

Filgrastim Kullanımına Bağlı Spontan Dalak Rüptürü ve Kapiller Kaçış Sendromu

Spontaneous Splenic Rupture and Capillary Leak Syndrome Due to Filgrastim Use

 Abdulkadir YEKTAŞ^a

^aDiyarbakır Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Yoğun Bakım Yan Dal Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

ÖZET Filgrastim, kan hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayan bir hematopoietik büyüme faktörüdür. Spontan dalak rüptürü ve kapiller kaçış sendromu, filgrastim tedavisinin ciddi yan etkilerindedir. Patlama yaralanması sonrası yoğun bakımda ezilme hasarı (Crush sendromu) ve sepsis tanılılarıyla izlenen ve beyaz kan hücresi sayısında düşme nedeni ile filgrastim uygulanan hastada gözlenen kapiller kaçış sendromu ve spontan dalak rüptürü komplikasyonlarına yaklaşım sunulmaktadır. Filgrastim, spontan dalak rüptürü ve kapiller kaçış sendromuna neden olabilir. Filgrastim kullanımında hastaların dalakları periyodik olarak kontrol edilmelidir.

ABSTRACT Filgrastim is a hematopoietic growth factor that allows blood cells to proliferate and differentiate. Spontaneous splenic rupture and capillary leak syndrome are serious side effects of filgrastim therapy. The patient was followed up in the intensive care unit after burst injury with Crush syndrome and sepsis. Filgrastim was applied due to a decrease in the white blood cell count. The patient's approach to capillary leak syndrome and spontaneous splenic rupture complications is presented. Filgrastim can cause spontaneous splenic rupture and capillary leak syndrome. Splenic should be checked periodically during the use of filgrastim.

Anahtar Kelimeler: Filgrastim; kapiller kaçış sendromu; spontan dalak rüptürü

Keywords: Filgrastim; capillary leak syndrome; spontaneous splenic rupture

İlk kullanılan granülosit koloni stimüle edici faktör [granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)] filgrastimdir ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kullanılmıştır.¹ İlaç glikolize edilmemiş bir proteindir.¹ Filgrastim, bir rekombinant *Escherichia coli* suşu kullanılarak elde edilmiştir.¹ İlacın içerdiği yapılar çözülüp bir glutasyon indirgeme sistemi kullanılarak yeniden katlanmıştır.¹ Protein saflaştırması çoklu dikey kromatografi yöntemi kullanılarak yapılmıştır.¹ Filgrastim gibi rekombinant G-CSF'ler miyelosupresif kemoterapi alan hastalarda febril nötropeninin önlenmesi için standart olarak kullanılırlar.² G-CSF'lerin sepsisli hastalarda enfeksiyonu iyileştirme oranını anlamlı bir şekilde artırdığı bir

meta-analizde gösterilmiştir.³ Ancak G-CSF kullanımını, 14 ve 28 günlük mortalite, hastane mortalitesi ve yan etkileri anlamlı bir şekilde azaltmamıştır.^{4,5} Tüm sepsisli hastalarda G-CSF tedavisinin anlamlı bir etkisi görülmesi de sepsis alt kümelerindeki belirli bir grup hastalarda (kemoterapi alan febril nötropenili) etkili olabilir.⁵ Toplamda 11.589.582 hasta günü filgrastime maruz kalan hastalarda, filgrastimin yan etkisi olarak platelet sayılarında azalma (toplam 3 vakanın 2'sinde ciddi) ve septik şok (toplam 8 vakanın 6'sında ciddi) raporlanmıştır.² Ancak filgrastimin geniş serilerdeki çalışmaları henüz tamamlanmamıştır.² Kapiller geçirgenliğin, proteinlere artışıyla ilişkili hastalıkların alevlenmesi durumlarını

Correspondence: Abdulkadir YEKTAŞ

Diyarbakır Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Yoğun Bakım Yan Dal Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: akyektas@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation

Received: 03 Feb 2020

Received in revised form: 20 Jun 2020

Accepted: 23 Jun 2020

Available online: 27 Oct 2020

2146-894X / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tanımlamak için kapiller kaçış sendromu terimi kullanılır.⁶ G-CSF, beyaz kan hücrelerinin yaşam süresini, proliferasyonunu, farklılaşmalarını ve miyeloid hematopoietik hücrelerin fonksiyonel aktivasyonunu düzenleyen bir sitokindir.⁷ Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN)nde, ateş ve nötropeniye bağlı enfeksiyon, hayatı tehdit eden bir komplikasyondur.⁷ AHKHN sonrası G-CSF kullanımı enfeksiyon riskini düşürebilir ve nötrofil sayısının iyileşmesini hızlandırabilir.⁷ G-CSF'lerin nonmiyeloid malignansi, akut miyeloid lösemi ve AHKHN' de periferik kan kök hücrelerini mobilize etmesi nedeni ile derin kronik nötropenide kullanımı, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmıştır.⁷ G-CSF hastalar ve sağlıklı donörler tarafından iyi tolere edilir.⁷ G-CSF'lerin nadir görülen yan etkileri arasında; splenomegali, splenik hematomlar ve splenik rüptürler görülebilir.⁷ Ganetsky A ve ark., periferik kök hücrelerin mobilizasyonu için filgrastim kullandıkları sağlıklı bir hastada dalak rüptürünü bildirmişlerdir.⁷ G-CSF tedavisinde dalağın spontan rüptürü nadirdir fakat ciddi ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur.⁸⁻¹⁰

Bu çalışmanın amacı, patlama yaralanması sonrası yoğun bakımda ezilme hasarı (Crush sendromu) ve sepsis tanılarıyla izlenen ve beyaz kan hücresi sayısında düşme nedeni ile filgrastim uygulanan olguda gözlenen kapiller kaçış sendromu ve spontan dalak rüptürü komplikasyonlarına yaklaşımın sunulmasıdır.

OLGU SUNUMU

Mayın patlaması nedeni ile acil servise getirilen 37 yaşındaki erkek olgunun 2 taraflı tibia parçalı kırığı, sağ kalkaneus parçalı kırığı, sağ femur cisim kırığı, L1 vertebra burst kırığı ve bilateral fronto parieto-temporal bölgede subdural efüzyon zemininde subakut subdural hematomu mevcuttu. Olgunun her 2 kol iç yüzünde toplam %9 3. derece yanığı vardı. Olgu, acil serviste ortopedi, kardiyovasküler cerrahi (KVC) ve beyin cerrahi konsültasyonları yapıldıktan sonra olgu anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı. Olgu için immobilizasyon önerildi. Tromboemboli profilaksisi uygulanacaksa kraniyal subdural hematoma göz önüne alınması istendi. Batın ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) genel cerrahi ve göğüs cerrahisi klinikleri tarafından

değerlendirilen olguda cerrahi bir patoloji düşünülmeydi.

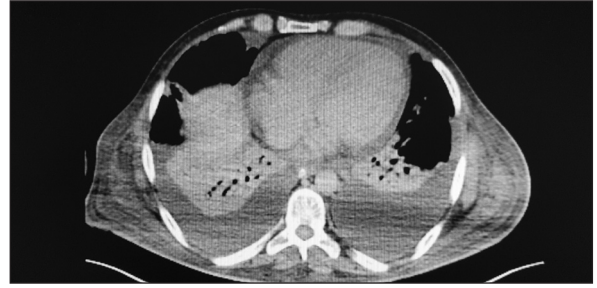
Olgu bu hâliyle entübe edilmeden YBÜ'ye alındı. Olgunun öyküsünde komorbidite ve ilaç kullanımı olmadığı anlaşıldı. Olgunun genel durumu kötü, şuuru açık, oryante, koopere ve Glaskow Koma Skalası (GKS) 10'du. Maskeyle 6 L/dk oksijen alan olgunun kalp atım hızı 130/dk, tansiyon arteriyel 120/70 mmHg, periferik oksijen saturasyonu %99 idi. Sol femoral arterden arter kanülasyonu yapıp monitörize edildi. Kreatin kinaz [creatine kinase (CK)] değeri kontrollerde 47.500 IU/L çıkınca, sağ juguler venden 11 F diyaliz kateteri takıldı. Olgu sitratlı sürekli venö-venöz hemodiyalize (SVVHD) alındı. Olgunun analjezisi tramadol 4x100 mg intravenöz (IV) ve parasetamol 4x1 g IV ile sağlandı. Yatışının 3. günü sağ ve sol diz altı amputasyon için operasyon yapılan olgu, postoperatif entübe olarak YBÜ'ye alındı. Olguya zaman zaman HA330 marka sepsis kolonu (AMGEN, Porto Rico, ABD) ile kan temizlenmesi (sitokin uzaklaştırılması amacıyla) yapıldı ve antibiyoterapisi kültür sonuçlarına göre düzenlendi. CK değeri 75.000 IU/L olan olguya, yatışı boyunca CK yüksekliği, sitokin uzaklaştırılması ve volüm durumunun ayarlanması için SVVHDF yapıldı. Olgunun yatışının 16. gününde amputasyon güdüklerinin nekroze olması nedeni ile her iki diz üstüne amputasyon yapıldı. Yatışının 23. gününde olgunun klinik ve laboratuvar değerleri uygun olduğundan, beyin cerrahisi tarafından T11 burst kırığı nedeni ile dekompresyon ve stabilizasyon cerrahisi yapıldı. Postoperatif dönemde olgu entübe olarak YBÜ'ye alındı. Yatışının 25. gününde eşinden hem trakeostomi hem de olgu sunumu yapmak için yazılı aydınlatılmış onam alınarak trakeostomi açıldı. Olgunun genel durumu operasyon sonrası düzeldi. Olguda yatışının 85. gününde pansitopeni gelişmesi üzerine hematoloji kliniğinden konsültasyon istendi (Tablo 1).

Hematoloji kliniği tarafından filgrastim 30 mIU/0,5 mL HA330 marka sepsis kolonuyla kan temizlenmesi (sitokin uzaklaştırılması) ve platelet <30.000 10³ µL olunca trombosit süspansiyon verilmesi önerildi. Olgunun PaO₂/FiO₂ oranı 376, trombositleri 39.000 3¹⁰/µL, bilirubin 1,3 mg/dL, ortalama arter basıncı 67 mmHg, GKS 9 ve kreatinin değeri 1,7 mg/dL idi. Olgunun sepsis ilişkili

TABLO 1: Olgunun pansitopeni gelişmesiyle başlayan ve splenektomi yapılan dönemdeki kan ve SOFA değerleri.

	85. gün	86. gün	87. gün	88. gün	89. gün	90. gün	91. gün	92. gün	93. gün	94. gün	95. gün	96. gün	97. gün	98. gün	99. gün	100. gün
Beyaz küre sayısı	4,09	2,23	2,67	2,65	2,09	1,54	1,68	1,87	1,48	2,49	2,52	3,65	3,53	2,84	4,07	5,81
($3^{10}/\mu\text{L}$)																
Hemoglobin miktarı (g/dL)	8,3	6,7	7,6	9,4	7,6	7,3	8	7,8	7,3	8,1	7,1	7	7	7,1	7,2	9
Trombosit sayısı	39	17	30	35	47	42	45	42	40	58	36	42	44	49	67	101
($3^{10}/\mu\text{L}$)																
aPTT (sn)	39	38	36,7	34,7	32,5	43,2	33,1	35,9	32,8	82,8	52,5	35,9	46,1	48,4	37,2	30,2
PTT (sn)	15	14,10	14	12,8	13,30	13,20	13,50	13,90	12,60	15,20	15,30	14,90	14,30	15,50	13,80	11,90
INR	1,45	1,35	1,34	1,22	1,27	1,26	1,29	1,33	1,20	1,47	1,48	1,44	1,38	1,50	1,32	1,12
PT (%)	67	74	74	85	80	81	78	75	87	66	65	68	72	64	76	95
CRP (mg/L)	117,10	104,40	97,80	85,30	83,70	103,70	153,50	170,30	164,70	137	110,20	105,10	97,30	106	171,60	187,10
LDH (8 U/L)	197	182	176	255	229	220	247	323	278	330	322	298	264	272	195	188
SOFA değeri	9	12										14				11

SOFA: "Sequential Organ Failure Assessment Score", aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, INR: "International Normalized Ratio", PT: Protrombin zamanı, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz.



RESİM 1: Perikardiyal ve yaygın bilateral plevril sıvı.

organ yetmezliği değerlendirmesi [sepsis related organ failure (SOFA)] 9 olarak hesaplandı. Bir gün sonraki SOFA değeri 12, PaO₂/FiO₂ oranı 345, trombosit 17.000 $3^{10}/\mu\text{L}$, bilirubin 2,3 mg/dL, 0,1 mcg/kg/dk'dan norepinefrin infüzyonu, GKS 8 ve kreatinin değeri 1,1 mg/dL iken SOFA değeri 12 idi. SOFA değerinde 1 günde 3 puanlık artış olan olguda ateşin 38,2°C olması bize enfeksiyonu düşündürdü. Olguyu sepsisli olarak kabul ederek tedavisini planladık. Hematoloji kliniği tarafından olgunun günlük beyaz kan hücre sayısı 5.000 10^3 U/L oluncaya dek filgrastim 1x1 subkutan yapılması önerildi. Olgunun yatışının 95. gününde batın gerginleşti ve bombeleşti. Olgu idrar çıkarmamaya başladı. IV oral kontrastlı batın BT'sinde yaygın miktarda plevril sıvı görüldü (Resim 1).

Bilateral plevril efüzyonu olan olgunun plevril sıvısı boşaltıldı. Sol plevril boşluktan 1.100 mL sıvı geldi. Yatışının 96. gününde önce genel cerrahiden batının gergin olması nedeni ile tekrar konsültasyon istendi. Genel cerrahi tarafından operasyon düşünüldü ve parasetezle mayi boşaltıldı, gelen mayi hemorajikti. Olgunun hemoglobin değerlerinin tekrar düşmeye başlaması nedeni ile tekrar bir IV kontrastlı batın BT istendi, splenik arterde anevrizma ve dalak rüptürü tespit edildi (Resim 2).

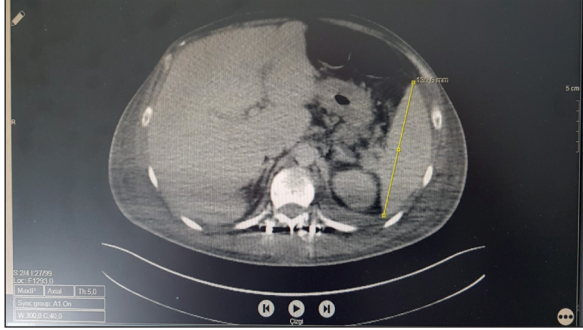
Olgunun splenomegalisi de vardı (Resim 3).

Bu hâliyle acil operasyona alınan olguda dalakta perforasyon görüldü ve splenektomi yapıldı (Resim 4).

Postoperatif dönemde YBÜ'de takip edilen olgunun arter kan gazında laktik asit düzeyi 4,8 mmol/L ve sistolik arter basıncı 90 mmHg olarak seyretti. Bu dönemde uygun sıvı tedavisi verilmesine



RESİM 2: Dalak hilusunda kontrastlanma ve batin içi yaygın sıvı.



RESİM 3: Dalağın üst kesit boyutu.



RESİM 4: Splenektomi esnasında rüptüre dalağın görünümü.

rağmen olgunun 0,6-1 mcg/kg/dk aralığında noradrenalin ihtiyacı oluyordu. Ameliyat esnasında anevrizmanın altında küçük bir apse formasyonu (batin arka duvarında) görüldü. Dalakta ise apse formasyonu yoktu. Apse drene edilerek gelen materyal kültüre gönderildi. Kültürde *Candida albicans* üremesi oldu. Olgunun PaO₂/FiO₂<300, trombosit 42.000 3¹⁰/μL, bilirubin 2,4 mg/dL, 0,1 mcg/kg/dk noradrenalin infüzyonu, GKS 7 ve kreatinin 1,4 değerleriyle SOFA değeri 14 idi. SOFA değerlerindeki 2 puanlık artış bize olguda *C. albicans*'a bağlı sepsis ve septik şok geliştiğini düşündürdü. Antifungal tedavi (fluko-

nazol 400 mg IV yükleme sonrası 2x200 mg IV) başlandı. Splenektomi nedeni ile olguya birer doz pnömokok, meningokok ve *Haemophilus influenzae* aşısı yapıldı. Operasyon sonrası kan tablosu düzelen olgu trakeostomize olarak mekanik ventilasyonda (FiO₂ %40, PEEP 5 cm H₂O ve PEEP üstü basıncı 10 cm H₂O) ve noradrenalin 0,08 mcg/kg/dk, deksmedetomidin 0,6 mcg/kg/saat dozunda giderken GKS 10 ve SOFA değeri 8 iken tedavisinin devamı ve protez yapılması amacıyla ailenin de isteğiyle ileri bir merkeze sevk edildi. Olgu sevk edildiği yerde klinik durumu düzeline trakeostomisi kapatıldı, protezleri yapılarak şifayla taburcu edildi.

TARTIŞMA

Filgrastim kullanımında küresel ve ABD bilgi bankalarında yan etki olarak kemik ağrısı yaygındır ve bu durum G-CSF ile ilişkilendirilmiştir.² Filgrastim, piyasadayken en yaygın ve ciddi yan etkilerin febril nötropeni ve beyaz kan hücre sayımında azalma olduğu raporlanmıştır.² ABD'de filgrastimle ek güvenlik güncellemesi, kapiller kaçış sendromu, glomerülo nefrit, Sweet sendromu, asteni, ishal ve yorgunluk açısından yapılmıştır.² Dünyada ise bu yan etkilerden birkaç tanesi raporlanmıştır.¹ Anafilaktik reaksiyon oldukça nadirdir.² Piyasaya çıktıktan sonra filgrastim kullanımı esnasında glomerülo nefrit, dalak rüptürü ve pulmoner fibrozis raporlanmamıştır.² Splenomegali de filgrastimin yan etkilerinden biridir.² Filgrastimle dalak boyutu artışı genelde olur, ancak geçicidir.¹¹ Dalak seyrek olarak ele gelir, bu durum dalak volüm artışıyla korele değildir, dalak volüm değişiklikleri filgrastim dozuyla da korele değildir.¹¹ Olgumuzun hematolojik bir hastalığı yoktu. Pansitopeni, yatışının 85. gününde gelişti. Pansitopeniyi, hatalı üretim, periferik yıkım ve hatalı üretimle periferik yıkım nedenli olarak 3 ana başlıkta inceleyebiliriz.¹² Hatalı üretime bağlı pansitopeninin nedenlerinden biri enfeksiyondur, ancak etkeni daha çok viral enfeksiyonlardır.¹² Periferik yıkım nedenlerinden biri olan hipersplenizm enfeksiyonlara da neden olabilir.¹² Olgumuzda da sepsis gelişmişti ve sepsis, hipersplenizme neden olabilir.^{12,13} Olgumuza SOFA değeri 2'nin üzerinde olduğu için sepsis tanısı koyduk.¹⁴ G-CSF ile tedavide nötrofil, monosit ve makrofaj aktivasyonu, beyaz kan hücre sirkülasyonu-

nunun artışı ve hücrel fonksiyonların artması önemlidir.³ Yapılan hayvan çalışmalarında, sepsis modellerinde G-CSF kullanımının mekanik ventilatörde kalma zamanını anlamlı olarak kısalttığı gösterilmiştir.⁴ G-CSF kullanımı, sepsisli hastalarda enfeksiyon iyileşmesini hızlandırır ve mekanik ventilatör tedavisinin süresini kısaltır.⁴ G-CSF uygulaması, nötropenili septik hastalarda doku hasarına yol açmadan inflamatuvar yanıtları azaltır.¹⁵ Olgumuzda plevral efüzyon ve batin içinde yaygın sıvı vardı. Organ fonksiyon bozukluğu akciğer, santral sinir sistemi, KVC, hematopoietik sistem ve gastrointestinal sistemde gelişti. Cilt altı ödem yaygındı ve pretibial ödemi ++++ idi. Bu bulguların hepsi filgrastim başladıktan sonra meydana geldi. Filgrastimin kapiller kaçış sendromuna neden olabileceği raporlanmıştır.^{2,6} Portal hipertansiyon 5 mmHg'dan büyük eşit olarak tanımlanmıştır. Klinikte anlamlı olması için 10 mmHg'dan büyük eşit olması gerekir.¹⁶ Portal hipertansiyon, dalak perfüzyon basıncını da yansıtır.^{16,17} Portal basınç artışı splenik anevrizmayla beraber görülebilir.^{16,17} Splenik arter anevrizması klinik tanıda nadirdir.¹⁷ Splenik arter anevrizması erkeklerden ziyade kadınlarda daha yaygındır.¹⁷ Splenik arter anevrizması spontan rüptürü olan hastaların %2-10'unda ilk bulgu olarak görülür.¹⁷ Ani başlayan karın ağrısı, sol omuz ağrısı, gastrointestinal kanama ve hemodinamik instabilite görülür.¹⁷ Splenik arter anevrizmasının patogenezi açık değildir, ciddi etiyolojik nedenlerle oluşabilir; bu nedenler arasında anjiyodisplazi, portal hipertansiyon, gebelik, ateroskleroz, pankreatit ve travma sayılabilir.¹⁸ Kapiller kaçış sendromunun hipersitokinemiye bağlı olduğuna inanılır.⁶ Kapiller kaçış sendromunda hemodinamik alevlenme, pulmoner alevlenme, renal alevlenme, kas ödemi ve rabdomiyoliz görülür.⁶ Abdominal ağrı, bulantı, kusma, intestinal ödem de belirtilerindendir.⁶ Sıklıkla sepsis ve septik şokta da orta düzeyden ciddi düzeye kapiller kaçış sendromu görülebilir.⁶ Olgu-

muz her şeyden önce sepsisteydi ve bu başlı başına kapiller kaçış sendromu nedenidir, kullandığı antibiyotikler de kapiller kaçış sendromu için bir nedendir.⁶ Kapiller kaçış sendromu dalak parankiminde ödeme ve kapillere bası yaparak perfüzyon basıncı artışına, bu da portal ven basıncı artışına neden olarak splenik arter anevrizması gelişimine yol açmış olabilir. Ancak bu duruma filgrastim başlanması da neden olmuş olabilir. Olgumuz aynı zamanda patlama yaralanması nedeni ile YBÜ'ye alındı ve T11 vertebradan burst kırığı nedeni ile opere oldu. Patlama etkisiyle splenik arter anevrizması gelişmiş olabilir ya da YBÜ'ye alınmadan önce herediter semptomsuz splenik arter anevrizması var olabilir, ancak olgunun ilk başvurusunda çekilen batin BT'sinde anevrizma gözlenmemiştir. Etiyoloji ne olursa olsun alevlenme ve spontan rüptür, filgrastim başlanmasından sonra gelişti.

Sonuç olarak, olgumuzda filgrastim başlanması, spontan dalak rüptürüne ve kapiller kaçış sendromuna neden olmuş olabilir. Filgrastim kullanırken dalagin splenomegali ve rüptür açısından periyodik takibi önerilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sörge F, Schwebig A, Holzmann J, Prasch S, Singh P, Kinzig M, et al. Comparability of biosimilar filgrastim with originator filgrastim: protein characterization, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *BioDrugs*. 2015;29(2):123-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Abboud CN, Lang N, Fung H, Lammerich A, Buchner A, Liu P, et al. Real-world safety experience of tevagastim/ratiogastim/biogastim and tbo-filgrastim, short-acting recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2569-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Bo L, Wang F, Zhu J, Li J, Deng X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(1):R58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Schefold JC. Immunostimulation using granulocyte- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2011;15(2):136. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Mathias B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A review of GM-CSF therapy in sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2044. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017;92(1):37-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Ganetsky A, Kucharczuk C, Del Percio S, Frey N, Gill S. Spontaneous subcapsular splenic hematoma associated with filgrastim in a patient undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5):e22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Kuendgen A, Fenk R, Bruns I, Dommach M, Schutte A, Engers R, et al. Splenic rupture following administration of pegfilgrastim in a patient with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(1):69-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Akyol G, Pala C, Yildirim A, Keklika M, Demir K, Dortdudak S, et al. A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(1):53-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Nuamah NM, Goker H, Kilic YA, Dagmoura H, Cakmak A. Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. *Haematologica*. 2006;91(5 Suppl):ECR08. [[PubMed](#)]
11. Stiff PJ, Bensinger W, Abidi MH, Gingrich R, Artz AS, Nademane A, et al. Clinical and ultrasonic evaluation of spleen size during peripheral blood progenitor cell mobilization by filgrastim: results of an open-label trial in normal donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(7):827-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK, et al. Approach to pancytopenia: diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev*. 2018;32(5):361-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, Machado F, Myatra SN, Ostermann M, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(4):420-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Ishikawa K, Tanaka H, Matsuoka T, Shimazu T, Yoshioka T, Sugimoto H. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor attenuates inflammatory responses in septic patients with neutropenia. *J Trauma*. 1998;44(6):1047-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Wagner M, Hectors S, Bane O, Gordic S, Kennedy P, Besa C, et al. Noninvasive prediction of portal pressure with MR elastography and DCE-MRI of the liver and spleen: preliminary results. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(4):1091-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Talakić E, Schaffellner S, Kniepeiss D, Mueller H, Stauber R, Quehenberger F, et al. CT perfusion imaging of the liver and the spleen in patients with cirrhosis: is there a correlation between perfusion and portal venous hypertension? *Eur Radiol*. 2017;27(10):4173-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Nembhard CE, Hwabejire JO, Obirieze AC, Oyetunji TA, Cornwell EE, Greene WR, et al. Trauma associated splenic artery aneurysms: an analysis of the National Trauma Data Bank. *Am J Surg*. 2016;211(4):739-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]