

گزارش اثرات درمانی عامل محرک کولونی گرانولوسیت در یک بیمار با سوختگی درجه ۲ و ۳ همراه با لوکوپنی و سپسیس

دکتر لیلا مهاجرزاده^۱ - دکتر سید محمد خاتمی^۲ - دکتر محمدحسن آموزگار^۳

چکیده

عفونت باکتریال متعاقب صدمه سوختگی وسیع، منجر به اختلال عملکرد نوتروفیلی و نوتروپنی می‌گردد، که نتیجه آن سپسیس شدید است. تجویز عامل محرک کولونی گرانولوسیت جهت درمان نوتروپنی و کاهش عوارض عفونت شدیدی که به دنبال صدمات سوختگی ایجاد می‌شود مفید است. در این گزارش، پسر بچه ۲ ساله با سوختگی وسیع، با وجود تجویز آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف، دچار نوتروپنی و متعاقب آن دچار سپسیس شدیدی گردید که بعد از تجویز عامل محرک کولونی گرانولوسیت، نوتروپنی بیمار اصلاح و پس از جراحی دبریدمان و گرافت پوستی بیمار بهبود یافت و مرخص شد.

واژه‌های کلیدی: عامل محرک کولونی گرانولوسیت؛ نوتروپنی؛ سوختگی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۵؛ شماره ۱؛ بهار سال ۱۳۸۷)

دریافت: ۱۳۸۵/۱۲/۲۶ اصلاح نهایی: ۱۳۸۶/۴/۲۵ پذیرش: ۱۳۸۶/۶/۲۰

^۱ نویسنده مسؤول؛ متخصص جراحی عمومی

آدرس: مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)؛ بخش سوختگی، پلاستیک و ترمیمی

تلفن: ۰۵۱۱-۸۵۲۵۲۵۵۵ - فکس: ۰۵۱۱-۸۵۲۵۲۵۵۵ - پست الکترونیک: lmohajerzadeh@hotmail.com

^۲ متخصص بیماریهای کودکان؛ بیمارستان امام رضا (ع)؛ بخش کودکان

^۳ استادیار گروه آموزشی جراحی پلاستیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

مشهد بستری شد. محل سوختگی روی شکم و پشت و اندامهای تحتانی بود. حال عمومی بیمار در بدو مراجعه در حد قابل قبول و علائم حیاتی وی پایدار بود. زخمهای سوختگی بیمار ترکیبی از درجه ۲ و ۳ بود و با توجه به وسعت سوختگی در بدو بستری علاوه بر مایع درمانی و اصلاح آب و الکترولیتها، آنتی بیوتیک سفتازیدیم و آمیکاسین نیز شروع شد؛ در ۲۴ ساعت بعدی، زخمهای بیمار قدری ترشحات مشکوک به استافیلوکوکی داشت؛ به همین دلیل وانکوماسین نیز برای بیمار تجویز گردید ولی با توجه به این که با این رژیم آنتی بیوتیکی زخم بیمار رو به بدتر شدن بود و بیمار قدری آژیت و توکسیک و تب دار نیز بود، در روز سوم به جای سفتازیدیم، ایمپنم برای بیمار تجویز شد (شکل ۱ و ۲).

با وجود مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف، تب بیمار همچنان بالا باقی ماند ولی زخمهای سوختگی رو به بهبود بودند و از لبهها، آثار ترمیم رویت شد. پانسمان نیز به صورت



شکل ۱- زخمهای سوختگی بیمار در پایان هفته اول



شکل ۲- زخمهای سوختگی بیمار در پایان هفته سوم

سوختگی باعث اشکال در عملکرد ایمنی می شود و این امر باعث می شود که این بیماران در معرض خطر بالایی برای ابتلا به عوارض عفونی شامل عفونت باکتریال زخم، پنومونی و عفونتهای ویروسی و قارچی قرار گیرند که این شرایط ناشی از کاهش فعالیت سلولی در تمام قسمت های سیستم ایمنی، شامل فعال سازی و فعالیت نوتروفیل ها، ماکروفاژها، لنفوسیت های T و B است؛ در سوختگی که بیشتر از ۲۰٪ کل سطح بدن را درگیر کرده باشد، نقص ایمنی به وجود آمده متناسب با درصد سوختگی است (۱).

متعاقب سوختگی، تولید ماکروفاژها دچار اشکال می شود که وابسته به اشکال در عوامل تنظیم کننده رشد مغز استخوان است. این تأثیر در اثر وجود اندوتوکسین بوده و می توان تا حدی با استفاده از عامل محرک کولونی گرانولوسیت $^{*}(1G-CSF)$ یا مهارکننده پروستاگلاندین $^{†}E2$ اثرات آن را تعدیل نمود (۱). در مطالعات نشان داده شده سطح $^{‡}G-CSF$ به صورت فعالی بعد از سوختگی افزایش می یابد؛ هر چند رسپتورهای $G-CSF$ مغز استخوانی کاهش می یابد که مسؤول بخشی از نقص ایمنی است که در سوختگی دیده می شود (۲).

در اثر کاهش مرگ سلولی در اثر آپوپتوزیس، تعداد کل نوتروفیل ها در مراحل اولیه سوختگی افزایش می یابد؛ هرچند نوتروفیل های موجود فاقد فعالیت بوده و تحت عناوین دیپادیزیس، کموتاکسی و فاگوسیتوز قرار می گیرند، ولی بعد از ۴۸ الی ۷۲ ساعت، شمارش نوتروفیلی کاهش می یابد (۲-۴).

شرح مورد

بیمار پسر بچه ۲ ساله ای است که در تاریخ ۸۵/۷/۳ به علت سوختگی ۵۵٪ درجه ۲ و ۳ در بخش سوختگی بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی

* 1 Granulocyte- Colony Stimulating Factor

† Prostaglandin E2 (PGE2)

‡ Granulocyte- Colony Stimulating Factor

گرفت اسکار سوختگی قرار گرفت و در تاریخ ۸۵/۸/۲۳ با حال عمومی خوب با $WBC=9300/mm^3$ ($PMN=69\%$) و $L=16\%$ مرخص شد.

بحث و نتیجه گیری

نوتروفیل‌ها نقش بسیار مهمی در هر نوعی از التهاب حاد ایفا می‌کنند که شامل صدمات ریه‌ای حاد، سوختگی و بیماری التهابی روده و ... است. در مغز استخوان G-CSF اولین محرک برای بالغ شدن نوتروفیل‌هاست. واسطه‌های التهابی از محل صدمه منجر به اتصال نوتروفیل‌ها، به اندوتلیوم عروقی و تسهیل حرکت سلولی به سمت بافت آسیب دیده می‌شود. عملکرد نوتروفیل‌ها توسط گرانول‌های داخل سلولی متنوعی، که کموتاکتیک یا سیتوتوکسیک هستند، ایفا می‌شود (۳). G-CSF نوعی سیتوکین است که از سلول‌های $M\phi^*$ و فیبروبلاست‌ها تولید می‌شود و باعث تولید گرانولوسیت‌ها از مغز استخوان می‌شود (۴).

عوامل محرک گروهی (CSF) گروهی از هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند که تنظیم تولید و بالغ شدن سلول‌های پیش‌ساز خونی را بر عهده دارند. CSF علاوه بر تأثیر در خونسازی، باعث تنظیم عملکرد سلول‌های کاملاً بالغ می‌شوند؛ بنابراین نقش مهمی در دفاع میزبان در پاسخ التهابی دارند. CSF‌های متنوعی وجود دارند که شامل $G-CSF^†$ ، $GM-CSF^‡$ و $M-CSF^*$ می‌باشد (۵، ۶).

مرگ و میر در بیماران با نوتروپنی به صورت قابل توجهی افزایش می‌یابد که به صورت اساسی مربوط به عفونت‌های فرصت‌طلب می‌باشد (۷). در بیماران با سوختگی وسیع، با وجود پیشرفت در مراقبت‌های ویژه و درمان ضد میکروبی، سپسیس عامل اساسی مرگ است. تولید و آزادسازی و همچنین کارکرد گرانولوسیت و ماکروفاژها که نقش اساسی در سیستم دفاعی میزبان ایفا می‌کنند، به دنبال

معمول انجام می‌گردید. در بررسی‌های به عمل آمده در قفسه سینه مشکلی مشاهده نشد. در بررسی گوش‌ها، اتوره مشاهده گردید که طبق مشاوره با همکاران محترم گوش و حلق درمان لازم صورت گرفت. کشت زخم و خون نیز انجام شد که کشت زخم اولیه استافیلوکوکی گزارش شد، ولی کشت خون منفی بود. تب بالای بیمار همچنان ادامه داشت و تا تاریخ ۸۵/۷/۲۴ زخم‌های سوختگی سیر صعودی داشت ولی از روز ۲۴ به بعد بیمار دچار بی‌حالی و دیستاسیون شکم و بی‌اشتهایی گردید و زخم‌های بیمار نیز کم‌کم دچار پتشی و علائم سپسیس زخم وسیع گردید و در نقاطی دچار نکروز ثانویه شد. شمارش گلبول سفید بیمار به سرعت افت پیدا نمود و در تاریخ ۸۵/۷/۲۷ بیمار دچار لکوپنی گردید؛ به نحوی که شمارش گلبول سفید به $1000/\mu L$ رسید و در روز ۸۵/۷/۲۹ شمارش WBC به $900/\mu L$ رسید که همزمان هماتوکریت نیز افت پیدا نمود به 24% تنزل یافت و میزان درصد نوتروفیل‌ها به 26% و لنفوسیت‌ها $64/7\%$ گردید و شمارش پلاکتی نیز $188000/mm^3$ بود. در اسمیر خون محیطی پان سایتونی، کاهش واضح WBC در سطح لام گزارش گردید و کشت زخم و مدفوع در این زمان کاندیدا اعلام شد. با توجه به لوکوپنی بیمار و حال عمومی بسیار وخیم بیمار در تاریخ ۸۵/۷/۲۹ ویال G-CSF با دوز $10 \mu g/kg$ به صورت زیرجلدی شروع شد و به مدت ۵ روز ادامه یافت و از تاریخ ۸۵/۸/۱ آمفوتریسین B نیز شروع گردید.

بعد از شروع G-CSF، تعداد WBC بتدریج افزایش یافت؛ به نحوی که در روز بعد از تجویز G-CSF شمارش WBC به $1900/mm^3$ و در روز سوم به $4300/mm^3$ رسید و درصد نوتروفیل به 55% سیر صعودی داشت و در نهایت در تاریخ ۸۵/۸/۱۲ به ۲۰ هزار رسید. آزمون‌های کبدی در تمام مدت بستری مشکلی نشان نداد. بتدریج زخم‌های بیمار مجدداً رو به بهبودی رفت و حال عمومی بیمار نیز بهتر شد و در نهایت در تاریخ ۸۵/۸/۱۳ تحت عمل جراحی و دبریدمان و

* Cells of Monocyte/ Macrophage Lineage

† Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

‡ Macrophage Colony Stimulating Factor

صدمات سوختگی و سپسیس دچار اشکال می شود (۸).

در مطالعات قبلی نشان داده شده است، صدمه سوختگی و سپسیس، منجر به کاهش ظرفیت تولیدی مغز استخوان جهت تولید سلول های پیش ساز گرانولوسیت- ماکروفاژ می شود و این کاهش به صورت نزدیکی وابسته به افزایش تولید PGE2 در مغز استخوان بعد از سوختگی و سپسیس می باشد.

قسمت اعظم PGE2 تا حدودی در اثر فعال شدن ماکروفاژ است، تولید G-CSF در بافتهای خونساز بدن، باعث تصحیح نوتروپنی، ناشی از سپسیس می شود (۹).

عفونت باکتریایی به دنبال صدمه سوختگی منجر به اشکال در فونکسیون تعداد نوتروفیل ها در این بیماران می شود. گاهی در بیماران سوختگی سطح اندوتوکسین بالا می رود که منجر به فعال سازی مکمل های داخل عروقی و غیرفعال شدن C5a نوتروفیل ها گردیده، در نتیجه عملکرد سلولی مختل می شود (۹).

وجود نقص در ایمنی سلولی و هورمونی بعد از سوختگی اثبات شده است و همچنین بعد از صدمه گرمایی شدید، عبور باکتری های روده ای به غدد لنفاوی مزانتر و ارگان های دور دست مشاهده شده است. در مطالعات انجام شده، تأثیر G-CSF روی عبور باکتری از مخاط روده باریک و باکتری های سکوم، در بیماران سوختگی که دچار سپسیس شده اند، بررسی و گزارش شده است G-CSF به نحو مؤثری باعث کاهش عبور باکتری وابسته به عفونت زخم سوختگی می شود (۱۰).

از G-CSF در موارد زیر استفاده شده است (۱۰):

۱- نارسایی مغز استخوان ناشی از کمورادیوتراپی، کم خونی آپلاستیک و کم خونی فانکونی، نوتروپنی اکتسابی، صدمه سوختگی شدید

۲- سرطان خونی مثل لنفوم، لوسمی سلول مویی، میلوم مالتیپل

۳- بیماریهای عفونی مثل ایدز، گرانولوسیتوپنی ناشی از

ویروس، هیستوپلاسموزیس و سپسیس خیلی شدید

۴- بیماریهای مادرزادی: نوتروپنی متناوب، نوتروپنی مادرزادی، نوتروپنی با علت ناشناخته مزمن، بیماری گرانولوماتوز مزمن

میزان مصرف G-CSF، ۵-۱۰ µg/kg در روز به صورت زیر جلدی برای ۵-۱۰ روز می باشد.

عوارض جانبی شامل اختلال دستگاه گوارش، دردهای استخوانی، تأثیرات عضلانی- استخوانی، حساسیت، مشکلات ریوی، لوکوپنی موقتی در ۳۰ دقیقه اول و علائم شبیه سرماخوردگی است.

G-CSF درمانی در بیماران بدون تب توصیه نمی شود. در بیماران تب دار، استفاده از آن در شمارش نوتروفیل مطلق کمتر از ۱۰۰/µL ($ANC^* < 100/\mu L$)، بیماری اولیه غیرقابل کنترل، پنومونی، هیپوتانسیون، اختلال عملکرد چند ارگانی و عفونت قارچی تهاجمی توصیه می شود (۱۰-۱۲).

در این گزارش نیز با وجود مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف، متأسفانه بیمار دچار سپسیس و نوتروپنی و پان سائیتوپنی برایش ایجاد گردید ولی به دنبال شروع G-CSF سرعت نوتروفیل سیر صعودی داشت و مجدداً حال عمومی بیمار رو به بهبود رفت و بعد از تحمل عمل جراحی و دبریدمان و گرافت اسکار سوختگی، با حال عمومی خوب مرخص گردید.

همان طور که اشاره گردید، استفاده از G-CSF اندیکاسیون خاص خود را دارد و گر چه در موارد کم خونی آپلاستیک و نوتروپنی اکتسابی و سایر بیماریهای خونی مورد استفاده درمانی بسیاری قرار گرفته است، ولی در مورد سوختگی، تاکنون موردی از مصرف آن و نیز پاسخ به درمان آن در این مرکز گزارش نشده است. با توجه به نتایج بسیار خوبی که از این مطالعه به دست آمد، امید است که در آینده کاربرد G-CSF عملی تر گردیده و تحقیقات گسترده تری در این مورد انجام شود.

* Absolute Nutrophile Count

منابع:

- 1- Shoup M, Weisenberger JM, Wang JL, Pyle JM, Gamelli RL, Shankar R. Mechanisms of neutropenia involving myeloid maturation arrest in burn sepsis. *Ann Surg.* 1998; 228 (1): 112-22.
- 2- Chitnis D, Dickerson C, Munster AM, Winchurch RA. Inhibition of apoptosis in polymorphonuclear neutrophils from burn patients. *J Leukoc Biol.* 1996; 59 (6): 835-39.
- 3- Lin E, Steven E. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaudi FC. *Schwartz's principles of Surgery.* 8th ed. USA: McGraw-Hill; 2005. pp: 3-43.
- 4- Mitchell PF. The role of cytokines as mediators of the inflammatory response. In: Courtney TR, Beauchamp D, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston text book of surgery.* 17th ed. Elsevier Saunders; 2004: 45 – 67.
- 5- Jan A, Marwaha RK. Hematopoietic growth factors: past present and future. *JK Practitioner.* 2005; 12: 179-81.
- 6- Colin AS, David GN. The anatomy and physiology of hematopoiesis. Nathan & Oski. *Hematology of Infancy and Child Hood.* 1998; 5: 175-219.
- 7- Rosenbloom AJ, Linden PK. Effect of granulocyte- monocyte colony- stimulating factor therapy on leukocyte function and clearance of serious infection in nonneutropenic patients. *Chest.* 2005; 127: 2139-50.
- 8- He LK. Myelopoiesis following burn injury and sepsis. *Loyola University Health.* 2006; 8; 327-28.
- 9- Solomkin JS. Neutrophil disorders in burn injury: complement, cytokines, and organ injury. *J Trauma.* 1990; 30 (12 Suppl): S80-5.
- 10- Yalçın O, Soybir G, Köksoy F, Köse H, Oztürk R, Cokneşeli B. Effects of granulocyte colony-stimulating factor on bacterial translocation due to burn wound sepsis. *Surg Today.* 1997; 27 (2): 154-58.
- 11- Met CD. The colony stimulating factors discovery, development and clinical applications. *Cancer.* 1990; 65: 2185-95.
- 12- Ozer HH, Armtage JO, Bennett CL. 2000 up date recommendation for use of hematopoietic CSF, evidence based clinical practical guidelines. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3558-85.

Title: Report of therapeutic effects of Granulocyte colony- stimulating factor in a patient with second and third- degree burns, having leukopenia and sepsis

Authors: L. Mohajerzadeh¹, M.Khatami², MH. Amouzegar³

Abstract

Bacterial infection following major burn injury leads to neutrophile dysfunction and neutropenia which results in serious sepsis. Administration of granulocyte-colony specific factor (G-CSF) is useful for treatment of neutropenia and decreasing the complications of severe infection following burn injuries. A 2- year old boy with major burn injury, despite administration of broad spectrum antibiotics, became neutropenic followed by serious sepsis. After administration of G-CSF, neutropenia was resolved. Finally, after surgical debridement and skin graft, the patient recovered and discharged.

Key Words: Granulocyte-colony specific factor; Neutropenia; Burn; Sepsis

¹ Corresponding Author; General Surgeon, Department of Plastic and Reconstructive Surgery/ Burns Centre, Imam Reza Hospital, Mashhad, Iran lmohajerzadeh@hotmail.com

² Pediatrician, Department of Pediatrics, Imam Reza Hospital, Mashhad, Iran

³ Assistant Professor, Department of Plastic and Reconstructive Surgery/ Burns Centre, Imam Reza Hospital, Mashhad, Iran