



V.ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası Nötropenik Dönem Takibinde Granülosit İnfüzyonunun Yeri

Yazarlar : Araştırma Görevlisi Nermin Keni Begendi¹, Prof. Ali Ünal¹, Prof. Leylagül Kaynar¹, Dr.Ayşe Birekul¹, Araştırma Görevlisi Zeynep Güven¹, Prof. Yavuz Köker², Prof. Bülent Eser¹, Prof.Mustafa Çetin¹

Kurum : 1- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D

2-Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji B.D

ÖZET

Hematopoietik kök hücre nakli sonrası nötropenik dönemde tedavi modaliteleri oldukça önemlidir. Koruyucu preemptif yaklaşım; yaşam kalitesini artırmakla birlikte mortalite oranlarını düşürmeye yardımcı olur. Koruyucu önlemlere karşın, kök hücre nakli sonrası nötropeni sürecinde enfeksiyöz komplikasyonlar günümüzde oldukça sık görülmekte olup, enfeksiyonlar ve sepsis mortalitenin en sık nedenini oluşturmaktadır.

Nötropenik dönemde ateşin de eklenmesiyle klinik tablo daha da kötüleşmekte olup, kültürler alındıktan sonra ampirik antibiyoterapinin hızla başlanması gerekir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateş yanıtı elde edilemeyen ve nötropenisi devam eden hastalara granülosit infüzyon tedavisi önerilmektedir. Granülosit infüzyonu ile verilen PMNL hücreler nötropeniden çıkışı hızlandırıp sepsis ve ateşin kontrol edilmesine katkı sağlar.

Klinik pratiğimizde Ocak 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında kemik iliği nakil merkezimizde allojenik kök hücre nakli yapılan 55 hastanın 5'nde, nötropeni sürecinde gelişen nötropenik ateş tablosunda granülosit infüzyonu uyguladık. Hastaların 2'si AML, 3'ü B-ALL tanılı idi. Granülosit ürünü; nötropeniye, beş günden fazla süren ateş varlığı ve ciddi septiseminin eşlik ettiği hastalarda, uygun donörlerden standart hazırlama protokolü ile toplanıp verildi. Granülosit infüzyonu; klinik ve laboratuvar parametrelerde düzelleme (nötrofil $>0.5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) görülene kadar günde bir kez verildi. Granülosit infüzyonunun yaklaşık 3. gününde nötropenin düzeldiği ve ateş tablosunun gerilediği gözlemlendi. Hastaların takibinde nötrofil engraftmanı sağlanan 3 hastada engraftmanın 25 günden erken elde edildiği gözlemlendi (14,19 ve 22. günlerde).

Kök hücre nakli sonrası takiplerde nötropenik dönemde granülosit infüzyonu uygulamasının etkinliğinin belirlenmesi ve engraftmanın sağlanmasına yönelik katkısının irdelenmesi için geniş hasta popülasyonunun dahil edileceği çalışmaların yapılmasını gerekir.



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

GİRİŞ - AMAÇ

Hematopoietik kök hücre naklinde son yıllarda destekleyici bakım önlemlerinde sağlanan gelişmeler, immunsupresyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, düşük yoğunluklu rejimlerin kullanıma girmesi, profilakside yeni ilaçların kullanılması ile nakile bağlı morbidite ve mortalitede azalma gözlenmiştir. (1)

Kök hücre nakli sonrası nötropeni süresinin uzaması enfeksiyon ve nötropenik ateş ile komplikasyon risklerini artırır. (2) Nötropenik ateş yönetimi; mortalitenin en sık nedeninin enfeksiyonlar ve sepsisemi olduğu bu hasta grubunda oldukça önemlidir. (3) Klinik ve laboratuvar olarak hızla yanıt almamız gereken nötropenik ateş tedavisine antibiyotiklere ilave olarak granülosit infüzyon tedavinin eklenmesi nötropeniden çıkışı hızlandırır. (4)

Granülosit infüzyonunun nötropenik hastalarda enfeksiyonlara karşı koruyucu olarak verilmesinin enfeksiyon ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmiş. (5) Allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası gelişen nötropenik ateş yönetiminde granülosit infüzyonunun sepsisemi kontrolü ve mortalite üzerindeki etkinliği net olmamakla birlikte, nötropenin ve ateşin düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Granülosit infüzyonunun engraftmana katkısının, nakil protokolündeki medikasyonlara additif etkisinin olup olmadığı ileri çalışmalarla teyit edilip netleştirilebilir.

METOD

Kemik iliği nakil ünitemizde Ocak 2016-Şubat 2017 arasında AKHN yapılan 55 hastadan 5'nin takibinde, nötropenik dönemde gelişen nötropenik ateş tablosunun ciddi sepsisemiye ilerlemesi nedeni ile granülosit verilmesi planlanmış olup, granülosit ürünleri uygun donörlerden belirli hazırlama protokolleri ile toplanıp verildi.

Hastaların ikisi AML tanılı olup birisine tam uyumlu vericiden, diğerine 7/10 uyumlu anneden, diğerleri B-ALL tanılı olup ikisine haploidentik diğer hastaya tam uyumlu vericiden nakil yapıldı. Hastalarımızda tercih edilen nakil protokolleri miyeloablantif rejimlerden oluşmakta idi.

Granülosit infüzyon desteği; nötropenik ateş kliniğine sepsiseminin eşlik ettiği ve/veya dirençli ateş yüksekliklerinin 5 günden fazla sürdüğü hastalarda uygun görülüp verildi. Granülosit ürünleri, klinik ve laboratuvar parametrelerde düzelleme (nötrofil $>0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) görülene kadar günde bir kez verildi.

Granülosit ürünleri, aynı kan grubundan olan ve kan bağıışı için herhangi kontrendikasyonu olmayan sağlıklı donörlerden elde edildi. Donörlere, rutin hazırlama protokolümüzde olduğu gibi toplama işleminden 12 saat önce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ G-CSF ve dexametazon 8mg 1*1 dozlarında uygulandı. Toplama işlemi için sürekli akım yöntemi ile çalışan Spectra Optia cihazı kullanıldı. Toplanan 14 adet ürünün ortalama hacmi 459 ml olup, içerdikleri asit-sitrat (ACD) miktarı ortalama 50 ml olarak tespit edildi. Hastalara ortalama 4.4×10^{10} PMNL hücre verildi. Granülositler saatler içinde parçalanıp elimine oldukları için ürünlerin, toplandıktan sonra uyumluluk testi (cross-match) ve ışınlama işlemleri hızlıca tamamlanıp 1-2 saat içinde hastalara ulaştırılması sağlandı.

Granülosit infüzyon tedavisi; 2 hastada ikinci günde, 2 hastada üçüncü günde, 1 hastada dördüncü günde nötrofil sayısı $>0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptanıp, klinik olarak ateş yanıtı da elde edilince sonlandırıldı.



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27–29 NİSAN 2018 – MALATYA

İSTATİSTİK ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırmasında Fienman testi kullanıldı. Diğer nicel verilerin karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Verilerin analizi R.3.4.1 (www.r-project.org) programı ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 2'i erkek, 3'ü kadın olup, medyan yaş 52 yıl idi. Granülosit infüzyonu uygulanan hastaların 3'ünde nötrofil engraftmanı 14, 19 ve 22. günlerde izlendi. Diğer 2 hastada haploidentik nakil sonrası nötrofil engraftmanı açısından başarısızlık gözlemlendi. Engraftman başarısızlığı görülen 2 hastadan 55 yaşındaki kadın bakteriyel sepsis tablosu düzeldikten sonra taburcu edilirken, 39 yaşındaki erkek hasta AKHN + 47. günde bakteriyel septisemi nedeni ile kaybedildi. Granülosit ürünü verilen hastaların karakteristikleri Tablo-1 de belirtilmiştir.

Tablo-1: Hastaların temel karakteristik özellikleri

Hastalar	Demografik Özellikler					
	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Kök hücre kaynağı	HLA uyumu	Nakil rejimi
1	52	K	B-ALL	periferik	Tam uyumlu	Siklofosamid+Tbİ
2	55	E	AML	periferik	Tam uyumlu	Busulfan+ siklofosamid
3	55	K	B-ALL	periferik	haploidentik	Fludara+ATG+Thiotepa+siklofosamid
4	39	E	B-ALL	periferik	haploidentik	Fludara+ATG+Thiotepa+Melfalan
5	30	E	AML	periferik	haploidentik	Fludara+ATG+Thiotepa+Melfalan

İstatistik analizde nötrofil sayısının granülosit öncesi değer ile karşılaştırıldığında; 1., 2. ve 3. günlerde benzer şekilde arttığı ancak istatistiksel anlamlı düzeyde olmadığı, 4. günde artışın ise diğer günlerdekinden daha az olmakla birlikte istatistiksel anlamlı düzeyde olduğu gözlemlendi. ($p < 0.05$) İstatistiksel anlamlı farklılığın laboratuvar sonuçlarla korele olmaması hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi. (Tablo-2)

Trombosit sayısı; granülosit öncesine göre, granülosit desteğinin ilk gününden başlayarak giderek artış göstermiş olup, 4. günde istatistiksel anlamlı farklılık oluşturacak düzeye ulaşmıştır. Bu artış; klinik olarak granülosit infüzyonuna bağlanmamış olup, AKHN tedavisinin olumlu sonucu olarak düşünülmüştür. (Tablo-1)

Hastaların lökosit, nötrofil ve trombosit sayılarında gözlenen değişim şekil-1, şekil-2 ve şekil-3 de verilmiştir.



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

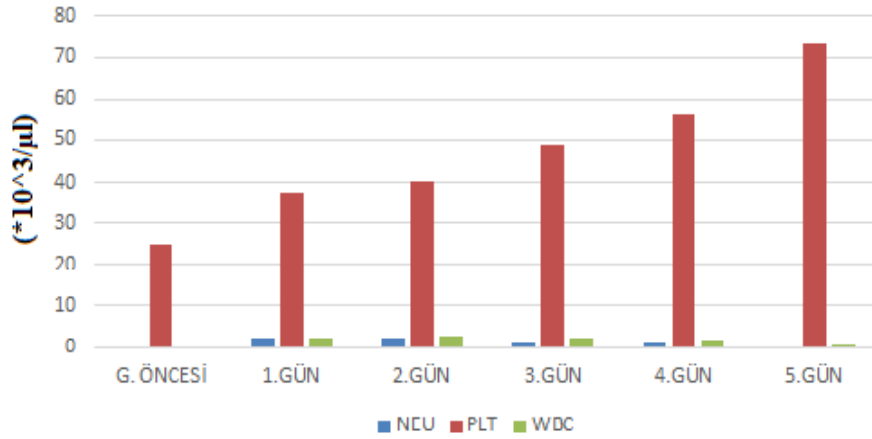
27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

Tablo-2: Granülosit infüzyonu ile hemogram parametrelerinde izlenen değişiklikler

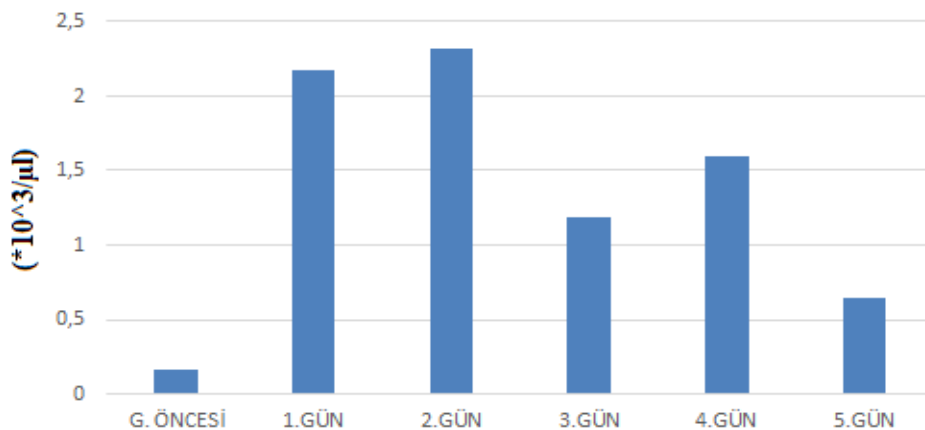
Değişkenler	G. öncesi (n=5)	1. gün (n=5)	2. gün (n=5)	3. gün (n=5)	4. gün (n=5)	p
NEU (*10 ³ /μl)	0.02(0.01-0.39) ^a	0.56(0.10-5.05) ^{ab}	0.68(0.06-5.41) ^{ab}	0.56(0.25-2.44) ^{ab}	1.02(0.52-18.62) ^b	0.040
PLT (*10 ³ /μl)	21.0(14.5-37.0) ^a	26.0(21.5-58.0) ^{ab}	33.0(27.5-57.0) ^{ab}	53.0(27.5-68.0) ^{ab}	57.0(49.0-69.5) ^b	0.021
WBC (*10 ³ /μl)	0.11(0.04-0.66)	0.71(0.13-5.45)	0.77(0.15-6.12)	0.74(0.37-5.01)	2.70(1.01-3.75)	0.111

Veriler ortanca(1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler gruplar arası farklılığı ifade etmektedir

Şekil-1: Granülosit infüzyonu uygulanan hastaların ortalama hemogram verileri



Şekil-2: Granülosit infüzyonu uygulanan hastaların ortalama nötrofil değerleri





V.ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

TARTIŞMA ;

Nötropenik hasta yönetimi, özellikle kök hücre nakli sürecinde oldukça önemli olup, multidisipliner yaklaşım gerektirir. Enfeksiyonlar, günümüzde kemoterapi sonrası ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen nötropenik dönemde morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. (3) Nötropenik dönemde enfeksiyon varlığında uygun ve etkili antibiyotik seçimi, nötropenin düzeltilmesi ve gerekli tıbbi desteğin hızla yapılması önemlidir. Antibiyotik tedavisine granülosit infüzyonunun eklenmesi nötropenin düzelmesini sağlayarak enfeksiyonun düzelmesine katkıda bulunabilir. (4)

Donör granülosit infüzyonu ile hastaya yeterli sayı ve fonksiyonu olan polimorfonükleer lökositler (PMNL) verilir. Günümüzde toplama yöntemlerindeki gelişmeler neticesinde oldukça yüksek dozda granülosit konsantrisi toplanabilmekle birlikte, granülosit desteğinin terapötik etkinliği henüz netleştirilmemiştir. Bu alanda ilk klinik araştırma ve uygulamalar 1970' li yıllarda başlamış olup, granülosit infüzyonu ile enfeksiyonu olan nötropenik hastalarda klinik düzelmeye görüldüğü rapor edilmiştir. (6) Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda granülosit infüzyonunun enfeksiyon ilişkili mortalite ve hastalık prognozuna olumlu katkısı gösterilmiştir. (6)

Rehberlerde granülosit infüzyonu amacıyla elde edilen granülosit konsantrilerinin minimum 1×10^{10} PMNL içermesi önerilmektedir. (7) Hematopoietik büyüme faktörleri dolaşımdaki PMNL sayısını artırarak daha fazla miktarda ürün elde edilmesine katkı sağlar. Büyüme faktörlerinin etkinliği steroidlerden daha fazladır; fazla miktarda PMNL toplamak için işlemden 8-12 saat önce vericiye G-CSF veya steroid vermesi önerilir. (8,9) G-CSF; GM-CSF den daha az toksik olduğu için tercih edilmektedir. (10)

Büyüme faktörleri dolaşımdaki nötrofil sayısını artırmakla birlikte nötrofillerin mikrobisidal etkilerini de artırır böylece enfeksiyöz ajanlara karşı daha etkili olmalarını sağlar. (11,12)

AKHN yapılan hastalarda nakil sonrası nötropenik süreçte verilen granülosit infüzyon tedavisi ile; diğer nötropenik hastalarda uygulanan granülosit infüzyonuna kıyasla, HLA- 1 antijenlerine karşı oluşan antikorlara bağlı alloimmunizasyon oranı anlamlı düzeyde düşük bulunmuş; bu durum nakil sürecinde verilen immunsupresiflere bağlanmıştır. (13)

Hastalarımızın hepsinde nötropenik ateş tablosu mevcuttu. Granülosit infüzyonunun yaklaşık 3. gününde nötropenin düzeldiği ve ateş tablosunun gerilediği gözlemlendi. Hastaların takibinde nötropeni süresinin kısa sürdüğü, ayrıca nötrofil engraftmanın literatür verilerine göre daha erken sağlandığı izlendi. Hastalarda granülosit infüzyonu verilen günlerde izlenen trombosit sayılarındaki artış; AKHN tedavisine olumlu yanıt alındığı yönünde yorumlandı.

Klinik deneyimimizde; allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların takibinde nötronik ateş döneminde uyguladığımız granülosit infüzyon tedavisinin mevcut tabloyu düzeltmenin yanında nötrofil engraftmanına da katkı sağladığını gözlemledik. (14)

Kök hücre nakli yapılan hastalarda nötropenik dönemde granülosit infüzyonunun kullanım endikasyonlarını ve etkinliğini belirlemek için geniş hasta popülasyonu ile randomize kontrollü çalışmaların yapılması uygundur.



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

KAYNAKLAR

1. Gratwohl A, Brand R, Frasson F et al. Cause of death after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: An EBMT analysis of lethal infections complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* Nov;36(9): 757-69, 2005.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993;328:1323.
3. Koh AY, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients: In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th Ed, Lippincott, Williams & Wilkins, 2010: 1190-1242.
4. Dennis Goldfinger MD. Granulocyte transfusions www.uptodate.com Apr 25, 2016.
5. Massey E, Paulus U, Doree C, Stanworth S. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev* January 2009.
6. Straus RG: Granulocyte transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:1159-1166, 1994.
7. Engelfriet CO, Reesink HW. Granulocyte transfusions. *VoxSang* 79: 59-96, 2000.
8. Bishton M, Chopra R: The role of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Br J Haematol* 127:501-508, 2004.
9. Nervios AB, Greer M, Sharma S, Armand R, Beery D, Lichtiger B: Normal volunteer granulocyte donors: a long-term follow up study. *Current Issues in Transfusion Medicine* 13:1-4, 2005.
10. Miller LL. Current status of G-CSF in support of chemotherapy and radiotherapy. *Oncology* 7:67-78, 1993.
11. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M: Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 163: 579-583, 1991.
12. Drewniak A, vanRaam BJ, Geissler J, et al. Changes in gene expression of granulocytes during in vivo granulocyte colony-stimulating factor/dexamethasone mobilization for transfusion purposes. *Blood* 2009; 113:5979
13. Dale DC, Liles WC: Return of granulocyte transfusions. *Cur Op in Pediatrics* 12:18-22, 2000.
14. Ali Unal, MD. Successful Treatment with Granulocyte Transfusion and Early Neutrophil Engraftment in Allogeneic Transplant Patients with Febrile Neutropenia *Does granulocyte transfusion effect on neutrophil engraftment?*. 22nd APBMT Oct. 2017, Tehran.

SONUC

Klinik deneyimimizde; allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların takibinde nötronik ateş döneminde uyguladığımız granülosit infüzyon tedavisinin mevcut tabloyu düzeltmenin yanında nötrofil engraftmanına da katkı sağladığını gözlemledik. (13)
Kök hücre nakli yapılan hastalarda nötropenik dönemde granülosit infüzyonunun kullanım endikasyonlarını ve etkinliğini belirlemek için geniş hasta popülasyonu ile randomize kontrollü çalışmaların yapılması uygundur.

ANAHTAR KELİMELER

allojenik kök hücre nakli, febril nötropeni, granülosit infüzyonu, febril nötropeni