

گزارش اثرات درمانی عامل محرک کولونی گرانولوسيت در یک بیمار با سوختگی درجه ۲ و ۳ همراه با لوكوپنی 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 گرانولوسيت 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 گرانولوسيت، نوتروپنی بیمار اصلاح و پس از جراحی دبریدمان و گرافت پوستی بیمار بهبود یافت و مرخص شد.

واژه‌های کلیدی: عامل محرک کولونی گرانولوسيت؛ 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: ۰۵۱-۸۵۲۵۲۵۵-۰۵۱-۸۵۲۵۲۵۵. نامبر: lmohajerzadeh@hotmail.com پست الکترونیکی:

^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 بدرو مراجعته در حد قابل قبول و علائم حیاتی وی پایدار بود. زخمها سوختگی بیمار ترکیبی از درجه ۲ و ۳ بود و با توجه به وسعت سوختگی در بدرو بستری علاوه بر مایع درمانی و اصلاح آب و الکترولیت‌ها، آنتی‌بیوتیک سفتازیدیم و آمیکاسین نیز شروع شد؛ در ۲۴ ساعت بعدی، زخمها 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 آنتی‌بیوتیکی زخم بیمار رو به بدتر شدن بود و بیمار قدری آزیته و توکسیک و تبدار نیز بود، در روز سوم به جای سفتازیدیم، ایمپنم برای بیمار تجویز شد (شکل ۱ و ۲).

با وجود مصرف آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف، تب بیمار همچنان بالا باقی ماند ولی زخمها سوختگی رو به بهبود بودند و از لبه‌ها، آثار ترمیم رویت شد. پانسمان نیز به صورت



شکل ۱- زخمها سوختگی بیمار در پایان هفته اول



شکل ۲- زخمها سوختگی بیمار در پایان هفته سوم

سوختگی باعث اشکال در عملکرد ایمنی می‌شود و این امر باعث می‌شود 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 قسمتهای سیستم ایمنی، شامل فعال‌سازی و فعالیت نوتروفیل‌ها، ماکروفازها، لنفوسمیت‌های 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).

متتعاقب سوختگی، تولید ماکروفازها دچار اشکال می‌شود که وابسته به اشکال در عوامل تنظیم‌کننده رشد مغز استخوان است. این تأثیر در اثر وجود اندوتوكسین بوده و می‌توان تا حدی با استفاده از عامل محرک کولونی گرانولوسمیت^{*} (1G-CSF) یا مهارکننده پروستاگلاندین[†] E2[‡] اثرات آن را تعديل نمود (۱). در مطالعات نشان داده شده سطح[‡] G-CSF به صورت فعالی بعد از سوختگی افزایش می‌یابد؛ هر چند رسپتورهای G-CSF مغز استخوانی کاهش می‌یابد که مسؤول بخشی از نقص ایمنی است که در سوختگی دیده می‌شود (۲).

در اثر کاهش مرگ سلولی در اثر آپوپتوزیس، تعداد کل نوتروفیل‌ها در مراحل اولیه سوختگی افزایش می‌یابد؛ هرچند نوتروفیل‌های موجود قادر فعالیت بوده و تحت عناوبن دیاپلزیس، کموتاکسی و فاگوسیتیز قرار می‌گیرند، ولی بعد از ۴۸ الی ۷۲ ساعت، شمارش نوتروفیلی کاهش می‌یابد (۳-۲).

شرح مورد

بیمار پسر بچه ۲ ساله‌ای 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

گرافت اسکار سوختگی قرار گرفت و در تاریخ ۸۵/۸/۲۳ با حال عمومی خوب با $WBC = ۹۳۰۰/\text{mm}^3$ و $PMN = ۶۹\%$ و $L = ۱۶\%$ مخصوص شد.

بحث و نتیجه‌گیری

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 محرك برای بالغ شدن نوتروفیل‌هاست. واسطه‌های التهابی از محل صدمه منجر به اتصال نوتروفیل‌ها، به اندوتیلیوم عروقی و تسهیل حرکت سلولی به سمت بافت آسیب دیده می‌شود. عملکرد نوتروفیل‌ها توسط گرانولهای داخل سلولی متنوع، که کموتاکتیک یا سیتوتوکسیک هستند، ایفا می‌شود (۳). G-CSF نوعی سیتوکین است که از سلول‌های $M\varphi^*$ و فیبروبلاست‌ها تولید می‌شود و باعث تولید گرانولوسیت‌ها از مغز استخوان می‌شود (۴).

عوامل محرك 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 میزان در پاسخ التهابی دارند. CSF‌های متنوع 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 فرucht‌طلب 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 ماکروفائزها که نقش اساسی در سیستم دفاعی میزان 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 دیستانسیون شکم و بی‌اشتهاای گردید و زخم‌های بیمار نیز کم کم 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 $\mu\text{L}^{-1} ۱۰۰۰$ رسید و در روز ۸۵/۷/۲۹ شمارش WBC به $\mu\text{L}^{-1} ۹۰۰$ رسید که همزمان هماتوکریت نیز افت پیدا نمود به ۲۴% تنزل یافت و میزان درصد نوتروفیل‌ها به ۲۶% و لنفوسیت‌ها ۶۴% گردید و شمارش پلاکتی نیز $۱۸۸۰۰/\text{mm}^3$ بود. در اسپیر خون محیطی پان سایتوپنی، کاهش واضح WBC در سطح لام گزارش گردید و کشت زخم و مدفوع در این زمان کاندیدا اعلام شد. با توجه به لکوپنی بیمار و حال عمومی بسیار وخیم بیمار در تاریخ ۸۵/۷/۲۹ G-CSF با دوز $۱0 \mu\text{g/kg}$ به صورت زیرجلدی شروع شد و به مدت ۵ روز ادامه یافت و از تاریخ ۸۵/۸/۱ آمفوتريپسين B نیز شروع گردید.

بعد از شروع G-CSF، تعداد WBC بتدريج افرايش يافت؛ به نحوی که در روز بعد از تجويز G-CSF شمارش WBC به $۱۹۰۰/\text{mm}^3$ و در روز سوم به $۴۳۰۰/\text{mm}^3$ رسید و درصد نوتروفیل به ۵۵% سیر صعودی داشت و در نهاييت در تاریخ ۸۵/۸/۱۲ به ۲۰ هزار رسید. آزمونهای کبدی در تمام مدت بستری مشکلی نشان نداد. بتدريج زخم‌های بیمار مجدداً رو به بهبودی رفت و حال عمومی بیمار نیز بهتر شد و در نهاييت در تاریخ ۸۵/۸/۱۳ تحت عمل جراحی و دربيدمان و

* Cells of Monocyte/ Macrophage Lineage

[†] Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

[‡] Macrophage Colony Stimulating Factor

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, $\mu\text{g/kg}$ ۵-۱۰ در روز به صورت
زیر جلدی برای ۵-۱۰ روز می‌باشد.

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

G-CSF درمانی در بیماران بدون تب توصیه نمی‌شود.
در بیماران تبدار، استفاده از آن در شمارش نوتروفیل مطلق کمتر از $100/\mu\text{L}$ ($\mu\text{L} < \text{ANC}^*$), بیماری اولیه غیرقابل کنترل، پنومونی، هیپوتانسیون، اختلال عملکرد چند ارگانی و عفونت قارچی تهاجمی توصیه می‌شود (۱۰-۱۲).

در این گزارش نیز با وجود مصرف آنتیبیوتیک وسیع‌الطیف، متأسفانه بیمار دچار سپسیس و نوتروپنی و پان‌G-CSF سایتوپنی برایش ایجاد گردید ولی به دنبال شروع بسرعت نوتروفیل سیر صعودی داشت و مجدداً حال عمومی بیمار رو به بهبود رفت و بعد از تحمل عمل جراحی و دربیدمان 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 گرچه در موارد کم‌خونی 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 عملی‌تر گردیده و تحقیقات گستره‌تری در این مورد انجام شود.

صدمات سوختگی و سپسیس دچار اشکال می‌شود (۸). در مطالعات قبلی نشان داده شده است، صدمه سوختگی و سپسیس، منجر به کاهش ظرفیت تولیدی مغز استخوان جهت تولید سلول‌های پیش‌ساز گرانولوسیت- ماکروفاز می‌شود و این کاهش به صورت نزدیکی وابسته به افزایش تولید PGE2 در مغز استخوان بعد از سوختگی و سپسیس می‌باشد.

قسمت اعظم PGE2 تا حدودی در اثر فعال‌شدن ماکروفاز است، تولید G-CSF در بافت‌های خونساز بدن، باعث تصحیح نوتروپنی، ناشی از سپسیس می‌شود (۹).

عفونت باکتریایی به دنبال صدمه سوختگی منجر به اشکال در فونکسیون تعداد نوتروفیل‌ها در این بیماران می‌شود. گاهی در بیماران سوختگی سطح اندوتوكسین بالا می‌رود که منجر به فعال‌سازی مکمل‌های داخل عروقی و غیرفعال شدن C5a نوتروفیل‌ها گردیده، در نتیجه عملکرد سلولی مختل می‌شود (۹).

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

از G-CSF در موارد زیر استفاده شده است (۱۰):
۱- نارسایی مغز استخوان ناشی از کمورادیوتراپی، کم‌خونی آپلاستیک و کم‌خونی فانکونی، نوتروپنی اکتسابی، صدمه سوختگی شدید
۲- سلطان خونی مثل لفوم، لوسمی سلول مویی، میلوم مالتیپل

۳- بیماریهای عفونی مثل ایدز، گرانولوسیتوپنی ناشی از

* 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: Brunicardi 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 hematopiosis. 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 graolocyte-colon 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: Graolocyte-colon 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