



*GRANULOSİT TRANSFÜZYONU**

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Pediatrik Hematoloji / Onkoloji Bilim Dalı

*GTX

Pediatric oncology patients' survival rate has increased significantly over the last 30 years and reached 70%.

- **Intensive treatment with high survival is achieved but infection risk increases.**
- **Supportive treatments have become more important.**
- **Neutropenia is the most important side effect of cancer treatment.**



WHO/NÖTROPENİ

- **Nötropeni: Nötrofil sayısının 500 / μ L'den az olması**
- **Nötropenik hastalarda en önemli ölüm nedeni enfeksiyonlar**



Ciddi enfeksiyonlar

A. SIRS (Systemic inflamatuvar response syndrome):

Aşağıdakilerden 2'sinin varlığı;

1. Ateş $> 38,5^{\circ}C$ veya $< 36^{\circ}C$,
2. Taşikardi,
3. Taşipne veya mekanik ventilasyon,
4. Lökosit sayısının kemoterapiye bağlı olmaksızın artması veya azalması

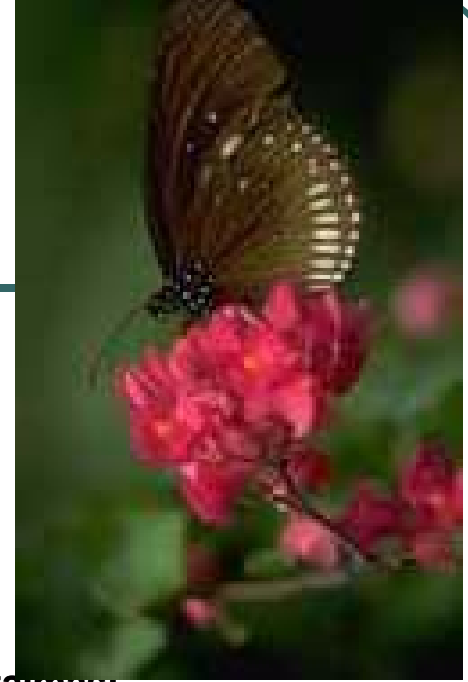
B. Sepsis: Kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyon sonucu SIRS

C. Ciddi sepsis: Sepsis+ aşağıdakilerden biri:

1. CVS disfonksiyonu,
2. ARDS,
3. İki veya daha fazla organ disfonksiyonu

D. Septik şok: Sepsis ve kardiovasküler disfonksiyon

Sepsis tedavisinde başarı nütropenin düzelmesiyle direkt ilişkili



Tarihçe

- **1960'lar:** Nötropenin ağırlığı ve süresi ile enfeksiyon riski arasında ilişki bildirilmiş, Hastalara ciddi enfeksiyonlarla baş edebilmek için nötrofil verilmesi düşünülmüştür.
- **1970:** GTX ilk kez 1970'lerin başında kullanılmıştır.
- **1985-1995:** GTX yok, ciddi akciğer reaksiyonları
- **1990:** Aferez tekniklerinde gelişme
- **2000:** Donör granulosit yapımının G-CSF ve steroidle uyarılması

Nötropenik Çocuklarda GTX

- **Nötropenik çocuklardaki enfeksiyonların tedavisinde granülosit verilmesinin etkili olma potansiyeli vardır.**
- **GTX nötropenik çocuk hastalarda kullanılmasına rağmen;**
Endikasyonları, etkinliği, olumlu etkileri, hastalar ve donörlerdeki yan etkileri tam olarak anlaşılmış değildir.

Nötropenik Çocuklarda GTX

Çocuklardaki granulosit kullanımının 30 yıllık tecrübesini irdeleyen bir derlemede;

van de Wetering M, Weggelaar N, Offringa M. et al.: Granulocyte transfusions in neutropaenic children: A systematic review of the literature. Eur J of Cancer 43:2082-2092, 2007



Çocuklardaki granulosit kullanımının 30 yıllık tecrübesi;

van de Wetering M, Weggelaar N, Offringa M. et al.: Granulocyte transfusions in neutropaenic children: A systematic review of the literature. Eur J of Cancer 43:2082-2092, 2007

Veritabanları:

- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Studies),
- Cochrane Library (Issue 4,2006), Medline (1966-Ağustos 2006),
- Embase ((1980-2006),
- LILACS (1982-Ağustos 2006) ve
- Web of Science (Ağustos 2006'ya kadar) taranarak,

- **Malinite, immunolojik hastalık, nötropeni ve enfeksiyon bulgusu olan,**
- **1-18 yaş arası çocukları kapsayan çalışmalar değerlendirilmiştir.**

Anahtar kelimeler: nötropeni, nötrofil, granulosit ve transfüzyon

1976-Ağustos 2006 arasında GTX alan, pediatrik (1-18 yaş) hastalar

468 çalışmadan sadece erişkin olanlar, 119 çalışmadan çocuk bilgileri yetersiz olanlar dışlanmış,

66 çalışma (510 çocuk) değerlendirilmiş

38 vaka takdimi, 23 vaka serisi, 1 randomize-kontrolsüz çalışma, 2 faz I/II çalışması,

2 özet olmak üzere 52'si retrospektif, 14'ü prospektif

59 tedaviye yönelik (48 retrospektif, 11 prospektif),

7 koruyucu (4 retrospektif, 3 prospektif) **GTX**

44'ü hematoloji/onkoloji hastaları (% 66),

16'sı granulosit disfonksiyonları (% 24),

6'sı kombine hasta grupları (% 9)

456 hem/onkoloji+kombine grup
(340'ı hematoloji, diğerleri KİT hastası)

Derlemede;

van de Wetering M, Weggelaar N, Offringa M. et al.: Granulocyte transfusions in neutropaenic children: A systematic review of the literature.
Eur J of Cancer 43:2082-2092, 2007



- **Çalışmanın tipi ve basım yılı**
- **Hastaların özellikleri**
- **Enfeksiyonun özellikleri**
- **Nötropeni süresi**
- **Transfüze edilen ort. granülosit sayısı**
- **Enfeksiyon episodunun yanıtı**
- **Yan etkiler**
- **Donör bilgileri**
- **Granulosit toplama metotları**

Nötropenik Çocuklarda GTX

Tedavi edici olarak granulosit: 59 çalışma

55'inde kanıtlanmış sepsis

% 48 mantar enfeksiyonu

% 34 gr (-) bakteri,

% 18 gr (+) bakteri,

Koruyucu olarak granülosit: 7 çalışma

4'ünde önceki kanıtlanmış sepsis nedeniyle

İkincil koruma: Uzamış nötropeni sırasında enfeksiyonun reaktivasyonunun önlenmesi: 5 hastaya önceki gr(-) enfeksiyonu, 4 hastaya önceki mantar enfeksiyonu nedeniyle



Onkoloji hast. granulositopeni süresi ort.12 gün: yüksek risk

% 70'inin yaşadığı bildirilmiştir.

Granulosit transfüzyonu

GTX sayısı:

- Tedavi edici olarak: ortalama **8.7** (1-46),
- Koruyucu olarak: ortalama **4.8** (2-8),

Onkoloji hastalarında;

- Tedavi edici olarak: ortalama **5.4** (1-21)

Transfüze edilen ortalama granulosit sayısı:

- Tedavi edici olarak; ort. **$32 \times 10^9 / L$** ($2-82 \times 10^9 / L$),
 $2 \times 10^9 / kg / gün$ ($0.5-7 \times 10^9 / kg / gün$ arası) dozunda,
- Koruyucu olarak: ort. **$33 \times 10^9 / L$** ($22-46 \times 10^9 / L$),
 $1.3 \times 10^9 / kg / gün$ ($0.9-1.8 \times 10^9 / kg / gün$) dozunda



Donör bilgileri: 51/66 çalışmada rapor edilmiş

- **Tedavi edici olarak granulosit verilen 45 çalışmanın**
20'sinde akraba, 24'ünde akraba olmayan donör, 1'inde her ikisi de kullanılmıştır.
Donörlerin; **% 23'ünde granülositler G-CSF ile,**
% 19'unda steroidle,
% 23'ünde her ikisiyle uyarılmış,
% 34'ünde stimülasyon yapılmamıştır.
- **Stimüle edilmeden elde edilen granülosit: ort:18.5±16x10⁹/L**
- **G-CSF + steroid ile elde edilen granülosit: ort: 58 ±26x10⁹/L (p:0.01)**
- **Sadece G-CSF ile uyarılan: ort 42±13x 10⁹/L**
- **Sadece steroidle uyarılan: ort:30±17x10⁹/L (p>0.05)**
- **Koruyucu granulosit alan 7 çalışmanın 6'sında donör bilgileri verilmiş:**
3 akraba, 3 akraba olmayan donör,
% 60'ı G CSF ile, % 40'ı steroidle uyarılmış ve arada fark olmadığı belirtilmiştir.

Teknik

- Granulosit ürününü arttırmak için çeşitli metotlar kullanılmıştır.
- Çalışmaların %67'sinde granulosit toplama sırasında devamlı HES (hidroksi etil starch) infüzyonu yapılmıştır.
- Aferez için;

IBM 2997 (%10), ve 3000 (%42) cell separator,
COBE cell separator, (%26)

Devamlı akımlı cell separator (%22) olarak

66 çalışmanın 41'inde rapor edilmiştir.

Çalışmaların 19'unda lökosit konsantrasyonunun yan etkilerini azaltmak için ışınlama rapor edilmiştir.

Klinik gidiş/ Tedavi edici olarak GTX verilen

- **57/59 çalışmada klinik gidiş bildirilmiş:**
 - 31 vaka takdiminde 81 hasta yaşamış,
53 hasta ölmüş,
 - 21 cohort çalışmada 168 hasta yaşamış,
50'si ölmüş.
- **Rapor edilen tüm hastaların % 70'i yaşamış,
% 30'u ölmüş.**
- Yaşayan ve ölen hastalar arasında; transfüze edilen granülosit sayısı arasında anlamlı farklılık bulunmamış,
- **Donörü stimüle edilerek granulosit toplanan grupta ölümlerin % 50 daha az olduğu bildirilmiştir.**



Yan etkiler/Bildirilen 27 çalışma

Alıcıda:

- *Hafif semptomlardan ciddi solunum şikayetlerine kadar pulmoner komplikasyonlar: 7 çalışmada,*
- *TRALI gözlenmemiştir*
(TRALI 1974 öncesi granulosit toplama tekniği çok farklıyken bildirilmiştir).
- *Allerjik reaksiyonlar: 9 çalışmada, komplikasyonsuz iyileşmiş*
- *Enfeksiyon geçişi (esas olarak CMV): 3 çalışmada,*
- *GVHD: Granulositlerin ışınlanmadığı 1970'lerden önce,*

Donörde:

- *Üç çalışmada sadece birkaç hastada G-CSF ile uyarılan donörlerde flu-like (gribe benzer) semptomlar*

Granülosit toplanması: Lökoferez

- **Granülositler diğer hücrelerden sentrifügasyonla ayrılır.**

Granülositleri eritrositlerden ayırmak için donör kanına devamlı olarak kırmızı kan hücrelerini çöktüren madde: Hidroksi-etil starch (HES) ve sitratlı antikoagülan eklenir.

- Kullanılan cell separatöre göre elde edilen granulosit suspansiyonu:
200-400 ml plazma, 10-30 ml eritrosit ve $1-6 \times 10^{11}$ trombosit içerir.

Sağlıklı donöre r G-CSF + steroid (deksametazon) verilerek

2-10 kat fazla granülosit ürünü elde edilir.

- Ayrıca G-CSF ile granülositler daha uzun ömürlü ve daha fonksiyone hale gelir (Akciğerdeki yarılanma ömrü uzar). Transfüzyon ihtiyacı sayısı azalır.
- Granülosit toplamadan önce yapılan donör taramaları (hepatit, CMV, HIV, EBV...) ile enfeksiyon riski azaltılır.
- Kritik vakalarda donör ve alıcının HLA uygun olması granulosit ve diğer kan ürünlerine alloimmünizasyonu ve GVHD komplikasyonunu azaltır.

Mohan P, Brocklehurst P: Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia.

Cochrane Database of Systematic Review 2003, Issue 4

- Sepsis ve nütropenisi olan 44 yenidoğanı içeren 4 randomize kontrollü çalışma incelenmiş,
- 3 çalışmada granulosit transfüzyonu alan ve almayan yenidoğanlar karşılaştırılmış;
- 1 çalışmada granulosit immunoglobulinle randomize edilmiştir.
- Metaanalizlerde çalışmaların çok heterojen olduğu gösterilmiştir.
- **Bulgular septik yenidoğanlarda granulosit kullanımının yararını desteklememektedir.**
- Çalışmaların hepsinde nisbeten düşük doz granulosit kullanılmıştır (0.3-1.0x10⁹/kg).
- Bu çalışmalarda % 4 akciğer bulguları rapor edilmiştir.

**Stanworth SJ, Massey E, Hyde C et al.: Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction
(Review) The Cochrane Library 2007, Issue 2.**

- Bu derlemede 1975-1984 arasında basılmış 8 randomize klinik çalışma (4-81 y, çoğunluğu AML olan toplam 310 hasta epizodu) değerlendirilmiş,
- 4 çalışmaya çocuklar da dahil olmakla birlikte pediatrik bulgular ayrı olarak rapor edilmemiş,
- 6 çalışmada relatif mortalite riski 0.64 bulunmuş;
- **Ancak sadece granulositi $>10 \times 10^9$ alan hastalar değerlendirildiğinde; mortalite belirgin olarak azalmıştır (RR< 0.37)**

Nötropenik Çocuklarda GTX etkinliği

- **Çocuk hastalarda rapor edilen granulosit transfüzyonu endikasyonlarının % 80'i kanıtlanmış gr (-) enfeksiyonlar ve mantar enfeksiyonlarıdır.**
- **Gr (-) enfeksiyonlarda mortalite çok daha fazladır, sıklığı artmıştır.**
- **Ortalama nötropeni süresi 12 gün (febril yüksek riskli febril nötropeni)**
- **Bu hastalarda granulosit transfüzyonu yararlı olabilir.**
- **Vaka takdimlerinde pozitif sonuçlar daha fazla rapor edilmiş olabileceğinden randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.**

Henüz randomize kontrollü çalışmalar olmadığından; değerlendirmek zordur.

Çalışmaların ortak sonuçları/1

- **Granulosit transfüzyonunun etkinliğinde lökoferezle elde edilen granülositlerin dozu (toplama işleminin etkinliği) ve donörün nötrofil sayısı önemlidir.**
- **Donörlerin G-CSF ve steroidle uyarılması daha iyi granülosit ürünü sağlamaktadır.**
- **Bu ürünleri alan hastalarda ölüm daha azdır. Bu durum sadece sayı değil, aynı zamanda donör **nötrofillerinin hücresel aktivitelerinin (survi, hareketlilik, öldürme kapasitesi gibi) G-CSF ve deksametazonla uyarılmasıyla (artmasıyla) açıklanabilir.****

Çalışmaların ortak sonuçları/II

- Granulosit transfüzyonunun erken yan etkileri ihmal edilebilecek kadar azalmıştır.
- TRALI gibi ciddi yan etkiler yeni lökoferez teknikleri geliştikten sonra görülmemektedir.
- Işınlamadan sonra GVHD görülmemektedir.
- Kemik ağrısı, baş ağrısı, gribe benzer bulgular ağrı kesiciyle kolaylıkla kontrol edilir.

Çalışmaların ortak sonuçları/III

- **Sağlıklı kişilere G-CSF verilmesi etik ve uzun vadeli güvenlik tartışmalarına neden olmaktadır.**
- **Tartışılan konu sağlıklı kişiye büyüme faktörü verilmesinin, uzun vadede malinite gelişmesine yol açıp açmayacağıdır.**
- **G-CSF granulosit hazırlanması ve kök hücre elde etmek için binlerce kişiye verilmektedir. Bu nedenle uzun süreli etkilerini anlamak çok önemlidir.**
- **Sağlıklı kişilere G-CSF verilmesinin güvenliği ve uzun süreli takibi hakkındaki bilgiler sınırlıdır**
- **G-CSF'in lökomogenezi uyarıp uyarmadığı bilinmemektedir.**

Çalışmaların ortak sonuçları/IV

- **738 donörün 5'inde G-CSF kullanımından yıllar sonra hematolojik malinite gelişmiş, donörlerin uzun süreli olarak izlenmesi gerektiği bildirilmiştir.**
- **RADAR çalışmasında daha önceden sağlıklı olan 2 donörde G-CSF uygulamasından sonra AML gelişmiştir, ancak akraba olan donörde malinite gelişmesi AML'li hastaların ailesinde malinite olasılığının yüksek olmasıyla da açıklanabilir.**
- **Donörlerde malinite gelişmesini irdeleyen çalışmalarda vaka sayısı azdır.**
- **Diğer taraftan meme kanserli kadınlarda kemoterapi esnasında G-CSF kullanımı AML/MDS gelişimi riskini 4 kat arttırmaktadır.**

Bennett CL, Evens AM, Andritsos LA et al.: Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Br J of Haem 135, 642–650,2006

Ancak;

- Yeterli çalışma olmadığından IBMTR (International Blood and Marrow Transplant Registry) akraba donörlerin güvenlik çalışması çağrısı yapmıştır.
- Bu çalışmada beş yaşından büyük binlerce donör prospektif olarak değerlendirilecektir. Bu çalışmaların sonuçlarını gelecek dekatta göreceğiz.
- O zamana kadar epidemiyolojik çalışmalar desteklenmeli,
- Etik olarak stimülasyon yapılacak tüm donörlere bilgilendirme formu imzalatılmalıdır ve donörler şu konularda bilgilendirilmelidir:
 1. G-CSF alan sağlıklı donörlerde uzun süreli risk hakkında sınırlı bilgi vardır.
 2. Kemoterapi sırasında G-CSF alan meme kanserli kadınlarda AML/MDS riski artmaktadır.

Engelfriet CP, Reesink HW.: Granulocyte transfusions. Vox Sang 2000, 79:59-66

1. G-CSF dozu nedir? Kortikosteroidler eklenmeli midir?

Yanıt: G-CSF dozu. 5-10 µg/kg, 8 mg deksametazon öneriliyor, steroid lökosit sayısını ayrıca çok arttırmasa da baş ağrısı, kemik ağrısı gibi yan etkileri azaltıyor.

2. Tek donörden tekrarlanan lökoferez yapılabilir mi?

Yanıt: Bir kez öneriliyor, ancak 2 kez de alınabilir.

3. Donörlerde kısa veya uzun vadeli yan etkiler oluşur mu?

Yanıt: Uzun vadeli yan etkiler bilinmiyor

4. G-CSF ile dolaşımdaki ömrü uzadığından granulositler hergün yerine gūnaşırı verilebilir mi?

Yanıt: Genelde hergün öneriliyor

**Engelfriet CP, Reesink HW: Granulocyte transfusions.
Vox Sang 2000, 79:59-66**

4. Granulosit transfüzyonundan sonra transfüzyon reaksiyonları görülür mü?

Yanıt: Febril reaksiyonlar birçok merkezde görülüyor. Premedikasyon yapılıyor.

5. Granulosit transfüzyonundan sonra alloimmunizasyon sıklığı nedir?

Yanıt: Antikor oluşumu siktir.

6. Alloantikor gelişmişse uygun donörü cross ile seçebilir miyiz?

Yanıt: HLA class I antikorlu gelişenlere HLA uygun donörden granulosit verilmeli

7. Granulosit transfüzyonunun endikasyonları nelerdir?

Yanıt: Uygun tedaviye yanıt vermeyen nötrofil $<0.5 \times 10^9/L$ ve ciddi bakteriyel ve mantar enfeksiyonu olan hastalar

8. Granulosit transfüzyonunun yararları nelerdir?

Yanıt: Şimdi daha fazla granulosit verilebilir, yararı için kontrollü randomize çalışmalar gerekli, hastanın granulositlerinin artması önemli ("Marrow recovery")

Vij R, Dipersio JF, Venkatraman P et al: Donor CMV serostatus has no impact on CMV viremia or disease when prophylactic granulocyte transfusions are given following peripheral blood stem cell transplantation. Blood, 101:5, 2067-2069,2003.

- **Allo PSCT'dan sonra ABO uygun 2 donörden profilaktik granulosit transfüzyonu alan 83 hasta granulosit almayan 142 hasta ile karşılaştırılmış**
- **Granulosit donörleri CMV durumlarına bakılmadan seçilmiş**
- **Alıcılara CMV profilaksisi verilmemiş**
- **Her iki grupta da donörün CMV durumu alıcıda CMV viremisini ve hastalığını etkilememiş**
- **CMV pozitif donörden granulosit ayrılabilir.**
- **CMV prevalansının yüksek olduğu toplumlarda önemli**

van Burik JAH, Weisdorf DJ.: Is it time for a new look at granulocyte transfusions? Transfusion. 2002;42:1393-1395.

- Yoğun kemoterapi alan kanser hastalarının destek tedavisinde;
- Eritrosit ve trombosit transfüzyonu rutin ve güvenlidir.
- Granulosit transfüzyonunu çalışma formatından çıkarıp destek tedavisindeki yerini sorgulamak durumundayız.



İstanbul Tıp Fakültesi/ Granülosit deneyimi



- Kan grubu uygun, başlangıç kan sayımı normal olan vericide donör testleri (Hepatit, HIV, VDRL serolojisi) yapılır ve bilgilendirilmiş onam alınır,
- Hastayla crossmatch yapılır,
- Vericiye toplamadan 12 saat önce (gece):
10 µg/kg, max:480 µg sc G-CSF+ 8 mg dekort oral verilir;
- İşleme başlamadan önce TKS yapılır.
- Donöre toplama işleminden yarım saat önce Ca tablet verilir.
- Donörün sabah şikayeti yok, fizik muayene normale, Aferez aletiyle granülosit toplanır (Fresenius)
- Hazırlanan granülositler ışınlanır
- Takmadan yarım saat önce hastaya premedikasyon (Benadril, parasetamol) verilir.
- **Lökosit filtresi takmadan 30-45 dakikada hastaya verilir. GTX ile AMP-B arasında minimum 4 saat olmalı deniyor.**

İstanbul Tıp Fakültesi/ Granülosit deneyimi

- **Ekim 2005-Nisan 2008 arasında:**
Ekim 2005: 17 tane,
2006: 49 tane,
2007: 40 tane,
Nisan 2008: 120 tane
Toplam: 226 tane
granulosit suspansiyonu
hazırlanmıştır.



➤ Yoğun kemoterapi alan hastalar:
AML, ALL ve KİT hastaları başta olmak üzere
(3 kronik granulomatöz hastalık),

➤ Uygun antibiyotik ve antifungal tedaviye rağmen enfeksiyonu kontrol altına alınamayan (gr (-) bakteri, mantar enfeksiyonu ve MRSA sepsisi ve ciddi nötropenisi olan) hastalar

➤ Hastanın durumu veya granülositler düzelene kadar (gen: 3-5, 3-80 arası), hergün



2000 öncesi 2 5 gr MTX almış hastaya GTX verilmişti, TRALI gelişti, hastalar kaybedildi.



İlk kez Ekim 2005'de gr (-) sepsisi (Hemokültürde E. Coli sepsisi) olan AKİT sonrası relaps yapmış olan AML'li hastaya (EG) verildi. Hasta 2 Flag IDA ve DLI sonrası remisyonda yaşıyor.

Ekim 2005-Nisan 2008 arasında; toplam 45 hastaya verildi.

**Ölen hasta: 2 (% 5): 1 Allo KİT sonrası relaps AML,
1 OKİT sonrası relaps Hodgkin)**

Yaşayan hasta: 43 (% 95): 1'inin durumu ağır

İstanbul Tıp Fakültesi/ Maliyet

- Eritrosit suspansiyonu:
95 YTL
- Trombosit suspansiyonu:
540 YTL
- Granulosit transfüzyonu:
602,2 YTL



Febril nütropenide GTX yeri;

- **Başlangıçta geniş spektrumlu ampirik antibiyotik başlanır;**
- **72. saatte antibiyotik tedavisi kültüre göre değerlendirilir.**
- **Galaktomannan testi gönderilir, Ateş > 5 gün sürerse antifungal başlanır.**
- **Persistan ateş ve > 10 gün süren nütropenide ve 4 günden önce nütropenin düzelmesi beklenmeyen hastalarda; pnömoni, inotropik destek, CRP artışı, O₂ ihtiyacı olan hastalarda GTX başlanır.**
- **Önceki nütropeni döneminde ciddi sepsis geçiren (fungal veya yumuşak doku enfeksiyonu) tüm hastalara sekonder profilaksi önerilir.**
- **GTX haftada 3 kez vermeyle çoğu hastada granulosit sayısının > 500/μL sağlanır, 48 saat sonra CRP düşer.**
- **GTX viral enfeksiyonlarda etkisiz görünüyor.**
- **GTX ek bir destek tedavisi olarak düşünülmemelidir.**

SONUÇ



1. Fungal ve bakteriyel ciddi enfeksiyonları olan pediatrik nütropenik hastalar granulosit transfüzyonundan yarar görebilecek **hedef hasta grubunu** oluşturmaktadır.
2. Bu hastalarda granulosit transfüzyonu endikasyonunun doğru zamanı ve dozunun standardizasyonu gerekmektedir.
3. Bu konuda iyi düzenlenmiş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Teşekkürler

**Prof Dr. Gülyüz Öztürk,
Uzm. Dr. Didem Atay,
İstanbul Tıp Fakültesi
Kan Merkezi çalışanlarına,
ve**

**Beni dinlediğiniz için
SİZLERE!!!**

