



HOW DO WE... CONSISTENTLY PROVIDE HIGH-DOSE GRANULOCYTE PRODUCTS FOR TRANSFUSIONS IN NEUTROPENIC PATIENTS?

NÖTROPENİK HASTALARDA, YÜKSEK DOZDA GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU İÇİN SÜREKLİ ÜRÜN NASIL SAĞLANMALI?

ALINTI: doi: 10.1111/trf.17461. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37358345.

YAZARLAR: Robert Bubar, Joseph E Kiss, Darrell J Triulzi, Pam D'Andrea, Ashley Zilich, Alesia Kaplan

ÖZETLEYEN: Dr. Sinan Mersin

GİRİŞ

Son yıllarda granülosit transfüzyonları, hastalarda, nötropenin giderilmesinde potansiyel bir çözüm olarak ortaya çıkmış olsa da bu tür nakilleri sağlayan sınırlı kan merkezi bulunması nedeniyle klinik kullanım sınırlıdır. Granülosit transfüzyonlarının karmaşıklıklarını çözmek için 2008 ve 2015 yıllarında iki önemli çalışma yürütülmüştür. Çalışmalardan ilki standart antimikrobiyal tedavi alan nötropenik hastalar ile granülosit transfüzyonu alan hastalar arasında 28 günlük sağkalım açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. 2015 yılında Nötropenide Granülositlerle Çözülen Enfeksiyonlar (RING) çalışması da bu bulguları tekrarlamıştır fakat bu çalışmanın sub-grup analizinde $0,6 \times 10^9/\text{kg}$ veya daha fazla granülosit replasmanı alanlarda istatistiksel olarak anlamlı yarar izlenmiştir. Bu çalışma, tek merkezli bir çalışma olup granülosit transfüzyonu tekniği, toplama öncesi yapılan işlemler, verilen hastalardaki etkinlik ve işlem ile ilgili komplikasyon ve teknik sıkıntıları incelemektedir.

YÖNTEMLER

Eylül 2018'den Aralık 2021'e kadar uzanan bu retrospektif çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir hastaneye bağlı bölgesel bir kan merkezinde gerçekleştirilen granülosit transfüzyonlarını incelemektir. Uygun bağışçı olarak trombosit aferezi bağışçıları tercih edilmiştir. İşlemden 12-16 saat önce G-CSF (480 mikrogram) ve oral deksametazon (8mg) desteği almışlardır. Aferez öncesi kan grubu ve cross-match örnekleri saklandıktan sonra

sisteme bağışçı ile ilgili veriler (hematokrit, total kan volümü vs) girilerek aferez işlemi yapılmıştır. Aferez için spectra optia sistemi kullanılmış, ürün rengi toplama tüpü üzerinden kontrol edilmiştir. Sonrası için 2-3 cc örnek alındıktan sonra ürünler ışınlanarak saklanmıştır. Toplanan ürünler, 8 saat içerisinde uygun hastalara verilmek üzere etiketlenmiş ve veriler kayıt edilmiştir.

SONUÇLAR

184 bağışçıdan (ortalama yaş 50, ortalama vücut ağırlığı 90 kg ve %67'si erkek) elde edilen 269 granülosit ürünü (bazı bağışçılar 2-6 kez bağışta bulunmuştur) G-CSF ve deksametazon sonrası toplanmıştır. Bağışçılardan 31 tanesinin daha önce sadece prednol ile bağışları da bulunmakta olup bu bağışlar ile ilgili veriler de incelenmiştir. Sadece steroid olarak bağış yapan bu grubun ortalama yaşı, toplam grup yaşından daha büyük ve vücut ağırlıkları daha hafiftir (p:0,015 ve 0,034). Bağışçıların verileri bu gruplara göre incelendiğinde toplanan nötrofil sayısının ve pre-donasyon WBC sayısının kombine tedavi alanlarda daha yüksek olduğu, buna bağlı olarak üründeki diğer nötrofil dışı elemanların sadece steroid alan grupta daha fazla olduğu izlenmiştir (Figür-1). Kombine tedavi alan bağışçıların %95'i hedef olan 4×10^{10} /ünite ($0,6 \times 10^9$ /kg) sınırına ulaşmış olup, ulaşamayan bağışçılarda nadir görülen hematoma gibi sebepler ile işlemin erken sonlandırılması sebep olarak gösterilmiştir. Bağışçıların epidemiyolojik verileri incelendiğinde sadece vücut ağırlığı ile ürün sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmış ($r = .26$, $p < 0.001$) olup, diğer veriler istatistiksel olarak anlamsız olarak sonuçlanmıştır. Üründeki nötrofil sayısı ile ilişkili diğer parametre, toplama öncesinde bağışçının beyaz küresidir ($r = .69$, $p < 0.001$). G-CSF ve deksametazon sonrası ürün toplamak için beklenen süre karşılaştırıldığında ise en yüksek nötrofil sayısı tedavi sonrası 12-14 saatte toplanan ürünlerde izlenmiştir (ortalama 8.0×10^{10} /ünite).

Ürünlerin verildiği nötropenik hastaların verileri incelendiğinde toplamda 269 ürün 28 yetişkin hastaya verilmiş olup, bu hematoloji hastalarının (malignteler veya kemik iliği yetmezliği) hepsinde bakteriyel veya fungal enfeksiyon transfüzyon için endikasyon oluşturmuştur. Transfüzyondan yaklaşık 10 saat sonra bakılan tetkiklerinde ortalama $580/\mu\text{L}$

(100-1600 μ L) nötrofil sayısında artış izlenmiş olup bütün hastalar ürünleri toplandıktan 8 saat sonra almışlardır.

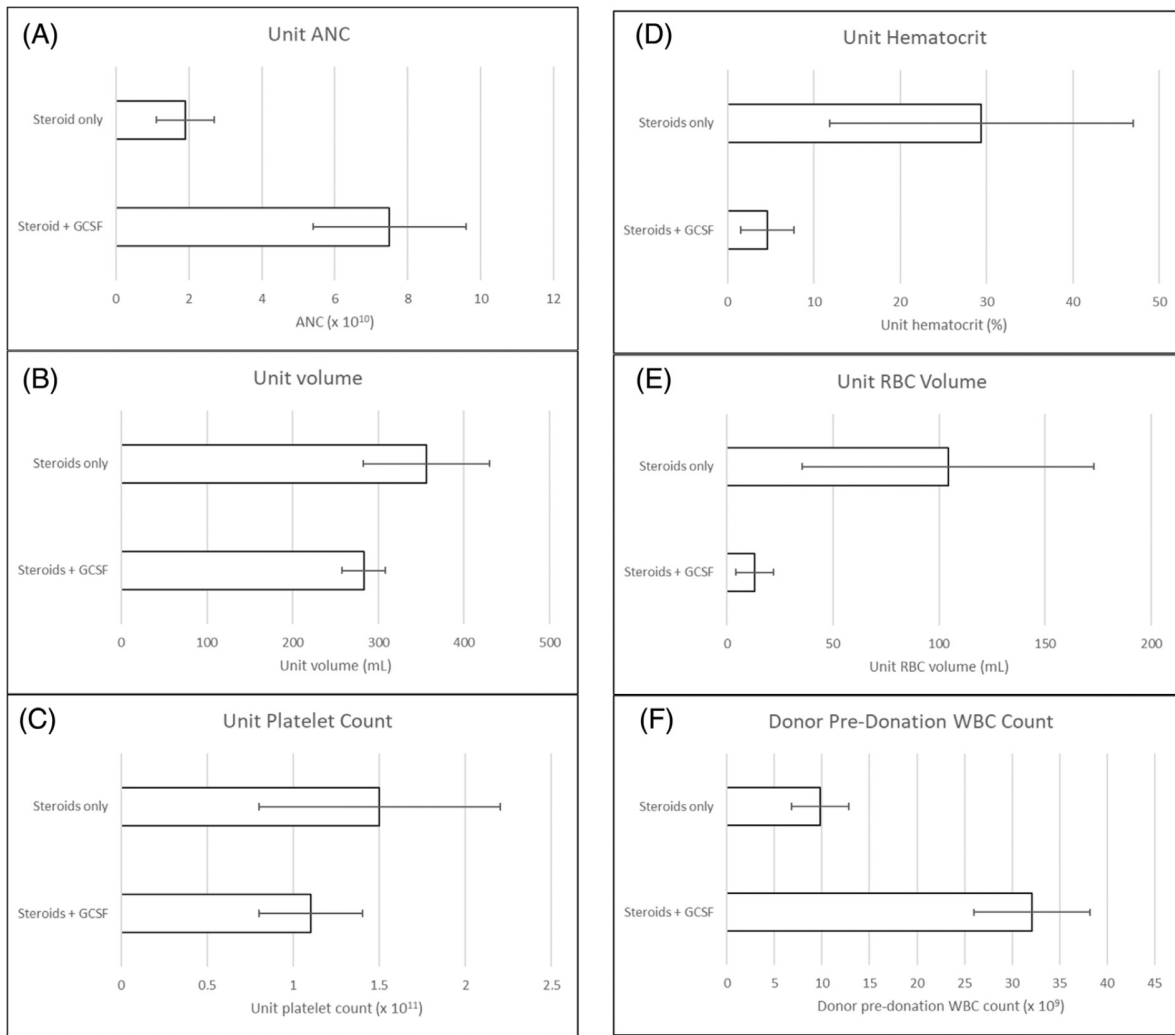
TARTIŞMA

Granülosit ürünlerinin nütropenik hastalara transfüzyonu konusundaki karmaşık durumlar, konu ile ilgili kılavuz ve düzenlemelerin olmaması nedeniyle, bu ürünleri üreten bağış merkezlerine kendi toplama süreçlerini oluşturma sorumluluğunu yüklemektedir. Bu karmaşık alan için, AABB'nin önerileri göz önüne alınabilir. Buna göre; en az 1.0×10^{10} granülosit içeren 200 ila 300 mL arasında değişen bir nihai ürün hacmi gereklidir. Bu süreçte kilit unsur, bağışçı ile alıcı arasında ABO uyumunun zorunlu olması ve transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığını azaltmak için ürünün zorunlu olarak ışınlanmasıdır. 20°C – 24°C arasında esnek depolama olanağı tanınsa da önemli olan transfüzyonun 24 saat içinde gerçekleşmesi ve eritrosit kontaminasyonunun ünite başına 30 ml'yi aşmamasıdır. Çalışmada ürünlerin %92-99'unun bu kriterleri karşıladığı görülmüştür.

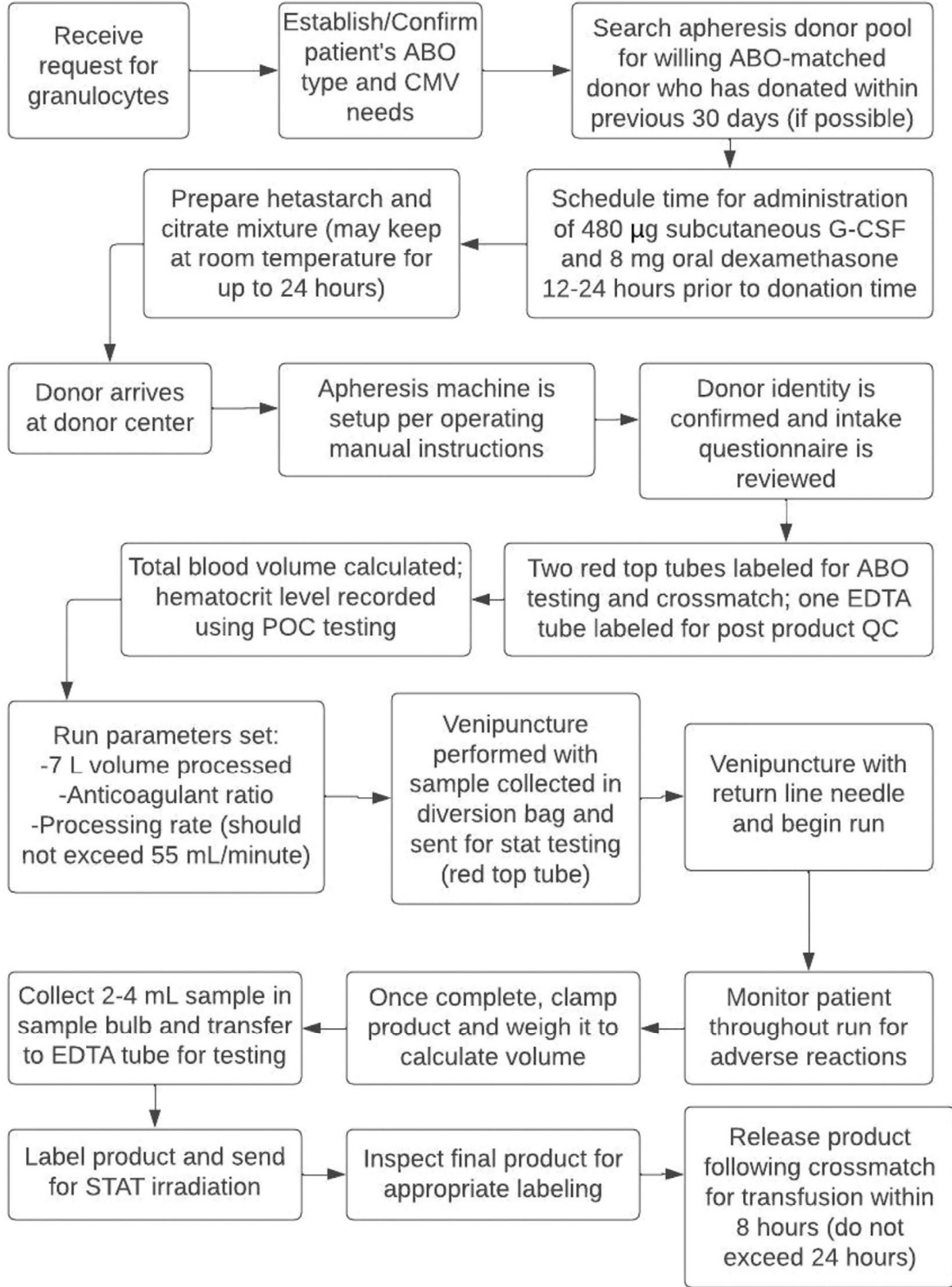
Toplama verimliliğini optimize etmenin karmaşası incelendiğinde, ele alınabilecek stratejiler arasında ABO uyumlu bağışçıların titizce belirlenmesi, CMV serolojisine göre bağışçı seçilmesi ve yakın enfeksiyon hastalığı taraması dikkate alınmalıdır. Bu çalışma, %67,1 başarı oranı yakalamıştır. Ayrıca ilginç bir şekilde, bağışçı ağırlığı ile ortalama nötrofil verimi arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür. G-CSF etkinliğinin incelendiği tabloda en uygun toplama aralığının tedavi sonrası 12–14 saat sonra olduğu izlenmiştir. Son olarak, Spectra Optia, hetastarch preparatı kullanıldığında, yüksek verimli ($\%96,5 \times 10^{10}$ granülosit/ünite), minimal kontaminasyona sahip ürünleri ($\%97,6 < 30$ ml eritrosit kontaminasyonu) üreten etkili bir sistem olarak gösterilmiştir. Çalışma, bir diğer hedef olarak belirlenen 8 saatlik transfüzyon penceresine uyumda $\%66,7$ gibi bir hedef yakalamıştır; ek olarak taşıma lojistiği ve potansiyel personel eksiklikleri gibi faktörlere dair bir inceleme gerekli olabilir. Sitrat antikoagülasyonunun olası yan etkilerine karşı koruyucu önlem olarak oral ve intravenöz kalsiyum replasmanı düşündürücüdür. Dahası, her zaman var olan TA-GVHD riski, ünitelerin zorunlu olarak ışınlanmasını gerektirir. Granülosit ürünlerinin raf ömrünü uzatma yöntemlerine dair devam eden araştırmaları sürdürmek bu konuda kullanımı arttıracak diğer hedeflerden biridir.

Özetle bu çalışma, karmaşık ve komplike sınırlı veriler ışığında, güvenli ve etkili bir granülosit toplama prosedürünü göstermiştir. Ayrıca prosedür ile ilgili veriler dışında, nötrofil sayısı ve volümü gibi verilerle yüksek doz ünitelerin transfüze edilmesinin önemini vurgulayarak, nötropenik hastalar için transfüzyon tıbbının ilerlemesi ile ilgili somut adımlar atmaktadır (Figür 2).

Figürler:



Figür-1: G-CSF + steroid veya sadece steroid uygulanmasından sonra toplanan üründeki ortalama nötrofil sayısı (A), toplam hacim (B), trombosit sayısı (C), hematokrit (D), kırmızı kan hacmi (E) ve bağışçı bağış öncesi WBC sayısının (F) grafiksel gösterimi.



Figür-2: Aferez granülosit toplanmasının planlanması, hazırlanması, gerçekleştirilmesi ve toplama sonrası işlenmesiyle ilgili ana adımları özetleyen akış şeması.