



# Transfüzyona Bağlı Graft-Versus-Host Hastalığı ve Önlenmesinde Kan Işınlamanın Rolü

## Transfusion-Dependent Graft-Versus-Host Disease: A Role of Blood Irradiation in Its Prevention

Ahmet Fatih ORUÇ, Şule KARABULUT GÜL, Alpaslan MAYADAĞLI

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

### Özet

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu birçok insanın hayatının kurtulmasına vesile olurken aynı zamanda ölümcül Graft-Versus-Host Hastalığı'na da sebep olabilmektedir. Vericinin T-lenfositlerinin çoğalarak alıcının hedef organlarına ölümcül zararlar vermesiyle kendini gösteren bu hastalıktan korunmanın tek yöntemi kan ve kan bileşenlerinin X ve gama ışınları ile ışınlanmasıdır. Bu işlem ile verici T-lenfositlerinde DNA hasarı oluşturularak proliferasyonları önlenmiş olur. Genel olarak kabul gören uygulama dozu 25-30 Gy'dir ve bu doz hücresel elemanların inaktivasyonu için yeterlidir.

**Anahtar sözcükler:** Kan ışınlama; transfüzyona bağlı Graft-Versus-Host hastalığı.

### Summary

The transfusion of blood and blood constituents saves lives of many people; however, it can induce fatal Graft-Versus-Host disease. The only way to prevent this disease, which is characterized by an increase in the damage of donor's T-lymphocytes that target organs of the receiver, is the radiation of the blood and blood constituents with X and gamma rays. With this process, DNA damage is formed in donor's T-lymphocytes and hence proliferation is prevented. In general, the application dose of 25-30 Gy is well accepted and this dose is enough for the inactivation of the cellular elements.

**Key words:** Irradiation of blood; transfusion associated Graft-Versus-Host disease.

### Giriş

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu bütün dünyada her gün binlerce insanın hayatının kurtarılmasında rol oynamaktadır. Transfüzyon işlemi kısa ve uzun vadede immün sistemi zayıflamış veya baskılanmış hastalarda komplikasyonlara neden olabilir. Gelişebilecek komplikasyonların en önemlilerinden birisi transfüzyon kaynaklı graft versus host hastalığıdır (Transfusion Associated Graft-Versus-Host Disease=TA-GVHD). Verici T-lenfositlerinin çoğalmasını engellemek ve TA-GVHD

mani olmak için kan ve kan bileşenlerinin transfüzyon öncesi iyonizan ışınlar ile ışınlanması gerekmektedir. Günümüzde 25-30 Gy'lik dozlarla ışınlama tüm araştırmacılar tarafından bu hastalığın engellenmesinde en geçerli yöntem olarak kabul edilmiştir. Işınlama işlemi Kobalt-60 teleterapi ve lineer akseleratör gibi radyoterapi cihazları kullanılabilse de günümüzde kan merkezlerinde sadece kan ve bileşenlerini ışınlamak amacı ile yapılmış sezyum 137 radyoaktif izotopunun yayınladığı 661 KeV'luk gama ışınları ile

**İletişim:** Dr. Ahmet Fatih Oruç,  
Şemsi Denizler Cad., E-5 Karayolu Cevizli Mevkii,  
34890 Kartal, İstanbul  
**Tel:** 0216 - 441 39 00 / 2028-2026

**Başvuru tarihi:** 10.02.2013  
**Kabul tarihi:** 22.11.2013  
**Online baskı:** 16.04.2014  
**e-posta:** fatih.oruc@yahoo.com



çalışan, radyasyona karşı kendinden korunmalı cihazlar kullanılmaktadır.

## Graft-Versus-Host Hastalığı

İlk defa 1960 yılında Nispet ve Heskep tarafından tanımlanmış olup, immünolojik özelliklerini koruyan lenfositlerin, immün yetersizliği olan bireylere verilmesi sonucu ortaya çıkan ve çoğunlukla ölümcül olabilen bir hastalık tablosudur. Genel olarak deri döküntüsü, ishal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma şeklinde kendini gösteren, kemik iliği hipoplazisi ve pansitopeni ile devam eden ve transfüzyondan yaklaşık 3-4 hafta sonra enfeksiyonlara bağlı ölümlü sonuçlanan önemli bir transfüzyon reaksiyonudur.<sup>[1,2]</sup> TA-GVHD günümüzde bile %100'e yaklaşan mortalitesi ve etkin bir tedavisinin olmaması nedeniyle transfüzyonun en korkulan komplikasyonudur.<sup>[3]</sup>

Kan ürünlerinde lökosit azaltma işlemi, ürün içindeki canlı lenfosit sayısını azaltmakla birlikte TA-GVHD'den korunmada etkili bir yöntem değildir. Zira lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımı sonrasında da gelişen birçok TA-GVHD bildirilmiştir.

## İnsidans

Tanıdaki karışıklıklar nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir ancak bazı hasta guruplarında insidans belirgin olarak yüksektir.

Bu guruplar;

- Malignitesi bulunanlar, transplantasyon sırasında, özellikle pürin analogu içeren kemoterapi alanlarda ve doğuştan immün yetersizliği bulunanlarda TA-GVHD insidansı %0.1 ile 1 arasında değişir ki bu oran normal popülasyona göre oldukça yüksektir.
- Prematürelde, intrauterin ve doğum sonrası *exchange* transfüzyon yapılacak olanlarda henüz immün sistem yeterince gelişmediği için insidans %30'lara kadar çıkar.
- Bazı ırklarda ve yakın akrabalarda risk yine artmaktadır. Irk faktörü olarak ABD'deki beyazlar için 1/1770-39000, Almanlar için 1/6900-48500, Japonlar için 1/7900 olarak saptanmıştır. Akrabalararası transfüzyonlarda da birinci derece akrabadan alınan kanlarda risk artmaktadır. Genel olarak ebeveynler arasında 7-17 kat, kardeşler arasında 4.9 kat, ikinci derece akrabalar arasında ise 1.5-2 kat risk artmaktadır.

## Patogenez

Graft-Versus-Host hastalığı'nın patogenezinde alıcının kök hücreleri ile birlikte verilen T-lenfosit hücrelerinin başlattığı immünolojik olaylar ve bunun sonucunda organ hasarı vardır. Bu akut sendrom tipik olarak 4-30 gün arasında, kronik olaylar ise üç aydan sonra başlar. Akut reaksiyondan CD4 yardımcı T hücreleri, kronik reaksiyonlardan ise CD8 sitotoksik T hücreleri sorumludur. TA-GVHD gelişiminde verici kaynaklı T lenfositler ve sitokinlerin büyük önemi olduğu bilinmektedir.<sup>[1,4]</sup> TA-GVHD geçiren hastaların kanlarında alıcıya ait HLA *class-1* ve *class-2* antijenlerine karşı direkt sitotoksik yanıt veren, verici kaynaklı CD8 ve CD4 klonlar üretilmiştir. Bu klonlar bir yandan perforin ve garanzim gibi sitolitik mediatörler aracılığı ile direkt hücre ölümüne yol açarken, diğer yandan Fas ligand aracılığı ile de apoptozu indükleyerek hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Ayrıca direkt sitotoksik etki göstermeyip litik süpernatant üreten CD4 klonlarda bu hastalarda saptanmıştır. Bu litik süpernatant etkisinin anti-TNF-beta antikorlar ile bloke edilebilmesi TA-GVHD gelişiminde sitokinlerinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. IL-1, IL-2, TNF ve gama-interferon konsantrasyonlarının bu hastalarda önemli ölçüde yükseldiği bilinmektedir. Enfeksiyon, kemoradyoterapi ve tümör invazyonu ile oluşan doku hasarı sonrasında bu sitokin düzeylerinin artışı GVHD açısından da pozitif bir kısır döngü oluşumuna yol açmaktadır.

Transfüzyona bağlı-GVHD oluşumu için hangi sayıda lenfositin yeterli olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Standart yöntemler kullanılarak hazırlanmış tam kandan elde edilmiş bir ünite eritrosit süspansiyonu içinde  $>2 \times 10^9$ , trombositten zengin plazmadan hazırlanmış trombosit süspansiyonu içinde  $<1 \times 10^9$ , havuzlanmış "buffy coat" yöntemiyle hazırlanmış trombosit süspansiyonu içinde  $<1 \times 10^8$  ve filtrasyon tekniği kullanmadan aferez makinası ile toplanmış trombosit süspansiyonu içinde  $<0.8 \times 10^9$  adet lökosit vardır. Bununla birlikte TA-GVHD oluşan hastaların, literatür bilgilerinde çoğunun  $10^{10}$  hücreden fazlasını aldığı bilinmektedir. Ancak immün yetersizlikli hastalarda alıcı kilogramı başına  $10^4$  hücrenin de GVHD gelişimi için yeterli olabileceği bildirilmiştir.<sup>[5]</sup>

## Klinik ve tanı

Transfüzyona bağlı-GVHD'deki klinik, transplantasyona bağlı gelişen GVHD ile hemen hemen aynı olup, farklı olarak %90 kemik iliği hipoplazisi vardır. Klinik tablo transfüzyondan ortalama 1-2 hafta sonra (2-30

gün arasında) başlar. 1050 gün sonra dahi rapor edilen olgular vardır. Genel olarak tablo akut seyirli olup, nadiren kronik olgular bildirilmiştir.

Ateş, makülopapüler döküntü, sulu ve/veya kanlı ishal, hepatoselüler hasar ve buna bağlı sarılık, bulantı-kusma başlıca bulgulardır. Özellikle neonatallerde ve immünesüpresiflerde hepatomegali ve lenfadenopati de gözlenir. Kemik iliği aplazisi geliştikten sonra hastada hızla bir kötüye gidiş başlamakta, araya giren enfeksiyonlar ve multi organ yetersizliği ile çoğunlukla bu kişiler kaybedilmektedir. Genel olarak;

- Bir ay içerisinde transfüzyon öyküsü var ise,
- Ani gelişen ateş, makülopapüler döküntü var ise,
- Daire, ikter, bulantı-kusma gelişmişse,
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve pansitopeni saptanırsa TA-GVHD düşünülmelidir.

Tanıda pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk önemli olup, histolojik tanı için cilt biyopsileri tercih edilmektedir.<sup>[2]</sup> Biyopsi bulguları spesifik tanı koydurucu olmamakla birlikte epidermal hücre diskeratozu, satellit hücre nekrozu ve dermal mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı GVHD olasılığını kuvvetle düşündürmektedir. Kesin tanı için alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin varlığının gösterilmesi gerekmektedir.

### **Tedavi**

Transfüzyona bağlı-GVHD gelişen hastalarda günümüzde önerilen standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.<sup>[1,2]</sup> Akut GVHD tedavisi çok zor olan ve ileri evredeki ağır formlarında genellikle %90 ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Yüksek doz steroidler, azathiopurine, methotrexate, cyclosporin, antithymocyte globulin, anti-CD52 antikor, G-CSF gibi bir çok tedavi yöntemi denenmiş ancak başarılı sonuç elde edilememiştir.

Transfüzyona bağlı-GVHD gelişen hastalarda etkili bir tedavi yönteminin olmaması yüksek riskli durumlarda uygulanması gereken profilaktik yaklaşımın önemini artırmaktadır.<sup>[1,2,6,7]</sup>

### **İşinlama işlemi**

İşinlama beta ve gama ışınlarıyla yapılabilir de günümüzde standart olarak gama işinlaması yapan cihazlar kullanılmaktadır. Bu cihazlarda gama kaynağı olarak sezyum 137 kullanılır. Radyoterapide kullanılan cihazlarla da kan işinlaması yapılabilmektedir ancak pratik



**Şekil 1.** Hastanemizde bulunan "Gammacell 3000 Elan" marka işinlama cihazı.

Renkli şekil derginin online sayısında görülebilir ([www.keahdergi.com](http://www.keahdergi.com)).

olmaması ve cihaz optimizasyonu ve stabilitesi zorlğundan dolayı mecbur kalmadıkça kullanılmamaktadır.

Sezyum 137 kaynağı içeren işinlama cihazları sızıntılara karşı kurşunla korunmalıdır. Cihazların içerisinde kan ürünlerini kaynağın önünden geçirerek eşit işinlanmasını sağlayan silindirik bir bölme vardır. Kan torbaları aralarında boşluk kalmayacak şekilde 6-7 torba yan yana konularak homojen bir biçimde işinlanmaya çalışılır.

Hastanemizde Gammacell 3000 Elan marka işinlama cihazı bulunmaktadır (Şekil 1). Bu cihaz hastanemiz dışında İstanbul Üniversitesi Çapa ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastaneleri'nde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Başkent Üniversitesi Hastanesi, Metropolitan Hastanesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Erzurum Numune Hastanesi gibi merkezlerde de kullanılmaktadır. 1479 kg ağırlığa sahip bu cihazda radyasyon kaynağı olarak Sezyum 137 kullanılmaktadır. Cihazın içi tamamen kurşunla kaplı olup dışarıya yaydığı radyasyon doğadan alınan radyasyon kadardır. Yüzeiden 5 cm uzaklıkta 10 µSv/saat (1 mrem/saat) doz hızında radyasyon yayar. Bu değer, ICRP'nin müsaade ettiği sınırların 10-15 kat altındadır.

Kan ve kan bileşenlerinin işinlanmasının endike olduğu durumlar:

- Akrabalar arası yapılan transfüzyonlar,
- İntrauterin veya yenidoğana yapılan transfüzyonlar,
- Ağır immünsüpresif tedavi altında olanlara yapılacak transfüzyonlar,
- Hodgkin lenfoma tanısı olan hastalara yapılacak transfüzyonlar,
- Tedavilerinde pürin analogu kullanılan hastalara yapılacak transfüzyonlar,
- Allogenik kök hücre nakli yapılan hastalara yapılacak transfüzyonlar.

Işınlamada kullanılan dozun belirlenmesinde; TA-GVHD'ye engel olacak lenfosit inaktivasyonu sağlarken bir yandan da kan bileşenlerine en az zarar verecek doz esas alınmıştır. Bu da günümüzde ideal görülen 25 Gy'dir. Lenfositler üzerinde yapılan çalışmalar 15 Gy'in lenfosit inaktivasyonu için yeterli olduğunu göstermesine rağmen 20 Gy'de dahi TA-GVHD bildirilen olgular olduğu için optimal ışınlama dozu olarak 25 Gy tercih edilmektedir. Ancak 25 ile 50 Gy arasında değişen dozlar kullanılmakla birlikte 50 Gy'in üzerindeki dozlar kesinlikle önerilmemektedir. Çünkü bu dozun üzerindeki dozlarda eritrosit ve diğer hücrelerde çeşitli değişiklikler olmaktadır. Kan bileşenlerini ışınlamanın bileşenlerin içeriği üzerinde bazı olumsuz etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> 25-50 Gy arasında yapılan ışınlamalarda eritrositlerin pH düzeylerinde, glikoz tüketimlerinde, ATP ve 2.3 DPG seviyelerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmaz ancak eritrositlerden potasyum çıkışı artar. Işınlama ile eritrositlerden hücre içi potasyum kaybı en az iki kat artar. Bu nedenle hastaya yoğun transfüzyon yapılacaksa, kullanılacak ürünün depolama süresi uzunsa, böbrek fonksiyonları bozursa, intrauterin veya exchange transfüzyon uygulanacaksa bu durum dikkate alınmalıdır. Bu hiperpotasemi riski yüksek olan durumlarda kan ürününün yıkılarak süpernatantın uzaklaştırılması gerekir.

Genelde transfüzyon pratiğinde 14 güne kadar olan eritrositlerin ışınlanması ve ışınlama işleminden sonra 14 gün daha depolanmasına izin verilmesi önerilmektedir. Trombositler üzerinde ise ışınlamanın hiçbir olumsuz etkisinin olmaması nedeniyle raf ömürleri olan beş gün süresince herhangi bir zamanda ışınlanıp kullanılabilirler. Granülositler üzerine ise radyasyonun etkileri tam bilinemediğinden hazırlandıktan sonra mümkün olduğunca çabuk ışınlanıp hemen transfüzyon yapılmalıdır.

25 Gy'e ayarlanmış cihazlar ile 5-10 dakikada ışınlama işlemi yapılmaktadır. Her cihazın kullandığı kaynağın yarılanma ömrüne göre ışınlama süresinin ayarlanmasına yardımcı olan cetvelleri olmalıdır. Bu cetveller yardımıyla ışınlama süreleri ayarlanmalıdır. Işınlama işleminden sonra kan ürünlerinin torbaları üzerine ışınlama yapıldığı ve tarihinin yazıldığı bir etiket yapıştırılmalı, bu torbaların düzgün bir şekilde kayıtları tutulmalıdır.

Işınlama cihazlarının bulunduğu ortamlarda dozimetre cihazları bulunmalıdır. Bu odalarda cihazlara bir metre uzaklık içerisinde kabul edilebilir radyasyon dozu 0.18 kBq (0.005 mCi)'dir.

Sonuç olarak, kan merkezlerinde bulunan ışınlama cihazlarıyla kolay ve hızlı bir şekilde riskli hastalar için kan ve kan bileşenleri ışınlanarak ölümcül olabilecek TA-GVHD önlenmiş olacaktır.

### Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Higgins MJ, Blackall DP. Transfusion-associated graft-versus-host disease: a serious residual risk of blood transfusion. *Curr Hematol Rep* 2005;4(6):470-6.
2. Appleton AL, Sviland L, Pearson AD, Wilkes J, Green MA, Malcolm AJ. Diagnostic features of transfusion associated graft versus host disease. *J Clin Pathol* 1994;47(6):541-6.
3. Aoun E, Shamseddine A, Chehal A, Obeid M, Taher A. Transfusion-associated GVHD: 10 years' experience at the American University of Beirut-Medical Center. *Transfusion* 2003;43(12):1672-6. [CrossRef](#)
4. Characterization of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion-associated graft-versus-host disease: Fas-mediated killing by CD4+ and CD8+ cytotoxic T-cell clones and tumor necrosis factor beta production by CD4+ T-cell clones. *Blood* 1997;89(4):1440-5.
5. Warwick RM, Seghatchian MJ, Penny S, Vickers M, Harris CM, Stivala JF. Clinical and laboratory aspects of TA-GVHD with reference to perinatal patients and gamma-irradiated red cell components. *Transfus Sci* 1995;16(2):115-9.
6. Corash L, Lin L. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(1):1-7.
7. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. BCSH Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med* 1996;6(3):261-71. [CrossRef](#)
8. Sharifi S, Dzik WH, Sadrzadeh SM. Human plasma and tirilazad mesylate protect stored human erythrocytes against the oxidative damage of gamma-irradiation. *Transfus Med* 2000;10(2):125-30. [CrossRef](#)