



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP
MERKEZİ ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİ GRANÜLOSİT
SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYON DENEYİMİ**

Ümit ALTIN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZYON TIBBI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP
MERKEZİ ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİ GRANÜLOSİT
SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYON DENEYİMİ**

Ümit ALTIN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZYON TIBBI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER

VAN-2019

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Programında Ümit ALTIN tarafından hazırlanan “Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği Granülosit Süspansiyonu Transfüzyon Deneyimi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/07/2019

Prof. Dr. Oğuz TUNCER
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Yalçın DİCLE
Muş Alparslan Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği Granülosit Süspansiyonu Transfüzyon Deneyimi” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ümit ALTIN

Tarih: 08/07/2019

İmza

TEŐEKKÖR

Tezimin tÖm aŐamalarında her tÖrlÖ katkıyı sağlayan tez danışman hocam ocuk Hematoloji BD Sorumlu hocası Sayın Prof. Dr. Ahmet Fayık ÖNER'e Tezime verdikleri desteklerinden dolayı ocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Başkanı ve Yenidoğan BD Sorumlu hocası Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e ve ocuk Hematoloji BD Öğretim üyesi Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a, tezim için gerekli olan verilerin toplanmasında ve hastaların takibinde bÖyÖk emeği geçen Dr. Veli ELDEM'e ve bana her konuda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Cengiz DEMİR'e teŐekkÖr ederim.



ÖZET

Altın, Ü, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği Granülosit Süspansiyonu Transfüzyon Deneyimi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Bu çalışmada Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde 2017-2018 yılları arasında tedavi gören, ateşi ve nötrofil sayısı 500/ μ l'nin altında olan, uygun antibiyotik veya diğer tedavilere cevap alınamayan, bu nedenle granülosit tranfüzyonu yapılan 0-18 yaş arasındaki 9 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Granülosit toplanması için alloimmünizasyondan sakınmak amacıyla sağlıklı ve akraba dışı donörlerden granülosit toplandı. Donörlere bir gün önceden oral yolla tek doz 8 miligram metil prednizolon ve aferez işleminden 12 saat önce akşam 5 mikrogram/kg dozunda granulosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) subkutan olarak verildi. Donörlerden aferez işlemi ile granülosit toplandı ve ürünler 25 Gy radyasyon dozunda ışınlanarak hastalara verildi. Transfüzyon öncesi hastaların ortalama Mutlak nötrofil sayısı (MNS): 52,2 hücre/mikromolL, ortalama beyaz küre sayısı (BKS): 260 hücre/mikromolL idi. Transfüzyon sonrası 24. saatte tüm hastaların mutlak nötrofil sayısı ve beyaz küre sayısı arttı. 9 hastaya toplam 45 ünite granülosit süspansiyonu transfüze edildi. Bir hasta dışında tüm hastalarda tam klinik yanıt saptandı. Çalışmamızdaki ölüm hızı %11,1 oldu. Transfüzyonla ilişkili hastalarda ve ürün toplanan donörlerde herhangi bir komplikasyon gözlemlenmedi. Bu çalışmamız geleneksel tedaviye dirençli nötropenik ateşli çocuklarda granülosit transfüzyonunun güvenilir ve etkili bir destek tedavisi olduğunu göstermiştir. Bu tedavinin etkinliğine ilişkin ilave çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Granülosit, Nötrofil, Transfüzyon,

ABSTRACT

Altın, Ü, Van Yuzuncu Yil University Dursun Odabaşı Medical Centre Paediatric Haematology Clinic's Granulocyte Suspension Transfusion Experiment, Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Paediatric Department, Master's Thesis on Blood Banking and Medicine, Van, 2019. In this study, the data of 9 patients of the age group between 0-18 who had medical treatment in Yüzüncüyıl University's Faculty of Medicine, Dursun Odabaşı Medical Centre Paediatric Haematology Clinic between 2017 and 2018, whose fever and neutrophil count were under 500/ μ l, who did not response to antibiotics or other treatments and therefore were subject to suspension transfusion were assessed retrospectively. To avoid alloimmunisation, granulocyte was collected from only healthy and unrelated donors. The donors had been given 5 microgram/kg dose of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) subcutaneously at evening 12 hours before they were given a single dose 8 milligram methyl prednisolone and apheresis orally one day before the procedure was carried out. Granulocyte was collected from donors by apheresis and the products were given to the patients by irradiating at the 25 Gy radiation dose. Before the transfusion, the average absolute neutrophil count (ANS) of patients was 52,2 cell/micromolL and average white blood cell(WBC) count was 260 cell/micromolL. In 24 hours after the transfusion, absolute neutrophil count and white blood cells of all patients increased. 9 patients were transfused 45 units of granulocyte suspension. Full clinical response was observed in all patients apart from one. The death rate in our study was 11.1 %. No complication was observed in the patients who were subjected to transfusion and the donors. This study has shown that granulocyte transfusion is a reliable and effective supportive treatments for children with neutropenic fever who are resistant to traditional treatments. More multi-central clinical studies need to be carried out to confirm the effectiveness of this treatment.

Keywords: Granulocyte, Neutrophil, Transfusion

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Nötrofiller	3
2.2.Granülosit Transfüzyonu.....	3
2.2.1.Granülosit transfüzyonun tarihsel gelişimi.....	4
2.2.2.Granülosit transfüzyon endikasyonları ve klinik etkinliği.....	5
2.3.Donör Sorunları.....	8
2.3.1.Donör seçimi.....	8
2.3.2.Donör nitelikleri.....	8
2.3.3.Donör stimülasyonu	9
2.4.Granülosit Koleksiyonu, İşleme Ve Depolama.....	10
2.4.1.Granülosit kolleksiyonu	10
2.4.2.Granülosit konsantresini işleme	10
2.4.3.Granülositlerin depolanması	10
2.5.Transfüzyonun Uygulanması ve Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi	11
2.5.1.Onay	11
2.5.2.Uygulama	11
2.5.3.Alıcı yanıtını belirleme	12
2.6.Granülosit Transfüzyonlarını Durdurma Kriterleri	12
2.7. Komplikasyonlar	13
2.7.1.Pulmoner yan etkiler.....	13
2.7.2.Transfüzyon ilişkili graft-versus-host (GVHH).....	13
2.7.3.Alloimmünizasyon	14

2.7.4.Enfeksiyonlar	14
2.8.Nötropenik Ateş	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi	16
3.2.Granülosit Toplanması ve Transfüzyonu	16
3.3. İstatistiksel Analiz	17
4.BULGULAR	18
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	23
KAYNAKLAR.....	27
ÖZGEÇMİŞ	32
EKLER	33
Ek 1. Etik Kurul Raporu	33
Ek 2. Tez Orijinallik Raporu.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Aplastik anemi
AAH	: Akut akciğer hasarı
AML	: Akut miyeloid lösemi
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
BKS	: Beyaz küre sayısı
CMV	: Sitomegalovirüs
GTX	: Granülosit transfüzyonu
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GVHH	: Graft versus host hastalığı
HES	: Hidroksietil nişasta
HHN	: Hematopoetik hücre nakli
HLA	: Human lökosit antijeni
KKH	: Kırmızı kan hücresi
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Hastaların cinsiyete göre dağılımı 19
- Şekil 2.** Hastaların Tanıları..... 19
- Şekil 3.** Hastaların mutlak nötrofil ve beyaz küre sayısındaki transfüzyon öncesi ve sonrası değişimi..... 20



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri ve kültürde üreme durumları.....	18
Tablo 2. Hastaların yaşı ve tedavi öncesi ve sonrası parametreleri.....	20
Tablo 3. Cinsiyete göre karşılaştırma sonuçları	21



1.GİRİŞ

Kanserli hastaların nötropeni süreleri uzun dönemlere yayılır. Altmış yaşın üzerindeki hastalarda ağır nötropeni riski çocuk hastalara nazaran daha yüksektir (Flowers ve Ark., 2013). Bu gibi durumda yüksek ateş, altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek habercisidir. Şuan tanı ve tedavi alanında elde edilmiş gelişmelerin neticesi olarak geçmişe göre kanser tedavisinde oldukça önemli mesafe elde edilmiştir. Nötropeni, kanser tedavisinin en önemli yan etkilerindendir. Ağır kemoterapi ile yüksek sağkalım sağlanır fakat enfeksiyon riski artar. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve antifungal tedavilere rağmen nötropenik hastalarda en önemli ölüm nedeni halen enfeksiyonlardır. Bu dönemde destek tedavileri daha da önemli hale gelmiştir (Didem, 2010). Alınan önlemlere rağmen nötropenili hematolojik hastalarda enfeksiyonlar için hayatını kaybedenlerin oranı halen yüksektir (Legrand ve ark., 2012).

Kemoterapi alan çocuklarda septik şok gelişme olasılığı %6, yoğun bakım tedavisine rağmen ölüm olasılığı %5 olarak kaydedilmiştir. Kemik iliği nakli sonrası ise bu oran %40'a kadar çıkmaktadır (Bindl ve Ark., 2005). Klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri bu tip hastalarda enfeksiyonun kontrol altında tutulması için gerekli olanın kemik iliğinden nötrofil elde edilmesinin yeniden oluşmasını iddia etmektedir (Dale ve ark., 1976; Haase ve ark., 2003).Daha önceki deneyimlerde granülositler nötropenik hastalarda allojenik donörlerden transfer edilmesine rağmen (Brecher ve ark., 1953), mobilize edici bir protokol olarak granülosit koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) etkisi ile yeterli düzeyde aferez granülosit ürünü toplanmıştır (Bensinger ve ark., 1993). Granülosit ürünlerinin hayatı tehdit eden enfeksiyonları tedavi etmek için transfüzyonunun ciddi bir sağkalım artışı ile neticelendiği tartışılmaktadır (Vamvakas ve ark., 1996; Stanworth ve ark., 2005; Estcourt ve ark., 2015). Hayatı tehdit eden bu tip durumlarda granülosit transfüzyonu destekleyici tedavi olarak kullanılabilir. Nötrofil fonksiyonlarında intrensek bir defekti olan veya nötropenisi olan hastalarda ağır sepsis ve invaziv mantar enfeksiyon varlığında granülosit transfüzyon tedavisinin sağkalıma etkisi çeşitli çalışmalarda tartışılmış ve çoğu çalışmada etkin olduğu bildirilmiştir (Ofra ve ark., 2007; Sachs ve ark., 2006; Illerhaus ve ark., 2002; Grigull ve ark., 2006).

Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında bu çalışmada 2017 ile 2018 yıllarında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Hematoloji kliniğinde yatmakta olan dokuz ağır nötropeni gelişen hastalarda granülosit süspansiyonu uygulamasının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Granülosit transfüzyonu uygulamasının alıcıda enfeksiyonla ilişkili sağkalıma etkisi, verilen ürün miktarının sağ kalıma etkisi, enfeksiyon tipinin yapılan işleme yanıtı, hematolojik ve klinik yanıtı etkileyen faktörler, granülosit transfüzyonu uygulamasının yan etkilerinin değerlendirilmesi, uzamış nötropeninin granülosit transfüzyonu yanıtına etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Nötrofiller

Nötrofiller, vücudun bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı ilk savunma hattında önemli bir rol oynar. Bunların birincil işlevi fagositoz süreci yoluyla istilacı patojenleri enfeksiyon bölgelerinde yok etmektir (Newberger ve ark., 1995).

Lökositlerin yaklaşık % 65'ini nötrofiller oluşturur. Sağlıklı bir bireyde günde yaklaşık 10^{11} adet nötrofil üretimi olur. Periferik dolaşıma salınmadan önce kemik iliğinde 5-7 gün arasında depolanırlar. Periferik dolaşımda dokulara geçmeden önce yaklaşık 7 saat havuzda kalırlar. Dokularda 2-3 gün arası fonksiyonunu koruyarak ömürlerini erken miyeloblast aşamasından itibaren toplam 9-10 gün içinde tamamlarlar (Roberts ve ark., 1999).

2.2.Granülosit Transfüzyonu

Granülosit transfüzyonu (GTX) tedavisi, ağır nötropeni ve ciddi düzeyde enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde, rekombinant hematopoetik büyüme faktörleri de dahil olmak üzere uygun bir antimikrobiyal ve destekleyici tedavi yaklaşımıdır. Sağlıklı donörlerden gelen nötrofillerin, hastanın granülosit sayısını geçici olarak arttırması ve enfeksiyonun korunmasına yardımcı olması beklenir (Strauss ve ark., 1993).

Nötropeni bu agresif tedavilerin en sık görülen yan etkilerinden biridir ve granülosit sayısı 500 hücre/mikroL'nin altına düştüğünde enfeksiyon riski oldukça artar. Nötropenik hastalarda enfeksiyonların spektrumu, çoklu ilaçlara dirençli bakteriyel enfeksiyonlar, Aspergillus, Fusarium ve Zygomycetes gibi morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak ortaya çıkan enfeksiyonlara kaymıştır. Bu enfeksiyonlar nötropenin doğrudan bir sonucu olduğundan, yerine koyma tedavisi olarak granülosit transfüzyonu (GTX) mantıklı bir tedavi yaklaşımıdır ve son 40 yıldır kullanılmaktadır (Marr ve ark., 2002).

2.2.1.Granülosit transfüzyonun tarihsel gelişimi

Normal bireylerin günde yaklaşık 6×10^{10} granülosit üretmesine rağmen, periferik kandaki yarı ömürleri kısa olup yalnızca altı ile yedi saat arasındadır . Ek olarak, bu hücreler hızla canlılığını kaybettiği için birkaç saatten fazla saklanamazlar. Bu nedenle, granülositlerin günlük olarak toplanması ve aktarılması gerekir (Dancey ve ark., 1976).

Yeterli sayıda canlı, fonksiyonel granülosit toplanması, 1960'ların sonlarında sürekli akış aferez kan toplama cihazlarının icadından önce neredeyse imkansızdı. Buna rağmen, bu tür cihazlar altı ila yedi saatlik bir aferez koleksiyonu sırasında bir donörden yalnızca 1×10^{10} granülositin (normal günlük üretimin yüzde 10'u) toplanmasına izin verdi. Aferezle toplanan granülositlerin sayısını artırmak için, donörün dolaşımdaki granülosit sayısını, eritrosit ve beyaz kan hücresi arasında daha iyi bir ayırım oluşturmak için santrifüj kabına girerken katmanlar arasına Hidroksietil Nişasta (HES) ve steroid kullanıldı. Bu gelişmelerle birlikte, $2-3 \times 10^{10}$ hücre / birim toplanması sağlandı (Graw ve ark., 1972).

Her ne kadar steroid ve HES kullanımı ve aferez sürecinde harcanan zaman donör için çok büyük bir yük oluştursa da, tek bir hastayı desteklemek için birden fazla donörün bulunmasıyla bu sorun çözülebilir (Higby ve ark., 1975).

Başlangıçta, GTX büyük bir coşkuyla karşılandı. 1972'den 1982'ye kadar bunula ilgili bir dizi klinik çalışma yapıldı, ancak etkinlik açısından bu çalışmalar karışık sonuçlar verdi. Altı rapor, GTX'e olumlu yanıt verdiğini, GTX alan hastalarda yüzde 59 ila 88 oranında hayatta kalma oranının kontrol deneklerinde yüzde 20 ila 36 arasında olduğunu göstermiştir (Herzig ve ark., 1977).

1982'de, gram-negatif sepsisli hastalarda, tedavi edilen hastalar arasında hiçbir fayda sağlamayan, terapötik GTX'in randomize kontrollü bir klinik denemesi yapıldı. Her ne kadar bu çalışma iyi dizayn edilmiş gibi görünse de, çalışmada kullanılan granülosit dozajları çok düşüktü ve transfüzyon başına minimum 1×10^{10} hücre dozunun ortalama olarak yarısı kadardı. GTX, 1985'ten 1995 yılına kadar, antimikrobiyallerdeki ve genel destekleyici tedavilerdeki gelişmeler ve granülositlerin toplanması ve aktarılmasındaki güçlükler nedeniyle, klinik kullanımdan kademeli olarak kayboldu (Winston ve ark., 1982).

GTX'in klinik araştırmalarının meta-analizleri, klinik etkinliği gösteren çalışmalarda daha yüksek dozların alındığını göstermiştir. Bu nedenle, rekombinant granülosit koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) keşfedilmesi ve mevcudiyeti sonrasında daha yüksek dozlarda granülositlerin toplanması mümkün olduğunda, GTX'e ilgi yeniden canlanmıştır (Hübel ve ark., 2001).

İnsanlarda, G-CSF'nin verilmesi, iki saat içinde başlayan ve verildikten yaklaşık 12 saat sonra doruğa çıkan granülosit sayısında hızlı bir artışa neden olur. Bağışları G-CSF ve deksametazon kombinasyonu ile uyararak, bir defada $5 - 10 \times 10^{10}$ granülosit toplanması mümkün olmuştur. Bu daha büyük granülosit dozları ile ciddi ntropenik ve enfeksiyonu olan hastalarda mutlak nötrofil sayısında (MNS) nemli artışlar elde edilebilir (Price ve ark., 2000).

Ek olarak, G-CSF uygulamasından sonra toplanan nötrofillerin daha iyi kalitede olduğu görünmektedir. Transfüzyondan sonra, kısmen, bu hücrelerin kemik iliğinden erken salınması, dolayısıyla daha genç bir popülasyonu temsil etmesinden kaynaklanabilecek uzun süreli sağkalım sergilerler. Ayrıca gecikmiş apoptoz ve nötrofillerin in vitro fonksiyonlarda (rneğin solunum patlaması, kemotaksi ve bakteri yok edici aktivitede) iyileşme gösterirler (Drewniak ve ark., 2009).

2.2.2.Granülosit transfüzyon endikasyonları ve klinik etkinliği

Minimal Kriter;

- Kronik granülomatöz hastalık durumu hariç mutlak nötrofil sayısı <500 hücre / mikromolL olmalı ve
- Bakteriyel veya fungal enfeksiyonun kanıtı (yani enfeksiyonun klinik belirtileri, pozitif kültürler, biyopsilerden enfeksiyonun patolojik teşhisi, pnömoninin radyografik kanıtı gibi).
- Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlu durumlar hariç antimikrobiyal tedaviye en az 48 saat boyunca yanıt olmaması (Bishton ve ark., 2005).

2.2.2.1.Kemoterapi veya hematopoetik hücre nakli (HHN) ile indüklenen nütropeni

Kemoterapi ve hematopoetik hücre nakli(HHN) kaynaklı nütropeni, bu popülasyonda GTX kullanımını nadir kalmasına rağmen, GTX'in en yaygın kullanım alanıdır. Kemoterapi ve HHN, tüm hücre hatlarının kemik iliği üretimini ciddi şekilde baskılayabilir ve şiddetli pansitopeniye neden olabilir. Yetişkin ve pediatrik hastalar da dahil olmak üzere bu hasta popülasyonunda çoğu retrospektif klinik çalışma ile GTX'in olası klinik çalışmaları yapılmıştır. Anemi ve trombositopeni, kırmızı kan hücresi (KKH) ve trombosit transfüzyonu ile önemli zorluklar olmadan desteklenebilirken, ciddi nütropeni ve ilişkili enfeksiyon, bu tedavilerin en önemli komplikasyon ve sınırlayıcı faktörü olmaya devam etmektedir. G-CSF, hastaların kemik iliğinde granülosit üretimini teşvik etmek için kullanılabilir. Fakat bu hasta grubunda G-CSF'ye yanıt genellikle zayıftır (Price ve ark., 2006).

2.2.2.2.Enfeksiyon tedavisi

Bakteriyel enfeksiyonların çoğu ve bazı mantar enfeksiyonları, modern antimikrobiyaller ve destekleyici tedaviler ile kontrol edilebilir, ancak nütropenili hastalarda çoklu ilaçlara dirençli bakteriyel enfeksiyon ve mantar enfeksiyonu, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu hastalar için GTX düşünülmelidir (Ku ve ark., 2016).

Dikkate değer bir çalışma, 30 hastada yapılan ve antibiyotik ve G-CSF uygulaması ile enfeksiyonları kontrol edilemeyen hastalarda; GTX'in bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların %82'sinde ve mantar enfeksiyonu olanların ise % 38'inin enfeksiyonlara yol açtığı, 100 gündeki toplam sağkalım oranı bu gruplar için sırasıyla% 82 ve% 54 idi (Peters ve ark., 1999).

2.2.2.3.Aplastik anemi

Aplastik anemi (AA), kemik iliğinin yeterli kan hücresi üretememesi ve pansitopeni ile sonuçlanan nadir görülen bir hastalıktır. GTX, bakteriyel veya fungal enfeksiyon, maksimum antibiyotik ve / veya antifungal tedaviye yanıt vermediğinde ciddi AA hastaları için uygun olabilir (Catalano ve ark., 1997).

AA için GTX kullanımındaki önemli bir konu, KKH'lerin ve trombositlerin transfüzyonlarına bağlı olarak Human lökosit antijeni (HLA) alloimmünizasyonunun görülme sıklığıdır ve bu da transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (AAH) riskini artırabilir. Ulusal Sağlık Enstitülerinde; GTX'i AA'lı 33 hastada destekleyici tedavi olarak kullanma konusunda 11 yıllık bir deneyim sunulmuştur. Hastaların % 25'inde GTX'in başlamasından önce HLA alloimmünizasyonu vardı, ancak AAH'ı rapor edilmedi ve HLA alloimmünizasyon durumuna göre ayrılan hastalar arasında transfüzyon sonrası mutlak nötrofil sayısında farklılık yoktu. Enfeksiyonlar, invazif bakteri ve mantar enfeksiyonları arasında eşit olarak bölünmüştü. Hastane taburcu edilmesinde genel sağkalım % 58 idi. İnvaziv fungal enfeksiyonu olan hastalar için hastanede taburcu olma şansı % 44 idi (Quillen ve ark., 2009).

2.2.2.4.Kronik granülopatöz hastalık

Kronik granülopatöz hastalığı olan hastalar normal bir granülosit sayısına sahiptir, ancak bunları tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara duyarlı bırakan, granülosit fonksiyonunda bir kusuru vardır. Modern antimikrobiyaller, bu hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonların çoğunu önleyebilir. GTX, maksimum antimikrobiyal tedavi altında genel durumu düzelmeyen ve enfeksiyonu kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılmıştır. Bir dizi küçük çalışma ve olgu sunumu, GTX'in invaziv aspergillozlu kronik granülopatöz hastalığı olan hastaları tedavi etmedeki başarısını göstermiştir (Ikincioğulları ve ark., 2005).

2.2.2.5.Neonatalsepsis

Sepsisli yenidoğanlar olgunlaşmamış granülopoetik sistem nedeniyle nötropenik olabilir. Bu hastalar GTX'den yarar görebilir. Üç çalışmada, GTX uygulanan septik yenidoğanların sağkalım oranlarını, sadece transfüzyon veya intravenöz immünglobulin tedavisi ile karşılaştırarak karşılaştırmıştır (Cairo ve ark., 1992).

Bu çalışmalar GTX ile bir miktar hayatta kalma avantajı olabileceği sonucunu gösterdiler. Bununla birlikte, yenidoğan nötropenik sepsisini tedavi etmek için GTX kullanımı ile ilgili randomize ve yarı randomize çalışmaların bir meta-analizi, bu hasta

popülasyonundaki yararı için hala yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır (Mohan ve ark., 2003).

2.3.Donör Sorunları

Sağlıklı bir donöre G-CSF verildiğinde iki saat içinde başlayan, 12 saat sürerek içinde zirve yapan doza bağlı hızlı bir şekilde nötrofil sayısı artar. Bu yapılanma kemik iliği havuzundan kana nötrofillerin seri bir şekilde salınımı sonucu meydana gelir (Chatta ve ark., 1994).

2.3.1.Donör seçimi

Hem aile üyeleri hem de hasta arkadaşları gibi hem topluluk bağışçıları hem de yönlendirilmiş bağışçılar granülosit bağışçıları olarak kullanılabilir. Aile üyeleri ve arkadaşlar yüksek motivasyonlu ve işbirlikçi olma eğilimindedir, ancak çoğu daha önceden kan bağışında bulunmamıştır. Bu nedenle, bu kişiler kan donör anketleri ile taranmamış ve transfüzyonla bulaşan bulaşıcı hastalık markerleri için test edilmemiştir. Bu potansiyel donörlerin taranması ve test edilmesi genellikle iki ile üç gün sürer. Bu nedenle, yalnızca yönlendirilmiş bağışçıların kullanılması, GTX'in başlamasını geciktirecektir. Kendi deneyimlerimize göre, GTX'i topluluk bağışçıları ile başlatarak faydaları en üst düzeye çıkarmak için her iki bağışçı grubunun kullanılmasını ve ardından tarama ve testlerden sonra kalifiye olduklarında ailelerine ve hastanın arkadaşlarına GTX'e devam etmeyi öneriyoruz. Bu aile üyeleri ve hastanın arkadaşları, diğer hastalar için gelecekteki GTX için topluluk bağışçısı olabilirler. GTX'in sevdiklerinin hayatını kurtarabildiğini gördüklerinden, bu bireyler benzer ihtiyaçları olan başkalarına yardım etmek için daha fazla motive olabilirler (Hubel ve ark., 2002).

2.3.2.Donör nitelikleri

Donörler aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdırlar;

- Kan grubu ve Rh alıcısıyla aynı olmalıdır.
- Kan transfüzyonu ile ilişkili tüm bulaşıcı hastalık belirteçleri için testler negatif olmalıdır.
- 50 yaş altı kadınlar için gebelik testleri negatif olmalıdır.

- İyi bir damar ulaşım yoluna sahip olmalıdırlar.
- Steroid veya nişastaya karşı alerji öyküsü olmamalı
- Hipertansiyon, diyabet, gastrointestinal ülserler, glokom, tüberküloz veya herhangi bir mantar enfeksiyonu öyküsü steroid uygulamasına kontrendikasyon olabilir ve donörler bu açıdan da sağlıklı olmalıdırlar (Wuest ve ark., 1997).

2.3.3. Donör stimülasyonu

Çalışmalar arasında G-CSF dozu, 200 ila 600 mcg arasında değişmektedir. Bir çalışma 8 mg deksametazon dozunun 450 veya 600 mcg G-CSF ile etkinliğini karşılaştırdı. Granülosit verimleri ve yan etkiler her iki rejimle de karşılaştırılabilir. Ekonomik açıdan bakıldığında, düşük G-CSF dozu, kan merkezi için önemli maliyet tasarrufu sağlar. Standart deksametazon dozu 8 mg'dır (Liles ve ark., 2000).

Standart yaklaşım G-CSF (deri altından 300 mcg) ve deksametazonu (oral olarak 8 mg) her bir koleksiyon öncesi bir gün uygulanır. Bağışçının ön toplama beyaz kan hücresi sayımı > 50.000 / mikrol'ye yükselirse, sayım bu seviyenin altına düşene kadar G-CSF ile stimülasyon askıya alınır; ancak, koleksiyonlar planlandığı gibi devam eder. G-CSF- ve deksametazon ile uyarılan donörlerde dolaşımdaki nötrofil sayımları tedaviden 12 saat sonra maksimumdur. Bağışçının ön toplama beyaz kan hücresi sayımı > 50.000 / mikrol'ye yükselirse, sayım bu seviyenin altına düşene kadar G-CSF ile stimülasyon askıya alınır. Genelde geceden sitimülasyon yapılarak, gündüzde ürün toplanır (Liles ve ark., 1997).

G-CSF / deksametazon ile uyarılmış donörler arasında görülen yan etkiler genellikle hafif ve kendi kendine sınırlı görünmektedir. Baş ağrısı, eklem ağrıları, kemik ağrısı, yorgunluk ve uykusuzluk baskın yan etkilerdir. Bu tür olumsuz etkileri olan donörlerin büyük çoğunluğu daha fazla granülosit bağışları vermeye istekli olduklarını bildirmiştir. Tipik olarak dolaşımdaki nötrofil sayısı, sitokin uygulamasının kesilmesinden birkaç gün sonra normale döner (Liles ve ark., 1997).

2.4.Granülosit Koleksiyonu, İşleme ve Depolama

2.4.1.Granülositkoleksiyonu

Granülosit hasadı, donörden yalnızca granülositlerin çıkarıldığı, kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) ve plazmanın ise donöre geri gönderildiği aferez işlemi ile gerçekleştirilir. Tecrübelerimize göre, granülosit verimini en üst düzeye çıkarmak için 7-10 litre kanın işlenmesi için en az 150 ila 180 dakika süreyle aferez yapılmalıdır (Hübel ve ark., 2002).

Sitrat, donörde hipokalsemik semptomlara neden olabilecek antikoagülan olarak yaygın olarak kullanılır. Sitratın etkisini önlemek için dönüş hattına kalsiyum glukonat ilave edilebilir. Granülositlerin RBC'lerden ayrılmasını kolaylaştırmak ve toplanmayı iyileştirmek için santrifüje girerken vericinin kanına hidroksietil nişasta (HES) eklenir. HES'in en önemli yan etkisi donörde sıvı birikimi ve kilo artışıdır (Schiffer ve ark., 1975).

2.4.2.Granülosit konsantresini işleme

Bir kan bileşeni olarak, granülosit konsantreleri, birim numarası, kan grubu, toplama tarihi, son kullanma tarihi, ürün hacmi uygun şekilde etiketlenmelidir. Granülosit alıcıları immün yetersiz olabilir ve transfüzyonla ilişkili graft-versus-host hastalığı için yüksek risk altında olabilirler. Bu komplikasyonun önlenmesi için, tüm granülosit konsantreleri, yaklaşık 25 Gy ile ışınlanmalıdır. Ürünün bir örneği, konsantrelerdeki toplam granülosit sayısını hesaplamak için ürün hacmi ile birleştirilebilen toplam beyaz kan hücresi sayımı için test edilmelidir. Ürünün başka bir örneği, alıcının plazması ile bir çapraz eşleşme gerçekleştirmek için kullanılmalıdır (Holland ve ark., 1989).

2.4.3.Granülositlerin depolanması

Granülosit transfüzyonunun faydası, granülositlerin uzun süre depolanamamasıyla bir şekilde sınırlıdır. Geçmişte, granülositlerin oda sıcaklığında (22 °C) saklanması ve en kısa zamanda transfer edilmesi önerilirdi. G-CSF ile uyarılmış granülositlerin gelişmiş kalitesi daha uzun depolama sürelerine izin verebilir. Granülosit konsantrasyonlarının oda sıcaklığında Aktivitesini 24 saatten daha uzun süre

saklanabileceğini, fonksiyonel aktivitenin mükemmel bir şekilde korunabileceğini göstermiştir (Hubel ve ark., 2005).

2.5.Transfüzyonun Uygulanması ve Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi

2.5.1.Onay

Kan transfüzyonu için onay, GTX'den önce hasta (veya temsilcisi) tarafından imzalanmalıdır. Transfüzyon, toplandıktan sonra en kısa sürede gerçekleşeceğinden, ürünün bulaşıcı hastalık testinin sonuçları transfüzyon sırasında mevcut olmayacaktır (donör bulaşıcı hastalık belirteçleri için 30 gün içinde negatif olarak test edilmiş olsa bile). Bir klinisyen, test sonuçları öncesinde kan ürünlerinin transfer edilmesinin risklerini hastayla veya temsilcisiyle tartışmalı ve onay formunda belgeyi onaylamalıdır (Goodnough ve ark., 1990)

2.5.2.Uygulama

GTX'da kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonundan daha sık gözlenen transfüzyon reaksiyonlarını önlemek veya en aza indirmek için asetaminofen (500 mg) ve difenhidramin (25 mg) ile premedikasyon kullanılmalıdır. Granülositler, yalnızca 170 mikron gözenek boyutuna sahip bir filtre içeren standart bir kan verme seti yoluyla transfer edilmelidir. Yatak başı lökosit indirgeme filtreleri asla kullanılmamalıdır. Transfüzyon, hayati belirtilerin, oksijen doygunluğunun, komplikasyon belirtilerinin ve semptomlarının yakından izlenmesi için 2 mL/dak. hızında yavaş yavaş başlanmalıdır. Transfüzyon reaksiyonu gözlenmezse infüzyon hızı, hastanın tolere edebileceği hızda artırılabilir, ancak yaşlı ve/veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dolaşımdaki aşırı yüklenmeyi önlemek için özen gösterilmelidir. Ürün 2-4 saat içinde transfüze edilmelidir. Hasta transfüzyon reaksiyonunun belirti ve semptomlarını geliştirirse infüzyon geçici olarak durdurulmalıdır. İntravenöz damar yolu normal salinle açık tutulmalı, ancak granülosit ürünü atılmamalıdır. Kan bankası reaksiyon açısından bilgilendirilmeli, hasta hekim tarafından değerlendirilmeli ve hasta reaksiyondan kurtulduktan sonra GTX tekrar başlatılabilir. Granülosit konsantrasyonunu atma konusunda herhangi bir karar klinisyen tarafından verilmelidir (Arthur ve ark., 2019).

2.5.3. Alıcı yanıtını belirleme

GTX alıcıları, günlük sabah beyaz kan hücresi sayımı MNS'deki değişiklikler açısından izlenmelidir. Ek olarak, hastalar mikrobiyal kültür ve görüntüleme çalışmaları kullanılarak altta yatan enfeksiyonun belirti ve semptomlarındaki değişiklikler için uygun şekilde izlenmelidir (örneğin, pnömoni için göğüs radyografisi ve C-Reaktif protein gibi).Günlük GTX, ciddi nötropenik hastalarda yalnızca normale yakın bir nötrofil sayımı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda transfer edilmiş bu granülositlerin bakterisit, fungusit ve kemotaktik aktivitelerde normal işlevi vardır ve granülositler ekstrasvasküler bölgelere göç edebilir ve enfeksiyon bölgelerine lokalize olabilirler. Sadece bir GTX'den sonra bir hastadan alınan bir kol yara debridman örneğinde bir irin oluşumu ile birlikte nötrofil sayısındaki çarpıcı bir artışı tespit edildi (Ein-Galve ark., 2007).

2.6. Granülosit Transfüzyonlarını Durdurma Kriterleri

Terapötik GTX için, günlük GTX'i uygulamaya ne kadar devam edeceği kararı hematolog ve granülosit toplanması / transfüzyonunu kapsayan doktorlar dahil bir klinik ekip tarafından verilmelidir; bazen hasta ve aile üyeleride bu karar vericiler içinde olabilirler (Dennis ve ark., 2018).

- Enfeksiyon klinik belirtiler /semptomlar ve laboratuvar / radyolojik test sonuçlarına dayanarak kaybolduğunda,
- Hastanın MNS'si, kemik iliği iyileşmesinin bir işareti olan GTX'siz üç gün boyunca 500'ün üzerinde ise,
- Hastanın klinik durumu kötüleşirse (örneğin, GTX'e zayıf yanıt) ve tedavi planı hasta ve aile rızasıyla palyatif bakıma dönüşürse, GTX sonlandırılmalıdır.

Tipik GTX tedavi süresi hastanın klinik durumuna, tedavi planına, tedaviye yanıt ve donörün uygunluğuna bağlı olarak üç gün ile bir ay arasında değişebilmektedir (Dennis ve ark., 2018).

2.7.Komplikasyonlar

Transfüzyon ilişkili reaksiyon oranları, eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna göre granülosit transfüzyonunda (GTX) daha fazla görülmektedir. Ciddi komplikasyon insidansı %1 oranındadır. Genel olarak, en sık rastlanan reaksiyonlar ateş ve titremedir. Granülosit konsantrasyonunun yavaş infüzyonu ve premedikasyon, bu yan etkilerin görülme sıklığını ve şiddetini azaltabilir. Diğer komplikasyonlar arasında pulmoner advers reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili graft-versus-host hastalığı (GVHH), HLA alloimmünizasyonu ve transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar bulunur (Petz ve ark., 1996).

2.7.1.Pulmoner yan etkiler

GTX sırasında orta ila şiddetli pulmoner advers reaksiyonlar oluşabilir. Belirtiler arasında değişen derecelerde öksürük, dispne, hipoksi ve akciğer grafisinde değişiklikler var. Bir seride, GTX epizotlarının yaklaşık yüzde 5'inde pulmoner reaksiyonlar meydana geldi. Bir çalışmada, GTX'den önce ve sonra ölçülen O2 doygunluğunda hiçbir değişiklik görülmedi. Amfoterisin B ve granülosit transfüzyonlarının birlikte uygulanması, pulmoner komplikasyonlarla ilişkili değildir. GTX sırasında orta ila şiddetli pulmoner yan etkiler oluşabilir. Belirtiler arasında değişen derecelerde öksürük, dispne, hipoksi ve akciğer grafisinde değişiklikler vardır. Bir seride, GTX epizotlarının yaklaşık % 5'inde pulmoner reaksiyonlar meydana geldi. Amfoterisin B ve granülosit transfüzyonlarının birlikte uygulanması, pulmoner komplikasyonlarla ilişki saptanmadı (Hester ve ark., 1995; Dutcher ve ark., 1989) .

2.7.2.Transfüzyon ilişkili graft-versus-host (GVHH)

Transfüzyonla ilişkili GVHH, alıcıya karşı immünolojik bir saldırı oluşturabilen granülosit konsantrasyonlarında mevcut olan fonksiyonel lenfositlerden kaynaklanır. Genellikle immün yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmasına rağmen, normal immünite varlığında gelişebilir. Bu riski ortadan kaldırmak için granülosit konsantrasyonlarının transfüzyondan önce 25 – 30Gy ışınla rutin olarak ışınlanması önerilmektedir. Bu ışınlama, granülosit fonksiyonunu etkilemez (Capon ve ark., 1991).

2.7.3.Alloimmünizasyon

Alloimmunizasyon, GTX'in bir başka potansiyel riskidir. Retrospektif bir çalışmada, ağır aplastik anemili hastaların %17'sinin GTX süresince HLA antikorları geliştirdiğini ve saptanabilir HLA antikorları olan hastaların GTX sonrası beyaz kan hücreleri artışlarının bu hastalarda daha düşük olduğunu göstermiştir (Quillen ve ark., 2009).

2.7.4.Enfeksiyonlar

Transfüzyonla bulaşan hastalıklar, GTX'te diğer kan transfüzyonlarının kullanımını kadar önemlidir. Sitomegalo virüs (CMV) enfeksiyon riski, granülosit konsantrasyonlarında daha yüksek olabilir, çünkü CMV periferik kan lökositlerinde barınabilir. Buna göre bakım standardı, transfüzyonla bulaşan CMV enfeksiyonu gelişme riskini azaltmak için CMV seronegatif donörlerin seçilmesidir (Nichols ve ark., 2002).

2.8.Nötropenik Ateş

Çocuklarda Nötropenik ateş mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500 hücre / L veya MNS'nin 48 saatte 500 / L'nin altına düşmesi beklenen hastalarda , tek bir oral ölçülen vücut sıcaklığının sıcaklık> 38.3 ° C olması veya en az bir saat boyunca 38 ° C'nin üzerinde olması olarak tanımlanır (Hughes ve ark., 1997).

Kemoterapinin neden olduğu nötropeni sıklıkla solit tümörleri olan hastaların %10- 50'sinde ateş ile ilişkilidir ve hematolojik malignitesi olanların % 80'ininde kemoterapi tedavisi sonra ateş gelişir(Hakim ve ark., 2009).

Nötropenik ateşi olan çocuklarda ispatlanmış enfeksiyon oranları % 10 ile % 40 arasında değişmektedir ve çalışmalarda en sık görülen ciddi enfeksiyon, (MNS <100 hücre / L) olan nötropenik hastalardaki bakteriyemidir (Agyeman ve ark., 2011).

Uluslararası Pediatrik Ateş ve Nötropeni Kılavuzu, yüksek riskli nöropenik ateşi olan pediatrik hastalarda bir antipseudomonal penicillin veya dördüncü kuşak sefalosporin veya karbapenem ampirik terapi ile monoterapi önermektedir. Hastaların risk sınıflandırması ilk tanı, klinik durum, nötropeni süresi ve belgelenmiş enfeksiyonun

sıklığına dayanmalıdır. Uzun süreli nütropenik ateş (≥ 96 saat), AML'nin primer tanısı, yüksek riskli (ALL) veya nüks akut lösemi, yüksek doz kortikosteroid kullanımı ve allojenik kök hücre nakli, invazif mantar hastalığı riski ile ilişkili durumlardır. Kılavuz, kastefungin veya lipozomal Amfoterisin B'nin ampirik tedavi olarak başlatılmasını ve nütropeni düzelene kadar devam etmesini önermektedir (Lehrnbecher ve ark., 2017).

Tıbbi tedavilere cevap vermeyen nütropenik hastalarda, GTX, enfeksiyonların üstesinden gelmek için potansiyel olarak etkili bir seçimdir. Nütropenik çocuklarda GTX kullanımına ilişkin bildirilenlerin, vakaların % 80'inden fazlasında gram negatif veya fungal enfeksiyonları olduğu kanıtlanmıştır (Van de Wetering ve ark., 2007).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde 2017-2018 yılları arasında tedavi gören, nötrofil sayısı 500/ μ l'nin altında olan, sitotoksik tedavi sonrası nötrofilleri azalan, nötropenisi 15 günden daha uzun bir süre sürmesi beklenen, ateşi38,3° C'den daha yüksek olan, nötropenik ateş/sepsis'in 24-48 saat devam etmesi beklenen , uygun antibiyotik veya diğer tedavilere cevap alınamayan, bu nedenle granülosit tranfüzyonu yapılan 0-18 yaş arasındaki9 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yatış, tedavi dosyaları ve verileri, günlük gözlem notları ayrıntılı bir şekilde incelendi. Tüm hastaların anne ve babalarından çalışmaya katılmaları için yazılı onay ve çalışma için yerel etik kurulundan izin alındı.

3.2.Granülosit Toplanması ve Transfüzyonu

Tüm donörler yapılacak işlem ve işlemin yan etkileri hakkında bilgilendirildi ve donörlerden çalışmaya katılmaları için yazılı onay alındı. Granülosit toplanması için alloimmünizasyondan sakınmak amacıyla sağlıklı ve akraba dışı donörlerden granülosit toplandı. İşlem öncesi tüm donörlerin tam kan sayımı, biyokimyasal (üre, kreatinin, AST, ALT, elektrolit...) değerleri ve hepatit B virus (HBV), hepatit C virus (HCV), Human İmmunodeficiency virus (HIV), Cytomegalo virus (CMV IgM) ve Brucella serolojik testlerine bakıldı.

Çalışma onayı veren tüm donörlere bir gün tek defa oral yolla 8 miligram metilprednizolon ve aferez işleminden 12 saat önce akşam 5 mikrogram/kg dozunda granulosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) subkutan olarak verildi. Sabahleyin donörlerden aferez işlemi ile 2-3 saatte granülosit toplandı. Granülosit aferezi (toplanması) işlemi “Haemonetics” cihazı kullanılarak yapıldı. Toplanan ürünlerin yeterli konsantrasyonda hücre içerip içermediği test edildi ve yeterli olan ürünlerin tamamı kan bankası merkezindeki ışınlama cihazı kullanılarak 25 Gy radyasyon dozunda ışınıldı ve ardından ürünler iki saat içinde hastalara verildi.

Hastaların transfüzyon reaksiyonları açısından ateş, dakika nabız sayısı ve tansiyonları ölçüldü. Tedavi yanıtı için hastalardan 24 saat sonra mutlak nötrofil sayısı ve beyaz küre sayısı için tam kan örnekleri alındı. Hastaların tedaviye yanıtları ateşin düzelmesi, nötrofillerin artması ve/veya enfeksiyon ile ilgili bulguların düzelmesi olarak not edilip kaydedildi.

3.3.İstatistiksel Analiz

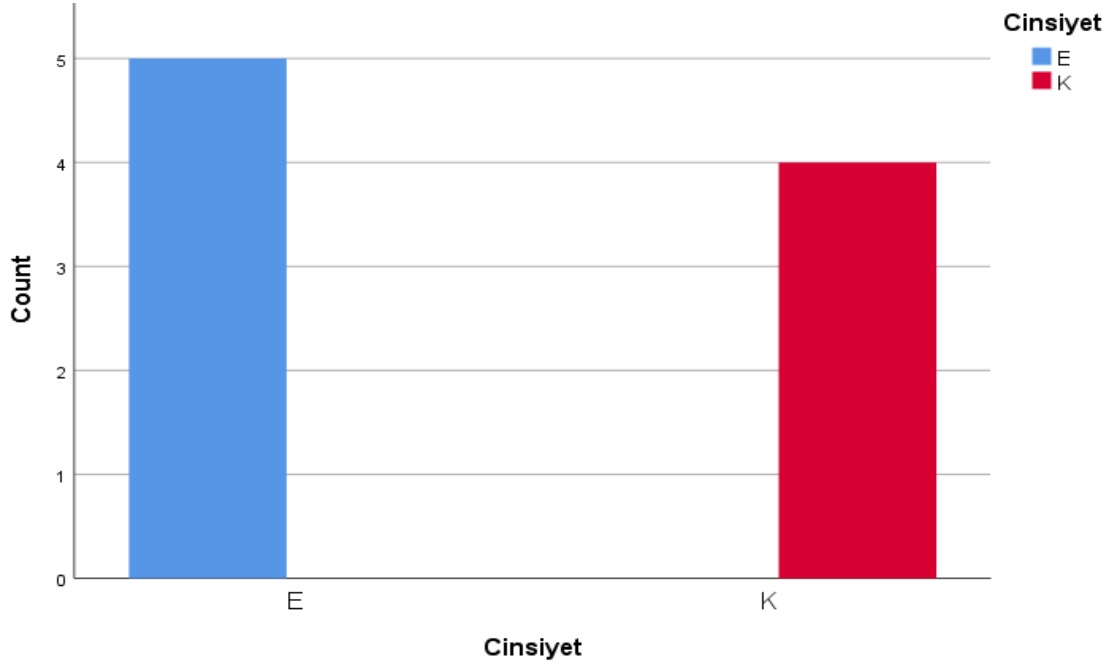
İstatistiksel analiz SPSS 11.5 Windows kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama değer, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak hesaplandı. Cinsiyete göre tedaviye yanıt değerlendirilmesi için Mann-Whitney Testi kullanıldı

4.BULGULAR

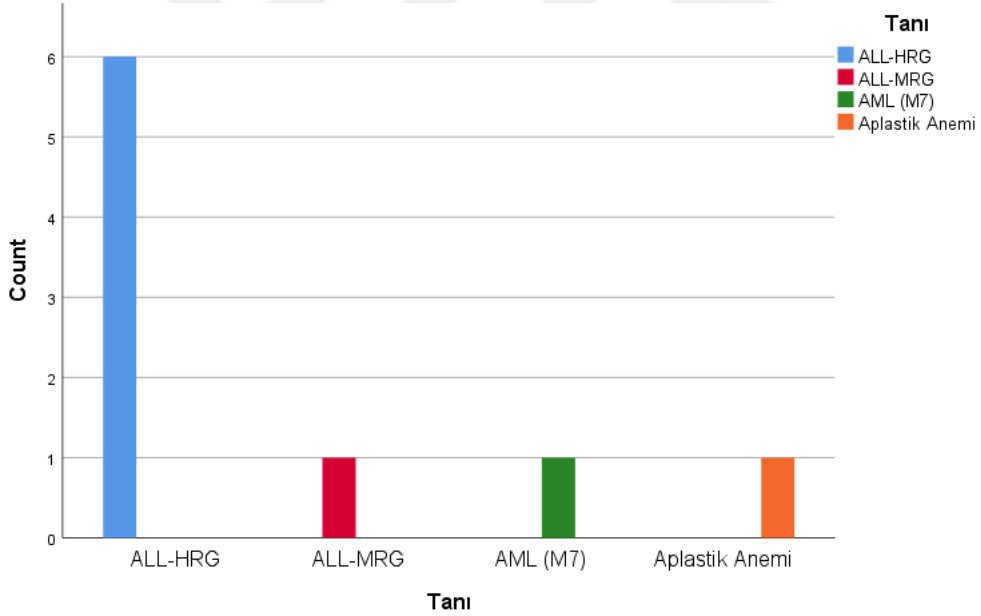
Çalışmaya alınan hastaların 5'i erkek (%55,6) ve 4'ü (%44,4) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 120, 6 ay idi. 6 hasta yüksek riskli Akut Lenfoblastik lenfoma (ALL) , 1'i orta riskli ALL, 1 hasta Aplastik Anemi ve 1 hasta ise Akut Miyeloid Lösemi (AML) tanısına sahipti. Tüm hastalarda nötropeni nedeni ile uygulanan kemoterapi tedavisine bağlı gelişen kemik iliği baskılanması vardı. 7 hastada kan kültüründe üreme saptandı. 1 hastada Candida Albicans, 1 hastada Elizabetkingia meningoseptica, 1 hastada Klebsiella Pneumoniae, 3 hastada Staphylococcus Epidermidis ve 1 hastada ise Staphylococcus Haemolyticus üredi. 2 hastada herhangi bir mikroorganizma üremesine rastlanmadı. Hastalar kültür antibiyogram sonucuna göre uygun antibiyotik tedavisi almakta idi. Kültürde üreyen mikroorganizmalar ve hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.Hastaların genel özellikleri ve kültürde üreme durumları

Cinsiyet	Erkek	5	%55,6
	Kadın	4	%44,4
Tanı	Akut Lenfoblastik Lösemi -Yüksek Riskli	6	%66,7
	Akut Lenfoblastik Lösemi -Orta Riskli	1	%11,1
	Akut Myeloid Lösemi	1	%11,1
	Aplastik Anemi	1	%11,1
Nötropeni Nedeni	Kemoterapi	9	%100,0
Kültür Örneği	-	2	%22,2
	Kan Kültürü	7	%77,8
Enfeksiyon ajanı	-	2	%22,2
	Candida Albicans	1	%11,1
	Elizabetkingia meningoseptica	1	%11,1
	Klebsiella Pneumoniae	1	%11,1
	Staphylococcus Epidermidis	3	%33,3
	Staphylococcus Haemolyticus	1	%11,1



Şekil 1.Hastaların cinsiyete göre dağılımı



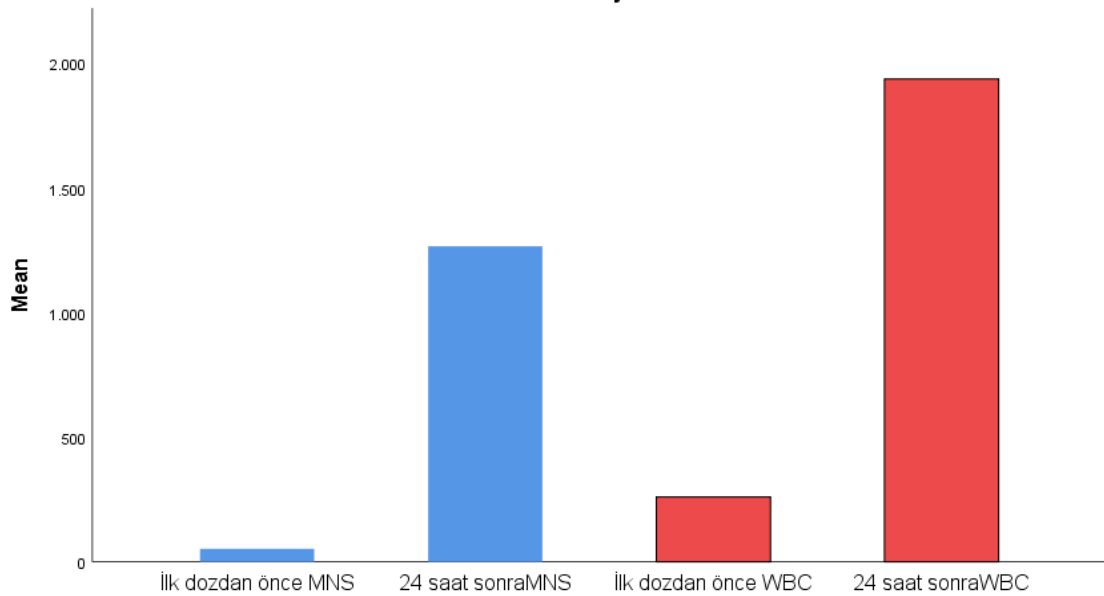
Şekil 2. Hastaların Tanıları

Hastalar ortalama 24.3 gün boyunca uygun antibiyotik tedavisine rağmen semptomatik nötropenik bir durumla karşı karşıya idiler. Altı (6) hastada mutlak nötrofil sayısı (MNS): 0 hücre/mikromolL idi. Transfüzyon öncesi hastaların ortalama MNS: 52.2 hücre/mikromolL idi. Hastaların tedavi öncesi ortalama Beyaz küre sayısı

(BKS): 260 hücre/mikromolL iken; transfüzyon sonrası 24. saatte tüm hastaların mutlak nötrofil sayısı ve beyaz küre sayısı arttı. 9 hastaya toplam 45 ünite granülosit süspansiyonu transfüze edildi. Bir hastada tek ünite granülosit transfüzyonu yeterli oldu. Hastaların ortalama transfüzyon ihtiyacı 4.56 adet olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların yaşı ve tedavi öncesi ve sonrası parametreleri

	N	Ortalama	Minimum	Maximum
Yaş (ay)	9	120,56	5	204
Granülosit Transfüzyonu (GTX) ‘den önce nötropeni süresi (gün)	9	24,33	10	40
Uygulanan Granülosit Transfüzyon (GTX) sayısı	9	4,56	1	11
Nötropeniden Çıkış Süresi (gün)	9	8	2	19
İlk dozdan önce Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS: hücre/mikroL)	9	52,22	0	200
İlk dozdan önce Beyaz Küre Sayısı (BKS :hücre/mikroL)	9	260,00	50	530
24 saat sonra Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS: hücre/mikroL)	9	1266,67	50	8900
24 saat sonra Beyaz Küre Sayısı (BKS :hücre/mikroL)	9	1937,78	120	12700



Şekil 3. Hastaların mutlak nötrofil ve beyaz küre sayısındaki transfüzyon öncesi ve sonrası değişimi

Granülosit aferez ürünlerindeki BKS ortalaması 76.540 hücre/mikromolL (minimum 53.800 hücre/mikromolL - maksimum 112.700 hücre/mikromolL) iken, MNS ortalaması 62.500 hücre/mikromolL (minimum 50.400 hücre/mikromolL, maksimum 93.120 hücre/mikromolL) olarak yeterli oranda saptandı.

Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada ise klinik yanıt, transfüzyon sayısı ve transfüzyon sonrası hücre artışı açısından farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyete göre karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Minimum	Maximum	*p.
Yaş (ay)	E	5	166,00	136	204	,008
	K	4	63,75	5	134	
	Total	9	120,56	5	204	
GTX'den önce nötropeni süresi (gün)	E	5	24,80	10	40	,877
	K	4	23,75	17	29	
	Total	9	24,33	10	40	
GTX sayısı (adet)	E	5	6,60	2	11	,081
	K	4	2,00	1	4	
	Total	9	4,56	1	11	
İlk dozdan önce MNS (hücre/mikromolL)	E	5	54,00	0	200	,951
	K	4	50,00	0	200	
	Total	9	52,22	0	200	
İlk dozdan önce BKS (hücre/mikromolL)	E	5	306,00	100	530	,410
	K	4	202,50	50	500	
	Total	9	260,00	50	530	
24 saat sonra MNS (hücre/mikromolL)	E	5	416,00	200	900	,354
	K	4	2330,00	50	8900	
	Total	9	1266,67	50	8900	
24 saat sonra BKS (hücre/mikromolL)	E	5	648,00	300	1000	,316
	K	4	3550,00	120	12700	
	Total	9	1937,78	120	12700	

Transfüzyonla ilişkili herhangi bir komplikasyon ve/veya yan etki donörlerde ve hastalarda rastlanılmadı. Hastalarımızdan bir tanesi tüm tedavilere rağmen nötropeniden çıkmadan yaşamını kaybetti. Böylece çalışmamızdaki mortalite oranı %11.1 olarak gerçekleşti.



5.TARTIŞMAVE SONUÇ

Modern antimikrobiallere ve destekleyici tedavilere rağmen, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar nötroopenik hastalarda hala önemli komplikasyonlardandır. Özellikle kemotrapilere bağlı derin ve uzun sitopeniler hastaların yaşamını tehdit etmeye devam etmektedir. GTX, 1985'ten 1995 yılına kadar, antimikrobiallerdeki ve genel destekleyici bakımdaki gelişmeler ve granüositlerin toplanması ve aktarılmasındaki güçlükler nedeniyle, klinik kullanımdan kademeli olarak kayboldu (Winston ve ark., 1982).

GTX'in klinik araştırmalarının meta-analizleri, klinik etkinliği gösteren çalışmalarda daha yüksek dozların alındığını göstermiştir. Bu nedenle, rekombinant G-CSF keşfedilmesi sonrasında daha yüksek konsantrasyonda granüositlerin toplanması mümkün olduğundan, GTX'e olan ilgi yeniden canlandı (Hübel ve ark., 2001).

1970 ve 1980'lerde yapılan çalışmalarda GTX'in olumlu ya da olumsuz olduğunu gösteren çelişkili sonuçları vardır. GTX'nin olumsuz etkilerini bildiren çalışmalarda, yetersiz miktarda granüosit dozunun transfüze edilmesinin bu duruma neden olduğu belirtilmiştir (Winston ve ark., 1982; Vamvakas ve ark., 1996).

Bu durumu ortadan kaldırmak için yeterli düzeyde granüosit içeren granüosit süspanسیونunu elde etmek için donörlere 12 saat önceden (5–10 mcg/kg) dozunda G-CSF + 8 mg metilprednizolon verilmesi önerilmektedir (Liles ve ark., 1997). Bizim çalışmamızdaki donörlerin hepsinde bu prosedüre uygun davranıldığı görüldü. Granüosit aferez sonrası toplanan ürünlerimizin tamamının yeterli granüosit konsantrasyonuna sahip olduğu ölçümlerde saptandı.

Lee ve ark. (2019), yaptıkları yeni bir çalışmada transfüze edilen granüosit konsantrasyonunun içeriğindeki hücre miktarı arttıkça, hastalarda daha yüksek bir granüosit miktarının elde edildiğini ve bunun daha iyi bir yanıtı neden olduğunu saptadılar. Bu çalışmada GTX transfüzyonu sonrası MNS:500 hücre/mikromolL ve üzerinde olan hastaların anlamlı derecede daha iyi bir klinik sonuç sergilediğini gösterdiler

Son zamanlarda, RING çalışması çok yüksek dozlarda granüositlerin (örneğin, $>6 \times 10^8$ /kg), daha düşük dozlardan (örneğin, $<6 \times 10^8$ / kg) daha iyi klinik

yanıtlar sağladığını gösterdi (Price ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda da tüm hastaların tranfüzyon sonrası MNS sayıları 24. saatteki ölçümde 500 hücre/mikromoll değerinin üzerinde idi. Hatta bir hastamızda tek bir GTX uygulaması yeterli olmuştu.

2008 yılında 17 nütropenik hastada uygulanan 45 adet GTX'in sonuçları rapor edildi. Bu hastalarda *Candida albicans* ve *Pseudomonas* türleri dahil çeşitli mikroorganizmalar izole edildi. Organ hasarı başlamadan önce septik krizin daha başlarındaiken erken uygulanan GTX'in hastalarda daha iyi klinik yanıtlar oluşturduğunu gösterdi (Raj ve ark., 2009).

Garg ve ark. (2018), hematolojik maligniteli ve kök hücre nakli yapılan nütropenik hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlarla mücadelede ve mortalitenin önlenmesinde GTX'in etkinliğini prospektif ve gözlemsel bir çalışmada değerlendirdiler. Özellikle antibiyotiklere çoklu ilaç direnci olan septik hastalarda, sepsisin ilk yedi günü içinde yapılan GTX'in anlamlı olarak daha iyi sonuçlar gösterdiğini saptadılar.

Netelenbos ve ark. (2018), çok merkezli 471 nütropenik hastada yaptıkları prospektif başka bir çalışmada ise; invazif enfeksiyonları bakteriyel (% 59.4) ve fungal (% 22.3) olan hastalarda GTX'in ölüm oranını azalttığını tespit ettiler.

Zhou ve ark. (2018), retrospektif 47 hastada yaptıkları bir çalışmada ise; granülosit transfüzyonundan sonra, bu hastaların enfeksiyonlarının % 72.3'ü etkili bir şekilde düzeldi. Genel sağkalım oranları sırasıyla 30 ve 120. günlerde %66.0 ve 57.5 idi. Özellikle pulmoner enfeksiyonu olan hastalar granülosit transfüzyonundan daha fazla yarar.

Başka bir çalışmada, GTX alan 18 çocukta % 92 klinik yanıt ve % 15 enfeksiyonla ilişkili ölüm görülmüştür. Çocukların % 46'sının solunum yan etkilerini geliştirdiğini ancak hepsinin düzeldiğini bildirdiler (Diaz ve ark., 2014).

Bizim çalışmamızda da kültürlerde. *Candida Albicans*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus Epidermidis* ve *Staphylococcus Haemolyticus* üredi. Uygulanan GTX ile enfeksiyon kontrolü sağlandı ve hastalar iyi bir klinik yanıt gösterdiler.

Granülosit süspansiyonu nötropeni düzeyi 500 hücre/mikromol L'in üzerinde oluncaya ve klinik yanıt alınana kadar verilmesi önerilmektedir. Yapılan meta-analizde hastalara verilen granülosit süspansiyonu ortalama sayısı 8.7 (1-46 aralığında) idi (Van de Wetering ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda bu oran 4.56 (1-11 aralığında) olarak gerçekleşti. Bu fark çalışmaya alınan hasta sayısındaki farktan kaynaklanıyor olabilir.

GTX uygulanan hastalarda bir takım komplikasyonlar gelişebilmektedir. GTX ile ilişkili bildirilen küçük transfüzyon reaksiyonları ateş ve titremedir, ancak solunum sıkıntısı da dahil olmak üzere hastaların yaklaşık% 5'inde daha ciddi reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Şiddetli pulmoner reaksiyonlar, pulmoner vasküler yatakta transfüze hücrelerin sekestrasyonu ile ilişkili olabilir ve çoğunlukla önceden varolan solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülür. Wright ve arkadaşları, şiddetli pulmoner reaksiyonları, amfoterisin ile birlikte kullanımıyla ilişkili buldular ama bu diğer çalışmalarda doğrulanmadı. Amfoterisin B ile granülosit süspansiyonu transfüzyonu arasında en az 6 saat olması önerilmektedir (Wright ve ark., 1981).

Ciddi akciğer bulguları GTX için sınırlayıcı bir rol oynamaktadır. Ancak ürünlerin ışınlanması ve akraba dışı donörlerin seçimi bu yan etkilerin azalmasını sağlamıştır (Wright ve ark., 1981).

Bizim çalışmamızda da tüm ürünler 25Gy dozunda ışın ile ışınlandı ve GVHD önlemek içinde akraba dışı donörlerin tercih edilmesinden dolayı herhangi bir yan etki görülmedi. Ayrıca CMV ve Brucella agg. negatif donörlerin kullanılması nedeniyle hastalarımızda transfüzyon ilişkili enfeksiyon geçişi saptanmadı.

Aktekin ve ark. (2017), yaptıkları çalışmada hastaların nötropeniden çıkış süresi ortalama 4 gün idi. Bizim çalışmamızda ise bu süre 8 gün olarak ölçüldü. Bu fark hastalığın şiddeti, hastaların klinik özellikleri veya GTX'in uygulama zamanlamasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak; sistotoksik tedaviler, kök hücre nakilleri ve hematopoetik malignitelerin bir sonucu olarak hastalarımızda nötropenik ateş sık görülen bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Modern antibiyotiklere ve destek tedavilerine rağmen hastalar septik şok ve/veya sepsisten dolayı ölmektedirler. Günümüzde aferez

teknolojilerindeki gelişmeler ve hematopoetik hücre toplanmasındaki kolaylıklardan dolayı GTX gibi tedaviler bu hasta grubunda enfeksiyonların kontrolü ve hastaların yaşam sürelerini uzatmada çok önemli rol oynayabilir. Önemli ve yanıt bulunması gereken soru ise; bu tedavilerin hastalara ne zaman ve ne kadar süreyle uygulanacağıdır. Yapılan çalışmalar GTX'in erken dönemde ve organ hasarı gelişmeden başlanmasının daha etkili olacağını göstermektedir. Ayrıca çok merkezli prospektif çalışmaların sayıları arttıkça ve sonuçları olgunlaştıkça GTX ile ilgili deneyimlerimiz ve cesaretimiz artacaktır.



KAYNAKLAR

- Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:e114–9
- Arthur J Silvergleid, MD . Approach to the patient with a suspected acute transfusion reaction. Literature review current through. 2019.
- Bensinger WI, Price TH, Dale DC, Appelbaum FR, Clift R, Lilleby K, et al. The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood.* 1993; 81:1883–8
- Bindl L, Nicolai T. Management of septic shock and acquired respiratory distress syndrome in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr.* 2005; 217(1):130-42.
- Bishton M, Chopra R. The role of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 2004; 127:501.
- Brecher G, Wilbur KM, Cronkite EP. Transfusion of separated leukocytes into irradiated dogs with aplastic marrows. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953; 84:54–6.
- Cairo MS, Worcester CC, Rucker RW, et al. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immunoglobulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis. *J Pediatr.* 1992; 120:281.
- Capon SM, DePond WD, Tyan DB, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent patient. *Ann Intern Med.* 1991; 114:1025.
- Catalano L, Fontana R, Scarpato N, et al. Combined treatment with amphotericin-B and granulocyte transfusion from G-CSF-stimulated donors in an aplastic patient with invasive aspergillosis undergoing bone marrow transplantation. *Haematologica.* 1997; 82:71.
- Chatta GS, Price TH, Allen RC, Dale DC. Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood.* 1994; 84:2923-2929
- Dale DC, Reynolds HY, Pennington JE, Elin RJ, Herzig GP. Experimental *Pseudomonas pneumonia* in leukopenic dogs: comparison of therapy with antibiotics and granulocyte transfusions. *Blood.* 1976; 47:869-76.
- Dancey JT, Deubelbeiss KA, Harker LA, Finch CA. Neutrophil kinetics in man. *J Clin Invest.* 1976; 58:705.
- Dennis Goldfinger, MD Qun Lu, MD. Granulocyte transfusions. Literature review current through. 2019.
- Diaz R, Soundar E, Hartman SK, Dreyer Z, Teruya J, Hui SK. Granulocyte transfusions for children with infection and neutropenia or granulocyte dysfunction. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31:425–34.
- Didem A. Çocukluk çağında granülosit süspansiyonu uygulamaları (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2010.

- 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.
- Dutcher JP, Kendall J, Norris D, et al. Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: adverse actions? *Am J Hematol*. 1989; 31:102.
- Ein-Gal S, Pepkowitz SH, Hurvitz CH, Goldfinger D. Dramatic tissue response after a single granulocyte transfusion. *Transfusion* 2007; 47:2185.
- Aktekin E, Bay A., Yılmaz M. Granulocyte Transfusion Therapy in Childhood. *Indian J Hematol Blood Transfus* (2017) 33(3):417–420 DOI 10.1007/s12288-016-0737-0
- Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Blanco P, Hopewell S, Trivella M, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 29 (6).
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013; 31:794–810.
- Garg A, Gupta A, Mishra A, Singh M, Yadav S, Nityanand S. Role of granulocyte transfusions in combating life-threatening infections in patients with severe neutropenia: Experience from a tertiary care centre in North India. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209832.
- Goodnough LT, Johnston MF, Ramsey G. Guidelines for transfusion support in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Transfusion Practices Committee of the American Association of Blood Banks. Ann Thorac Surg*. 1990; 50(4):675-83.
- Graw RG Jr, Herzig G, Perry S, Henderson ES. Normal granulocyte transfusion therapy: treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 1972; 287-367.
- Grigull L, Pulver N, Goudeva L, Sykora KW, Linderkamp C, Beilken A, Seidemann K, Schmid H, Welte K, Heuft HG. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis. *Support Care Cancer*. 2006; 14:910-916.
- Haase R, Mathony U, Lieser U, Nagel F, Sitka U, Burdach S. Oncology patients in a pediatric intensive care unit—a 7 year experience. *Klin Padiatr*. 2003; 215(4):234-240.
- Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:623–9
- Herzig RH, Herzig GP, Graw RG Jr, et al. Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia. A prospectively randomized controlled study. *N Engl J Med*. 1977; 296:701.
- Hester JP, Dignani MC, Anaissie EJ, et al. Collection and transfusion of granulocyte concentrates from donor primed with granulocyte stimulating factor and response of myelosuppressed patients with established infection. *J Clin Apher*. 1995; 10:188.
- Higby DJ, Yates JW, Henderson ES, Holland JF. Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy. Clinical and laboratory studies. *N Engl J Med* 1975; 292:761.

- Holland PV. Prevention of transfusion-associated graft-vs-host disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113(3):285-91.
- Hubel K, Carter RA, Liles WC, et al. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion.* 2002; 42:1414
- Hubel K, Rodger E, Gaviria JM, et al. Effective storage of granulocytes collected by centrifugation leukapheresis from donors stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion.* 2005; 45:1876.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1997;25:551–73.
- Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis.* 2001; 183:321.
- Ikinciogullari A, Dogu F, Solaz N, et al. Granulocyte transfusions in children with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *Ther Apher Dial.* 2005; 9:137.
- Illerhaus G, Wirth K, Dwenger A, Waller CF, Garbe A, Brass V, Lang H, Lange W. Treatment and prophylaxis of severe infections in neutropenic patients by granulocyte transfusions. *Ann Hematol.* 2002; 8:273-281.
- Ku BC, Bailey C, Balamuth F. Neutropenia in the febrile child. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32:329–34.
- Lee JM, Choi SJ, Kim HS. Analysis of hematologic parameters of donors, patients, and granulocyte concentrates to predict successful granulocyte transfusion. *Blood Res.* 2019 Mar;54(1):52-56. doi: 10.5045/br.2019.54.1.52.
- Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012; 40:43–9.
- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 2017;35:2082–94.
- Liles WC, Huang JE, Llewellyn C, et al. A comparative trial of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone, separately and in combination, for the mobilization of neutrophils in the peripheral blood of normal volunteers. *Transfusion.* 1997; 37:182.
- Liles WC, Rodger E, Dale DC. Combined administration of G-CSF and dexamethasone for the mobilization of granulocytes in normal donors: optimization of dosing. *Transfusion.* 2000; 40:642.
- Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:909.
- Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; :CD003956.

- Netelenbos T, Massey E, de Wreede LC. The burden of invasive infections in neutropenic patients: incidence, outcomes, and use of granulocyte transfusions. *Transfusion*. 2019;59(1):160-168.
- Newberger PE, Parmley RT. Neutrophil structure and function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 2nd ed. New York; Churchill Livingstone. 1995.
- Nichols WG, Price T, Boeckh M. Cytomegalovirus infections in cancer patients receiving granulocyte transfusions. *Blood* 2002; 99:3483.
- Ofran Y, Avivi I, Oliven A, Oren I, Zuckerman T, Bonstein L, Rowe JM, Dann EJ. Granulocyte transfusions for neutropenic patients with life-threatening infections. A single center experience in 47 patients, who received 348 granulocyte transfusions. *Vox Sang*. 2007; 93:363-369.
- Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, et al. Leucocyte transfusions from rh G-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1999; 106:689.
- Petz, LD, Swisher, et al. *Clinical Practice of Transfusion Medicine*, 3rd ed, Churchill Livingstone, New York 1996. p.423.
- Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, Ness PM, Strauss RG, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood*. 2015; 126:2153–61
- Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95:3302.
- Price TH. Granulocyte transfusion therapy: it's time for an answer. *Transfusion*. 2006; 46:1.
- Quillen K, Wong E, Scheinberg P, et al. Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. *Haematologica*. 2009; 94:1661.
- Raj R, Kamath SR, Ranjit S, Shankar N, Lakshmanan V (2009) Granulocyte transfusion in children. *Indian Pediatr*. 46(6): 516–18
- Roberts PJ, Linch DC, Webb DKH. Phagocytes. In: *Postgraduate Haematology* (eds Hoffbrand AV, Lewis SM & Tuddenham EGD) 1999; 235-266.
- Rutella S, Pierelli L, Sica S, Serafini R, Chiusolo P, Paladini U, Leone et al. Efficacy of granulocyte transfusions for neutropenia-related infections: retrospective analysis of predictive factors. *Cytotherapy*. 2003; 5:19–30.
- Sachs UJ, Reiter A, Walter T, Bein G, Woessmann W. Safety and efficacy of therapeutic early onset granulocyte transfusions in pediatric patients with neutropenia and severe infections. *Transfusion*. 2006; 46:1909-14.
- Schiffer CA, Aisner J, Schumkler M, Whitaker CL, Wolff JH. The effect of hydroxyethyl starch on in vitro platelet and granulocyte function. *Transfusion*. 1975; 15 (5): 473-5.

- Stanworth S, Massey E, Hyde C, Brunskill S, Lucas G, Navarrete C, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20 (3)
- Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood* 1993; 81: 1675–1678.
- Vamvakas EC, Pineda AA. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apher* 1996;11:1–9.
- Van de Wetering MD, Weggelaar N, Offringa M, Caron HN, Kuijpers TW. Granulocyte transfusions in neutropenic children: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2007;208:2082–92.
- Winston DJ, Ho WG, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. A controlled trial in ninety-five infectious granulocytopenic episodes. *Ann Intern Med.* 1982; 97:509.
- Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Eng J Med.* 1981;304:1185–9.
- Wuest DL, Reich LM. Removal of ABO-incompatible redcells from lymphocyt apheresis and granulocyt apheresis components before transfusion. *Transfusion.* 1997; 37:144.
- X. Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Eng J Med.* 1981;304:1185–9
- Zhou B, Song T, Feng Y. Clinical outcome of granulocyte transfusion therapy for the treatment of refractory infection in neutropenic patients with hematological diseases. *Ann Hematol.* 2018;97(11): 2061-70

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Van ilinin Özalp ilçesine bağlı Dönerdere köyünde doğdu. İlkokulu Şehit Kemal Görgülü ilk okunda, Orta okulu Yavuz Selim Orta okulunda Lise eğitimini ise Van Teknik Lisesinin Bilgisayar Bölümünde tamamladı. 1997 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi TMYO Laboratuvar bölümünden mezun olarak aynı üniversitenin Patoloji laboratuvarında meslek hayatına başlamıştır. 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesinden mezun oldu. Daha Sonra 2016 yılında Van Y.Y. Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Bölümünde Yüksek Lisansa başladı. Halen Van Y.Y. Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kan Transfüzyon Merkezinde Laboratuvar Teknisyeni olarak çalışmaktadır. Evli 3 çocuk babasıdır.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/06-05	Tarih: 22/03/2019
	Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği Granülosit Süspansiyonu Transfüzyon Deneyimi" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu oy birliği ile karar verilmiştir.	
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yasin TULUCE	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yasin TULUCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Hülya GÜNBARAR	Göğüs Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÜL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodoni	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadımları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Sayfa 2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkurull@gmail.com

EK 1. Etik Kurul Raporu (devamı)



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği Granülosit Süspansiyonu Transfüzyon Deneyimi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar				<input type="checkbox"/>
		Anket çalışmaları				<input type="checkbox"/>
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar				<input checked="" type="checkbox"/>
Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahvil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar					<input type="checkbox"/>	
Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma					<input type="checkbox"/>	
Hücre veya doku kültürü çalışmaları					<input type="checkbox"/>	
Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanılamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılacak araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları					<input type="checkbox"/>	
Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar				<input type="checkbox"/>		
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeyen yapılacak olan tüm araştırmalar				<input type="checkbox"/>		
Diğer :				<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>				
		İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD				

Sayfa 1

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkurull@gmail.com

Ek 2. Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZİ ORJİNALLİK RAPORU		

Tez Başlığı / Konusu: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Kliniği
Granülosit Süspansiyonu Transfüzyon Deneyimi Tarih: 24/06/2019


Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 47 sayfalık kısmına ilişkin, 17/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %2 (yüzde iki) dir.

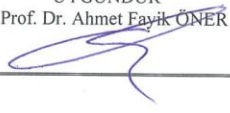

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Ümit ALTIN
İmza 

Öğrencinin Adı Soyadı	Ümit ALTIN	
Anabilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
Öğrenci No	159302033	
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora	
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER 		 DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Adı Soyadı, İmza)