



EFFICACY AND SAFETY OF GRANULOCYTE TRANSFUSION IN CHILDREN: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

ÇOCUKLARDA GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONUNUN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ALINTI: doi:10.1002/jca.21818

YAZARLAR: Kağızmanlı GA, Güzelkçük Z, Işık P, Kara A, Özbek NY, Yaralı N.

ÖZETLEYEN: Dr. Zeliha Güzelkçük

GİRİŞ

Enfeksiyonlar; hematolojik malignitesi olan ve/veya hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan nötropenik hastalarda, geniş spektrumlu antibakteriyel ve antifungal ajanlar kullanılmasına rağmen mortalitenin başlıca nedenini oluşturmaktadır. Uygun antimikrobiyal ajan kullanılmasına rağmen enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda farklı tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulabilmektedir. Granülosit transfüzyonu, bu aşamada kullanılmak üzere uzun yıllardır araştırılmaktadır. Enfeksiyonların kontrol altına alınabilmesi için granülositlerin hem yeterli sayıda ve hem de fonksiyonel olması gerekmektedir. Granülosit süspansiyonu, periferik granülosit sayısını ve enfekte dokudaki granülosit sayısını arttırarak etki etmektedir. Aferez işlemi ile elde edilen granülositlerin normal yapıda ve fonksiyonda olduğu, iltahaplı dokuya ulaşabildiği daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Granülosit transfüzyonunun kabul edilen faydalarını desteklemek veya reddetmek için yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Bu çalışmada; febril nötropenili çocuk hastalarda GTX'nin hematolojik ve klinik yanıt oranları ile sağ kalıma etkisi incelenerek GTX'nin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ-YÖNTEM

2013-2017 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde GTX uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi, aplstik anemi hemafogositik lenfohistiozis kronik myelositik lösemi tanılı hastalara uygulanmıştır.

Granülosit süspansiyonu verilme endikasyonu; ciddi enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonlar olacak şekilde ikiye ayrılmıştır. Febril nötropeni atağı sırasında geçirilen sepsis, septik şok, disemine bakteriyel-fungal enfeksiyon, ağır pnömoni ciddi enfeksiyon olarak; gastroenterit, yumuşak doku enfeksiyonu, mukozit gibi enfeksiyonlar ile klinik veya mikrobiyolojik enfeksiyon bulgusu eşlik etmeyen ateş diğer enfeksiyonlar olarak kabul edilmiştir.

Sağlıklı donörlerden nötrofil mobilizasyonu ve granülosit toplanması: Tüm donörlere transfüzyon öncesi kan grubu (ABO ve Rh) ve çapraz karşılaştırma (cross match) testleri, enfeksiyon tarama testleri (Human Immunodeficiency Virus (HIV), hepatit B, hepatit C ve Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)) yapılmıştır. İnsan lökosit antijenleri (HLA antijenleri) açısından tarama yapılmamıştır. Hazırlama aşamasından sonra gönüllü vericilere aferezden 12 saat önce subkutan 300 µg rekombinant granülosit koloni uyarıcı faktör ve deksametazon 8 mg oral uygulanmıştır. Donörlerin G-CSF ve deksametazon ile stimülasyonu öncesi ve sonrasında tam kan sayımı kontrolü yapılarak lökosit ve nötrofil değerleri kaydedilmiştir.

Tanımlar

Hematolojik yanıt, GTx sonrası 24 saat içinde mutlak nötrofil sayısının (MNS) $0,5 \times 10^9 /L$ üzerine yükselmesi olarak kabul edilmiştir. Klinik yanıt, iki zaman noktasında tanımlanmıştır.

Klinik yanıt I; transfüzyon bazında değerlendirilmiş ve GTx sonrası ateşin 72 saat içinde normale dönmesi ve normal sınırlarda sebat etmesi olarak tanımlanmıştır.

Klinik yanıt II; atak bazında değerlendirilmiştir. Her febril nötropeni atağında verilen toplam GTx etkisini değerlendirmek amacıyla, her atakta en son verilen GTx sonrası ateşin 72 saat içinde normale dönmesi ve enfeksiyonun klinik bulgularının gerilemesi klinik yanıt II (klinik düzelme) şeklinde ifade edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 74 hastanın 107 FEN (febril nötropeni) atağında toplam 343 GTx uygulanmıştır. Hastalarımızın 38'i (%51,4) erkek ve 36'sı (%48,6) kızdı. Yaş ortalamaları $131,6 \pm 67,2$ aydı (minmax:18-285 ay).

Hastaların 21'i (%28,4) sadece bir ünite, 16'sı (%21,6) iki ünite, 36 hasta (%49) ≥ 3 ünite GTx aldı. Çalışmamızda 34 atakta bir ünite GTx verildi. En yüksek kullanım ise aplastik anemi ve HLH (Hemofagositik lenfositosis, vücutta sitokin denilen maddelerin aşırı salınması sonucu kontrolsüz hemofagositozun görüldüğü, nadir bir kan ve kemik iliği kaynaklı hastalıktır.) tanısı ile izlenen iki hastamızın FEN atağında 13'er ünite granülosit süspansiyonu şeklinde idi (ortanca:2; min-max:1-13 ünite). Hastalarda GTx öncesi ortanca nötropeni süresi 19 gün (min-max: 2-165 gün), FEN süresi ise 6 gün (min-max: 1-29 gün) bulunmuştur. Son bir ay içinde 81 atakta (%75,7) kemoterapi, immünsüpresif tedavi ve steroid tedavileri verilmiştir. Yirmi altı atakta (%24,3) ise son bir ay içinde immün sistemi etkileyen herhangi bir tedavi verilmemiştir.

Her granülosit süspansiyonu sonrası klinik yanıt ayrı ayrı değerlendirildiğinde 343 transfüzyonun 88'inde (%25,7) klinik yanıt sağlanmıştır. Klinik yanıt II; atak bazında değerlendirilmiştir. Klinik yanıt II; 107 febril nötropeni atağının 83'ünde (%78,5) sağlanmıştır. Febril nötropenik hastalarımızda kilo ve m² başına verilen granülosit miktarı arttıkça hematolojik yanıt iyileşmesine rağmen klinik yanıtta bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmamızda GTx öncesi nötropeni ve FEN süresi ile klinik yanıt arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ciddi enfeksiyon gelişmiş febril nötropeni ataklarında ateşin kontrol altına alınması diğer enfeksiyonlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,01$).

Granülosit transfüzyonu uygulaması ilişkili hayatı tehdit edici bir komplikasyon gözlenmemiştir. Granülosit transfüzyonu olan hastalarda bir aylık sağkalım oranı %87,8 iken, üç aylık sağkalım oranı %76,5 olarak bulunmuştur. Klinik yanıt alınan hastalarımızda alınamayanlara göre bir ve üç aylık sağkalımlar anlamlı derecede daha yüksektir.

SONUÇ-TARTIŞMA

Granülosit transfüzyon tedavisinin etkinliği hematolojik ve klinik yanıt ile değerlendirilmektedir. Hematolojik yanıt, GTx sonrası 24 saat içinde mutlak nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ üzerine yükselmesi olarak kabul edilmektedir. Transfüzyon sonrası nötrofil değerleri öncesine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve hematolojik yanıt oranı %53,8 olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda aynı kriterlere göre hematolojik yanıt değerlendirmesi

yapıldığına literatüre yakın oranlar bulunmuştur (%47,6). Bazen hematolojik yanıt ile klinik yanıt oranları paralel olmayabilir. Retrospektif yapılan başka bir çalışmada, hematolojik yanıt oranı %25,9 iken klinik yanıt oranı %60 olarak bildirilmiştir. Bu durum transfüze edilen granülositlerin, kandaki nötrofil artışından önce iltahaplı dokuya göç etmiş olabileceği ile açıklanmıştır. Nötropenik hastalarda, yetersiz inflamatuvar yanıtla bağlı olarak enfeksiyona özgü tipik klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular görülmeyebilir. Bu hastalarda ateş enfeksiyonun tek göstergesi olabilmektedir. Klinik yanıtı, GTx sonrası vital bulguların normale dönmesi, bakteriyemi/fungeminin düzelmesi, akciğer grafisinin GTx'den önce anormal ise düzelmesi ve CRP değerinin düşmesi olarak tanımlayan çalışmalar vardır. Çalışmamızda klinik yanıt iki zaman noktasında (klinik yanıt I ve klinik yanıt II) değerlendirilmiştir. Her granülosit transfüzyonu sonrasında ateşin 72 saat içinde gerilemesi olarak değerlendirildiğinde hematolojik yanıtla göre düşük oranda bulunmuştur. Her febril nötropeni atağında verilen en son GTx sonrasında ateş ve klinik bulgularda düzelmeye değerlendirildiğinde ise sonuçlar umut vericidir (%78,5). Granülosit transfüzyon tedavisinin erken uygulanmasının etkinliği arttırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda; GTx öncesi nötropeni ve FEN süresi ile hematolojik ve klinik yanıt karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; çalışmamız yüksek hematolojik yanıt, klinik düzelmeye ve sağkalım oranı ile granülosit transfüzyonunun etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, granülosit süspansiyonunun dozu, zamanlaması ve tedavi süresi sorularının cevabı için iyi belirlenmiş bir hasta grubu ile yapılacak, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.