

GÁL KRISTÓF DR.¹, NÉMETH NORBERT DR.², REMENYIK JUDIT DR.³, SOLTÉSZ PÁL DR.¹¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet „C” Épület, Intenzív Osztály és Terápiás Aferezis Részleg, Debrecen²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Tanszék, Debrecen³Debreceni Egyetem, Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar, Komplex Rendszerek és Mikrobiom-innovációk Központja, Debrecen

A RHEOPHERESIS KEZELÉS KOMPLEX ANGIOLÓGIAI HATÁSAI

CÉLKITŰZÉS: A RHEOPHERESIS EGY SZELEKTÍV EXTRAKORPORÁLIS, KETTŐS KASZKÁDFILTRÁCIÓS RENDSZER, AMELY KÉPES A VÉR ÉS A PLAZMA VISZKOZITÁSÁT NÖVELŐ PLAZMAKOMPONENSEK ELTÁVOLÍTÁSÁVAL JAVÍTANI A PÁCIENS MIKROCIRKULÁCIÓS STÁTUSZÁT. A 250-300 kDa-NÁL NAGYOBB MOLEKULASÚLYÚ PLAZMAALKOTÓK ELIMINÁCIÓJA JELENTŐSEN CSÖKKENTI A VÉR- ÉS PLAZMAVISZKOZITÁST, MINDEZEK MELLETT CSÖKKENTI A THROMBOCYTAAGGREGÁCIÓT, JAVÍJTJA A VÖRÖSVÉRTESTEK DEFORMABILITÁSÁT, ÉS ANTITROMBOGÉN HATÁSÚ. KUTATÁSAINK SORÁN A RHEOPHERESIS TOVÁBBI JÓTÉKONY HATÁSAIT VIZSGÁLTUK, HIPERVISZKOZITÁSSAL TÁRSULÓ DIABÉTESZES LÁB SZINDRÓMÁJÁNAK SZÖVŐDMÉNYEIBEN.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK: 6 BETEGEN VÉGEZTÜNK 2 ALKALOMMAL RHEOPHERESIST, EGYMÁST KÖVETŐ NAPOKON. A KEZELÉSEK ELŐTT ÉS UTÁN CAPILLARIS VISCOSIMETRIA MÓDSZERÉVEL VIZSGÁLTUK A BETEGEK HEMOREOLÓGIAI STÁTUSZÁT, ELISA MÓDSZERREL MEGHATÁROZTUK AZ IL-2, AZ IL-8, A TNF-ALFA ÉS AZ ET-1 SZÉRUMSZINTJÉT, TOVÁBBÁ KOMPLETT CISZTEIN-POOLANALÍZIST VÉGEZTÜNK TÖMEGSPEKTROMETRIÁS MÓDSZERREL A RHEOPHERESIS GLUTATION-HÁZTARTÁSRA ÉS ANTIOXIDÁNS-STÁTUSZRA GYAKOROLT HATÁSAINAK VIZSGÁLATA ÉRDEKÉBEN.

EREDMÉNYEK: A KEZELÉSEK HATÁSÁRA A BETEGEK HEMOREOLÓGIAI PARAMÉTEREI NORMALIZÁLÓDtak, A GYULLADÁSOS CITOKINEK ÉS KÓROS VAZOAKTÍV KOMPONENSEK SZÉRUMSZINTJEI JELENTŐSEN CSÖKKENTEK, A PÁCIENSEK GLUTATION-HÁZTARTÁSA ÉS ANTIOXIDÁNS-STÁTUSZA MINDEN ESETBEN JAVULT, AZ ENDOTHELIALIS GYULLADÁS MÉRSÉKLŐDÖTT.

KÖVETKEZTETÉSEK: A VIZSGÁLAT SZERINT A RHEOPHERESIS KEZELÉS – A HEMOREOLÓGIAI PARAMÉTEREK JAVÍTÁSÁN TÚL – OLYAN GYULLADÁSGÁTLÓ ÉS ANTIOXIDÁNS HATÁSOKKAL BÍR, AMELYEK KOMPLETTEN JÁRULNAK HOZZÁ A DIABÉTESZES LÁB KEZELÉSÉNEK SIKERÉHEZ.

KULCSSZAVAK: AFERÉZIS, DIABÉTESZES LÁB SZINDRÓMA, DIABÉTESZES ULCUS, DIABÉTESZES NEUROPÁLIA, HIPERVISZKOZITÁS

ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF RHEOPHERESIS TREATMENT IN DIABETIC FOOT SYNDROME WITH HYPERVISCOSITY.

CLAIM: RHEOPHERESIS IS A SELECTIVE EXTRACORPOREAL DOUBLE CASCADE FILTRATION SYSTEM, WHICH CAN IMPROVE THE PATIENT'S MICROCIRCULATION STATUS BY REMOVING PLASMA COMPONENTS THAT INCREASE BLOOD AND PLASMA VISCOSITY. THE ELIMINATION OF PLASMA COMPONENTS WITH A MOLECULAR WEIGHT GREATER THAN 250-300 kDa SIGNIFICANTLY REDUCES BLOOD AND PLASMA VISCOSITY, IN ADDITION TO ALL THIS, IT REDUCES PLATELET AGGREGATION, IMPROVES THE DEFORMABILITY OF RED BLOOD CELLS AND HAS AN ANTITHROMBOGENIC EFFECT. IN THE COURSE OF OUR RESEARCH, WE INVESTIGATED THE ADDITIONAL BENEFICIAL EFFECTS OF RHEOPHERESIS IN THE COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME WITH HYPERVISCOSITY.

PATIENTS AND METHODS: RHEOPHERESIS WAS USED TWICE ON CONSECUTIVE DAYS IN 6 PATIENTS. BEFORE AND AFTER THE TREATMENTS, THE HEMORHEOLOGICAL STATUS OF THE PATIENTS WAS EXAMINED USING THE CAPILLARY VISCOMETRY METHOD, THE SERUM LEVELS OF IL-2, IL-8 AND TNF-ALPHA, ET-1 WERE DETERMINED USING THE ELISA METHOD, AND A COMPLETE CYSTEINE POOL ANALYSIS WAS PERFORMED USING THE MASS SPECTROMETRY METHOD FOR RHEOPHERESIS GLUTATHIONE HOMEOSTASIS AND ANTIOXIDANT STATUS. IN ORDER TO EXAMINE ITS EFFECTS.

RESULTS: AS A RESULT OF THE TREATMENTS, THE HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS OF THE PATIENTS NORMALIZED, THE SERUM LEVELS OF INFLAMMATORY CYTOKINES AND ABNORMAL VASOACTIVE COMPONENTS DECREASED SIGNIFICANTLY, THE PATIENTS' GLUTATHIONE HOMEOSTASIS AND ANTIOXIDANT STATUS IMPROVED IN ALL CASES, AND ENDOTHELIAL INFLAMMATION WAS REDUCED.

CONCLUSIONS: ACCORDING TO THE STUDY, THE RHEOPHERESIS TREATMENT, IN ADDITION TO IMPROVING HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS, HAS ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT EFFECTS THAT COMPLETELY CONTRIBUTE TO THE SUCCESS OF THE TREATMENT OF THE DIABETIC FOOT.

KEYWORDS: APHERESIS, DIABETIC FOOT SYNDROME, DIABETIC ULCER, DIABETIC NEUROPATHY, HYPERVISCOSITY

BEVEZETÉS

A rheopheresis kezelés olyan extrakorporális hemoreotéripia, amely a vérplazma filtrációjával képes eltávolítani a hiperviszkozitáért felelős ágenseket a keringésből, ezáltal javítva a mikrocirkulációt. A kaszkádfiltrációs technika során előzetes antikoagulálás és plazmaszeparáció után a vérplazma egy poliszulfonból készült reofilteren áramlik keresztül, amelynek pórusai képesek a 250-300 kDa-nál nagyobb molekulásúlyú makromolekulákat eliminálni a vérből, úgymint LDL, Lp(a), triglicerid, koleszterin, fibrinogén, α_2 makroglobulin, vWF, IgM. A kezelés hatására a hiperviszkozitásban szenvedő páciensek vér- és plazmaviszkozitása hatékonyan csökkenthető, a hemoreológiai státusz normalizálható. A kezelés fontos pozitív tulajdonsága, hogy a kolloidozmotikus nyomás fenntartásáért felelős és fontos transzportfunkciókkal bíró albumin, továbbá az érlemezés ellen védő funkciójú HDL plazmakoncentrációja a filtráció hatására elhanyagolható mértékben változik (1–3). Az ASFA (American Society for Apheresis) ajánlása alapján a kezelés alkalmas olyan mikrocirkulációs károsodásból fakadó betegségek kezelésére, mint az időskori száraz macula degeneratio, vagy a sensorineuralis hallásvesztés (4). Vizsgálataink célja volt, hogy a rheopheresis terápiás hatását olyan mikrocirkulációt károsító kórképben is felmérjük, mint a cukorbetegség indukálta, hiperviszkozitással együtt járó diabéteszes láb szindróma. A vizsgálatot indokolta, hogy a diabéteszes láb szindrómája egy igen összetett, súlyos kórkép, amelynek kialakulá-

1. TÁBLÁZAT: A BETEGEK ALAPADATAI

	NEM	KOR	DIAGNÓZIS	RHEOPHERESISOK SZÁMA
BETEG 1.	FÉRFI	65	DIABÉTESZES POLINEUROPÁRIA, DIABÉTESZES ALSÓ VÉGTAGI ULCUS	7
BETEG 2.	FÉRFI	55	DIABÉTESZES POLINEUROPÁRIA	7
BETEG 3.	FÉRFI	43	DIABÉTESZES ALSÓ VÉGTAGI ULCUS	5
BETEG 4.	FÉRFI	68	DIABÉTESZES ALSÓ VÉGTAGI ULCUS	4
BETEG 5.	FÉRFI	56	DIABÉTESZES ALSÓ VÉGTAGI ULCUS	2
BETEG 6.	NŐ	73	DIABÉTESZES ALSÓ VÉGTAGI ULCUS	2

sáért a mikro- és makroangiopátia, a neuropátia és az infekcióra való fokozott hajlam együttesen felelős. Az ilyen típusú szindrómában szenvedő páciensek gyakran szenvednek súlyos neuropátiától, amely kezdetben tűrhetetlen fájdalommal, később akár teljes érzéskieséssel jár. A megváltozott tapintásérzet és a lábboltozat patológiás irányú változása kóros talpi nyomáspontok kialakulásához vezet. A beteg az alsó végtagját nem megfelelően terheli, az érzészavarok miatt a következményes sérülésekről tudomást nem vesz, amelynek eredményeképpen gyakran alakul ki fekélyes elváltozás, sok esetben lábamputációhoz vezetve. A mikrocirkuláció mind a neuropátia kialakulásában, mind a fekélyek gyógyhajlamának csökkenésében kulcsfontosságú szerepet tölt be (5–7). Az idegeket behálózó finom érrendszer, a vasa nervorum perfúziós zavara az idegsejtek pusztulásához vezet, míg a fekélyek környékén lévő prekapilláris arteriolákat és kapillárisokat érintő destrukció következtében kialakuló iszkémia gátolja a sebgyógyulást (8, 9).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGADATOK ÉS A RHEOPHERESIS KEZELÉS

Jelen kéziratban hat, diabéteszes láb szindrómában szenvedő, rheopheresis kezelésen átesett beteg eredményeit részletezzük. A DEKK Belgyógyászat Intézet „C” Épület Intenzív Osztály és Terápiás Aferezis Részlegén 5 férfi és 1 női páciensen alkalmaztunk összesen 27 rheopheresis kezelést etikai engedéllyel a birtokunkban (IVU/10026-4/2020 EKV, ETT-TUKEB). A betegek életkora 60,0 életév volt. A diabéteszes polineuropátia diagnózisa 3 páciens esetén állt fenn, míg 6 páciens szenvedett diabétesz talaján fennálló alsó végtagi ulcustól. A betegek adatait az 1. táblázat foglalja össze. A rheopheresis kezelésbe történő betegbeválasztás angiológiai szakrendelés keretei között történt, amely során előzetes kivizsgálást végeztünk (alsó végtagi artériás és vénás Color-Doppler-vizsgálat (Philips CX 50 ultrahang-berendezés), boka-kar index meghatározás (Doppy kézi ér Doppler, Medi-CAD Kft.), általános laborpara-

2. TÁBLÁZAT: GYULLADÁSOS CITOKINEK ÉS AZ ET-1 PLAZMAKONCENTRÁCIÓJÁNAK VÁLTOZÁSAI A RHEOPHERESIS KEZELÉS FÜGGVÉNYÉBEN. MINDEN KÍSÉRLETET HÁROM PÁRHUZAMOSBAN VÉGEZTÜNK. AZ ADATOKAT HÁROM EGYEDI KÍSÉRLET ÁTLAGAKÉNT FEJEZZÜK KI

	IL-6		IL-8		TNF- α		ET-1	
	KE	KU PG/ML	KE	KU PG/ML	KE	KU PG/ML	KE	KU PG/ML
BETEG 1.	22,267	4,7**	472,95	169,969*	2075,758	265,722**	0,732	0,385***
BETEG 2.	19,375	17,218	513,970	117,269***	1767,0897	201,974***	0,674	0,497*
BETEG 3.	24,109	16,213*	487,919	154,604**	2000,618	116,979***	1,136	0,715***
BETEG 4.	21,901	14,278**	489,617	179,984**	2589,026	495,703***	0,543	0,533
BETEG 5.	14,91	4,7***	313,831	170,203*	1511,934	396,413***	0,825	0,399***
BETEG 6.	25,852	15,477**	325,602	219,181	2166,385	1480,151**	1,752	0,964***

*, **, *** Szignifikáns ($p < 0,05$; 0,005; illetve 0,0005) különbség a kezelés előtti és a kezelés utáni vérplazma között (módosított t-próba).

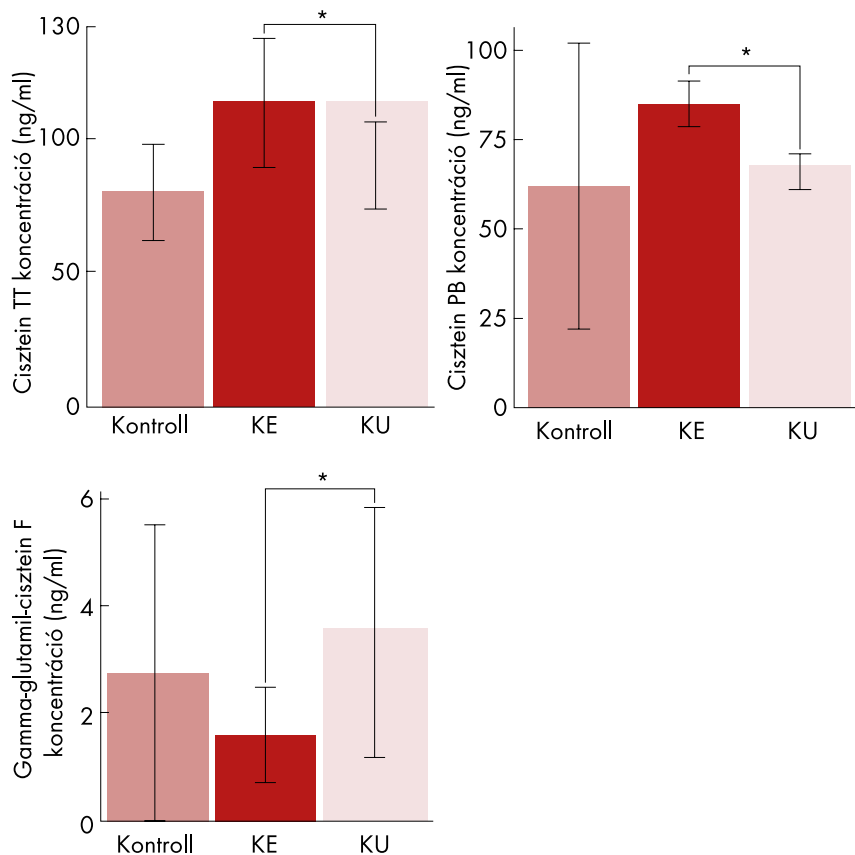
méterek és Hevimet-40 viszkométerrel végzett vérviszkózitási vizsgálatok). A kezelést olyan betegeken alkalmaztuk, akiknél fennállt a hiperviskózitás, a makroangiopátiájuk revaszularizációra alkalmatlan volt, vagy arra nem szoruló mikrocirkulációs elégtelenségtől és/vagy ENG-vel diagnosztizált polineuropátiától szenvedtek. A beválasztás után és a kezelés előtt a páciensek intravénás folyadékpótlásban részesültek, majd egymást követő 2 napon kaptak rheopheresis kezelést. A terápia során perifériás vénabiztosítás után a plazmaszeparációt Art Universal rendszerrel végeztük, majd a vérplazmát a MONET (Membrane filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment) filteren áramoltattuk keresztül. A filtrált plazma mennyiségét a 40 ml/tskg szabály alapján határoztuk meg (10). Antikoagulánsként citrátot alkalmaztunk.

LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

A kezelések előtt, majd a kezelések után K-3 EDTA véralvadásgátlót tartalmazó csöveket alkalmazva vettünk vérmintát a betegektől. A vérmintákat centrifugáltuk, majd direkt dupla sandwich ELISA módszerrel vizsgáltuk az IL-6, az IL-8, a TNF- α és az endotelin-1 vérplazma-koncentrációit az Abcam ELISA Kitjeivel (Abcam PLC, Cambridge, UK). Minden vizsgálatot három párhuzamosban végeztünk. Az eredményeket három egyedi kísérlet átlagaként fejeztük ki. A mérések során a gyártó ajánlott lépéseit követtük. A kapott eredmények statisztikai analíziséhez nem paraméteres Wilcoxon-féle rangösszegtesztet alkalmaztunk.

A rheopheresis kezelés antioxidáns hatásainak vizsgálatához glutathion-poolanalízist végeztünk a betegek vérplazmamintáiból. A totál tiol és a diszulfid méréseihez (cisztein, homocisztein, ciszteinil-glicin, γ -glutamil-cisztein, cisztin, glutathion) mintaelőkészítést végeztünk, és a *Fu* és *munkatársai* által leírt módszert alkalmaztuk (11). A standard oldat beállítása után LC-MS módszerrel végeztük vizsgálatainkat. A mérések egy Dionex Ultimate 3000RS UHPLC rendszerrel (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA), illetve egy Thermo Q Exactive Orbitrap hibrid tömegspektrométerrel történtek, amely Acclaim Mixed-Mode HILIC-1

1. ÁBRA: A TOTÁL CISZTEIN, A FEHÉRJÉHEZ KÖTÖTT CISZTEIN ÉS A SZABAD GAMMA-GLUTAMIL CISZTEIN VÁLTOZÁSÁNAK STATISZTIKAI ELEMZÉSE. A KÍSÉRLETET HÁROM PÁRHUZAMOSBAN VÉGEZTÜK



*Szignifikáns ($p < 0,05$) különbség a kezelés előtti és a kezelés utáni vérplazma között (Welch-teszt; Kruskal–Wallis- és nem parametrikus Wilcoxon-féle rangösszegteszt.)

(2,1 × 150 mm) analitikai oszloppal volt felszerelve (3 μ m szemcseméret). Az adatokat Thermo Xcalibur 4.0 szoftverrel (ThermoFisher, Waltham, MA, USA) gyűjtöttük és dolgoztuk fel. Minden vizsgálatot három párhuzamosban végeztünk. Az eredményeket három egyedi kísérlet átlagaként fejeztük ki. A kapott eredmények statisztikai analízise során Shapiro–Wilk-tesztet alkalmaztunk a normális eloszlás vizsgálatához. Normális eloszlás esetén Welch-próbát

egyébként Kruskal–Wallis-próbát és nem paraméteres Wilcoxon-féle rangösszegtesztet alkalmaztunk.

EREDMÉNYEK

AZ ELISA- ÉS A VÉRVISZKÓZITÁSVIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI A RHEOPHERESIS FÜGGVÉNYÉBEN

A rheopheresis kezelés hatására mind az IL-6, az IL-8 és a TNF- α , mind az

3. TÁBLÁZAT: A PÁCIENSEK TELJES VÉR- ÉS PLAZMAVISZKÓZITÁSÁNAK VÁLTOZÁSA A RHEOPHERESIS FÜGGVÉNYÉBEN

	KOR	NEM	RHEOPHERESIS SZÁMA	TELJES VÉR-VISZKÓZITÁSI KEZELÉS ELŐTT ÉS UTÁN (mPas)		PLAZMA-VISZKÓZITÁSI KEZELÉS ELŐTT ÉS UTÁN (mPas)	
BETEG 1.	65	FÉRFI	7	5,34	3,97	1,59	1,04
BETEG 2.	55	FÉRFI	7	4,79	4,19	2,36	1,27
BETEG 3.	43	FÉRFI	5	5,43	4,26	1,43	1,17
BETEG 4.	68	FÉRFI	4	7	4,52	1,44	1,17
BETEG 5.	56	FÉRFI	2	5,07	4,62	1,45	1,4
BETEG 6.	73	NŐ	2	5,95	4,68	1,94	1,51

ET-1 vérplazma-koncentrációja jelentősen lecsökkent. Egymást követő 2 rheopheresis hatására a vér- és plazmaviszkozitás is normál tartományba került. Eredményeinket a 2. és a 3. táblázatban foglaljuk össze.

A GLUTATIONPOOL VÁLTOZÁSA A RHEOPHE- RESIS KEZELÉS HATÁSÁRA

Két egymást követő rheopheresis hatására szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az összes és a fehérjéhez kötött cisztein vérplazmaszintjében, míg a gamma-glutamil-cisztein szabad formája jelentős mértékben fokozódott a kezelések után. Eredményeinket az 1. ábrán foglaljuk össze.

MEGBESZÉLÉS

2021-ben az Orvosi Hetilap hasábjain számoltunk be a rheopheresis kezeléssel elért sikereinkről az alsó végtagi fekélyek gyógyítása, továbbá a neuropátiás panaszok mérséklése kapcsán (12). Tekintve, hogy eredményeink túlmutattak a hemo-

reológiai státusz normalizálásán, így vizsgálatainkat kiterjesztettük olyan vérplazmakomponensekre, amelyek a diabéteszes láb szindrómában szenvedő páciensek esetében nyilvánvalóan hozzájárulnak a patológiás állapot progressziójához, és objektíven képesek leírni a rheopheresis gyulladásra gyakorolt hatását. Eredményeink alapján elmondható, hogy a rheopheresis kezelés kifejezett antiinflammatorikus hatással bír. Az MMP-stimuláción keresztüli mátrix-fehérje-károsító hatással és VEGF-gátlással bíró, neovaszkuarizációt rontó TNF- α koncentrációja szignifikánsan lecsökken a rheopheresis kezelés hatására (13–15). Az akut-fázis-fehérjeként funkcionáló, gyulladást mediáló citokin, az IL-6, továbbá a neutrofil kemotaktikus faktorként működő, ROS-indukáló hatással bíró és sebgyógyulási zavart okozó IL-8 vérplazma-koncentrációja is szignifikánsan lecsökkent a rheopheresis után (16, 17). Szignifikánsan csökkent továbbá az ET-1 vérplazma-koncentrációja, amely patológiás

koncentrációban kóros vazokonstrikciót okoz (18). Mindemellett komplett glutation-poolanalízist végeztünk. Ennek célja, hogy az egyik legfontosabb intracelluláris antioxidáns, a redukált glutation vérplazmában található prekursorainak változásából következtetni tudjunk a kezelés glutationciklusra gyakorolt hatásaira. Eredményeink azt mutatták, hogy az oxidatív stresszt indukáló összes és fehérjéhez kötött cisztein koncentrációja szignifikánsan lecsökkent, míg a redukált glutation közvetlen prekursora, az önmagában is antioxidáns tulajdonsággal bíró, szabad formájú gamma-glutamil-cisztein vérplazma-koncentrációja szignifikánsan növekedett (11, 19, 20). Ezek alapján kijelenthető, hogy a rheopheresis a glutationciklust a redukált glutation szintézisének irányába képes elmozdítani.



IRODALOM

A teljes irodalom elérhető a QR-kód beolvasásával és a metabolizmusonline.hu oldalon.

IRODALOM

1. Melinda V, Agnes D, Norbert N, Viktoria S, Sandor B, Eszter S, et al. Rheopheresis in vascular diseases. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2016; 64(4): 977–87.
2. Ferrannini M, Vischini G, Staffolani E, Scaccia F, Miani N, Parravano MC, et al. Rheopheresis in vascular diseases. *The International Journal of Artificial Organs* 2007; 30(10): 923–9.
3. Kosmadakis G. Rheopheresis: A narrative review. *The International Journal of Artificial Organs* 2022; 45(5): 445–54.
4. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquí N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, 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 Eighth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2019; 34(3): 171–354.
5. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic Neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2019; 5(1): 41.
 6. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology* 2012; 11(6): 521–34.
 7. Salvatelli L, Stoico V, Perrone F, Cacciatori V, Negri C, Brangani C, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes

- complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2015; 29(8): 1066–70.
8. Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, Watkins CJ. Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetics. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1992; 51(6): 612–29.
 9. Van Dam PS, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. *European Journal of Pharmacology* 2013; 719(1–3): 180–6.
 10. Reimann PM, Mason PD. Plasmapheresis: technique and complications. *Intensive Care Medicine* 1990; 16(1): 3–10.