolije pluća [61, 62].

ZAKLJUČAK

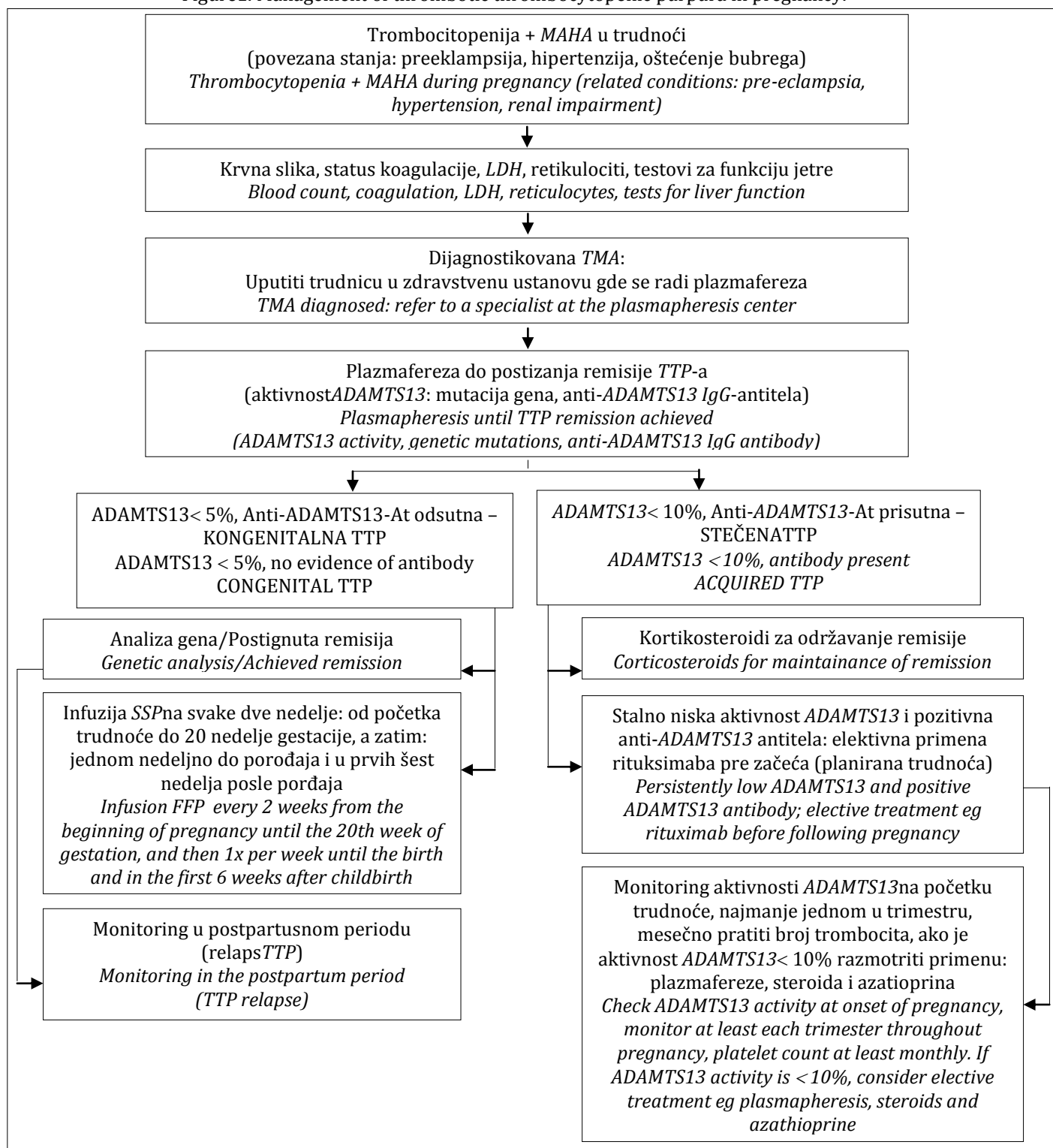
Plazmafereza je pouzdana i bezbedna terapijska procedura u trudnoći. Ovim postupkom se iz krvi trudnica odstranjuju autoantitela (anti-CFH-antitela, anti-ADAMTS13-antitela), a svežom smrznutom plazmom, koja se koristi za supstituciju, obnavlja se aktivnost faktora koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa i metaloproteinaze koja cepa vonWillebrandov faktor. Plazmafereza u trudnoći popravljiva ishod trudnice i trudnoće.

LITERATURA

- Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (6): 1180–96.
- Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. *Blood Purif* 2012; 33 (1–3): 190–8.
- Ismail N, Neyra R, Hakim R. Plasmapheresis. In: *Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation*. Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH, eds. Dusti-Verlag 2009.
- Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic Apheresis for Renal Disorders. *Semin Dial* 2012; 25 (2): 119–31.
- Williams ME, Balogun RA. Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 181–90.
- Okafor C, Kalantarinia K. Vascular Access Considerations for Therapeutic Apheresis Procedures. *Semin Dial* 2012; 25 (2): 140–4.
- Lee G, Arepally GM. Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond. *J Clin Apher* 2012; 27 (3): 117–25.
- Cervera R, Espinoza G. Update on the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the “CAPS Registry”. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38 (4): 333–8.
- Lahmer T, Heemann U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: A rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. *Autoimmun Rev* 2012; 12 (2): 169–73.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al on behalf of British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158 (3): 323–35.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33 (6): 508–30.
- Vafaeimanesh J, Nazeri A, Hosseinzadeh F. Plasmapheresis: a lifesaving treatment in severe cases of HELLP syndrome. *Caspian J Intern Med* 2014; 5 (4): 243–7.
- Thomson B, Clark WF, Hladunovich M, Patel A, Blake P, Eastabrook G, Matsui D, Sharma A, House A. Maternal, pregnancy and fetal outcomes in de novo anti-glomerular basement membrane antibody disease in pregnancy: a systematic review. *Clin Kidney J* 2014; 7 (5): 450–6.
- Marson P, Gervasi MT, Tison T, Colpo A, De Silvestro G. Therapeutic apheresis in pregnancy: General considerations and current practice. *Transfus Apher Sci* 2015; 53 (3): 256–61.
- Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010; 10 (1): 74–9.
- Ortel TL, Erkan D, Kitchens CS. How I treat catastrophic thrombotic syndromes. *Blood* 2015; 126 (11): 1285–93.
- Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the CAPS Registry. *Lupus* 2010; 19 (4): 412–8.
- Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11 (6): 586–96.
- Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Bucciarelli S, Font J. Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Rev* 2006; 6 (2): 85–8.
- Makatsariya A, Asherson RA, Bitsadze V, Baimuradova S, Akinshina S. Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics. *Autoimmunity Rev* 2006; 6 (2): 89–93.
- Hanouna G, Morel N, Houg DLT, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology* 2013; 52 (9): 1635–41.
- Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, et al. (EUROAPS Study Group Collaborators). The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (5): 387–95.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9 (1): 8–23. [doi: 10.1186/1471-2393-9-8].
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011; 24 (5): 554–63.
- Machado S, Figueiredo N, Borges A, Sao Jose Pais M, Freitas L, Moura P. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J Nephrol* 2012; 25 (1): 19–30.
- Vafaeimanesh J, Nazeri A, Hosseinzadeh F. Plasmapheresis: a lifesaving treatment in severe cases of HELLP syndrome. *Caspian J Intern Med* 2014; 5 (4): 243–7.
- Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, et al. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2015; 52 (2): 194–8.
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011; 24 (5): 554–63.
- Simetka O, Klat J, Gumulec J, Doležalkova E, Salounova D, Kacerovsky M. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci* 2015; 52 (1): 54–9.
- Erkurt MA, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, et al. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome:

- Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2015; 52 (2): 194–8.
31. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33 (6): 508–30.
 32. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol* 2013; 33 (6): 479–92.
 33. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (5): 859–67.
 34. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Hematol* 2014; 164 (6): 759–66.
 35. Petrović D, Čanović P, Mijailović Ž, Popovska-Jovičić B, Jačović S. Hemolitičko-uremijski sindrom: etiopatogeneza, dijagnostika i osnovni principi lečenja. *Med Čas* 2015; 49 (2): DOI: 10.5937/mckg49-9121.
 36. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher* 2013; 28 (3): 145–284.
 37. Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2014; 123 (16): 2478–84.
 38. Verhave JC, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Novel aspect of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl 4): 131–41.
 39. De Sousa-Amorim E, Pelicano MB, Quintana LF, Campistol JM. Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. *J Nephrol* 2015; 28 (5): 641–5.
 40. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V on behalf of the French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (11): 643–57.
 41. Keating GM. Eculizumab: A Review of Its Use in Atypical Hemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* 2013; 73 (18): 2053–66.
 42. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010; 91 (1): 1–19.
 43. Fakhouri F, vercel C, Fremeaux-Bacchi V. Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (12): 2100–6.
 44. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125 (25): 3860–7.
 45. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124 (2): 211–9.
 46. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117 (5): 1499–506.
 47. Nachman P, Glassock RJ. Crescentic glomerulonephritis. In: *Treatment of Primary Glomerulonephritis*. Ponticelli C, Glassock RJ. Eds. New York: Oxford University Press 2009; 399–434.
 48. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014; 48–49: 108–12.
 49. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. Goodpasture's disease: A report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013; 12 (11): 1101–8.
 50. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (3): 246–53.
 51. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (2): 240–2.
 52. Greenhall GHB, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J* 2015; 8 (2): 143–150.
 53. Thomson B, Joseph G, Clark WF, Hladunec M, Patel A, Blake P, et al. Maternal, pregnancy and fetal outcomes in de novo anti-glomerular basement membrane antibody disease in pregnancy: a systematic review. *Clin Kidney J* 2014; 7 (5): 450–6.
 54. Acharya A, Santos J, Linde B, Anis K. Acute Kidney Injury in Pregnancy-Current Status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20 (3): 215–22.
 55. Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57 (4): 851–61.
 56. Petrović D. Akutno oštećenje bubrega: etiologija, dijagnostika i lečenje. *Medicinska Istraživanja* 2011; 45 (3): 7–13.
 57. Kalantari K. The Choice of Vascular Access for Therapeutic Apheresis. *J Clin Apher* 2012; 27 (3): 153–9.
 58. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 373 (3): 252–61.
 59. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27 (3): 541–63.
 60. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010; 61 (1): 77–90.
 61. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. *Blood Purif* 2012; 33 (1–3): 190–8.
 62. Kaplan A. Complications of Apheresis. *Semin Dial* 2012; 25 (2): 152–8.

Shema 1. Lečenje akutne trombotične trombocitopenijske purpore u trudnoći.
Figure 1. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy.



Prilagođeno prema Scully i sar. [45].
Modified from Scully et al. [45].

Legenda: MAHA – mikroangiopatska hemolitička anemija; LDH –laktat dehidrogenaza; TMA – trombotička mikroangiopatija; TTP – trombotička trombocitopenijska purpura; SSP – sveže smrznuta plazma;
Legend: MAHA - microangiopathic haemolytic anaemia; LDH – lactate dehydrogenase ; TMA – thrombotic microangiopathy; TTP – thrombotic thrombocytopenic purpura; FFP –fresh frozen plasma;

Zahvalnost: Autori izražavaju najdublju zahvalnost Ministarstvu nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za projekat N0175014, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ove studije.

Acknowledgments: Authors would like to express their deepest gratitude to the Serbian Ministry of Science and Technological Development for their Grant N0175014, which was used as one of the sources to financially support the study.