

Akut lösemili hastalarda hiperlökositoz tedavisinde basit ve etkili kan değişimi yöntemi (ön sonuçlar)

A simple and effective exchange transfusion method for the treatment of hyperleucocytosis in patients with acute leukemia (preliminary results)

Hilmi Apak, Serap Karaman, Tiraje Celkan, Alp Özkan, Aylin Canbolat, Leman Yantri, İnci Yıldız

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Akut lösemi çok yüksek lökosit değerleri ile karşımıza çıkabilir. Lökoferez birçok hastada yüksek blast sayısını etkin olarak azaltmaktadır ve erişkin hastalarda lökosit sayısını hızla azaltmak için kullanılmaktadır. Ancak bu işlem pahalıdır ve kan merkezi görevlilerinin sürekli ilgilenmelerini gerektirir. Ayrıca küçük hastalarda vücut dışı dolaşımın hesaplanması ve sisteme ayrıca eklenmesi gibi önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu çalışmada hiperlökositozu olan lösemili çocuk hastalarda lineer peristaltik enfüzyon pompası ile kan değişimi kullanılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Pompanın yardımı ile hastadan çekilen kan miktarı kadar kan ürünü diğer bir pompa yardımıyla geri verilerek hastanın "izovolumetrik" durumu sağlanmış olur.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 3 ay ile 12 yaş arasında değişen 11 hasta alındı. İki hasta iki yaşından küçüktü, altı hasta 20 kg'ın altında idi. Ortalama kan değişim süresi 33 saat, ortalama kan değişim miktarı 2 382 ml idi. Hastaların başlangıç lökosit düzeyleri ortalama 393 600/mm³ işlem sonu lökosit sayıları 67 982/mm³ idi. Hiçbir hastada yan etki gözlenmedi.

Çıkanmlar: Hiperlökositozlu hastalarda lineer peristaltik enfüzyon pompası yardımıyla kan değişimi yöntemi, kullanım kolay, ucuz ve etkili bir yöntemdir. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 24-8*)

Anahtar kelimeler: Aferez, hiperlökositoz, lösemi tedavisi, transfüzyon

Summary

Aim: Acute leukemia may present with extremely high blast counts (>100 000 /mm³). Leukapheresis effectively reduces the blast count in many patients and is routinely used for immediate leukocytoreduction in adult patients. But this procedure is expensive, requires prompt readiness of specialized blood bank personal. Additional measures such as extracorporeal fluid calculation and priming is required in young patients. In this study linear peristaltic infusion pump was used for exchange transfusion in pediatric leukemia patients with hyperleukocytosis.

Material and Method: The blood withdrawn by the pump from the patient was replaced with the same amount of appropriate blood product in order to maintain the isovolumetric state of the patient.

Results: Eleven patients ranging in age 3 months to 12 years with high blast counts were enrolled into the study. Two patients were smaller than 2 years of age, six patients were under 20 kg. The mean exchange time was 33 hours and mean amount of transfused blood was 2382 ml. Their mean initial leukocyte count was 393 000/mm³. Their mean end-leukocyte count was 67 982/mm³. No side effects were observed in any of the patients.

Conclusion: Exchange transfusion of patients with hyperleukocytosis with the use of linear peristaltic pump, is a safe and cheap method for this group of patients. (*Türk Arch Ped 2008; 43: 24-8*)

Key words: Apheresis, hyperleukocytosis, leukemia treatment, transfusion

Giriş

Çocukluk çağında akut lösemi, çok yüksek lökosit değeriyle (>100 000/mm³) karşımıza çıkabilir. Bu durum hiperlökositoz olarak adlandırılır. Hiperlökositoz, klinikte, ağır metabolik bozukluklar ya da oluşan lökostaz nedeniyle, solunum yetersizliği veya kafa içi dolaşım bozukluğuna neden olabilir. Çocukluk çağı lösemilerinde periferik lökosit sayısının yüksekliği klinik seyirle yakından ilişkilidir (1,2). Başlangıç lökosit

değerleri çok yüksek hastalarda lökostaz nedeniyle kanama ve beyin damarlarında tıkanmaya bağlı komplikasyonlar bildirilmiştir (3-6). Benzer şekilde özellikle trombositopeni varlığında damar içi lökosit birikimleri ve lökosit trombüslerine bağlı ölümler tespit edilmiştir (7). Hiperlökositozda kan akışkanlığındaki azalış bu klinik tablolara neden olmaktadır (8). Bu nedenle periferik lökosit sayıları >100 000/mm³ olan lösemili hastalarda kan akımını bozan blastların mümkün olduğunca kandan uzaklaştırılmaları gerekir (9,10). Erişkin has-

talarda, lökostatın tedavisinde otomatik sitosantrifüj cihazları ile uygulanan lökoferez işlemi tercih edilmektedir. Otomatik aferez cihazları ile yapılan lökoferez işlemi her şeyden önce pahalıdır. Özel donanım ve deneyimli çalışan gerektiği için her merkezde ve her saatte uygulanamaz. Büyük miktarda vücut dışı dolaşım söz konusu olduğundan küçük çocuklarda uygulanması zordur. Ayrıca geniş damar yolu gerektiğinden geçici kateter uygulanması gerekebilir. Lökostazlı hastalarda, trombositopeni ve kanamaya eğilim nedeniyle kan değişiminin lökofereze üstün olduğu kabul edilmektedir (6). Çocukluk çağında, yenidoğanın hemolitik hastalığında uygulanan kan değişimi gibi tek damar yoluna bağlı üç yollu musluk sistemi ile, el ile uygulama önerilmektedir (6). Hiperlökositozlu hastalarda çift damar yolu ve çift serum enfüzyon pompası kullanılarak kan değişimi yapılması ve bu uygulamanın etkinliğinin araştırılması için bu çalışma başlatıldı.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran yaşları 3 ay ile 11 yaş arasında değişen 11 hiperlökositozlu hasta çalışmaya alındı. Hastaların dördü kız, yedisi erkekti. Hastaların özellikleri, işlem başında ve sonundaki lökosit değerleri Tablo 1'de, lökoferez işlemi de uygulanan 4 ve 5 numaralı hastaların lökoferez işlemi başındaki ve sonundaki lökosit sayıları da Tablo 2'de sunulmuştur. Lökosit sayıları lökoferez işlemi ile düşürülemediği için bu hastalara kan değişimi uygulamasına devam edildi. Yöntem, çift damar yolu ile çalışan devamlı akım aferez cihazları örnek alınarak, iki volümetrik enfüzyon pompası kullanılması esasına dayanmaktadır (Şekil 1). Hastaların bir damar yolundan belli hızda kan alınarak uzaklaştırılmakta, diğer bir damar yolundan ise aynı hızda ve hastanın hematokritine uygun kan ürünü hastaya geri verilmekteydi. Bu amaçla piyasada en sık bulunan cihazlardan olan ve özel kan transfüzyonu seti bulunan Baxter Flo-Gard 6301 ya da Baxter Flo-gard 6201 kullanıldı

(Resim 1). Baxter Flo-gard 6301 aynı cihazda iki pompa içerdiğinden tercih edildi. Bu cihaz ile kan akım hızı 1-1999/mL/sa sınırları içinde ve 1 mL'lik artış kademeleri ile ayarlanabilme özelliğine sahiptir (11).

Hastaların iki venöz damar yolu hastanın yaşına uygun vena kateteri ile aseptik koşullarda açıldı (Resim 2). Hiperlökositozlu hastalarda eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu yüksek hematokrit değeri nedeniyle akışkanlığı azaltabileceğinden taze dondurulmuş plazma ile hastanın hematokritine yakın bir hematokrite indirilmesi için birleştirildi (6). Bu amaçla taze dondurulmuş plazma ve eritrosit süspansiyonu enfüzyon setleri üç yollu musluk ile birleştirildi ve birinci enfüzyon pompasının giriş ucuna (Resim 1 A) bağlandı. Lineer peristaltik sistem yardımıyla hastaya pompalanacak olan kan ürünü Resim 1 B'den geçerek hastanın giriş damar yoluna aseptik olarak bağlandı. Hastanın diğer damar yoluna önceden heparinize edilmiş olan kan setinin distal ucu takıldı ve Resim 1 C→ D yönünde yerleştirildi. Bu şekilde hastadan gelen kan pompanın girişine takılmış oldu. Pompadan çıkan setin diğer ucu atık şişesine (Resim 3) bağlandı. Enfüzyon sistemi birkaç dakika test amaçlı olarak çalıştırılarak kontrol edildi. Hastaya hidrasyon ve kemoterapötiklerin verilmesi amacıyla üçüncü bir damar yolu açıldı. Her iki pompa resim 1 E'deki ayarlar ile eşit alış ve veriş hızlarına ayarlanarak kan değişimi uygulandı. Hastalara kemoterapi uygulanması için lökosit sayılarının 100 000/mm³ seviyesine inmesi beklenildi. İstatistiksel analizler, SPSS 9 programında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak yapıldı .

Bulgular

Hastaların işlem başlangıcındaki lökosit sayıları, toplam işlem süresi, toplam kan değişim miktarları ve işlem sonunda ulaşılan lökosit sayıları Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların ikisi bir yaşın altında, altısı 20 kg'dan küçük idi. Hastaların hepsinin başlangıç lökositleri çok yük-

Tablo 1. Hastaların özellikleri, işlem başında ve sonundaki lökosit değerleri

Hasta	Yaşı	Ağırlık (kg)	Tanı	İşlem başında lökosit (mm ³)	İşlem sonunda lökosit (mm ³)	Toplam işlem süresi (saat)	Toplam alınan/verilen kan hacmi (ml)
1	3/12	5	T-ALL	629 000	64 000	56	1 400
2	2.5	9	AML	689 000	44 800	20	825
3	3	14	cALL	151 600	18 500	7	500
4	12	48	T-ALL	669 000	45 000	128	10 800
5	10	29	T-ALL	700 000	142 000	57	6 775
6	10/12	9	cALL	364 000	14 500	18	1 200
7	2	10	AML	222 000	92 000	12	650
8	4	15	AML	172 000	50 000	12	600
9	6	30	T-ALL	258 000	75 000	18	1 500
10	11	27	cALL	205 000	100 000	10	600
11	10	30	T-ALL	270 000	102 000	22	1 350
ortalama	10.4	21		393 600	67 982	33	2 382

sek bulundu (ortalama $393\ 600/\text{mm}^3$). Hastalara ortalama 33 saat kan değişimi işlemi uygulandı ve ortalama 2 382 ml kan değişimi yapıldı. Bu işlemler sonunda hastaların hepsini lökosit değerleri ortalama $67\ 982/\text{mm}^3$ 'e düştü. İşlem sırasında toplanan atık kandaki lökosit seviyesinin zaman içinde düşüşü Resim 3 ve 4'de görülmektedir. Kan değişimi işlemi sırasında dört numaralı hastaya bir kez, altı numaralı hastaya iki kez lökoferez işlemi uygulandı. Bu işlemler ile hastalarda geçici ve kısa süreli lökosit sayısı düşmeleri gözlemlendi. Kısa sürede lökoferez öncesi düzeye yükselme olduğu için kan değişimi işlemine devam edildi. Hastaların lökosit sayısındaki düşüş işlem öncesine göre anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Hiçbir hastada işleme ya da hiperlökositoza bağlı bir komplikasyon gelişmedi.

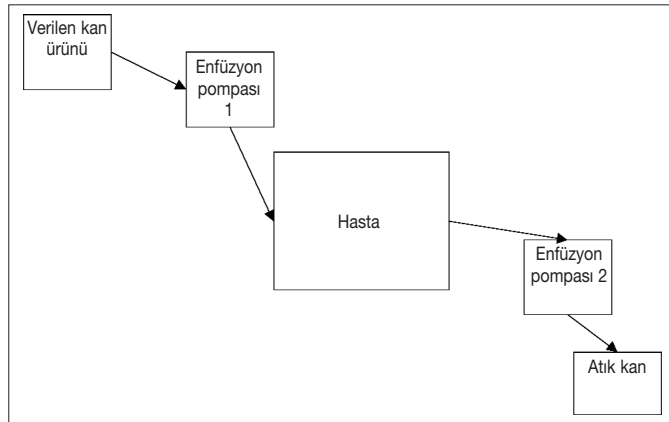
Tartışma

Erişkin hiperlökositozlu hastalarda otomatik hücre ayırıcıları kullanılarak lökoferez uygulanmaktadır. Ancak çocukluk çağında, özellikle de süt çocukluğu çağında bu ci-

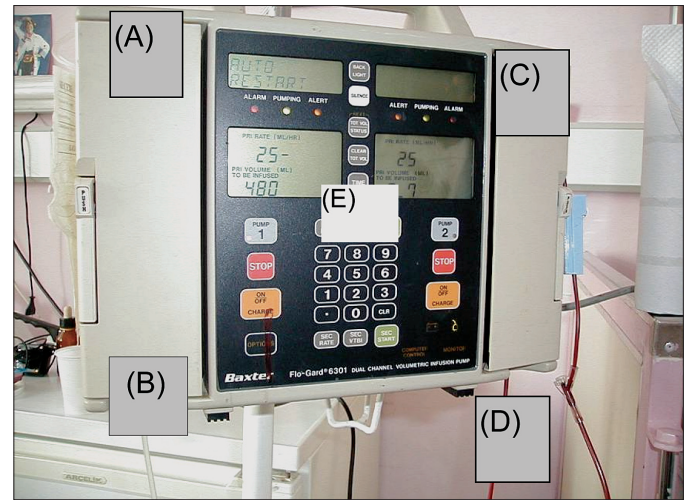
hazların yüksek vücut dışı dolaşım hacmi gereksinimi nedeniyle sorun yaşanmaktadır (2). Özel cihazların, hatta özelleşmiş çalışanın gerekli olduğu bu pahalı işlem her an yapılamamakta ve sistemin iyi çalışması için hastalara geniş kateterler takılması gerekmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı lösemi kurallarında hiperlökositoz varlığında çocuklarda el ile kan değişimi uygulanması önerilmektedir. Bu yöntem, maliyet ve kolayca her merkezde yapılabilmesi açısından lökofereze üstündür. Ayrıca yenidoğanda bile kolayca uygulanabilir. Ancak bu işlemin zaman alıcı ve bakteriyel bulaş riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. El ile kan değişimi yenidoğanın hiperbilirübinemisinde olduğu gibi tek bir damar yolundan üç yollu musluklar ile az miktarda kan alınıp yerine hastanın hematokritine uygun hale indirilmiş eritrosit süspansiyonu, taze dondurulmuş plazma karışımı verilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Bu zaman alıcı işlem sırasında yeni doğanda ekstrasistoller de dahil olmak üzere pek çok istenmeyen durum yanında sürekli enjektörle kan alıp vermenin yoruculuğu da bilinmektedir. Bu nedenle Philpott ve Goldman (13,14) tarafından yenidoğanlarda kan değişiminde kullanılmak üzere çift enjektörlü otomatik enjeksiyon sistemi önerilmiş, ancak özel cihazlara gereksinim olduğu için geniş kullanım alanı bulmamıştır. Bu çalışmada çift damar yolu ve çift serum enfüz-

Tablo 2. İşlem arasında devamlı akım sitosantrifüj cihazları ile lökoferez uygulanan hastalar

Hasta	İşlem başında lökosit sayısı (mm^3)	İşlem sonunda lökosit sayısı (mm^3)
4	380 000	313 000
6	654 000	434 000
6	400 000	299 000



Şekil 1. Yöntemin şematik gösterimi



Resim 1. Baxter Flo-Gard 6301 Volümetrik Enfüzyon Pompası (Çift kanallı lineer peristaltik enfüzyon pompası)



Resim 2. A, B, C: Hastaya uygulanan damar yolları

yon pompası kullanılarak kan değişimi yapıldı. Çalışmaya giren hastaların hepsinde önemli hiperlökositoz vardı. Hastaların altısı lökoferez işlemi uygulanamayacak kadar küçüktü. Kan değişimi işlemi sırasında lökoferez olanağı bulduğumuz dört ve altı numaralı hastalarda lökosit değerleri geçici olarak düşmüş ancak bu düşüş yeterli olmamıştı. Bu hastalara kan değişimi işlemine devam edildi. En küçük hastamız üç aylık ve beş kg ağırlığında olmasına rağmen bu işlem komplikasyonsuz tamamlandı. Tüm hastaların lökosit sayıları güvenli kemoterapi verilebilecek seviyeye düşürüldü. İşlem sayesinde elde edilen lökosit düşüşü istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Bu işlem sırasında hastalar monitörize edildiğinden ve enfüzyon pompaları herhangi bir akım sorununu haber verdiği için vital bulgu ve kan sayımları dışında hastanın başında sürekli bir sağlık çalışanının bekleme zorunluluğu da olmamıştır. Lineer peristaltik enfüzyon pompası yardımı ile hastadan kan alırken aynı pompa sistemi sayesinde hastaya kan ürünü verilmesi sistemi, Philpott ve Goldman (13,14) tarafından yenidoğanlarda kan değişiminde kullanılan cihazların ucuz ve pratik yönlerini içermektedir. Ayrıca kullanım kolaylığı açısından hem lökofereze hem de elle kan değişimine üstün-



Resim 3. Atık şişesi



Resim 4. Üç ünite eritrosit süspansiyonu ve altı ünite taze dondurulmuş plazma ile yapılan işlem sonunda atık kanlar ve "buffy coat" (sol baştaki ilk atık şişesidir.)

dür. İşlem sırasında işleme özel bir kateter gerekmez. Hastanın yaşına ve büyüklüğüne uygun bir kateter kan değişimi için yeterli olmaktadır. Aferez cihazlarında gelişmiş teknolojiye rağmen hastadan alınan kanın santrifüje edilmesi için bir miktar kanın dışarı alınması gerekmektedir. Bu kana vücut dışı hacim denmektedir ve en gelişmiş cihazlarda bile ortalama 170 ml'yi bulmaktadır. Kullandığımız yöntemde vücut dışı hacim söz konusu değildir. Günümüzde hemen hemen her merkezde bulunan enfüzyon pompalarının kullanılması işlemin ucuz olmasını da sağlamaktadır. Ayrıca özelleşmiş çalışan gerekmediğinden ve tüm işlem boyunca sürekli kan alıp verme işlemi için hekim gerekmediğinden her merkezde bir acil kan değişimi yöntemi olarak kullanılabilir.

Hastalar 400ml/sa hızındaki kan değişimine dayanabilirler (15). Ancak sistemin akım hızını hastaya takılı olan kateterlerin kalınlığı etkiler. Kan değişimi sırasında herhangi bir uçta tıkanıklık ya da akımda duraklama olduğunda sistem kullanıcıyı uyaracaktır. Bu şekilde kan değişiminin izovolumetrik olması garanti edilmiş olur. Total kan değişim hacmi 150 ml/kg olarak hesaplanmakla birlikte işlemin sonunda yapılacak kan sayımı ile gerekirse işleme devam edilebilir.

Bu işlem sırasında lökoferez işlemine göre daha fazla kan değişimi nedeniyle oluşabilecek transfüzyon tepkimleri ve enfeksiyöz komplikasyonlar dikkatli tarama ile en aza indirilebilir.

Hiperlökositozlu lösemik hastalarda lineer peristaltik enfüzyon pompası yardımıyla kan değişimi, çocukluk çağında kullanımı kolay, ucuz ve etkili bir yöntem olarak ilk kez merkezimizde kullanılmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastalarda lökosit düzeyleri güvenli seviyeye indirilmiştir. Hiçbir hastada hiperlökositoza ve işleme ait bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bu nedenle bu işlem bütün hiperlökositozlu hastalarda önerilmektedir. Bu yöntem hiçbir değişiklik gerekmeden yenidoğanın hiperbilirubineminde ve hiperlökositoz tedavisi için erişkinlerde de kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, et al. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. Blood 1992;79:871-5.
2. Porcu P, Cripe LD, Elizabeth WN, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: A review of pathophysiology, clinical presentation and management. Leukemia and Lymphoma 2000;39:1-18.
3. Freireich EJ, Thomas LB, Frei B, Fritz RD, Forkner EE. A distinctive type of intracerebral hemorrhage associated with "blastic crisis" in patients with leukemia. Cancer 1960;13:146.
4. Przemyslaw N, Zdziarska B, Fryze C, Urasinski I. Co-existence of thrombocytopenia and hyperleukocytosis ("critical period") as a risk factor of haemorrhage into the central nervous system in patients with acute leukemias. Haematologica 2002;31:347-55.
5. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. Transfusion, 2007;47:1843-50.

6. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Sary J, Lehnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22:4384-93.
7. McKee LC Jr, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine* 1974;53:463.
8. Klose HJ, Kelson S, Schwarzbach K, et al. Initial therapie extremer leukozytose bei akuter kindlicher leukamie durch blutaustauschtransfusion- rheologische aspekte. *Klin PEDIATR* 1981;193:172-6.
9. Giles F, Shen Y, Kantarjian HM, et al. Leukopheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long term survival. *Leukemia and Lymphoma* 2001;42:67-73.
10. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissel M. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002;6:15-23.
11. Baxter Healthcare Corporation:Flo-Gard 6301, volumetric infusion pump, prod code: 2M8063G. Service Manual. Deerfield, USA: 1995.
12. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri: Parametrik olmayan yöntemler. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlük Matbaası, 2001:227-35.
13. Philpott MG, Banerjee A. Automated method for exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1972;47:815-7.
14. Goldman SL, Tu HC. Automated method for exchange transfusion: A new modification. *J Pediatr* 1983;102:119-21.
15. Aranda JV, Sweet AY. Alterations in blood pressure during exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1977;52:545-8.