

Sitokin Uzaklaştırma Yöntemleri

Cytokine Removal Systems

Özlem EDİBOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye
Department of Intensive Care Unit, University of Health Science, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Türkiye

ORCID ID

ÖE : 0000-0003-2365-9863



ÖZ

Sitokin fırtınası, immün hücrelerin aşırı uyarılması ve sitokin düzeylerinde kontrolsüz artış ile karakterize ciddi bir klinik durumdur. Yüksek sitokin düzeyleri, pek çok organ sistemine zarar verebilmekte ve çoklu organ yetmezliğine sebep olabilmektedir. Anti-sitokin tedaviler yanında ekstrakorporeal sitokin uzaklaştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Membran yapısına ve kanın temizlenme sistemine göre farklı cihazlar geliştirilmiştir. Tedaviye erken başlanması, başarı oranını artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ekstrakorporeal tedavi, organ yetmezliği, sitokin fırtınası.

ABSTRACT

Cytokine storm is a critical clinical condition characterized by overstimulation of immune cells and uncontrolled increase in cytokine levels. High cytokine levels can damage many organ systems and can cause multi-organ failure. Extracorporeal cytokine removal treatments can be used besides anticytokine treatments. There are many different devices according to membrane structure and blood purification systems. Early initiation of treatment increases the success rate.

Keywords: Cytokine storm, extracorporeal treatment, organ failure.

Cite this article as: Ediboğlu Ö. Cytokine Removal Systems. Journal of Izmir Chest Hospital 2022;36(Supp 1):28–31.

Geliş (Received): Şubat 16, 2022 Kabul (Accepted): Mayıs 06, 2022 Çevrimiçi (Online): Ağustos 15, 2022

Sorumlu yazar (Correspondence author): Özlem EDİBOĞLU, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye.

Tel: +90 532 645 01 72 e-mail: ozlemediboglu@gmail.com

© Copyright 2022 by Journal of Izmir Chest Hospital - Available online at www.ighdergisi.org

GİRİŞ

“Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemisi, sağlam bir konakçı immün yanıtın önemi ile immün disregülasyon durumunda sonuçların yıkıcı olabileceğini bir kez daha hatırlattı. Sitokin fırtınası ya da sitokin salınım sendromu pek çok sebeple tetiklenebilen dolaşan sitokin düzeyinde artış ve immün hücre hiperaktivasyonunun görüldüğü, hayatı tehdit edici sistemik inflamatuvar bir sendromdur. Çeşitli patojenler, tedaviler, kanser ve otoimmün hastalıklar sitokin salınımını başlıca tetikleyen durumlardır.^[1] Sitokinler 25 kDa büyüklüğünde küçük moleküller olup, protein ve glikoprotein yapıdadır. Hem hücre sel hem de humoral bağışıklıkta fonksiyon gösterirler. Başlıca proinflamatuvar sitokinler; interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α olarak bilinmektedir. Enfeksiyon ile başlayan süreçte endojen aktivatörler sayesinde inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Normalde aktif immün hücrelerden salınan sitokinler enfekte hücreleri etkiler, ancak sitokin salınımının aşırı olduğu sitokin fırtınası durumunda ise enfekte hücrelerin yanında normal hücreler de hasar görmektedir. Aşırı sitokin salınımı sonrasında, konakçı immün yanıtında, inflamatuvar ve koagülasyon mekanizmalarında disregülasyon oluşmakta, nekroz, apoptoz ve hücre ölümüne sebep olarak çoklu organ hasarı görülebilmektedir. Çoklu organ yetmezliğinde pek çok sistem hasar görmekle birlikte başlıca akciğer, böbrek, kalp, beyin ve koagülasyon sistemi hasar görmekte ve sonuçta akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut böbrek yetmezliği (ABY), kardiyomyopati, ensefalopati ve koagülopati gelişebilmektedir.^[2] Genel tedavi stratejileri öncelikle organ fonksiyonlarının desteklenmesi olup, altta yatan hastalığın kontrol edilmesi, anormal immün sistem aktivasyonunun kontrol edilmesi, immünmodülasyon ve nonspesifik immünsüpresyonun sağlanması hedeflenmelidir. Bunun yanında sitokin düzeyinin kontrolünün sağlanmasına yönelik olarak ekstrakorporeal yöntemler geliştirilmiştir. Ekstrakorporeal sitokin uzaklaştırma yöntemlerinin avantajları; spesifik reseptör blokajı ve immün baskılanma yapmadan, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin kontrol edilebilmesi olup, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için yeterli immün yanıtı izin verme şansı yaratmaktadır.^[3] Literatüre baktığımızda bu amaçla pek çok yöntemin kullanılmış olduğunu görmekteyiz. Standart hemofiltrasyon (HF), yüksek volüm hemofiltrasyon, plazma filtrasyon teknikleri, high cut-off (HCO) hemofiltrasyon, adsorbsiyon teknikleri, ultrafiltrasyon (UF) teknikleri, ekstrakorporeal karaciğer destek sistemleri ve hibrid teknikler sayılabilir. Kullanılan tekniğe, cihaza ve filtreye göre özellikler değişim göstermektedir.^[4] Son yıllarda yapılan çalışmalarda üç yöntemin öne çıktığını görmekteyiz. Bunlar; sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), sitokin adsorbsiyon kolonu ve immünadsorbsiyondur. ABY geliştiğinde sıklıkla kullanılan bir yöntem olan SRRT yöntemi ana amaç sitokin uzaklaştırmak olduğunda yetersiz olabilmektedir. Tek başına makromolekülleri temizleme kapasitesi yetersiz kalabilmekte ve dolayısıyla diğer kan temizleme mekanizmaları gündeme gelebilmektedir. Hemoperfüzyon (HP), birleştirilmiş plazma filtrasyonu ve akım hızının normalden daha fazla olduğu yüksek volüm HF kullanılmaktadır. Normalde 20–25 mL/kg/sa olan akım hızı 35–45 mL/kg/sa artırıldığında etkinliğin daha iyi olduğu görülmüştür.^[5,6] Erken başlayan SRRT ile daha iyi prognozu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sekiz saat içinde başlanmış Evre 2 akut böbrek hasarı (ABH)

olan hastalar ile 12 saat içinde başlanmış Evre 3 ABH hastaların kıyaslandığı randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), erken uygulamada 90 günlük mortalite düşük bulunmuştur.^[7] Erken SRRT uygulanan başka bir RKÇ’de 90 günlük mortalitede fark bulunmamıştır.^[8]

Ekstrakorporeal cihazlar membran özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Membranların başlıcaları; AN69 membranı, Oxiris membranı, Toraymyxin membranı HCO membrane (20–60 kDa) ve HA 330 membrandır. Membranlar modifiye edilerek cihazlar geliştirilmiş ve sitokin uzaklaştırma amaçlı kullanıma girmiştir. Oxiris membranı, sitokin ve endotoksin adsorbsiyonu sağlayabilen SRRT yapmaya uygun bir yöntemdir. Üç katmana sahiptir; birinci katmanda, hidrojel yapıda sitokinlerin adsorbe edildiği AN69 membranı bulunmaktadır. İkinci katman yüzeyi polietilenimin ile işlenmiş endotoksin adsorbsiyonu sağlayan bölgedir. Üçüncü katman ise kan ile temas eden yüzey olup, pıhtılaşmayı engellemek için heparin ile kaplanmıştır. Heparin ile kaplanmış olması sebebiyle ilave olarak heparin infüzyonu gerekmemesi önemli bir avantajdır. Sepsis sebebiyle gelişen ABH’de kullanılan prospektif olgu kontrol çalışmasında 48 saat Oxiris kullanımı ile SOFA skorunda %37 düzelmeye olduğu gözlenmiş ancak mortalitede fark bulunmamıştır.^[9] Sepsis ve ABH olan 31 hastaya Oxiris membran uygulanmış, hastane mortalitesinde %30 azalma ve laktat ve asidozda düzelmeye olduğu izlenmiştir.^[10] Ağır COVID-19 hastalığında kullanımı ile ilgili bir olgu seri çalışmasında sitokin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da önemli derecede düzelmeye izlendiği belirtilmiştir.^[11]

Toraymyxin membranı, Polymyxin (PMX) B ile kaplı kolon olup, PMX hemoperfüzyon yöntemidir ve 1990’lı yılların başında Japonya’da ve 2002’den bu yana Avrupa’da uygulanmaktadır.^[12] On üç adet çalışma ve 1.163 hastanın incelendiği meta-analizde; hastalarda hemodinamik düzelmeye, SRRT ihtiyacında azalma olduğu gözlemlenmiş olmasına rağmen rutin kullanımı önerilmemiştir.^[13]

Cytosorb membranı, ilk olarak Avrupa Birliği ülkelerinde 2011 yılında kullanılmıştır.^[14,15] Günümüzde yaklaşık 42 ülkede kullanımda olan Class 2b öneri düzeyinde bir yöntemdir. Adsorbsiyon kapasitesini artırmak amacıyla polivinil piroolidon ile kaplı boncuklar içermektedir. Her bir boncuk 300–800 μ m büyüklükte olup, 850 m²’lik bir alan oluşturur, totalde 40.000 m² yüzey alanına sahiptir. 5–60 kDa büyüklükteki molekülleri tutabilme kapasitesine sahip olup, konsantrasyon bağımlı çalışmaktadır. Eş zamanlı hemodiyaliz (HD), HF ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yapılabilme avantajı vardır. Tedavinin başlangıcında antikoagülasyon uygulanması önemlidir.^[16,17] Membranın yerleşim yerine göre üç uygulama modu vardır: pre-diyaliz, post-diyaliz ya da bağımsız olarak kurulum yapılabilir.^[17] 150–500 mL/dakika akım hızı ile ardıışık 3–7 gün, 2–6 saat/günde süreyle uygulama reçetesi önerilmektedir. Bir kartuş maksimum 24 saat süre ile kullanılmalıdır.^[18–20] Retrospektif bir çalışmada, septik şok tanısı olan hastalarda Cytosorb membranı kullanıldığında; inflamasyon markırlarında ve mortalitede düşme olduğu gözlenmiştir.^[21–23]

İmmünadsorbsiyon, immün sisteme ait belli molekülleri uzaklaştırma esasına dayanan bir tedavi şeklidir. 1990’lı yıllarda kullanılmaya başlanan bu yöntem, başlıca otoimmün hastalıklar, transplantasyon, sepsiste kullanılmaktadır. Plazmaferez, 30’un üzerinde hastalıkta kullanımı olan, otoantikör, immün kompleks, kriyoglobulin, toksin, lipid temizlenmesi amacıyla uygulanan bir işlemdir. Eş zamanlı plaz-

ma değişimi yapılabilmekte ve değiştirilen plazma volümü 1/1,5 olacak şekilde ayarlanabilmektedir. Plazma değişiminde taze donmuş plazma (TDP) ya da albumin kullanılabilir. Plazmaferezde başlıca iki teknik kullanılmaktadır; sentrifüjasyon yönteminde, tam kandaki dört ana komponent dansitelerine göre ayrıştırılmakta; filtrasyon yönteminde ise tam kan filtreden geçirilmekte ve hücresel komponentlere ayrılmaktadır.^[24] Yayınlar daha çok steroid dirençli makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)-hemofagositik lenfositozist (HLH) kullanımı ile ilgili iken sepsiste kullanımı yeni gündeme gelmiştir. Sepsiste özellikle mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, ferritin ve kardiyak tropinin yüksekliği olduğunda erken dönemde etkili olduğu belirtilmiştir. COVID-19'da terapötik plazma değişimi ile ilgili yayınlanan olgu serileri incelendiğinde; solunumsal, kardiyak düzelme, inflamatuvar markırlarda düşme, ekstübasyon oranında iyileşme olduğu görülmüştür. Terapötik plazma değişimi uygulaması ile sitokinlerin temizlenmesi, endotelial membran stabilizasyonu ve hiperkoagülabilitesi olan hastanın tedavisi mümkün olabilmektedir.^[25]

Ekstrakorporeal yöntem olması sebebiyle mekanik komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlar; kanama, kateter enfeksiyonu, elektrolit imbalansı, hipokalemi, hipokalsemi, anafilaktik şok, hava embolisi, hipotansiyon, vücut ısı değişimi ve kas krampları olarak belirtilmiştir.

Yüksek fayda göreceğini düşündüğümüz, mortalite beklentisi yüksek, septik şok tanılı, yüksek doz inotrop alan ve prokalsitonin (PCT) düzeyi yüksek hastalara uygulanması önerilmektedir.^[26]

Zamanlama açısından tanıdan sonraki 24 saat içinde yani hastalığın erken ve orta döneminde kurtarıcı tedavi olarak uygulanması durumunda erken iyileşmeyi sağlayacağı vurgulanmaktadır.^[18]

Disclosures

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakemli.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255–73.
- Houshyar KS, Pyles MN, Rein S, Nietzsche I, Duscher D, Maan ZN, et al. Continuous hemoabsorption with a cytokine adsorber during sepsis - a review of the literature. *Int J Artif Organs* 2017;40:205–11.
- Supady A, Duerschmied D, Bode C, Rieder M, Lothar A. Extracorporeal cytokine adsorption as an alternative to pharmacological inhibition of IL-6 in COVID-19. *Crit Care* 2020;24:514.
- Atan R, Crosbie DC, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of human studies. *Ren Fail* 2013;35:1061–70.
- Chen G, Zhou Y, Ma J, Xia P, Qin Y, Li X. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? *Ren Fail* 2020;42:483–8.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26–30.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2190–9.
- Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 2018;379:1431–42.
- Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J* 2013;19:491–7.
- Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Hurioux L, et al. oXiris® use in septic shock: Experience of two french centres. *Blood Purif* 2019;47(3 Suppl):1–7.
- Zhang H, Zhu G, Yan L, Lu Y, Fang Q, Shao F. The absorbing filter Oxiris in severe coronavirus disease 2019 patients: A case series. *Artif Organs* 2020;44:1296–302.
- Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: A mechanistic perspective. *Crit Care* 2014;18:309.
- Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, Furukawa TA, Featherstone R, Doi K, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018;44:167–78.
- Frimmel S, Schipper J, Henschel J, Yu TT, Mitzner SR, Koball S. First description of single-pass albumin dialysis combined with cytokine adsorption in fulminant liver failure and hemophagocytic syndrome resulting from generalized herpes simplex virus 1 infection. *Liver Transpl* 2014;20:1523–4.
- Greil C, Roether F, La Rosée P, Grimbacher B, Duerschmied D, Warnatz K. Rescue of cytokine storm due to HLH by hemoabsorption in a CTLA4-Deficient patient. *J Clin Immunol* 2017;37:273–6.
- Dimski T, Brandenburger T, Slowinski T, Kindgen-Milles D. Feasibility and safety of combined cytokine adsorption and continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with septic shock. *Int J Artif Organs* 2020;43:10–6.
- Datzmann T, Träger K. Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption. *J Thorac Dis* 2018;10(5 Suppl):S653–60.
- Laddomada T, Doronzio A, Balicco B. Case series of patients with severe sepsis and septic shock treated with a new extracorporeal sorbent. *Crit Care* 2016;20(2 Suppl):193.
- Schädler D, Porzelius C, Jörres A, Marx G, Meier-Hellmann A, Putensen C, et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoabsorption device in septic patients. *Crit Care* 2013;17(2 Suppl):P62.
- Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017;12:e0187015.
- Al Shareef K, Bakouri M. Cytokine blood filtration responses in COVID-19. *Blood Purif* 2021;50:141–9.
- Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoabsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Crit Care* 2017;21:74.
- Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Ince C. Hemoabsorption with CytoSorb

- shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: A propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care* 2019;23:317.
24. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqai 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.
25. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021;11:316–29.
26. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* 2019;9:56.