



Nötropenik Sepsisli Çocuk Hastalarda Terapötik Plazma Değişimi: Tek Merkez Deneyimi

Therapeutic Plasma Exchange in Children with Neutropenic Sepsis: Single Center Experience

Zeynep Canan Özdemir , Yeter Düzenli Kar, Özcan Bör

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Cite this article as: Özdemir ZC, Düzenli Kar Y, Bör Ö. Therapeutic Plasma Exchange in Children with Neutropenic Sepsis: Single Center Experience. JAREM 2018; 8(2): 59-62. DOI: 10.5152/jarem.2017.1576

ÖZ

Amaç: Şiddetli sepsis ve septik şokta mortalite oranı yüksektir. Günümüzde sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için spesifik bir tedavi şekli yoktur. Terapötik plazma değişimi, hastanın plazmasının medikal cihazlar ile otomatik olarak ayrılması ve bunun yerine sağlıklı donörlerden alınmış plazma verilmesidir. Her ne kadar uluslararası sepsis rehberleri tarafından rutin olarak önerilmese de seçilmiş olgularda terapötik plazma değişimi faydalı olabilir.

Yöntemler: Çalışma için, Mart 2015 ve Haziran 2016 arasında terapötik plazma değişimi yapılan nötropenik sepsisli üç çocuk hastanın dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: İki hasta akut lösemi, bir hasta evre IV Burkitt lenfoma idi. Tüm hastalarda kan kültürü pozitif. Kan kültürlerinde, bir hastada *Candida krusei* ve *Klebsiella pneumoniae*, diğer hastada *K. pneumoniae* ve son hastada *C. krusei* izole edildi. Olguların hepsinde çoklu organ yetmezliği gelişti ve destek tedaviye yanıt alınamadı. Plazma değişimi sırası ile 5 kez, bir kez ve 13 kez yapıldı. İşlem sonrası iki hasta tamamen iyileşirken, bir hasta hastalığın doğal seyir nedeni ile kaybedildi. Hiçbir hastada işleme bağlı komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Geleneksel sepsis tedavisine yanıt vermeyen, nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan çocuklarda terapötik plazma değişimi bir seçenek olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Nötropenik sepsis, çocuk, terapötik plazma değişimi

ABSTRACT

Objective: The mortality rate is high for severe sepsis and septic shock. Presently, there are no specific treatments that can reduce mortality in patients with sepsis and multiple organ dysfunction. Therapeutic plasma exchange (TPE) is the automatic separation of a patient's plasma using medical devices and its replacement with healthy donor plasma. TPE may be beneficial in selected cases, even though not routinely recommended by international sepsis guidelines.

Methods: For the present study, file records of three children with neutropenic sepsis who had undergone TPE between March 2015 and June 2016 were retrospectively reviewed.

Results: Two patients with acute leukemia, one patient with stage IV Burkitt lymphoma. All patients showed positive blood cultures. *Candida krusei* with *Klebsiella pneumoniae* was isolated in one patient, *K. pneumoniae* was isolated in the other patient, and *C. krusei* in the last patient. Multiple organ dysfunction developed in all patients and they showed no response to supportive therapy. Plasma exchange was performed 5, 1, and 13 times, respectively. After TPE, two patients fully recovered and one patient died due to natural course of the disease. None of the children developed complications associated with this procedure.

Conclusion: TPE may be considered as an alternative treatment in children with neutropenic sepsis and multiple organ failure who do not respond to conventional sepsis treatment.

Keywords: Neutropenic sepsis, children, therapeutic plasma exchange

GİRİŞ

Nötropenik ateş, kemoterapi alan çocuklarda yaygın görülen bir komplikasyondur. Tedavideki gelişmelere rağmen morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (1). Bu hastaların %50'sinden fazlasında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişirken, %20-30'unda şiddetli sepsis, %5-10'unda septik şok gelişmektedir (1-4). Hematolojik malinite ilişkili nötropenik ateşi olan hastalarda, şiddetli sepsiste mortalite oranı %35, septik şokta %47 ve çoklu organ yetmezliği varlığında %85'e kadar yükselmektedir (5).

Sepsisin geleneksel tedavisi; enfeksiyon kaynağının kontrolü, intravenöz antibiyotik tedavisi, sıvı replasmanı, inotropik ilaç kullanımı ve mekanik ventilasyon gibi destek tedavilerden oluşmaktadır (6). Plazma değişimi, medikal cihaz yardımı ile hastanın plazmasının tam kandan ayrılarak uzaklaştırılması onun yerine albumin ve/veya sağlıklı donörlerden alınmış taze donmuş plazma konulması işlemidir (7, 8). Özellikle organ yetmezliğinin eşlik ettiği ağır sepsis vakalarında terapötik plazma değişiminin faydası son yıllarda giderek artan kanıtlarla ortaya konulmaktadır (1, 9-14). Plazma değişimi, proinflamatuvar mediatörleri uzaklaştırmak, immünglobu-

lin, prokoagülan ve doğal antikoagülan proteinleri yerine koymak ve hemostazi restore etmek için kullanılmaktadır (10, 15). Burada kemoterapi sonrası nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişen üç çocuk hastadaki plazma değişimi deneyimimizi sunduk.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Mart 2015 ve Haziran 2016 arasında, kemoterapi sonrası nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişen ve terapötik plazma değişimi uygulanan 4 ve 17 yaşında iki akut lösemi, 12 yaşında Burkitt lenfomalı bir çocuk hasta alındı. Hastaların yasal sorumlularından gönüllü olur formu ve sözlü onamları alındı. Etik komite onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alındı. Dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Nötropenik ateş süresindeki fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, kültür sonuçları, vital bulguları, işlem sayısı ve işlem sonrasındaki iyileşme süreleri kayıt edildi. Tüm hastalarda terapötik plazma değişimi Spectra Optia cihazı® ile ve taze donmuş plazma ve albumin kullanılarak yapıldı.

OLGU 1

Üç yaşındaki akut lenfoblastik lösemili erkek hastada kemoterapinin 56. gününde nötropenik ateş gelişti. Ağız içinde yaygın mukoziti vardı. Mutlak nötrofil sayısı (MNS):0/mm³ idi. İkili antimikrobiyal (sefepim ve amikasin) tedavi başlandı. Ateşi dirençli seyrettiği için nötropenik ateşin üçüncü gününde vankomisin, altıncı gününde lipozomal amfoterisin B eklendi. Bu dönemde alınan kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Sefepim dirençli olduğu için duyarlı olduğu meropenem başlandı. Kan sayımı ve fizik muayene bulgularına göre eritrosit, aferez ve granülosit süspansiyonu transfüzyonları yapıldı. Nötropenik ateşin 15. gününde alınan kan kültüründe *Candida krusei* izole edildi. Kültür antibiyogramda lipozomal amfoterisin B duyarlılığı çalışılmadı ancak ateşi devam ettiği için antibiyogram sonucuna göre duyarlı olduğu varikonazol eklendi. Hepatosplenomegalisi gelişti (karaciğer midklavikular hatta kot altı 3-4 cm, dalak kot altı 5-6 cm). Batın tomografisinde dalakta milimetrik boyutlu çok sayıda hipodens nodüller izlendi. Bu bulgular ile hepatosplenik kandidiyozis tanısı konuldu. Nötropenik ateşin 20. gününde dolaşım solunum yetmezliği gelişti. Halen çok ağır nötropenisi devam etmekte idi (MNS:0/mm³). Laboratuvar tetkiklerinde MNS:0/mm³, sedimantasyon 86 mm/saat, CRP 26 mg/dL (normal aralık 0-0.5), prokalsitonin 18 ng/mL (normal aralık 0-0.8), total/direk bilirubin: 2,8/2,1 mg/dL, kan üre azotu: 44,5 mg/dL, kreatinin:1,1 mg/dL idi. Fizik muayenede; solunum sayısı 60/dk, parsiyel oksijen basıncı:92 mmHg, kalp tepe atımı:160/dk, tansiyon 80/50 mmHg idi. Çocuk yoğun bakım servisine devir edildi. Oligürisi gelişti ve karaciğer fonksiyon testleri yükseldi (alanin aminotransferaz: 489 U/L, aspartat aminotransferaz: 317 U/L). Oksijen, sıvı replasmanı, diüretik, inotropik tedavi uygulanmasına rağmen genel durumu giderek bozuldu. Medikal tedaviye yanıt alınamadığı için nötropenik ateşin 21. gününde santral venöz kateter takılarak gün aşırı olacak şekilde 5 kez plazmaferez yapıldı. İşleme bağlı komplikasyon gelişmedi. Nötropenik ateşin otuzuncu gününde organ yetmezlik bulguları tamamen düzeldi. Antifungal tedavi üç aya tamamlandı. Kemoterapisine devam edildi.

OLGU 2

Onyediy yaşındaki Burkitt lösemili erkek hastaya sitoredüktif kemoterapi başlandı. Tümör lizis sendromu nedeniyle santral

venöz katater takılarak 3 gün hemodiyaliz yapıldı. Kemoterapinin altıncı gününde nötropenik ateş gelişti. Fizik muayenesinde yaygın mukoziti vardı. Laboratuvar tetkiklerinde, MNS:100/mm³, sedimantasyon 20 mm/saat, CRP 3 mg/dL, prokalsitonin 1,17 ng/mL idi. İkili antimikrobiyal (meropenem ve amikasin) tedavi başlandı. Ateşi dirençli seyrettiği için nötropenik ateşin üçüncü gününde vankomisin, beşinci gününde lipozomal amfoterisin B eklendi. Nötropenik ateşin yedinci gününde kan ve kateter kültüründe *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Meropenem dirençli olduğu için duyarlı olduğu kolistin başlandı. Kateter enfeksiyonu düşünülerek kateteri çekildi. Ateşi persiste etti. Kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üremeleri devam etti. Nötropenik ateşin 11. gününde genel durumu giderek bozuldu batın distansiyonu gelişti. Skleralar ikterik, batın distandü görünümde (karaciğer midklavikular hatta 5-6 cm, dalak midklavikular hatta 4-5 cm palpabl), akciğerlerde bilateral wheezing, exprium uzunluğu vardı. Çocuk yoğun bakım servisine devir edildi. Fizik muayenede ateş 38,8°C, solunum sayısı 26/dk, kalp tepe atımı 153/dk, tansiyon 90/60 mm/Hg, parsiyel oksijen basıncı 90 mmHg idi. Laboratuvar tetkiklerinde MNS: 100/mm³, sedimantasyon: 58 mm/saat, CRP: 31 mg/dL, prokalsitonin 7,4 ng/mL, kan üre azotu: 25 mg/dL, kreatinin: 1,27 mg/dL, total/direk bilirubin: 42,4 mg/dL idi. Eritrosit süspansiyonu, aferez ve granülosit süspansiyonu verildi. Nazal pozitif basınçlı ventilasyon ve yoğun inotropik destek tedavi verildi. Nötropenik ateşin 12. gününde bir defa plazma değişimi yapıldı. İşlem komplikasyonsuz gerçekleştirildi. Bir gün sonra solunum yetmezliği nedeni ile entübe edildi. Yoğun inotropik desteğe rağmen hipotansif değerleri devam etti ve nötropenik ateşin 14.gününde kaybedildi.

OLGU 3

Evre IV Burkitt lenfoma tanısı konan 12 yaşında erkek hastada kemoterapinin altıncı gününde nötropenik ateş gelişti. Fizik muayenede batın ileri derecede distandü görünümde idi ve yaygın asiti vardı. Mutlak nötrofil sayısı 200/mm³ idi. İkili antimikrobiyal (meropenem ve amikasin) tedavi başlandı. Ateşi dirençli seyrettiği için nötropenik ateşin üçüncü gününde vankomisin, altıncı gününde varikonazol başlandı. Nötropenik ateşin 11. gününde metabolik asidoz, solunum güçlüğü, dolaşım bozukluğu ve hipotansiyon gelişti. Çocuk yoğun bakım servisine devir edildi. Mutlak nötrofil sayısı 0/mm³ idi. Fizik muayenede; solunum sayısı 50/dk, parsiyel oksijen basıncı:92 mm/hg, kalp tepe atımı:140/dk, tansiyon 80/50 mm/Hg idi. Barsak perforasyonu nedeni ile opere edildi ve kolostomi açıldı. Nazal oksijen, sıvı replasmanı ve inotropik destek sağlandı. Akciğer grafisinde her iki akciğer bazalde konsolidasyonlar izlendi. Kan sayımı ve fizik muayene bulgularına göre eritrosit, trombosit ve granülosit süspansiyonu verildi. Ateşi kontrol edilemeyen hasta, nötropenik ateşin 15. gününde solunum yetmezliği nedeni ile entübe edilerek ventilatöre bağlandı. Kan kültüründe *Candida krusei* izole edildi. Yaygın ödemi, oligürisi ve direk hiperbilirubinemisi gelişti. Laboratuvar tetkiklerinde MNS:0/mm³, sedimantasyon 57 mm/saat, CRP 19 mg/dL, prokalsitonin 32 ng/mL, total/direk bilirubin: 3,9/3,1 mg/dL, kan üre azotu: 49,7 mg/dL, kreatinin: 1,2 mg/dL idi. Sıvı replasmanı ve diüretik uygulandı. Oligürisi ve ödemi devam etti. Nötropenik ateşin 16. gününde santral venöz kateter takılarak ilk bir hafta günlük, daha sonraki hafta günde bir olacak

şekilde 13 defa plazma değişimi yapıldı. İşleme bağlı komplikasyon gelişmedi. Böbrek fonksiyonları düzeldi, ödemi kayboldu ve bilirubin düzeyleri normale döndü (total bilirubin/direk bilirubin: 0,5/0,22) Solunum paterni normale döndü ve ekstübe edildi. Nötropenik ateşin birinci ayında servise devir alındı ve kemoterapisine devam edildi.

TARTIŞMA

Maliniteli çocuklarda nötropenik ateş, kemoterapinin en sık ve ciddi komplikasyonudur. Solid tümörlü hastalarda kemoterapi sonrası nötropeni gelişme oranı %5-10 iken, hematolojik malinitesi olan çocuklarda nötropeni gelişme oranı %20'yi geçmekte, kemik iliği nakli yapılanlarda ise bu oran %70-100'e çıkmaktadır (16). Sepsisi olan nötropenik hastalarda; uzamış nötropeni (10 günden uzun süre MNS <500/mm³ olması), gecikmiş antimikrobiyal tedavi, alta yatan malinitenin remisyonda olup olmaması, yoğun bakıma alınana kadar geçen süre, invaziv aspergillozis varlığı, nörolojik, hepatik ve solunum yetmezliğinin olması, vazopressor tedavi ihtiyacı olması gibi faktörler prognozu etkileyen en önemli unsurlardır (1, 17). Bizim olgularımızın üçünde prognoz üzerine olumsuz etkisi olan uzamış nötropeni, solunum yetmezliği ve vazopressör tedavi ihtiyacı gibi risk faktörleri vardı. Hematolojik malinite ilişkili nötropenik ateşli hastalarda çoklu organ yetmezliği varlığında mortalite %85'e kadar yükselmektedir (16). Bizim olgularımızda da çoklu organ yetmezliği olup beklenen mortalite oranı çok yüksekti.

Sepsiste eksojen mikrobiyal ajanlara maruziyet sonucunda polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar tarafından sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar mediatörler salınır. Bazen konağın savunmasında önemli olan bu inflamatuvar süreç, konağın kendisine hasar veren iltihabi yanıtı dönüşür ve uygun antimikrobiyal ve hemodinamik desteğe rağmen hastalar kaybedilebilir (14). Günümüzde sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan olguların takip ve tedavisinde kaydedilen düzelmelere rağmen halen mortalite ve morbidite oranları yüksektir (1, 9, 14). Sepsis sırasında yapılan girişim ve tedavilerin mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir (1). Fakat ne yazık ki nötropenik hastalarda sepsis yönetimi hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır.

Terapötik plazma değişimi, sepsisli hastalarda dolaşımda bulunan endotoksinler, proinflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler gibi çoklu toksik mediatörleri dolaşımdan uzaklaştırmak amacıyla kullanılabilir (10, 14). *Escherichia Coli* endotoksini verilerek sepsis oluşturulan hayvanlarda, adezyon moleküllerinin, oksidatif stresin, sitokin konsantrasyonunun ve akciğer dokusunda granülosit birikiminin arttığı, plazma değişimi sonrasında ise oksidatif stres ve akciğerde granülosit birikiminin belirgin azaldığı gösterilmiştir (18). Başka bir çalışmada sepsisli hastalardan alınan kanda ölü lökosit seviyelerinin hem fizyolojik normal değerlere, hem de sistemik inflamasyon bulgusu olmayan hastalara göre belirgin yüksek olduğu ve kandaki yüksek ölü lökosit seviyelerinin organ işlev bozukluğunun şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (19). Sepsisli hastalarda kullanılan plazma filtrasyonunun kandaki ölü lökosit konsantrasyonunda önemli bir azalma sağladığı, organ yetmezliğinden bu mekanizma ile koruyabileceği belirtilmiştir (19).

Klinik araştırmalara bakıldığında, sepsiste terapötik plazma değişiminin etkinliği ile ilgili az sayıda randomize kontrollü ça-

alışma bulunmaktadır. Busund ve ark. (12), erişkinlerde yaptıkları çalışmada 28 günlük mortalite oranının terapötik plazma değişimi yapılan grupta %33, kontrol grubunda %53,8 olduğunu aradaki farkın anlamlı olduğunu ancak lojistik regresyon analizi yapıldığında bu anlamlılık ölçüsünün azaldığını ve aslında mortalite üzerinde anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Nguyen ve ark. (13) kültür pozitif sepsis olan, trombositopeni ve çoklu organ yetmezliğinin geliştiği 10 sepsisli çocukta, terapötik plazma değişimi yapılan grupta organ hasarı skorunun azaldığını ve 28 günlük yaşam oranlarının iyileştiğini göstermişlerdir. Ülkemizde çoklu organ yetmezliği ve trombositopenisi olan sepsisli çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, terapötik plazma değişimi uygulanan grupta mortalite oranının yapılmayanlara göre belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (20). Kawai ve ark. (11) 14 pediatrik hastada yaptığı çalışmada da sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliği olan çocuklarda erken dönemde terapötik plazma değişimi yapılanlarda geç yapılanlara göre organ disfonksiyonunda daha fazla düzelme olduğunu ve inotropik ajan ihtiyacının daha erken azaldığını göstermişlerdir.

Üç hastamızda en az üç organ yetmezliği vardı. İntravenöz sıvı replasmanı, antimikrobiyal ve inotropik destek tedaviye yanıtız kalmışlardı. Bu nedenle dolaşımdaki sitotoksik maddeleri uzaklaştırmak için terapötik plazma değişimi yapılmıştı. İlk olguda 5 kez, üçüncü olguda 13 kez, ikinci olguda ise sadece 1 kez plazma değişimi yapılabildi. Hayatta kalan iki hastamızda inotropik destek tedaviye olan ihtiyaçları ortadan kalkana kadar terapötik plazma değişimine devam edildi. Plazma değişiminin kaç defa ve hangi sıklıkta yapılacağı ile ilgili belirlenmiş kriterler yoktur. Fakat genel yaklaşım hastanın organ yetmezlik kriterlerinin göz önüne alınarak karar verilmesi yönündedir. Diğer taraftan plazma değişimi için zamanlamanın nasıl yapılacağı konusu da halen belirsizdir. Fungemisi olan hastalarımızın terapötik plazma değişimine verdikleri yanıt daha iyi oldu. Bakteriyel sepsisi olan hastamızda diğer olgulara göre klinik gidiş çok hızlı şekilde bozuldu ve kaybedildi. Belki de bakteriyel sepsisli hastalarda daha erken işleme başlamak hayat kurtarıcı olabilir. Bu soru işaretlerinin giderilebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mortalitenin çok yüksek olduğu klinik durumlarda plazma değişiminin kesin kontrendikasyonları bulunmamaktadır. Uygun inotrop ve solunum desteği ile işlem yapılabilir (11). Ürtikeryal reaksiyonlar, sitrat ilişkili hipokalsemi, kateter ilişkili tromboz, kanama, infeksiyon, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı gibi istenmeyen etkiler gelişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (21). Bizim hastalarımızın hiçbirinde işlem ile ilgili yukarıda bahsedilen komplikasyonlar gelişmedi.

SONUÇ

Nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişmiş, destek tedaviye yanıt vermeyen hematolojik maliniteli çocuklarda, hastanın klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri göz önünde bulundurularak yoğun bakım koşulları altında terapötik plazma değişimi uygulanabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Z.C.Ö., Ö.B.; Tasarım – Z.C.Ö., Y.D.K.; Denetleme – Z.C.Ö., Y.D.K.; Kaynaklar – Y.D.K., Z.C.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – Y.D.K.; Analiz ve/veya Yorum – Z.C.Ö., Ö.B.; Yazıyı Yazan – Z.C.Ö., Y.D.K.; Eleştirel İnceleme – Z.C.Ö., Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Eskişehir Osmangazi University School of Medicine.

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Z.C.Ö., Ö.B.; Design – Z.C.Ö., Y.D.K.; Supervision – Z.C.Ö., Y.D.K.; Resources – Y.D.K., Z.C.Ö.; Data Collection and/or Processing – Y.D.K.; Analysis and/or Interpretation – Z.C.Ö., Ö.B.; Writing Manuscript – Z.C.Ö., Y.D.K.; Critical Review – Z.C.Ö., Ö.B.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

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

KAYNAKLAR

1. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopheit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014; 93: 1083-95. [CrossRef]
2. Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology* 2010; 15: 28-32. [CrossRef]
3. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect* 2011; 62: 26-33. [CrossRef]
4. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40: 43-9. [CrossRef]
5. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium-a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2810-8. [CrossRef]
6. Kyles DM, Baltimore J. Adjunctive use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin therapy in sepsis: a case report. *Am J Crit Care* 2005; 14: 109-12.
7. Fortenberry JD, Paden ML. Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: experience and promise. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 72-9. [CrossRef]
8. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. 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]
9. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care* 2014; 18: 699. [CrossRef]
10. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145-284. [CrossRef]
11. Kawai Y, Cornell TT, Cooley EG, Beckman CN, Baldrige PK, Mottes TA, et al. Therapeutic plasma exchange may improve hemodynamics and organ failure among children with sepsis induced multiple organ dysfunction syndrome receiving extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 366-74. [CrossRef]
12. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1434-9. [CrossRef]
13. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, et al. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med* 2008; 36: 2878-87. [CrossRef]
14. Hadem J, Hafer C, Schneider AS, Wiesner O, Beutel G, Fuehner T, et al. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 24. [CrossRef]
15. Stegmayr B. Apheresis in patients with severe sepsis and multi organ dysfunction syndrome. *Transfus Apher Sci* 2008; 38: 203-8. [CrossRef]
16. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 505-13. [CrossRef]
17. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40: 43-9. [CrossRef]
18. Toft P, Schmidt R, Broechner AC, Nielsen BU, Bollen P, Olsen KE. Effect of plasmapheresis on the immune system in endotoxin-induced sepsis. *Blood Purif* 2008; 26: 145-50. [CrossRef]
19. Aleksandrova IV, Reî SI, Khvatov VB, Borovkova NV, Il'inskii ME, Abakumov MM. The level of dead blood leukocytes in sepsis and the significance of their elimination by extracorporeal hemocorrection techniques. *Anesteziol Reanimatol* 2008; 6: 57-60.
20. Sevketoglu E, Yildizdas D, Horoz OO, Kihir HS, Kendirli T, Bayraktar S, et al. Use of therapeutic plasma Exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 354-9. [CrossRef]
21. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial* 2012; 25: 152-8. [CrossRef]