



# NAKİL OLAN HASTALARDA GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU KULLANIMI

**Ebru Yılmaz<sup>1</sup>, Alper Özcan<sup>1</sup>, Leylagül Kaynar<sup>2</sup>, Ekrem Ünal<sup>1</sup>,  
Türkan Patıroğlu<sup>1</sup>, Musa Karakükcü<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve  
Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aferez Ünitesi



- 1883...nötrofil ve lökositlerin fagositoz yeteneğinin keşfedilmesi
- 1934....İM nötrofil enjeksiyonu ile endojen nötrofil fonksiyonunun stimülasyonu
- 1953....nötrofillerin inflamasyon alanına göçü, nötropenik farelere ratlardan alınan lökositlerin enjeksiyonu ve lökositlerin fizyolojik aktivitelerinin gösterilmesi
- 1960...nötropenik hastalarda lökosit transfüzyonunun potansiyeli



- 1970...sürekli akım santrifüj yöntemi ile aferez, steroid ve HES in kullanımı
- 1990.....çoklu ilaç direnci olan bakteriler, yeni antifungallere rağmen IFI nin devam etmesi, GCSF, yeni aferez cihazları



Granülosit süspansiyonu:

Tek bağışçıdan otomatik hücre ayırıcı cihazlar ile elde edilen, plazmada süspanse edilmiş granülosit içeren bileşendir



- Aferez işleminde 7-10 lt kan işlenir
- Ürün miktarı 500 ml'tyi geçmez
- 20-24°C, ajitatör gerektirmeden saklanmalı (ideali 22°C)
- 15-30 Gy
- Lökosit filtresi kullanılmaz (standart kan verme filtresi ile verilir)



- Premedikasyon uygulanarak verilir (parasetamol, difenilhidramin)
- Ürün en fazla 24 saat saklanmalıdır. İdeal infüzyon... ilk 6 saatte, 24 saat sonrası infüzyon?



## Granülosit süspansiyonu endikasyonları;

- Kemoterapi ilişkili uzamış nötropeni
  - Uzun süreli nötropeniye sahip HKHN alıcıları
  - Ağır aplastik anemi
  - Nötropenin eşlik ettiği septik yenidoğan
- MNS < 500 /  $\mu$ L
- KGH, LAD gibi nötrofil fonksiyon bozukluğu olanlarda

Kanıtlanmış bakteriyel veya mantar enfeksiyonu

Antimikrobiyal tedaviye rağmen hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığı

Hoffman R, et al. Hematology: Diagnosis and Treatment, 2013

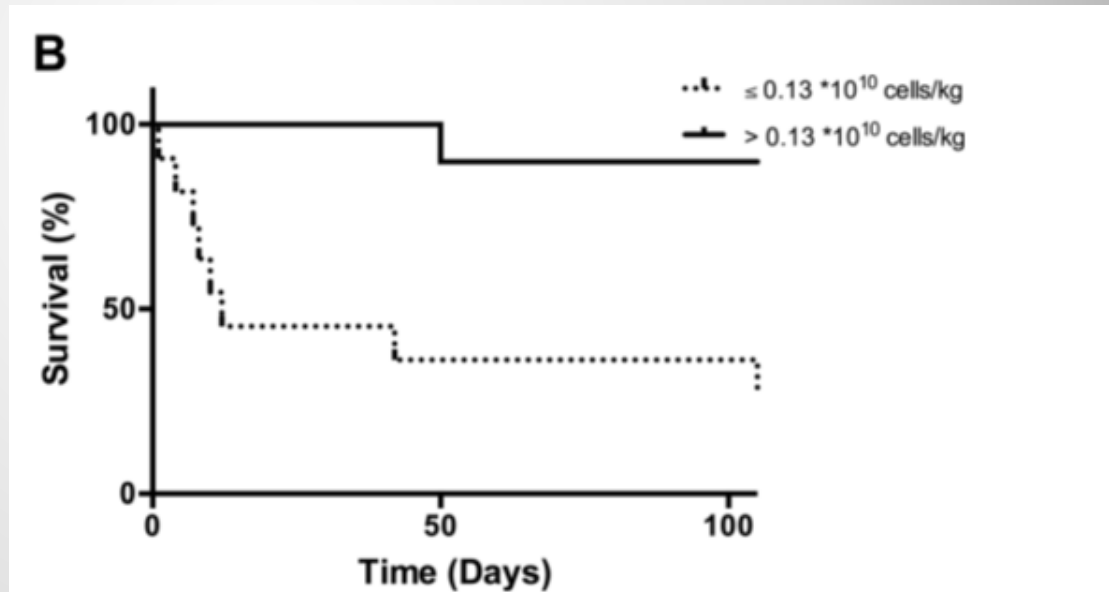
Goldfinger D, Lu Q (2018) Granulocyte transfusions. UpToDate. Edited by Silvergleid AJ, Rosmarin AC.



## Granulocyte transfusions in critically ill children with prolonged neutropenia: side effects and survival rates from a single-center analysis.

Weingarten C<sup>1</sup>, Pliez S<sup>2</sup>, Tschiedel E<sup>3</sup>, Grasemann C<sup>4</sup>, Kreissig C<sup>5,6</sup>, Schündeln MM<sup>7</sup>.

- 21 hasta, 118 granülosit
- Etkin doz:  $0.13 \times 10^{10}/\text{kg}$
- %46 hafif yan etki  
<%1 ciddi yan etki





## **Granulocyte transfusions in children and young adults: does the dose matter?**

Seidel MG<sup>1</sup>, Minkov M, Witt V, Matthes-Martin S, Pötschger U, Worel N, Leitner G, Stary J, Gadner H, Peters C.

- Malign ve nonmalign
- 59 hasta
- $3 \times 10^8/\text{kg}$  (5 gün)

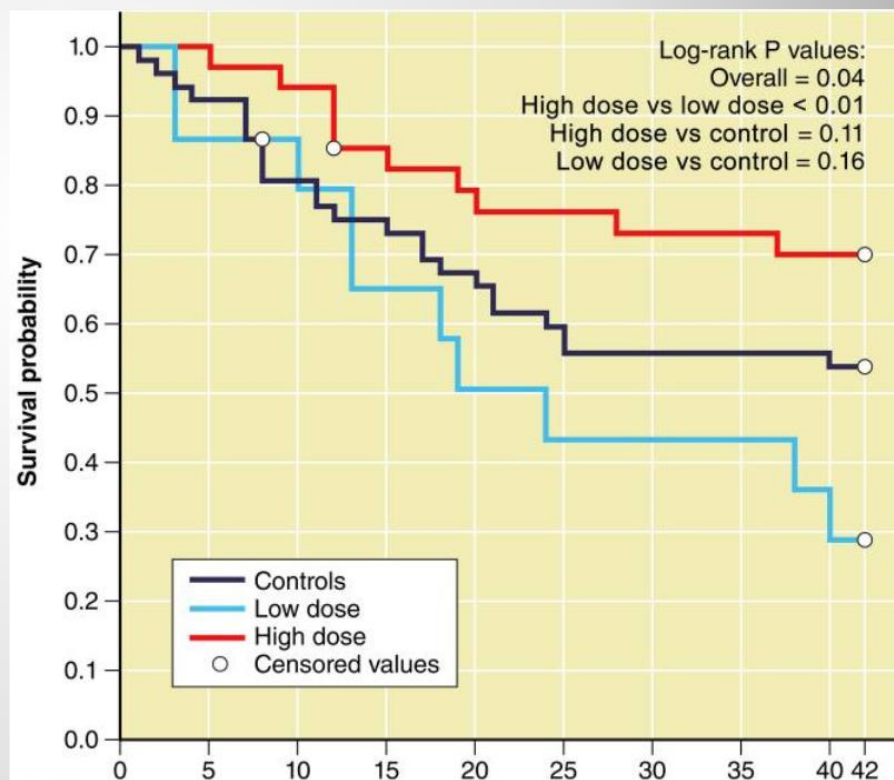


- Prednizolon, metilprednizolon, deksametazon/GCSF
- 48 mü GCSF  
8 mg deksametazon....12 saat sonra toplama

## Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection.

Price TH<sup>1</sup>, Boeckh M<sup>2</sup>, Harrison RW<sup>3</sup>, McCullough J<sup>4</sup>, Ness PM<sup>5</sup>, Strauss RG<sup>6</sup>, Nichols WG<sup>7</sup>, Hamza TH<sup>3</sup>, Cushing MM<sup>8</sup>, King KE<sup>5</sup>, Young JA<sup>4</sup>, Williams E<sup>9</sup>, McFarland J<sup>10</sup>, Holter Chakrabarty J<sup>11</sup>, Sloan SR<sup>12</sup>, Friedman D<sup>13</sup>, Parekh S<sup>14</sup>, Sachais BS<sup>15</sup>, Kiss JE<sup>16</sup>, Assmann SF<sup>3</sup>.

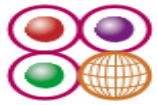
- Faz III
- Randomize, kontrollü, prospektif
- Standart tdv-GR...48
- Standart tdv...49
- Çocuk ve erişkin (malign, nonmalign)
- $0,6 \times 10^9/\text{kg}$



**Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia:  
retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections.**

Safdar A<sup>1</sup>, Hanna HA, Boktour M, Kontoyiannis DP, Hachem R, Lichtiger B, Freireich EJ, Raad II.

- 1993-2000
- Erişkin, malign hastalık (lösemi, lenfoma, HSCT, solid tm)
- $\sim 5,5 \times 10^{10}$
- 29 *Candida*+ Granülosit süspansiyonu/462 *Candida*
- Daha iyi survival oranları



## **Analysis of hematologic parameters of donors, patients, and granulocyte concentrates to predict successful granulocyte transfusion**

Jong-Mi Lee<sup>1</sup>, Seung Jun Choi<sup>1</sup>, Hoon Seok Kim<sup>1</sup>, Mina Yang<sup>1</sup>, Yonggoo Kim<sup>1</sup>, Jong Wook Lee<sup>2</sup>, Jihyang Lim<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Laboratory Medicine and <sup>2</sup>Hematology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

- 54 hasta, retrospektif
- Erişkin (malign, nonmalign)
- Yaşayan hasta: 25, ölen hasta: 29 /granülosit alan
- $>1.8 \times 10^9$ /ünite

**Table 4.** Variables associated with response to granulocyte transfusion.

Variables	Group S (N=25)	Group D (N=29)	<i>P</i>
	Median (range)		
G-CSF administration (number of cases)	17 (68%)	14 (48.3%)	0.18
Pre-GTx TWBCC of patients (×10 <sup>9</sup> /L)	0.17 (0.01–1.01)	0.18 (0.01–6.85)	0.67
Pre-GTx ANC of patients (×10 <sup>9</sup> /L)	0.05 (0.0–0.6)	0 (0.0–2.4)	0.29
Post-GTx TWBCC of patients (×10 <sup>9</sup> /L)	1.8 (0.12–14.36)	0.61 (0.02–5.78)	0.01
Post-GTx ANC of patients (×10 <sup>9</sup> /L)	0.68 (0.04–5.03)	0.35 (0.0–3.54)	0.04
Total number of granulocyte transfusions	4.0 (1–17)	4.0 (1–13)	0.67
Infused total WBC content (×10 <sup>9</sup> )	91.41 (25.84–416.46)	130.58 (11.10–374.76)	0.89
Infused total WBC content/each transfusion (×10 <sup>9</sup> )	24.92 (18.43–35.7)	25.75 (11.10–49.50)	0.98
Infused total WBC content/each transfusion/body weight (×10 <sup>9</sup> /kg)	0.40 (0.14–1.28)	0.41 (0.15–1.35)	0.99
Infused total WBC content/body weight (×10 <sup>9</sup> /kg)	1.76 (0.42–8.30)	2.12 (0.17–9.37)	0.80
Infused total ANC content (×10 <sup>9</sup> )	60.16 (17.08–180.49)	31.16 (4.57–200.80)	0.68
Infused total ANC content/each transfusion (×10 <sup>9</sup> )	18.22 (8.23–25.80)	18.38 (4.57–25.54)	0.54
Infused total ANC content/each transfusion/body weight (×10 <sup>9</sup> /kg)	0.26 (0.02–0.87)	0.28 (0.05–1.06)	0.54
Infused total ANC content/body weight (×10 <sup>9</sup> /kg)	1.00 (0.28–2.85)	0.62 (0.06–4.00)	0.70

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; Group D, dead patients at discharge; Group S, survived patients at discharge; GTx, granulocyte transfusion; TWBCC, total white blood cell count.



## Granülosit kullanım şekilleri;

- Primer proflaksi... enfeksiyonun önlenmesi
- Sekonder proflaksi....reaktivasyonun tedavisi
- Enfeksiyona yönelik tdv (terapötik)



**ORIGINAL ARTICLE**

# Single-donor granulocyte transfusions for improving the outcome of high-risk pediatric patients with known bacterial and fungal infections undergoing stem cell transplantation: a 10-year single-center experience

O Nikolajeva<sup>1</sup>, A Mijovic<sup>2</sup>, D Hess<sup>2</sup>, E Tatam<sup>2</sup>, P Amrolia<sup>1</sup>, R Chiesa<sup>1</sup>, K Rao<sup>1</sup>, J Silva<sup>1</sup> and P Veys<sup>1</sup>

- Allojenik HSCT sonrası, MNS<500, +8.gün
- 28 hastaya, 145 uygulama
- $3.56 \times 10^{10}$  (ortanca 0.58–8.36)
- $1.55 \times 10^9/\text{kg}$  (ortanca 0.3–8)

**ORIGINAL ARTICLE****Single-donor granulocyte transfusions for improving the outcome of high-risk pediatric patients with known bacterial and fungal infections undergoing stem cell transplantation: a 10-year single-center experience**O Nikolajeva<sup>1</sup>, A Mijovic<sup>2</sup>, D Hess<sup>2</sup>, E Tatam<sup>2</sup>, P Amrolia<sup>1</sup>, R Chiesa<sup>1</sup>, K Rao<sup>1</sup>, J Silva<sup>1</sup> and P Veys<sup>1</sup>

- Grade II-IV mukozit....%28.6....mukozal bütünlüğün korunması...bakteriyel translokasyon azalır ve TNF üretimi-serum lipopolisakkaritleri azalır
- Grade III-IV aGVHH....%7.1



## Granülosit kesme endikasyonları;

- Enfeksiyonun gerilemesi
- Kemik iliği recovery gerçekleşmesi ( $\geq 500/\text{mm}^3$ )
- Verici bulunamaması
- Hastanın granülosit yanıtının ve kliniğinin kötü olması



# AMAÇ



- Hematopoetik kök hücre nakli (HKN) yapılan hastalarda, yoğun kemoterapiye bağlı nötropeni ilişkili enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.
- Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılarak sağlıklı donörden elde edilen granülosit süspansiyonları nötropeni veya nötrofil disfonksiyonu olan hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonları önlemek ve/veya tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmıştır
- Çalışmamızda kök hücre nakli olan ve engraftman öncesi granülosit transfüzyonu yapılan hastaların verileri paylaşıldı.



# GEREÇ VE YÖNTEM



- Erciyes Üniversitesi Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2012-2019 yılları arasında myeloablatif hazırlama rejimi kullanılarak HKN yapılan 30 hasta çalışmaya dahil edildi.
- Hasta dosyalarından tanı, nakil yaşı, kök hücre kaynağı, nakil tipi, nötrofil engraftmanı, granülosit süspansiyonu içeriği, verilme günleri, verilme nedenleri ve klinik yanıtlarına ulaşıldı.



# BULGULAR



- 30 hasta (13 erkek, 17 kız)
- Ortanca yaşları 3.09 (0,5-15.24) yıl
- Üç hasta familial hemofagositik lenfhistiyositoz, 9 hasta solid tümör (nöroblastom, Ewing sarkomu), 6 hasta immun yetmezlik, 2 hasta ağır aplastik anemi, 8 hasta relaps lösemi, bir hasta ise Fankoni aplastik anemi
- Kök hücre kaynağı olarak 13 hastada kemik iliği, 17 hastada periferik yol (9 hasta otolog kök hücre nakli) kullanıldı.



# BULGULAR



- Tedaviye yanıt vermeyen 23 hastaya febril nötropeni (%77), 3'üne bakteriyemi (%10), 4'üne (%13) ise invaziv mantar enfeksiyonu tanılarıyla granülosit süspansiyonu desteğinde bulunuldu.
- Geniş spektrumlu antibakteriyel ve antifungal tedaviye rağmen ateşi devam eden ve ortanca mutlak nötrofil sayısı 15 (0-380)/mm<sup>3</sup> olan hastalara ortalama total granülosit içeriği  $3.5 \pm 1.9 \times 10^{10}$  ve kilogram başına içeriği ortanca  $1.8 (0.3-8.8) \times 10^9$  olan 58 uygulama yapıldı.





## BULGULAR



- Terapötik granülosit transfüzyonu nakil sonrası ortalama  $6.5 \pm 3.1$ . günlerde gerçekleştirildi.
- Yirmi sekiz (%93) hastada klinik olarak yanıt ( ateşin düşmesi, semptomların ve inflamatuvar testlerin düzelmesi) alındı. İki hasta invaziv mantar enfeksiyonu nedeni ile kaybedildi.
- Premedikasyon ile transfüzyon sonrası 58 uygulamanın 5'nde febril reaksiyon (% 8.6) gözlenirken diğer uygulamalarda ciddi reaksiyon gözlenmedi.



# Granülosit süspansiyonu yan etkileri



- %25-50 hafif-orta reaksiyonlar (ateş, titreme)...premedikasyon
- Ağır komplikasyon riski %1
- Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı



# Granülosit süspansiyonu yan etkileri



- Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı
- HLA-HNA alloimmünizasyon
- Transfüzyonla bulaşan infeksiyonlar
- Polisitemi



**ETİK Mİ?**

Bone Marrow Transplant. 2015 Mar;50(3):334-40. doi: 10.1038/bmt.2014.278. Epub 2015 Jan 19.

## **A review of the genetic and long-term effects of G-CSF injections in healthy donors: a reassuring lack of evidence for the development of haematological malignancies.**

Shaw BE<sup>1</sup>, Confer DL<sup>2</sup>, Hwang W<sup>3</sup>, Pulsipher MA<sup>4</sup>.

- 50.000 sağlıklı donör ve GCSF kullanımı

Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Dec;17(12):1739-46. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.07.003. Epub 2011 Jul 13.

## **Can G-CSF cause leukemia in hematopoietic stem cell donors?**

Avalos BR<sup>1</sup>, Lazaryan A, Copelan EA.

- 40.717....151.016....3 AML

# Safety of Living Donation of Hematopoietic Stem Cells

Jeff Szer, MBBS, FRACP,<sup>1</sup> Heidi Elmoazzen, PhD,<sup>2</sup> Mirjam Fechter, MD,<sup>3</sup> William Hwang, MBBS, FRCP,<sup>4</sup> Matti Korhonen, MD, PhD,<sup>5</sup> John Miller, MD, PhD,<sup>6</sup> Thilo Mengling, MD,<sup>7</sup> Bronwen Shaw, MBChB, PhD,<sup>8</sup> and Jerry Stein, MD<sup>9</sup>

**Abstract.** More than 12 000 volunteer unrelated hematopoietic stem cell donations are undertaken annually, and the World Marrow Donor Association established an expert committee to examine all reports of adverse events affecting donors globally, eventually making such reporting a necessary part of World Marrow Donor Association accreditation. The committee evaluates and responds to reported events in a nonpunitive confidential process designed to alert the community of rare events which might be missed by local follow-up. Each report is evaluated by the committee for imputability (causal link between the donation and the adverse event) and compared with that submitted by the reporting registry. In 2014, there were 50 reports received from 16 different registries in 15 countries. There were 16 reports of malignancies arising in donors including 3 hematologic malignancies. All but 2 of the 16 occurred more than a year after donation. There were 4 reports of autoimmune phenomena in donors all occurring more than a year postdonation. Of the 30 remaining events, 6 were allergic, 4 cardiac, 3 gastrointestinal, 2 infections, 2 pulmonary, and 13 miscellaneous. Causation was assessed differently to the reporting registry in 17 events with 6 thought to be less likely causally linked to the donation and 10 more likely with 1 requiring more information. Volunteer unrelated hematopoietic stem cell donation is a safe and effective altruistic contribution to the treatment of patients with life-threatening hematologic disorders. A decade of detailed examination of adverse donor events has contributed to the safety of these donations.

(*Transplantation* 2016;100: 1329–1331)

**15 ülkeden 50 rapor**





## BULGULAR

- Nakil sonrası nötrofil engraftmanı ortalama  $13 \pm 4,7$  ve trombosit engraftmanı  $24 \pm 10$ . günlerde gerçekleşti.
- Hastaların hiçbirinde graft yetmezliği veya rejeksiyonu görülmedi.





# SONUÇ



- Kemoterapiye bağlı gelişen nötropenide enfeksiyonun kontrol altına alınması ve mukozitin düzelmesinde granülosit transfüzyonlarından yararlanılmaktadır.
- Nakil hastalarında engraftmanı etkilememekle birlikte aplazi periyodunda, enfeksiyonlar, enfeksiyon ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması için granülosit süspansiyonu kullanılabilir.



kan  
ka | Kansere Karşı  
Birlikte Derneği



Katılımınız için teşekkür ederim....