

Ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde LDL aferezi

LDL apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia

Dr. Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma, Beslenme Bilim Dalı, İzmir

Özet– Ailevi hiperkolesteroleminin homozigot ve ağır heterozigot formlarında uygulanacak temel tedavi yöntemlerinden bir tanesi de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) aferezidir. LDL aferezi uygulanmasından elde edilen anti aterojenik, anti trombojenik ve antienflamatuar etkiler sonucu kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya gelişiminin durdurulması sağlanmış, doku/organ perfüzyonunda belirgin düzelme elde edilmiş olur. LDL aferezinin endikasyonlarını belirleyen faktörler kan LDL kolesterol düzeyi, tıbbi tedaviye verilen yanıt ve koroner arter hastalığının varlığı ve derecesidir. Kanamaya eğilim ve heparine bağlı hipersensitivite dışında uygulamaya engel durum yoktur. Vücut ağırlığının azalması ile paralel olacak şekilde çocuk hastalarda uygulama daha riskli olabilir de 3.5 yaşında bile sorunsuz uygulama örnekleri vardır. Dolaşımdan LDL kolesterol uzaklaştırılmasına yönelik ilk başarılı plazmaferezis işlemi, 1975 yılında yapılmıştır. Plazmaferez bugün ancak yaşamı tehdit eden hiperşilomikronemi durumlarında, acil tedavi yöntemi olarak seçilebilir. Son zamanlarda geliştirilen yöntemler, apolipoprotein- B100 içeren aterojenik lipoproteinler için oldukça yüksek seçiciliğe sahiptir. Kullanılan yöntem etkinliği yetersiz ise (LDL- kolesterolde akut azalma <%60) öncelikle kullanılan plazma veya kan volümü artırılır, sonra da bir diğer aferez yöntemine geçilebilir. Etkilenmiş hastaların erken dönemde saptanması ve yoğun LDL aferezi tedavisinin uygulanması, homozigot ve ağır heterozigot ailevi hiperkolesterolemili çocuk ve erişkinlerde kardiyovasküler hastalığı belirgin azaltır.

Summary– Low density lipoprotein (LDL) apheresis is one of the main therapeutic models for homozygous and severe heterozygous form of the familial hypercholesterolemia patients. Anti-atherogenic, anti- thrombogenic and anti-inflammatory effects of apheresis has positive effects on prevention of cardiovascular disease by improving of the tissue perfusion. Blood LDL cholesterol levels, response to medical therapy, presence or severity of the coronary heart disease are the main determinants of the apheresis indications. Except bleeding tendency and heparin sensitivity, there are no contraindications. In parallel with low body weight, pediatric practice could be more risky; however, there is also a 3.5-year-old apheresis application without problems. The first successful plasmapheresis for the removal of LDL cholesterol in circulation was performed in 1975. Plasmapheresis, today, is only emergency treatment model in cases of life-threatening hyperchylomicronemia. New apheresis techniques have rather high selectivity for atherogenic lipoproteins containing apolipoprotein-B100. If existing apheresis technique has low effectiveness (acute decrease of LDL cholesterol <60%), primarily calculated plasma or blood treatment volumes could be increased and then technique could be switched to other one. Early identification of the affected patients and aggressive LDL apheresis treatment significantly reduce the burden of cardiovascular disease in children and adult patients with homozygous or severe heterozygous familial hypercholesterolemia.

Ailevi hiperkolesterolemi (AH) karaciğerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin işlev kaybı sonucu oluşan ve LDL-kolesterol (LDL-K) klirensinin bozulmasına bağlı olarak plazma LDL-K düzeylerinin artışı ile karakterize, doğuştan metabolik hastalıktır. Tüm genetik formları bir arada değerlendirildiğinde homozigot AH (HoAH) yaklaşık 1:1.000.000, heterozigot olanlar ise 1:500

insidensinde, yani çok sık görülen bir hastalıktır.^[1] Homozigot ve birleşik heterozigotlarda gelişen aterosklerotik koroner kalp hastalığı (KKH), kan LDL-K değerinin yüksekliği ile paralel olarak adolesan hatta çocukluk yaş grubunda görülebilir. Bu nedenle erken tanı önemli olup özellikle soygeçmiş öyküsü olan bireylerde hiperkolesterolemi taraması, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında çok değerlidir. Tedavide

kullanılan statin türevleri ve ezetimib'in yararlı olabilmesi için, rezidüel LDL reseptör varlığı gereklidir. Bilindiği gibi AH patogenezi, genetik bozukluğa bağlı LDL reseptör sayısının azlığı veya yokluğu ile açıklanmaktadır. Ayrıca apolipoprotein (Apo) B veya proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) kodlayan genlerdeki defektler de AH'ye yol açar. Genel olarak hastalığın ağırlığını belirleyen durum LDL reseptör sayısıdır. Bu nedenle homozigot hastalarda dolaşımdaki aterojenik Apo B içeren lipoproteinlerin (LDL-K) mekanik yöntemlerle temizlenmesi temeline dayanan aferez tedavileri, güncelliğini korumaktadır. LDL aferezi uygulanmasından elde edilen anti aterojenik, anti trombojenik ve anti enflamatuvar etkiler sonucu kardiyovasküler (KV) hastalık önlenmesi veya gelişiminin durdurulması sağlanmış, doku/organ perfüzyonunda belirgin düzelme elde edilmiş olur. LDL aferezinin, ilerleyici ateroskleroz, aortik fibrozis ve endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.^[2,3] Yanı sıra; yeni geliştirilen tıbbi uygulamalar (Apo B antisens oligonükleotid ve mikrozomal trigliserid transfer protein inhibitörü) ve seçilmiş hastalarda karaciğer nakli tedavinin diğer seçenekleridir.^[4,5]

Endikasyonları

LDL aferezi için temel endikasyonlar, başlıca iki

ana başlık altında toplanabilir: Plazma LDL-K değerleri ve tıbbi tedaviye yanıt durumu. İlerleyici aterosklerotik KKH'nın varlığı ve derecesi, elbette hastalara tanı konduğu aşamada LDL aferezi açısından yönlendirici esas faktördür. Homozigot hastalar ele alınacak olursa hem LDL-K değerleri çok yüksektir, hem de tıbbi tedaviden elde edilecek

yarar kısıtlıdır. Heterozigot olup çok yüksek LDL-K değerine sahip hastalardan, maksimum dozlarda tıbbi tedavi ile yeterli LDL-K düşüşü elde edilemeyen hastalar (yanıt vermeyen hastalar) veya tıbbi tedaviyi tolere edemeyen hastalar, LDL aferezine adaydırlar. Tedaviye başlamak için net olarak tanımlanmış kriterler olmamakla beraber uygulamalara fikir vermesi açısından Tablo 1 ve 2 örnek olarak verilmiştir. LDL

Kısaltmalar:

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AH	Ailevi hiperkolesterolemi
CMAKS	Afereze başlamadan hemen önceki LDL-K değeri
CMIN	Aferez bitiminden hemen sonraki LDL-K değeri
CORT	Zaman ilişkili ortalama LDL-K değeri
DALI	Dekstran sülfat ile doğrudan perfüzyon
HELP	Heparinle ekstrakorporeal LDL presipitasyonu
HoAH	Homozigot AH
IA	İmmunadsorbsiyon
KKH	Koroner kalp hastalığı
KV	Kardiyovasküler
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K	LDL-kolesterol
Lp(a)	Lipoprotein a
PCSK9	Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9

Tablo 1. LDL aferezi endikasyonları^[4]

Uygulama merkezi	Kaynak	Kriterler
Winters JL (Amerika Birleşik Devletleri)	6	Homozigot: LDL-K >500 mg/dl Heterozigot: LDL-K >300 mg/dl veya >200 mg/dl ve KAH varlığı Tüm hastalar: Tıbbi ve beslenme tedavisine yanıtız veya tolere edemeyenler
Thompson GR (İngiltere)	7	Homozigot: Tıbbi tedavi ile LDL-K düşüşü %50'den az veya >350 mg/dl Diğer hastalar: Tıbbi tedavi ile LDL-K düşüşü <%40 veya >190 mg/dl ve KAH varlığı Tıbbi tedaviye rağmen Lp(a) >60 mg/dl ve KAH ve LDL-K >125 mg/dl
SchettlerV (Almanya)	8	LDL-K >160 mg/dl, tıbbi ve beslenme tedavisine yanıtız, ailede KAH öyküsü LDL-K >120 mg/dl, tıbbi ve beslenme tedavisine yanıtız, ilerleyici KVS hastalığı Lp(a) >60 mg/dl ve ilerleyici KVS hastalığı
Watts GF (Avustralya)	9	Homozigot ve heterozigot: Tıbbi tedavi ile LDL-K düşüşü <%50 Homozigot: Tıbbi tedaviye rağmen LDL-K >270 mg/dl Heterozigot: KAH ve tıbbi tedaviyi tolere edemeyen / LDL-K >200 mg/dl Çocuklar: 5 yaş üstü ve tıbbi tedavi ile LDL-K >350 mg/dl

KAH: Koroner arter hastalığı; KVS: Kardiyovasküler sistem; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; Lp: Lipoprotein.

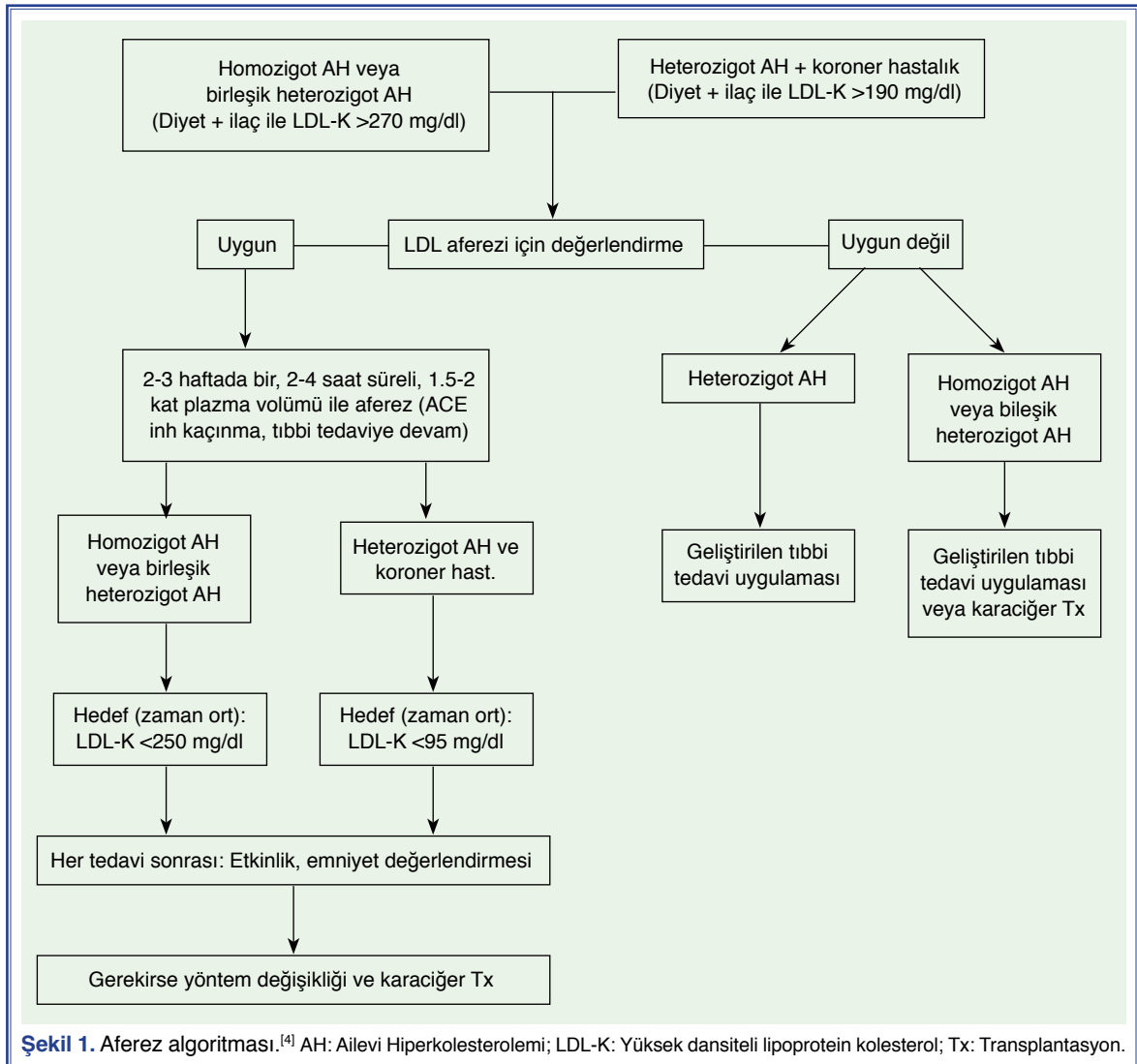
Tablo 2. LDL aferez rehberi^[10]

Hedef	Sadece seçilmiş ve diğer tedavi seçenekleri önceden uygulanmış hastalar
Endikasyonlar	Homozigot ailevi hiperkolesterolemi Bir yıl süreli uygun diyet ve maksimum tıbbi tedaviden sonra devam eden ağır kolesterolemi LDL-kolesterol değerleri normal, Lp(a) > 60 mg/dl ve ilerleyici KV hastalık varlığı (koroner arter hastalığı, periferik arteriyel okluzif hastalık, serebrovasküler hastalık)

KV: Kardiyovasküler; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; Lp: Lipoprotein.

aferez tedavisi uygulanan hastalara, tıbbi tedavi dozları (statin türevleri) elde edilecek yanıtı göre ayarlanarak devam edilecektir. Bu uygulamanın nedeni, aferez sonrası LDL-K yükselmelerini baskılamaya yöneliktir. Aferez uygulamasında önerilen algoritma Şekil 1'de gösterilmiştir.

Antilipemik tedavilerin uygulamaya girmesiyle prematür KKH riskinde belirgin azalma olmuştur, ancak tanı almayan ve ulaşılmaması gereken tedavi hedeflerinden uzak homozigot ve ağır heterozigot pek çok hastanın varlığı da bir gerçektir. Bu hastalar için LDL aferezi günümüzde önemli bir tedavi seçene-



ğidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, nüfus 314.8 milyon, prevalans heterozigot hastalar için 1:500, homozigot hastalar için 1:1.1 milyon olarak kabul edilmiş, pek çok klinik çalışma sonuçlarından yararlanılarak hastaların tedavi öncesi ve maksimum antilipid tedavi ile düşürebildikleri LDL-K değerleri, hastaların bu değerlere göre dağılımları (Gaussian eğrisi) ve KKH'nın varlığı göz önüne alınmış, tüm bu etkenlerle birlikte LDL aferezi gereksinimi olan ağır heterozigot hastaların sayıları tahmin edilmiştir. LDL aferezi uygulama endikasyonlarını taşıyan, ancak hala bu tedaviyi almayan hasta sayısı 15.000 olarak hesaplanmıştır.^[11] Bu durum, LDL aferezi endikasyonu konusunda dikkat çekicidir.

Ülkemizde LDL aferezi uygulama esasları "Terapötik Aferez Merkezleri Yönetmeliği ve Ulusal Terapötik Aferez Kılavuzu" kapsamında ele alınmıştır.^[12] Kılavuzda Dünya genelinde kullanılan çeşitli hasta dahiletme kriterlerinden bir tanesinin aferez tedavisi için hasta belirlemede kullanılabilmesi belirtilmektedir. Kılavuzda özellikle homozigot hastalarda oluşabilecek aort darlığının engellenmesi için küçük yaşlarda tedaviye başlanması (6-7 yaşlarında) önerilmektedir.

Ağır hipertrigliseridemili hastalarda, işlem sırasında trigliseridlerin transmembran basıncı arttırdıkları (cihaz çalışmasının engellenmesi) ve pıhtı oluşturup hemolize neden oldukları gösterilmiştir, bu nedenle LDL aferezi işlemi uygulanmaz. Ancak plazmaferez yararlı olur.^[1]

Kontrendikasyonlar

LDL aferezi tedavisinin yapılmasını engelleyen iki temel durum vardır; kanamaya eğilim ve heparine bağlı hipersensitivite. Vücut ağırlığının azlığı ile paralel, bir başka deyişle küçük yaşlardaki uygulamalar daha risklidir. Ancak literatürde küçük yaşlarda hatta 3,5 yaşında sorunsuz aferez uygulaması da vardır.^[13-15] Ağır AH nedeniyle izlenen kadın hastalara, gebelikte başarı ile LDL aferezi uygulanmaktadır.^[7,9,16]

LDL aferezi yöntemleri

Dolaşımdaki LDL-K uzaklaştırılmasına yönelik ilk başarılı plazmaferez işlemi 1975 yılında yapılmıştır.^[17] Plazmaferez bugün ancak yaşamı tehdit eden hiperşilomikronemi durumlarında, acil tedavi yöntemi olarak uygulama yeri bulmaktadır.^[10] Günümüze dek geçen sürede geliştirilen yöntemlerle, LDL-K yüksekliği tedavisinde aferez, etkili ve güvenilir bir seçe-

nek olarak kabul edilmiştir. Yeni aferez tekniklerinin seçiciliği oldukça yüksektir, yani HDL kolesterol ve diğer esansiyel plazma proteinleri atılmadan sadece en yüksek aterosjenik riske sahip Apo B 100 içeren lipoproteinlerin uzaklaştırılması gerçekleşir. Son yıllarda gelişen teknoloji ürünleri ile aferez işlemini plazma ayrılmaksızın tam kandan ve yüksek selektivite ile yapmak olanaklı hale gelmiştir.

İşlemin uygulanması ve hastanın izleminde multidisipliner yaklaşım, başarıyı arttıran önemli bir faktördür.^[10] Ancak uygulamaya yönelik temel kriterler, ülkelerin sağlık politikaları ile ilişkili olacak şekilde belirlenir. LDL aferezinin deneyimli bir ekip elinde gerçekleştirilebilmesi, invazif, uzun süreli, pahalı bir yöntem olması, tıbbi ve sağlık harcamaları açısından konunun standardize edilmesi gerekliliğini doğurur. Tıbbi düzenlemeye yönelik bilgiler de ülkemizde "Terapötik Aferez Merkezleri Yönetmeliği" ile belirlenmiştir.^[12]

Uygulamaya bir örnek Almanya'dan verilebilir. Almanya'da yaklaşık 2,8 milyon KKH'dan 1400-1500 kadarının kronik aferez programında tedavi edildiği, bu rakamlara göre aferez olan hastalar için morbidite temelli oranın 1/2.000, toplum temelli oranın 1/60.000 olduğu, işlemin 750 deneyimli hekimle 30 hastane - 210 merkezde yapıldığı bildirilmiştir.^[10] Ülkelerin yöntem seçimi de farklılık gösterebilir, örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından sadece dekstran sülfat veya heparin ile ekstrakorporeal LDL presipitasyonunun uygulanmasına onay verilmiş, Almanya'da ise yetkili kurul altı yöntemin kullanımını da onaylamıştır.^[6,18,19]

LDL aferezi uygulamasını uzun süredir gerçekleştiren İtalya grubu, verilerini çok merkezli çalışma raporu olarak açıklamıştır.^[20] 2009 yılı boyunca aferez tedavisi uygulanan 18 merkezdeki 101 hastanın (47±18 yaş) (15 HoAH hastası) değerlendirmesi yapılmış, ülke çapındaki LDL aferez merkezlerinin işleyişine yönelik ortak hedefler açıklanmıştır. Bu hedefler:

- İtalya'da aferez tedavisi uygulama işlemlerinin analiz ve tanımlanması
- Tedavi altındaki hastaların tanınması ve klinik özelliklerinin belirlenmesi
- Uygulanan teknikden bağımsız, olası yan etkilerinin insidens ve prevalansının saptanması

- Klinik KV değerlendirmenin yapılması (hastalar tedavi sürecinde iken yeni gelişen iskemik ataklar, koroner arter revaskülarizasyon işlemine gerek oluşması, cerrahi işlem uygulanması vb)

Söz edilen raporda İtalya'daki merkezlerin DALI (Direct Adsorption of Lipoproteins- doğrudan lipoprotein adsorbsiyonu), dekstran sülfat adsorbsiyon (Liposorber LA-15), HELP ("Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation"= Heparinle ekstrakorporeal LDL presipitasyonu), kaskad filtrasyon ve plazma değişim yöntemlerinin tamamının uygulandığı, en çok HELP yönteminin kullanıldığı anlaşılmıştır.

Uygulanan yöntemin temel prensibi, venöz kanül veya arteriovenöz fistül veya santral venöz kateter yolu ile dış ortama alınan kanın, LDL-K ve diğer Apo B içeren lipoproteinlerden arındırılmasıdır. Bu işlem yaklaşık 2-4 saat kadar devam eder. Hasta klinik laboratuvar özelliklerine göre her hafta veya iki hafta ara ile kesintisiz tekrarlanır. Aferez işleminden sonra LDL-K düzeylerindeki akut azalma; kullanılan sistemin etkinliği ve işlem sırasında temizlenen kan veya plazmanın hacmi ile yakından ilgilidir. Hızlı LDL düşüşünün hemen ardından, günler içinde değerler tekrar artmaya başlar ve ikinci haftada giderek plato çizer. Hastanın kullandığı antilipemik ilaçlar da kuşkusuz bu süreci etkiler. Bu nedenle homozigot hastalarda genelde her haftalık aferez tedavisi önerilir.^[21] Söz edilen uygulamada filtrasyon, adsorbsiyon veya presipitasyon işlemleri uygulanarak, farklı filtre sistemleri ve yöntemler kullanılır. Tarihsel süreçte, uygulama yöntemlerinden en yenisi tam kan kullanarak doğrudan LDL-K uzaklaştırılması yöntemidir.^[4,10,22]

LDL aferez uygulanmasındaki en önemli konulardan birisi vasküler işlemdir. Periferik damarlar kullanılarak uygulanabilir, ancak işlemin uzun süreli olması göz önüne alındığında, arteriovenöz fistül açılması genellikle gündeme gelir.^[1]

LDL aferezi yöntemleri, kanın hücresel elemanlarının ayrılıp ayrılmaması esasına göre iki grupta değerlendirilebilir.

1. Kan hücresel elemanlarının ayrılıp hastaya geri verilmesi, daha sonra plazmadan LDL uzaklaştırması yöntemleri:

- Çift veya kaskad filtrasyon plazmaferezi: Filtrasyon kolonlarından geçirilen plazmadan

LDL-K, partikül boyutları gözününe alınarak temizlenir.

- İmmunadsorbsiyon (IA): Poliklonal koyun anti-ApoB antikoru kullanılarak dolaşımdaki LDL, VLDL ve lipoprotein a [Lp(a)] temizlenir.
- Dekstran sülfat adsorbsiyon: Apo B içeren lipoproteinler, elektrostatik olarak dekstran sülfata bağlanır ve dolaşımdan temizlenir.
- Heparinle ekstrakorporeal LDL presipitasyonu (HELP): Heparin yardımı ile plazmadaki LDL partikülleri presipite edilir.

2. Kan hücresel elemanlarının ayrılmadan, yani tam kan kullanılarak plazmadan LDL uzaklaştırması yöntemleri:

- Dekstran sülfat ile doğrudan perfüzyon (DALI): Dekstran sülfat adsorbsiyon yönteminden, tam kan kullanılması ile ayrılır. Liposorber kolonlar kullanılır.
- Poliakrilat ile tam kan adsorbsiyon: Dekstran sülfat adsorbsiyon yönteminden, poliakrilat kullanılması ile ayrılır. "Lipocollect" kolonlar kullanılır.

Yöntemlerin hastaya getirdiği yaşam kaliteleri açısından belirgin farklılık yoktur. LDL-K değerlerinde akut düşme açısından bazı farklar olmakla birlikte LDL aferezi sonrası ortalama LDL-K değerleri farklı değildir. Ancak uygulama kolaylıkları açısından bazı farklılıklar vardır. Tüm yöntemlerin uygulanması ile KV hasarı önleme açısından başarı elde edilmiştir.^[4,7,23]

Aferez tedavisinde söz edilen farklı yöntemlerin kullanımları ile merkezlerin elde ettikleri deneyimler değişik yayınlarda ortaya konmuş ve sonuçlar tartışılmıştır. Örneğin selektivitenin en yüksek olduğu yöntem olarak immunadsorbsiyonu bildiren yayınlarda vardır.^[10,24] Sınırlı sayıda hastaya aferez uygulandığı göz önüne alındığında, merkezlerin genellikle bir yöntem üzerinde yoğunlaştıkları görülmektedir. 1990 yılından beri uzun süreli, çok sayıda hasta üzerine uygulama deneyimi olan, bir hastaya süreçte birden fazla yöntemin uygulandığı bir merkezin 68 hastadan (29-81 yaş arası) elde edilen sonuçları dikkat çekicidir.^[25] Yöntem değiştirme gerekçeleri olarak; geliştirilen yeni bir yöntemin denenmesi, kullanılan yöntem etkinliğinde düşüklük ve yan etkilerin olması belirtilmiştir. 34 hastaya sadece bir aferez yöntemi, 17

hastaya iki yöntem, 10 hastaya üç yöntem, 5 hastaya dört yöntem ve 2 hastaya beş yöntem uygulanmıştır. Merkezde, presipitasyon temelli bir yöntem (HELP), filtrasyon temelli iki yöntem (lipidfiltrasyon ve MONET), adsorbsiyon temelli üç yöntem (DALI, Liposorber D, immunadsorbsiyon) olduğu bildirilmiştir. Toplam 19.438 aferez seansdan elde edilen veriler paylaşılmıştır; LDL-K açısından en etkin azalma sırasıyla DALI ve Liposorber D yöntemlerinde, Lp(a) düzeyinde en etkin azalma Liposorber D yönteminde, fibrinojen düzeylerinde en çok azalma HELP, lipidfiltrasyon ve MONET yöntemlerinde gözlenmiştir.

Son yıllarda geliştirilmiş olan tam kan kullanılarak plazmadan LDL uzaklaştırma yöntemi en etkin yöntem olarak bildirilmektedir. Bir kolonun aynı hastada pek çok kullanımına olanak sağlaması, düşük kan hacmi kullanarak işlem yapılabilmesi, selektivitenin yüksek olması ile önemli üstünlüklere sahiptir. Maliyetinin yüksek olması kullanımı konusunda sınırlamalara neden olmaktadır. Bu konuda yapılmış karşılaştırmalı bir çalışmanın sonuçları Tablo 3’de verilmiştir.^[24] Yazmaların farklı yöntemlere yönelik gözlemleri (üstünlük / kısıtlılık) şöyle özetlenmiştir:

- *Kaskad filtrasyon*: Ucuz, pek çok hastalıkta kullanılabilir / Semiselektif (yarı-seçici),
- *IA*: Etkinlik ve seçiciliği yüksek, kolay işlem, tekrar kullanılabilir kolonlar / Pahalı, tekrarlanan kullanımda kolon etkinliği azalıyor, sterilite kontrol gerekliliği, soğutma işlem gerekliliği,
- *Dekstran sülfat IA*: Etkinlik ve seçiciliği yüksek / Özel hücre ayırıcı gerekli, tek kullanımlık pahalı kit, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanan hastada yan etki potansiyeli,

- *HELP*: Etkinlik ve seçiciliği yüksek, hızlı işlem olanağı / Özel cihaz gerekli, tek kullanımlı pahalı kit, her seansta en fazla 3 litre plazma temizlenebilir, en düşük “inlet” akım hızı yüksek (> 40 ml/dakika) olduğundan pediatrikte kullanımı sınırlı veya yok,
- *DALI*: Plazma ayrılmadan tam kan ile işlem, etkinlik ve seçiciliği yüksek, kolay ve hızlı kullanım, tekrar kullanılabilen kolonlar/diğer yöntemlerden pahalı, özel cihaz gerekliliği, ACE inhibitörü kullanan hastada yan etki potansiyeli,
- *“Lipocollect”*: Plazma ayrılmadan tam kan ile işlem, etkinlik ve seçiciliği yüksek, kolay ve hızlı kullanım, tekrar kullanılabilen kolonlar/diğer yöntemlerden pahalı, özel cihaz gerekliliği, kolonların soğutulması, ACE inhibitörü kullanan hastada yan etki potansiyeli.

İşlemin sıklığı ve her bir işlemin uygulama süresi belirlenirken hastanın uyumu, hastalığın ağırlık derecesi (klinik ve laboratuvar), ilerleyici KV hastalık durumu göz önüne alınır. Uygulamaya karar verilen yöntemle ilgili yetersizlik gözlemlendiğinde bir diğerine geçilebilir. Öncelikle aferez tedavisinin haftalık olarak 6 kez uygulanması, işlemde kullanılan plazma/kan hacminin 1,3 kat artırılması ve başarılı olmadığında da yöntem değişikliğine gidilmesi önerilmektedir.^[26] Etkin bir aferez işlemi için yaklaşık 1,5 kat plazma hacminin işleminden geçmesi önerilmektedir.^[27,28] Son yıllarda yapılan araştırmalarda aferez tedavisinin lipid metabolizmasına olan bir diğer olumlu etkisi de LDL’ye bağlı PCSK9 düzeyinde belirgin azalma sağlamasıdır.^[29]

Çocuk hastalar için belirsizlik halen devam etmektedir. Farklı uygulamalar olmakla beraber, geli-

Tablo 3. Farklı aferez yöntemlerinin karşılaştırılması (1 plazma hacmi kullanılarak elde edilen % azalma oranları)^[24]

	Plazma değişim	Kaskad filtrasyon	IA	Dekstran IA sülfat	HELP	DALI	“Lipocollect”
LDL-Kolesterol	72	65	65	73	69	67	61
HDL-Kolesterol	65	40	22	10	14	11	22
Apo B	69	59	56	62	53	55	51
Apo A1	68	45	20	16	12	25	25
Lp (a)	68	52	53	72	50	50	61
Fibrinojen	58	36	23	16	44	25	39

Apo: Apolipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; IA: İmmunadsorbsiyon; Lp: Lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

şebilecek komplikasyonları engellemek için genel eğilim 5-6 yaş üstünde, en geç 8 yaşında uygulamaya başlanmasıdır.^[7,30,31] Çocuk hastalardaki uygulamada, ekstrakorporeal hacmin erişkinlerden daha az olmasına, en düşük dozda antikoagülan kullanılmasına dikkat edilmelidir. Hipotansif semptomlardan korunmak için, kan akım hızı 30-50 ml/dk kadar olmalıdır.^[13] Dann EJ ve ark.^[32] aferez uyguladıkları beş HoAH olgusunun izlem sonuçlarını bildirmişler, tedaviye başlama ölçeği olarak hastaların ağırlıklarını temel almışlardır. 14 kg ağırlığı aşan hastalara, santral venöz kateter takılıp her hafta yapılan uygulama ile aterom plaklarında belirgin gerileme gözlemişlerdir.

Çocuk hastalarda uzun süreli aferez işlem sonuçlarını veren sınırlı sayıda çalışma vardır. Fransız grubu, 22 aileden 27 çocuk hastaya ortalama 8.5±3 yaşta (3.5-14.3 yaş) başladıkları aferez tedavisini 13±6 yıl (1.3-21 yıl) sürdürmüşler, plazma değişimi ve çift filtrasyonla başladıkları işlemi, süreçte dekstran sülfat adsorbsiyon ve DALI yöntemlerine değiştirmişlerdir.^[33] 24 hastaya iki hafta ara ile aferez uygulanmıştır. 9 hastada arterio venöz fistül gerekirken, 18 hastada periferik venler kullanılmıştır. 10 hastada hiç yan etki gözlenmez iken 9 hastada anafilaktik reaksiyon (6 hastada DALI, 2 hastada adsorbsiyon, 1 hastada her iki yöntem), hipovolemi ve damar yolu sorunları yaşamışlardır. Aferez tedavisi ile LDL-K'de %72±10, HDL kolesterolde %22±19 azalma görülmüştür. Tüm hastalar yaşamda olup büyüme ve gelişmeleri normal seyretmiş, 2 kız hastanın izlem sürecinde büyüme ve gelişmeleri sorunsuz olmuş ve dört sağlıklı bebekleri olmuştur. Tendinöz ksantomalar 11 hastada, 6-12 ay içinde tamamen kaybolmuştur.

Amerika grubu, 15 tedavi merkezinde, 29 çocuk hastaya ortalama 9±4 yaşta (3-17 yaş) başladıkları aferez tedavisini 6±4 yıl (2-21 yıl) sürdürmüşler, dekstran sülfat adsorbsiyon yöntemini kullanmışlardır.^[34] Zaman ilişkili ortalama LDL=aferez sonrası LDL-K+0.73 (aferez öncesi LDL-K-aferez sonrası LDL-K) formülü ile hesaplanmış, kan akım hızı 20 ml/dk-130 ml/dk (hastaların yaş ve ağırlıklarına göre) arasında tutulmuş, 1.5-2 plazma hacmi ile iki haftada bir yapılan aferezde LDLK'de %75 akut azalma, uzun sürede de %48 azalma elde edilmiştir. Ancak süreç boyunca 6 hastanın aterosklerotik bulgularında ilerleme saptanmıştır.

Kliniğimizde 10 çocuk hastanın (8.4±4.7 yaş) 9-60 ay süre ile (30±18 ay) aferez uygulaması (hasta

başına aferez sayısı 62±36 seans) çift filtrasyon plazmaferez ile gerçekleştirilmiş, önemli yan etki gözlenmeksizin LDL-K düzeylerinde %63±10 düşme elde edilmiştir.^[31]

Biyokimyasal etkinlik

Düzenli aralarla uzun süreli aferez uygulamasını değerlendirmede kolesterol ölçümlerinin yorumlanması önemlidir. Ardışık işlemler arası sürecin veya aylar/yıllar boyu yapılan uygulamanın sonuçlarını değerlendirmek, yol göstericidir. LDL aferezi yönteminin başarılı kabul edilmesi için akut dönemde LDL-K'de yaklaşık %60 düşme elde edilmelidir.^[4] Ancak kısa süre sonra LDL-K değerlerinde tekrar artma olacağından her bir işlem için işlem sonrası günlerde tekrarlayan ölçümler yaparak zaman-LDL değerlerini gösteren grafik eğrisi oluşturmak ve eğri altı alanından yola çıkarak kinetik çalışmalar yapmak gerekir. Pratikte uygulanabilirliği sınırlı olduğundan aşağıdaki formülasyondan yararlanır:^[21, 35]

$$\text{CORT} = \text{CMIN} + \text{K} (\text{CMAKS} - \text{CMIN})$$

(CORT = Zaman ilişkili ortalama LDL-K değeri, CMIN = Aferez bitiminden hemen sonraki LDL-K değeri, K = Sabit, CMAKS = Afereze başlamadan hemen önceki LDL-K değeri)

Kroon ve ark.^[35] K değerini yaptıkları hesaplamalarda 0.37 olarak saptamışlardır. Gerektiğinde LDL-K yükselme eğri alanları ve aşağıdaki formülasyonla da K katsayısı hesaplanabilir:

$$\text{K} = (\text{CORT} - \text{CMIN}) / (\text{CMAKS} - \text{CMIN})$$

Hequet ve ark.^[36] DALI yönteminde tek ve çift kolon kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında yöntem etkinlik değerlendirmesini aşağıdaki formülasyonlarla yapmışlardır:

$$\text{Akut azalma (\%)}: 100 \times (\text{CPre} - \text{CPost}) / \text{CPre}$$

İşlem sırasında olabilecek hemodilüzyonun etkisini dışlamak için de hematokrit değerlerinden yararlanılmışlardır:

$$\text{Düzeltilmiş CPost} = \text{Ölçülen değer} \times (1 - \text{HctPost}) / (1 - \text{HctPre}) \times \text{HctPre} / \text{HctPost}$$

$$\text{Düzeltilmiş akut azalma (\%)}: 100 \times (\text{CPre} - \text{Düzeltilmiş CPost}) / \text{CPre}$$

$$\text{Düzeltilmiş kan hücre sayısı} = \text{Ölçülen değer} \times (1 - \text{HctPost}) / (1 - \text{HctPre}) \times \text{HctPre} / \text{HctPost}$$

$$(\text{CPre} = \text{aferez öncesi LDL-K değeri}, \text{CPost} = \text{afe-$$

Tablo 4. LDL aferezi işlemindeki biyokimyasal hedefler^[4]

Hastalık	Hedefler
Homozigot AH	İşlem ortalamalarına göre TK'de akut düşme \geq %65 veya LDL-K'de akut düşme \geq %70 Zaman ilişkili ortalama TK <270 mg/dl veya LDL-K < 250 mg/dl (veya bazal değerlere göre TK'de %60'dan fazla, LDL-K'de %65'den fazla düşme) Bazal TK <350 mg/dl (%50'den fazla düşme) veya LDL-K <330 mg/dl (%55'den fazla düşme)
Heterozigot AH	Zaman ilişkili ortalama TK <100 mg/dl (veya bazal değerlere göre TK'de %60'dan fazla düşme)

AH: Ailevi hiperkolesterolemi; TK: Total kolesterol; Bazal: Aferezden hemen önce; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

rez sonrası LDL-K değeri, HctPre = aferez öncesi % hematokrit değeri, HctPost = aferez sonrası % hematokrit değeri)

Güncel Ulusal Terapötik Aferez Rehberinde, tedavinin hedefi “zaman ortalamalı kolesterol düzeyini %45-55, LDL-K ve lipoprotein A düzeyini %40-60 azaltmak” olarak belirlenmiştir. Tedaviye süresiz olarak devam edilmesi ve belirtilen zaman-ortalama kolesterol ve LDL-K düzeyleri düşürülerek hedef düzey korunacak şekilde işlem sıklığının ayarlanması (genelde 1-2 haftada bir) önerilmektedir.^[12]

Biyokimyasal hedefler

Aferez tedavisinin temel ve uzun süreli amacı, genel olarak hastayı KV olaylardan korumaktır, ancak tanımlanmış net veri yoktur. Bu konudaki klinik gözlemlere dayalı sonuçlar Tablo 4’de verilmiştir. Yaklaşık 10 yıllık aferez sonucunda, belirtilen hedeflerle izlenen hastaların %20-35’inde ilerleyici KKH geliştiği klinik raporlarda bildirildiğinden, ulaşılması gereken biyokimyasal değerlerin daha düşük olması da tartışılmaktadır.^[12,21,34,37]

Kardiyovasküler sisteme etkileri

LDL aferezi uygulanan hastaların çok büyük çoğunluğu önceden tıbbi tedavi (statin türevleri) aldıklarından ve aferez sürecinde de bu tedaviye devam ettiklerinden, aferezin KV sisteme olumlu etkilerini ortaya koymak güçtür. Rutin olarak aterosklerotik ilerlemeyi ve aort darlığı, supravavüler hastalığı değerlendirmek için iki yıl ara karotid Doppler ultrasonografi ve ekokardiyografi yapmak gerekir.^[9,30] Diğer KV sistem değerlendirmesine yönelik işlemlerin cinsi ve sıklığını hastanın durumu ve izleyen kliniğin görüşü belirleyecektir.

a. Görüntüleme ile elde edilen sonuçlar

LDL aferezinin temel amacı, aterosklerotik KV

hastalığı azaltmak olduğu için, etkinlik araştırmalarında koroner anjiyografi, intravasküler ultrasonografi ve diğer non invazif KV görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılır. Ancak LDL aferezi yapılacak her hastada, bazal değerlendirme olarak görüntüleme yöntemleriyle aort darlığı ve anevrizmasının araştırılması yapılmalıdır.^[30]

Stefanutti ve ark.,^[38] 11 çocuk hastanın, bir veya iki hafta aralarla LDL aferezi uygulamasından sonraki 2-17 yıllık süreçte etkinlik değerlendirmelerini yapmışlardır. En küçüğü 3.5, en büyüğü 11 yaşında iken aferez tedavisi başlanan hastaların hepsinde başlangıçta ksantom plakları, çok yüksek total kolesterol ve LDL-K değerleri (826±183 mg/dl ve 768±182 mg/dl) saptanmış, izlem sürecinde hastaların tamamında ksantomlar kaybolmuş, total ve LDL-K değerleri belirgin düşmüştür (123±24 mg/dl ve 79±21 mg/dl). Aortik ve koroner anjiyografik değerlendirmelerde stenoz varlığı ve derecesi, parietal düzensizlikler ve lokalizasyonu, aortik dilatasyon, valvular malformasyon ve yetersizlikler puanlama sistemi ile skorlanmış; ilk yılda başlayan düzelmelerin sonraki iki yılda çok daha belirginleştiği gösterilmiştir. Yazarlar, hastaların koroner arterlerinde izlendikleri süreçte patoloji gelişmemesini; aferezin çok etkin olması ile ilişkilendirmişlerdir.

Statin türevleri kullanan erişkin hastalarda ise, tedaviye LDL aferezi eklenmesiyle koroner arterlerdeki minor stenozlarda kaybolmanın daha belirgin olduğu, bölgesel miyokardial perfüzyonun daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[39,40] Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları Tablo 5’de özetlenmiştir.^[5]

b. Kardiyovasküler çalışmalar

Bu konuda bildirilen sonuçların çoğu gözleme dayalıdır, hastalarda LDL aferezi ile KV semptomlar açısından stabilizasyon veya gerileme saptandığına yöne-

Tablo 5. LDL-kolesterol değerlerinde azalma ve kantitatif anjiyografi ile stenoz çaplarındaki değişikliklerin izlendiği LDL aferezi regresyon çalışmaları^[5]

Araştırmacı	Kantitatif anjiyografi (segment bazlı analiz, %)				
	Aferez hasta	LDL-K azalma sayısı (n)	Değişme yok (%)	Azalma	İlerleme
Schuff-Werner P, 1994	51	62	55	30	15
Tatami R, 1992	37	55	49	38	13
Waidner T, 1994	25	58	64	<1	36
Thompson GR, 1995	20	53	65	25	10
Kroon AA, 1996	20	63	45	10	45
Toplam (Genel)	163	53-74	45-64	0-38	10-45

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; n: Sayı.

liktir. LDL aferezinin ilk uygulandığı döneme yönelik 1985 yılında bildirilen bir çalışmada, HoAH hastalarının aferez tedavisi ile yaşamda kaldıkları, oysa aynı durumdaki yakınlarının tedavi edilmedikleri için çok daha erken dönemde kaybedildikleri gösterilmiştir.^[41] KKH olan erişkin heterozigot hastalarda yapılan bir çalışmada, sadece tıbbi tedavi alan grup ile tıbbi tedavi ve aferez tedavisi alan grup karşılaştırılmış; altı yıllık izlem sonunda aferez uygulanan grupta ölümcül olan ve olamayan miyokart enfarktüsü görülme oranının çok belirgin olarak az olduğu saptanmıştır.^[42]

Klinik izlemde homozigot hastaların hem sayıca az olmaları, hem de karşılaştırmalı tedavilerin etik açıdan uygun olmaması nedeniyle, kardiyak etkiler genellikle heterozigot hastalar üzerinden verilmektedir. Hollanda'da yapılan bir klinik çalışmada anginası olan, LDL-K değeri >220 mg/dl, homozigot olmayan, 42 erkek hasta 2 yıl süre ile izlenmiş, bir gruba LDL aferezi ve lipid düşürücü ajan tedavisi, diğer gruba sadece lipid düşürücü ajan tedavisi uygulanmıştır. Aferez uygulanan grupta LDL değerinde %63 azalma (diğer grupta %47), egzersizde 1 mm'lik ST depresyon gelişme süresinde 7.5 dakikadan 11 dakikaya artış (diğer grupta 8.5 dakikadan 7.5 dakikaya azalma) ve maksimum ST çökmesinde 1.5 mm'den 0.6 mm'ye azalış (diğer grupta değişiklik yok) saptanmıştır.^[39] Benzer şekilde Japonya'daki uygulamada da aferez uygulanan hastalarda intravasküler ultrasonografi ve koroner anjiyografi ile arterial lümen çapında artış ve plak alanında azalma saptanmıştır. Ancak bu çalışmada kullanılan lipid düşürücü ajan dozu önceki çalışmaya göre daha düşüktür (pravastatin 20 mg, simvastatin 10 mg).^[43]

Lipoprotein aferezi tedavisi uygulanan hastalarda, süreçte KV değerlendirme yapmak, yakın izlem uygulamak önemlidir. Taseva ve ark.,^[44] 64 erişkin hastada yaklaşık 2 yıllık aferez tedavisinin uygulandığı zaman diliminde yeni gelişen hastalıkları araştırmışlardır. 44 hastada ek bir hastalık oluşmaz iken, 20 hastada toplam 45 KV bulgu / hastalık gelişmiştir: Major KV olay olarak inme (3 hastada toplam 4 kez), miyokart enfarktüsü (1 hastada), bypass operasyonu (1 hastada koroner ve periferik) ve stent uygulaması (12 hastada toplam 22 kez). İkincil bulgular / hastalıklar ise: anjina pectoris (7 hastada), atrial fibrilasyon (1 hastada), internal karotid arter darlığı (2 hastada toplam 3 kez), internal karotid arter tıkanması (2 hastada toplam 3 kez), kalp pili yerleştirilmesi (1 hastada) ve kardiyak defibrilatör yerleştirilmesi (1 hastada). Sayılan olaylar için erkek cinsiyet, diabet veya glukoz intoleransının varlığı ve Lp(a) yüksekliği risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca önceki KV durum, aferez etkinliği [LDL-K ve Lp(a) azalma oranları, aferez uygulanma süresi vb] de rol oynayabilir. İki yıldan daha uzun süre aferez uygulanan hastalarda ise KV durumun stabilize olması çok dikkat çekicidir.

LDL aferezi sürecinde, yeni gelişebilecek etkilenmeler yanı sıra daha önceki olaylar da seride değerlendirilmiştir. Aferez hastalarında küçük, yeni gelişen instabil koroner plaklarda belirgin düzelme saptanmıştır. İntravasküler ultrasonografik değerlendirme ile bu plakların alanlarında azalma görülürken tek başına tıbbi tedavi alanlarda artma görülmüştür.^[7]

c. Pozitron emisyon tomografi (PET)

Hiperkolesteroleminin endotel fonksiyonlarını bo-

zarak koroner vazodilatasyon kapasitesini azaltması, KKH gelişmesinde önemli bir etkidir. Dinamik kantitatif PET ile yapılan çalışmada HELP yönteminin uygulandığı LDL aferezinden önce ve 20 saat sonra miyokardial perfüzyon ölçümleri yapılmış; minimal koroner rezistans ve plazma viskozitesinde anlamlı düşüş olduğu ortaya konmuştur.^[45]

Hematolojik ve hemostatik etkileri

LDL aferezi işlemi sırasında kullanılması gereken antikoagulanlar nedeniyle hemostatik faktörlerin etkilenmesi kaçınılmazdır. Ancak bunun bir dengede olması da tartışılmazdır. LDL aferezi işlemi sırasında oluşabilecek etkilenmeler bu nedenle inceleme konusu olmuştur. Hovland ve ark.,^[46] genetik mutasyonları aynı olan üç erişkin hastada, üç farklı kolon ile altışar defalık LDL aferezi uygulamasının etkilerini gözlemişlerdir. LDL-K düzeylerinde benzer azalma saptanmasına karşın hematolojik parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır:

- DL-75: Dekstran sülfat ile doğrudan perfüzyon (DALI): Hemoglobun, lökosit ve trombosit sayılarında anlamlı azalma, fibrinojen, plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAI-1) ve homosistein düzeylerinde anlamlı azalma, trombin-antitrombin komplekslerinde anlamlı artma.
- LA-15: Dekstran sülfat adsorbsiyon: Hemoglobun ve lökosit sayılarında anlamlı artma, fibrinojen, PAI-1 ve homosistein düzeylerinde anlamlı azalma.
- EC-50E: Kaskad filtrasyon plazmaferezi: Hemoglobun ve lökosit sayılarında anlamlı artma, fibrinojen, PAI-1 ve homosistein düzeylerinde anlamlı azalma.

Bu çalışmada kısıtlı hasta grubunda ve kısa süreli uygulama olmasına karşın, farklı yöntemlerin farklı hematolojik yansımaları olduğu ortaya konmuştur. Çift veya kaskad filtrasyon plazmaferezi ve HELP yöntemlerinin, her işlemde pıhtılaşma faktörü olan fibrinojen düzeylerinde yaklaşık %60 oranında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.^[10] Ayrıca HELP yönteminin, hemoreoloji (reoferezis) üzerine etkisi, plazma viskozitesinde %20, eritrosit ve trombosit agregasyonunda %60'dan fazla azalma yaptığı gösterilmiştir.^[47] Bu konudaki benzer bir başka çalışmada, aferezin B tip natriüretik peptid (BNP) üzerine etkileri HELP ve dekstran sülfat adsorbsiyon yöntemleri kullanılarak

karşılaştırılmıştır. Her iki yöntemle de akut ve kronik süreçte, aferez uygulamasının BNP düzeylerini azalttığı, LDL'den bağımsız olarak vasküler yatak / akım üzerine olumlu etkileri olduğu, HELP sisteminin uygulandığı hastalarda azalmanın daha belirgin olduğu vurgulanmıştır.^[48]

Enflamasyon sürecine etkileri

LDL aferezi uygulaması ile LDL-K yanı sıra, ateroskleroz gelişiminde rolü olan diğer enflamatuvar molekül ve sitokinlerin de uzaklaştırıldığı ilk kez HELP yöntemi ile 2001 yılında gösterilmiştir.^[49] Daha sonraki çalışmalarda; fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, vasküler hücre adezyon molekül 1, intersellüler adezyon molekül 1, E selektin, C reaktif protein (CRP), interferon gama, tümör nekrozis faktör alfa ve sitokinlerin de aferez işlemi ile dolaşımdan uzaklaştırıldığı saptanmıştır. Ayrıca, sitokin reseptör fonksiyonlarını etkileyerek gen transkripsiyonuna dolaylı etki ile de yarar sağlanabileceği ileri sürülmüştür.^[50] Hovland ve ark.,^[51] hematolojik etkileri değerlendirdikleri çalışmalarında kullandıkları yöntemi, enflamasyon parametrelerini değerlendirmede kullanmışlar ve tüm LDL aferezi kolon yöntemlerinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir (IL-1ra, IP-10, MCP-1'de artış, IFN-gamma, TNF-alpha, RANTES, PDGF, VEGF'de azalma). Ancak LDL değerlerinde benzer azalma olmasına karşın, inflamatuvar yanıt parametrelerindeki değişiklik, adsorbsiyon kolonlarında daha az belirgin olmuştur.

Kardiyovasküler patoloji gelişimi açısından risk altında olan hastaların; endotel inflamasyonu, plak destabilizasyonu ve rüptürünü gösteren biyokimyasal göstergelerle izlenerek, erken tanı konması önemli bir konudur. Bu konuda yapılan bir klinik araştırmada 44 erişkin hiperlipidemili hasta değerlendirilmiştir.^[52] İlk grupta üçü HoAH, 22 erişkin hasta yer almaktadır. Hastalara her hafta aferez ve tıbbi tedavi uygulanmış, aferezden önce ve sonra değerlendirme yapılmıştır. Aferez yöntemi olarak 10 hastaya çift filtrasyon plazmaferez (DFPP), 6 hastaya HELP, 6 hastaya da DALI uygulanmıştır. LDL aferez süresi median 9.5 yıl (2-21 yıl) olarak bildirilmiştir. Diğer grupta ise sadece tıbbi tedavi alan, ancak belirgin KV etkilenmesi olan 22 erişkin hasta bulunmaktadır. Hasta sonuçları, sağlıklı grupla karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- Miyokart enfarktüsü, inme ve periferik vaskü-

ler hastalık riskini belirleyen yüksek duyarlılığı olan CRP değerlerinde, aferez ile anlamlı düşüş (etkinlik sırası; HELP, DFFP, DALI)

- Ateroskleroz progresyon ve rüptür göstergesi olan gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) değerlerinde, aferez ile anlamlı düşüş,
- Plak destabilizasyon göstergesi olarak kullanılan solubl vasküler hücre adezyon molekülü (sVCAM) değerlerinde, aferez grubunda anlamlı düşüş (etkinlik sırası; DFFP, DALI, HELP),
- Plak destabilizasyon göstergesi olarak kullanılan matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) değerlerinde anlamlı fark yok
- Plak destabilizasyon göstergesi olarak kullanılan asimetrik dimetilarginin (ADMA) değerlerinde, aferez grubunda anlamlı düşüş (etkinlik sırası; DALI, DFFP, HELP)

Oksidatif stres, ateroskleroz etyolojisinde yer alan faktörlerden biri olması nedeniyle, LDL aferezinin ikincil yararları açısından da araştırılan bir başlıktır. Yapılan bir çalışmada IA, HELP, DALI ve lipid filtrasyon yöntemleri karşılaştırılmış; DALI yönteminin oksidatif hasarlanmadan koruma açısından diğer yöntemlerden belirgin üstün olduğu, oksidatif stres göstergelerinin aferezden sonraki üçüncü günde tekrar önceki değerlere döndüğü gösterilmiştir.^[53,54]

Aferez işlemi ile aterosklerozdan korunmaya yönelik mekanizmaları açıklayan bir diğer çalışma da proteomik analizlerinden elde edilmiştir. Aferez sonu atıklardan yapılan analizlerde koagülasyon faktörleri, trombojenik faktörler, inflamasyon faktörleri, adezyon molekülleri, komplemanlar, glikoproteinler, apolipoproteinler, immün globulinler ve diğerleri olmak üzere toplam 48 protein araştırılmış, tek aferez uygulaması ile adezyon molekülü olan vitronektin'de %82.4, inflamasyon faktörü olan Apo CIII'de %55 azalma saptanmıştır.^[55,56]

Deri bulgularına (ksantom) etkileri:

Aferez uygulanan hastalarda ilk altı ayda kan lipid değerlerinde belirgin düzelme sağlanmasına karşın, dokularda birikmiş olan kolesterol esterlerinde azalma olmamaktadır. Ancak uzun süreli ve uygun teknikte yapılan aferez ile intrasellüler kolesterol mobilize olur. Bu süreç "delipidasyon" olarak adlandırılır,

1.5-2 yılda tendinöz veya kutanöz ksantomlar ve ksantelazmalar azalmaya başlar, beş yılda tamamen kaybolur.^[13]

Lipoprotein (a)'ya yönelik aferez

LDL benzeri bir molekül olan Lp (a), bağımsız bir aterosklerotik risk faktörüdür. Aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunduğu gibi yapısının plazminojene benzemesi nedeniyle de tromboz gelişimini artırmaktadır. Ayrıca, aterosklerotik plak oluşumunda etkili olan proinflamatuvar mediatör olarak da rol oynamaktadır.^[57]

Lp (a) yüksekliği diyet tedavisinden etkilenmediğinden ve antilipit ajanlar içinde sadece nikotik asit tedavisinden kısmi yarar elde edildiğinden, ilerleyici aterosklerotik KKH varlığında çok yüksek Lp (a) değerleri saptanması AH olmaksızın aferez endikasyonu kabul edilmektedir.^[4] Tablo 1 ve 3'de belirtildiği gibi genellikle 60 mg/dl üzerinde seyreden değerlerde aferez tedavisi gündeme gelebilir. Ancak klinik veya görüntüleme (anjyografi veya ultrasonografi) ile ilerleyici KV hastalık saptandığında aferez tedavisine başlanır.^[13,58]

Yapılan klinik incelemelerde tam kan kullanılarak plazmadan Lp (a) uzaklaştıran en etkin yöntemin (DALI, Liposorber D) olduğu (ortalama akut azalma oranı %80) bildirilmiştir.^[25,59] Ancak bir başka çalışmada ise DL-75 (Dekstran sülfat ile doğrudan perfüzyon, DALI), LA-15 (Dekstran sülfat adsorbsiyon), EC-50E (Kaskad filtrasyon plazmaferezis) kullanılarak, üç farklı kolonun etkisi gözlenmiş, her kolonunun da etkin olarak Lp (a) düzeylerini azalttığı, aralarında fark olmadığı gösterilmiştir.^[60]

Lipoprotein aferezi ve gebelik

Kısıtlı sayıda klinik gözlem olmasına karşın, hem hormonal etki hem de antilipemik ajanların kullanılmamasına bağlı olarak aferez gereksinimi ve uygulanması vardır. Dekstran sülfat adsorbsiyon ve HELP yöntemlerinin başarılı olduğu bildirilmiştir.^[61-63] Daha önce aferez olmaksızın iki doğum yapan kadın hastanın üçüncü hamileliğinde aferez tedavisinin başarı ile uygulandığı da bir başka yayında açıklanmıştır.^[64]

Yan etkiler

Teknolojinin gelişmesine bağlı olarak, aferez tedavisinde yan etki görülme olasılığının çok azaldığı, genel olarak %5'in altında olduğu bildirilmiştir. Saptanabilen yan etkiler arasında en çok geçici hipotansiyon

yondan bahsedilmekte, daha az olarak da ateş, titreme, kas ağrısı, alerjik deri reaksiyonları, bulantı ve karın ağrısının görülebildiği bildirilmektedir. Yukarıda da açıklandığı gibi farklı aferez yöntemleri uygulanabilmektedir. Yan etkinin ısrarla devamı durumunda yöntem değişikliği yapılmalıdır. Ancak aferez tedavisinin başarılı olması için hastanın psikolojik olarak rahatlatılması ve sürekli destek sağlanması esastır. Böylece yaşam kalitesinde olumsuz etkilenme en aza inecek, işleme uyum çok olumlu yöne kayacak, bazı subjektif yakınmalarının görülmemesini veya kısa sürede geçmesini sağlayacaktır.^[4]

İşlemin uzun süreli olacağı, yıllar boyu devam edeceği göz önüne alınırsa, apoferritin kaybına bağlı anemi, fibrinojen kaybına bağlı kanamaya eğilim, immünglobulin kaybına bağlı enfeksiyonlar açısından hastalar kontrol edilmelidirler.^[4]

Tam kan kullanılarak LDL aferezi veya dekstran sülfat adsorbsiyonu ile LDL aferezi uygulanıyorsa; dekstran sülfat veya poliakrilat'a bağlı bradikinin aktivasyonu olur. Hastalar eş zamanlı olarak ACE inhibitörü de kullanıyorsa bradikinin yıkımı baskılanacağından, bradikinin artışı çok daha belirgin hale gelir, hipotansiyon görülebilir. Bu durumda işlemde 24 saat önce ilaç kullanımına ara verilmesi veya preparat değişikliği (angiotensin reseptör blokerleri) önerilir.^[1,9]

Genç hastalarda aferez yapılamıyorsa, tolere edilemiyorsa veya yeterli etkinlik sağlanamıyorsa ortotopik karaciğer nakli uygulanabilir, ancak bu konudaki deneyim sınırlıdır.^[9,65,66]

LDL aferezinin bir diğer önemli yan etkisi, sosyal

alana yansımalarıdır. Hastaların her hafta veya iki haftada bir hastanede 2-4 saat süre ile kalmaları, işgücü kaybına yol açmaktadır. Çocuk/adolesan hastalar için okula devamsızlık ve refakat eden kişinin iş yaşamındaki aksamalar, mücadele edilmesi veya kişilerin sosyal açıdan desteklenmesi gereken konulardır.^[1]

İtalya'daki 18 LDL aferezi merkezinin, 101 hasta-ya farklı yöntemlerle yaptıkları bir yıllık uygulama sırasında gözlenen yan etkiler; vazovagal reaksiyon (17 uygulamada), düşük akım (16 uygulamada), kardiyak aritmi (12 uygulamada), hipotansiyon, kollaps (11 uygulamada), semptomatik hipokalsemi (10 uygulamada), gastrointestinal huzursuzluk, kusma (10 uygulamada), venöz hematoma (3 uygulamada), koagülasyon (2 uygulamada), ateş ve titreme (2 uygulamada) ve kanama (2 uygulamada) olarak bildirilmiştir.^[20]

Yan etkileri önlemede en önemli konu, işlemin denetlenmesidir. Bu konuda geliştirilen kalite kontrol sistemi ile 32 yıllık aferez uygulama sürecinde ciddi hiçbir yan etkinin görülmediği bildirilmiştir.^[67] Yan etkilerle ilgili veriler, pek çok merkez sonuçlarının bir arada değerlendirilmesiyle Tablo 6'da özetlenmiştir.^[19]

Uygulama sürecinde yaşananlar ve maliyet

Endikasyonu olan çok sayıda hasta olmasına rağmen, aferez tedavisindeki en önemli kısıtlayıcılar yetkin merkezlerin azlığı ve yüksek maliyetidir. Sertifikasyonunu tamamlamış merkez sayısı sayılan nedenlerle azdır.^[68] Ülkelerin sağlık politikaları, toplam maliyet konusunda farklılıklar getirebilir. Örneğin onbeş günde bir tekrarlayan uygulama ile bir hasta için yıllık maliyet 40.000-50.000 \$ olarak bil-

Tablo 6. Lipid aferezi tedavisinin yan etkileri. Ciddi komplikasyonlar nadirdir, alerjik reaksiyon %0.25, hemoliz %0.05, dispne %0.1, şok %0.2 ve aritmi %0.04^[19]

Yöntem	Tedavi sayısı	Toplam insidansı (%)	Sık / ağır olmayan yan etkiler	Eşlik eden semptomlar
HELP	75.061	3.05	Hipotansiyon, anjina, baş ağrısı, bulantı, bezginlik, ödem, göz basıncı	Koagülasyonda azalma
Kaskad filtrasyon	1.708	2	Hipotansiyon, yorgunluk, ödem	Protein kaybı
DALI	12.291	3.85	Hipotansiyon, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, kızarma	Bradikinin artışı
Dekstran sülfat adsorbsiyon	Bildirilmemiş	0.3-0.9	Hipotansiyon, parestezi, ağrı, bulantı, vertigo	Bradikinin artışı, koagülasyonda azalma
İmmünoadsorbsiyon	2.600	<2	Hipotansiyon, bulantı, vertigo	Koyun antikorları, tekrar kullanım

dirilmektedir.^[4,69] Almanya ve Fransa'da her seansın maliyeti 1100-1200 € olarak hesaplanmıştır.^[68] Aynı koşullar için İngiltere'deki merkezler LDL aferezi için 24.000-28.800 £, karşılaştırmak için de hemodiyaliz için ise 19.000-22.800 £ maliyet bildirmişlerdir.^[7] İngiltere'de yaklaşık 28.000 hastanın böbrek hastalığına yönelik hemodiyaliz tedavisi aldığı göz önüne alınırsa, 200 LDL aferezi hastasının maliyetinin çok daha düşük olduğu ortaya çıkar. Girişimsel bir işlem olan aferezin yüksek maliyetli olması; ülkelerin sağlık giderlerinin planlanmasında dikkat çekmektedir. Homozigot hastalarda maliyet/etkinlik hesaplarında bir sorun yoktur. Uygun endikasyonlu hasta seçimini sağlayacak metabolizma ve lipidoloji merkezlerinin oluşturulması, bu merkezlerde hastaların izlenerek kayıt sisteminin geliştirilmesi, hem uygulama sayı ve deneyimini arttıracak hem de oluşabilecek hataları en aza indirecektir.^[30]

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Kaynaklar

- McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol: the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol* 2013;7(3 Suppl):S21-6.
- Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthover R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013;128:2567-76. [CrossRef](#)
- Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1935-47. [CrossRef](#)
- Page MM, Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Lipoprotein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:387-403. [CrossRef](#)
- Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7(Suppl 1):7-14. [CrossRef](#)
- Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher* 2011;26:269-75. [CrossRef](#)
- Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198:247-55. [CrossRef](#)
- Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E; German Apheresis Working Group. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7(Suppl 1):15-9. [CrossRef](#)
- Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011;12:221-63. [CrossRef](#)
- Heigl F, Hettich R, Eder B, Arendt R. Lipoprotein apheresis standard for apheresis competence centers-an updated synthesis and amendment to pre-existing standards. *Atheroscler Suppl* 2013;14:57-65. [CrossRef](#)
- Vishwanath R, Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol* 2014;8:18-28. [CrossRef](#)
- www.saglik.gov.tr.
- Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schillingier JL, Brignon P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 2008;12:195-201. [CrossRef](#)
- Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl* 2013;14:19-27. [CrossRef](#)
- Stefanutti C, Lanti A, Di Giacomo S, Mareri M, De Lorenzo F, Landolfo A, et al. Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks. *Transfus Apher Sci* 2004;31:3-10. [CrossRef](#)
- Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:1043-60.
- Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975;1:1208-11. [CrossRef](#)
- Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S38-45. [CrossRef](#)
- Grützmacher P, Kleinert C. Lipid apheresis techniques: current status in Germany. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7(Suppl 1):20-3. [CrossRef](#)
- Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S; Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis Working Group 2009 survey. *Ther Apher Dial* 2013;17:169-78. [CrossRef](#)
- Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobrai T, Gesinde M, Livingstone M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010;208:317-21. [CrossRef](#)
- Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *Scientific World Journal* 2012;2012:314283. [CrossRef](#)
- Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Poberschin I, Siegert G. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:629-39. [CrossRef](#)
- Stefanutti C, Morozzi C, Perrone G, Di Giacomo S, Vivenzio A, D'Alessandri G. The lipid- and lipoprotein- [LDL-Lp(a)] apheresis techniques. *Updating G Chir* 2012;33:444-9.

25. Julius U, Fischer S, Schatz U, Passauer J, Bornstein S. Why an apheresis center should offer more than one lipoprotein apheresis method. *Ther Apher Dial* 2013;17:179-84. [CrossRef](#)
26. Schettler V, Neumann CL, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E. How to optimize lipoprotein apheresis treatment-a second look. *Atheroscler Suppl* 2013;14:89-92. [CrossRef](#)
27. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberg ML, Marques MB, et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177. [CrossRef](#)
28. Stefanutti C. The 2009 2nd Italian Consensus Conference on LDL-apheresis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:761-2.
29. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* 2013;113:1290-5. [CrossRef](#)
30. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso RR, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171:309-25. [CrossRef](#)
31. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2009;13:121-8. [CrossRef](#)
32. Dann EJ, Shamir R, Mashiach T, Shaoul R, Badian A, Stravets T, et al. Early-onset plasmapheresis and LDL-apheresis provide better disease control for pediatric homozygous familial hypercholesterolemia than HMG-CoA reductase inhibitors and ameliorate atherosclerosis. *Transfus Apher Sci* 2013;49:268-77. [CrossRef](#)
33. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schienger JL, Brignon P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 2008;12:195-201. [CrossRef](#)
34. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1199-204. [CrossRef](#)
35. Kroon AA, van'tHof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000;152:519-26. [CrossRef](#)
36. Hequet O, Le QH, Rigal D, Mekhloufi F, Jaeger S, Sassolas A, et al. The first results demonstrating efficiency and safety of a double-column whole blood method of LDL-apheresis. *Transfus Apher Sci* 2010;42:3-10. [CrossRef](#)
37. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1438-43. [CrossRef](#)
38. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion* 2009;49:1461-70.
39. Kroon AA, Aengevaeren VRM, van der Werf T, Stalenhoef AF, Uijen GJ. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS): effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-35. [CrossRef](#)
40. Aengevaeren VRM, Kroon AA, Stalenhoef AF, Van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, et al. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1696-704. [CrossRef](#)
41. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with plasma Exchange. *BMJ* 1985;291:1671-3. [CrossRef](#)
42. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamotos S, Ueda K, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998;82:1489-95. [CrossRef](#)
43. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:220-7. [CrossRef](#)
44. Taseva K, Fischer S, Passauer J, Weiss N, Bornstein SR, Julius U. Factors inducing cardiovascular events in patients treated by lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl* 2013;14:45-50.
45. Mellwig KP, van Buuren F, Schmidt HK, Wielepp P, Burchert W, Horstkotte D. Improved coronary vasodilatory capacity by H.E.L.P. apheresis: comparing initial and chronic treatment. *Ther Apher Dial* 2006;10:510-7. [CrossRef](#)
46. Hovland A, Hardersen R, Nielsen EW, Mollnes TE, Lappegard KT. Hematologic and hemostatic changes induced by different columns during LDL apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:294-300. [CrossRef](#)
47. Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong VW, et al. Improved haemorrheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989;19:30-7. [CrossRef](#)
48. Moriarty P, Sosland R, Gibson C, Belmont J. Comparison of different low density lipoprotein apheresis machines on brain natriuretic Peptide levels in patients with familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2010;14:74-8. [CrossRef](#)
49. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001;158:495-8.
50. Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia.

- Cytokine 2011;56:842-9. [CrossRef](#)
51. Hovland A, Hardersen R, Sexton J, Mollnes TE, Lappegård KT. Different inflammatory responses induced by three LDL-lowering apheresis columns. *J Clin Apher* 2009;24:247-53.
 52. Strauchmann J, Wallbach M, Bramlage C, Puls M, Konstantinides S, Mueller GA, et al. Lipoprotein apheresis reduces biomarkers of plaque destabilization and cardiovascular risk. *J Clin Apher* 2013 Nov 27. doi: 10.1002/jca.21311. [Epub ahead of print] [CrossRef](#)
 53. Kopprasch S, Graessler J, Bornstein SR, Schwarz PE, Tselmin S, Frind A, et al. Beyond lowering circulating LDL: apheresis-induced changes of systemic oxidative stress markers by four different techniques. *Atheroscler Suppl* 2009;10:34-8.
 54. Kopprasch S, Bornstein SR, Schwarz PE, Bergmann S, Julius U, Graessler J. Single whole blood dextran sulfate adsorption favorably affects systemic oxidative balance in lipoprotein apheresis patients. *Atheroscler Suppl* 2013;14:157-60. [CrossRef](#)
 55. Yuasa Y, Osaki T, Makino H, Iwamoto PE, Usami M, Minamino N, et al. Proteomic analysis of proteins eliminated by low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2014;18:93-102. [CrossRef](#)
 56. Pfefferkorn TK, Knüppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF. Increased cerebral CO(2) reactivity after heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999;30:1802-6. [CrossRef](#)
 57. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Antic T, Malaguarna G, Bella R, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int* 2013;2013:650989. [CrossRef](#)
 58. Rosada A, Kassner U, Vogt A, Willhauck M, Parhofer K, Steinhagen-Thiessen E. Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs* 2014;38:135-41. [CrossRef](#)
 59. Stefanutti C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Castelli A. LDL apheresis: a novel technique (LIPOCOLLECT 200). *Artif Organs* 2009;33:1103-8. [CrossRef](#)
 60. Hovland A, Marcovina S, Hardersen R, Enebak T, Mollnes TE, Lappegård KT. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein(a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein(a) particles. *Transfus Apher Sci* 2012;46:73-6.
 61. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF, Waksmonski CA, Lees RS. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 2000;86:1160, A10.
 62. Teruel JL, Lasunción MA, Navarro JF, Carrero P, Ortuño J. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing low-density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption. *Metabolism* 1995;44:929-33. [CrossRef](#)
 63. Anedda S, Mura S, Marcello C, Pintus P. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfus Apher Sci* 2011;44:21-4. [CrossRef](#)
 64. Fahed AC, Nassar AH. Pregnancy in a woman with homozygous familial hypercholesterolemia not on low density lipoprotein apheresis. *AJP Rep* 2012;2:33-6. [CrossRef](#)
 65. Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Tran* 2010;15:269-76. [CrossRef](#)
 66. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, Francalanci P, Monti L, Torre G, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011;15:E25-9.
 67. Borberg H. The lower the better: target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci* 2013;48:203-6. [CrossRef](#)
 68. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Barbir M, Eriksson M, Paulweber B, et al. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:492-8. [CrossRef](#)
 69. Brown WV, Brook R, Hemphill LC, Moriarty PM. The use of lipopheresis in the practice of clinical lipidology. *J Clin Lipidol* 2012;6:98-104. [CrossRef](#)