

GRANULOCYTE TRANSFUSION THERAPY

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

ALINTI: doi: 10.21037/aob-21-46

YAZAR: Yvette C. Tanhehco

ÖZETLEYEN: Dr. Fatma Temiz, Dr. Asu Fergün Yılmaz

GİRİŞ

Granülositler, sitoplazmasında spesifik granüller içeren beyaz kan hücreleridir. Bazofil, eozinofil, nötrofil ve mast hücreleri olmak üzere dört tipi bulunur. Nötrofiller granülositler arasında en sık görülen tiptir ve kemik iliği ve kan dolaşımındaki çekirdekli hücrelerin yaklaşık olarak %60'ını oluştururlar.

Nötrofillerin fonksiyonları arasında fagositoz, kemotaksis, enzim sekresyonu, sitokin/kemokin üretimi ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimi sayılabilir. Bu fonksiyonlar, immatür nötrofillerde bulunan primer ve matür nötrofillerde yer alan sekonder (spesifik) granüller sayesinde gerçekleştirilir. Böylelikle nötrofiller, bakteri ve mantarların öldürülmesinde doğal bağışıklık sistemindeki ana rolü oynarlar. Kemoterapi alan hastalarda nötrofil sayısının düşmesine bağlı ciddi morbiditelerin görülmesi de nötrofillerin bağışıklık sistemindeki önemini göstermektedir.

Granülosit transfüzyonu, ciddi nötropenisi olan hastalarda [mutlak nötrofil sayısı (ANC) <500/uL], tedaviye cevapsız dokümanite edilmiş bakteriyel veya mantar enfeksiyonu varlığında ve bu enfeksiyona bağlı 24-48 saat süren ateş ve morbitide mevcutsa ve kemik iliği fonksiyonunda düzelme bekleniyorsa endikedir.

GRANÜLOSİT LÖKOFEREZİ VE TRANSFÜZYON

Granülositler lökoferez işlemi ile toplanır. İşlem öncesi donöre deksametazon gibi bir kortikosteroid ve/veya granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) verilmedi. Stimülasyon yapılmaması durumunda donörden 0.1- 1×10^{10} arasında granülosit elde edilebilir ve bu sayı

hastada istenilen etkiyi oluşturmak için yeterli değildir. Transfüze edilen granülosit sayısı, hastada sağlanacak faydanın en önemli belirleyicisidir.

Donörler 8-16 saat önce deksametazon ve/veya G-CSF ile uyarıldığında hücre sayısının 4×10^{10} - 8×10^{10} arasında olduğu görülmüştür. Ancak sadece steroid ile uyarılan donörlerden, hem G-CSF hem steroid ile uyarılan donörlere göre daha az granülosit elde edilmiştir.

Kortikosteroidler kemik iliğinden granülosit salınımını artırarak, kandan granülosit çıkışını ve kan dolaşımındaki lenfosit sayısını azaltarak granülosit sayısını artırır. Lökoferezden 12-24 saat önce 8 mg dozunda oral alınması önerilir. Bu dozda gelişen yan etkiler az veya tolere edilebilir.

G-CSF, kemik iliği stromal hücre, makrofaj, fibroblast ve endotel hücrelerinden salınan bir glikoprotein olup kemik iliğindeki nötrofil üretimini artırır. Kemik ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı ve ateş gibi yan etkileri bilinmektedir. Ayrıca lökostaz, tromboembolik olaylar, dalak rüptürü gibi ciddi yan etkileri de mevcuttur ancak bu yan etkiler oldukça nadirdir. Ancak granülositlerin toplanması için gereken G-CSF dozu ciddi yan etkiler için önemli bir risk oluşturmamaktadır.

Lökoferez öncesi donörün medikal tıbbi geçmişi öğrenilmeli ve işlem hakkında bilgilendirildikten sonra onam alınmalıdır. Lökoferez işlemi yaklaşık 90-120 dakika sürmektedir. Lökoferez sırasında 7-10 L tam kan işleminden geçer. Hidroksilettil nişasta granülositlerin daha kolay ayrılabilmesi için kullanılabilir. İşlem sonucu toplanan granülosit ürününün hacmi 250-300 ml'dir. Üründe granülosit harici, 20-50 ml kırmızı kan hücresi, 3×10^{11} adet trombosit ve yaklaşık 250 ml plazma bulunmaktadır. Bulunan kırmızı kan hücreleri nedeni ile ürünün, ABO/Rh ve çapraz karşılaştırma uyumlu olması gerekir. Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığının önlenmesi için ise tüm ürünlere ışınlama işlemi yapılmalıdır. Ek olarak yüksek düzeyde alloimmunizasyonu olan olgularda HLA uyumlu donörden granülosit toplanması gerekebilir. Bunlara ek olarak CMV-seronegatif hastalara CMV seronegatif donörlerden transfüzyon yapılması önerilmektedir. Granülositler toplandıktan sonra mümkünse hemen transfüze edilmelidir ancak $20-24^{\circ}C$ 'de en fazla 24 saat saklanabilir.



Granülosit transfüzyonu, ANC 500/uLnin üzerinde olduğunda, klinik cevap elde edildiğinde, donör bulunamadığında, ciddi transfüzyon reaksiyonu varlığında veya klinik durumda kötüleşme olup iyileşme beklenmediğinde durdurulmalıdır.

HAVUZLANMIŞ GRANÜLOSİTLER

Granülositler, tam kan bağışlarının buffy coat denilen trombosit ve beyaz kan hücreleri içeren tabakasının havuzlanması ile de elde edilebilir. Havuzlanmış ve kan grubu uyumlu “buffy coat”lara trombosit katkı solüsyonun eklenmesi ve tekrar santrifüj edilmesi ile daha saf bir granülosit ürünü oluşturulabildiği gösterilmiştir. Bu havuzlanmış granülositler benzer miktarda nötrofil içermekte olup daha az volüm ve hemoglobin içeriğine sahiptir. Havuzlanmış granülositler diğer yollardan elde edilmiş granülositlerle benzer güvenilirlik profiline sahiptir.

Havuzlanmış granülositlerin dezavantajı ise aferez yolu ile toplanan granülositlere kıyasla insan lökosit antijeni sınıf I alloimmunizasyon riskinin daha fazla olmasıdır. Bunun sebebi aferez granülositlerde tek bir donör kullanılırken, havuzlanmış granülositlerde multipl donör gerekmesidir.

ETKİNLİK

Granülosit transfüzyonun klinik etkinliği henüz net olarak gösterilememiştir. 1970 ve 1980’li yıllarda yapılan çalışmalarda etkili olduğu gösterilse de zaman içerisinde antimikrobiyal tedavilerdeki gelişmeler, transfüzyon nedeni ile gelişen yan etkiler ve CMV bulaşı nedeni ile arka planda kalmıştır. 1975-2015 yılları arasındaki 10 farklı çalışmanın analizinde de 30 günlük mortalitede fark bulunmamıştır. 21. yüzyıldaki çalışmalarda da yüksek doz granülosit transfüzyon tedavisinin faydası net olarak gösterilememiştir.

2015 yılında çok merkezli randomize kontrollü bir klinik çalışma yayınlanmıştır. G-CSF ve deksametazon ile uyarılmış granülosit transfüzyonu ve standart antimikrobiyal ajan alan hastalar ile sadece standart antimikrobiyal ajan alan hastalar kıyaslanmış, toplam sağkalımda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bu araştırmada transfüze edilmesi hedeflenen granülosit sayısına



ulaşılamamıştır. Granülosit transfüzyonu alan hastaların alt grup analizinde yüksek dozda granülosit alanlarda başarı oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Fakat kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmediği not edilmelidir.

Prospective Granulocyte Usage and Outcomes Survey (ProGrES) dünyadaki farklı ülkelerden granülosit transfüzyonuna ilişkin verileri toplamak için kurulmuştur. Amacı granülosit transfüzyonunun etkinliği hakkında yeterli kanıtın oluşturulabilmesidir.

SONUÇ

Granülositlerin bağışıklık sistemindeki yeri oldukça önemlidir. Kemoterapi alan hastalarda nötrofil sayısının düşmesine bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar gelişmekte olup bu enfeksiyonlar morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Granülosit transfüzyon tedavisi hastanın mutlak nötrofil sayısı 500'ün altında olduğunda ve dokümente edilmiş antibiyoterapiye yanıtız hastalarda düşünülebilir. Ancak bu tedavinin etkinliği henüz kanıtlanmamış olup tedaviye dair kanıta dayalı bir rehber bulunmamaktadır. Etkinliğinin gösterilmesi amacı ile daha çok randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.