

## А К Т У Е Л Н Е Т Е М Е

## Посттрансфузијска болест "калем против домаћина" и њена превенција

Мајор прим. др Братислав Станковић

Војномедицинска академија, Институт за трансфузиологију, Београд

**К л ј у ч н е р е ч и :** трансфузија крви; graft, patološka реакција на примаоца; имунитет, sindromi nedostatka; imunokompetencija; limfociti T; gama zraci.

**Key words:** blood transfusion; graft vs host disease; immunologic deficiency syndromes; immunocompetence; T-lymphocytes; gamma rays.

Болест "калем против домаћина" – Graft Versus Host Disease (GVHD) добро је позната компликација алогене трансплантације матичних ћелија костне сржи. У ретким случајевима трансфузије целуларних хемопродуката могу изазвати имунолошку реакцију у организму примаоца. Трансфузија је раније посматрана као покушај трансплантације крвних ћелија. Код непоударног примаоца ова трансплантација се завршава одбацивањем трансплантата (1, 2). Мада су раније студије (2–4) описивале да само код имunosупримираних или имунодефицијентних болесника може да дође до пролиферације имунокомпетентних ћелија даваоца (тј. даваочевих Т-лимфоцита) у организму примаоца, а самим тим и до настанка посттрансфузијске болести "калем против домаћина" (transfusion-associated graft-versus-host disease – TA-GVHD), каснија испитивања су показала да се TA-GVHD јавља најчешће код одраслих и старијих болесника са различитим конгениталним и стеченим имунодефицијенцијама (4, 5). Бројне студије (2, 6–9) из седмдесетих и осмдесетих година овог века су показале пораст броја случајева трансфузијом изазване имунске реакције организма примаоца на даваочеве Т-лимфоците, која се манифестује од 4. до 30. дана после трансфузија целуларних хемопродуката (са просечним периодом појављивања од 15 дана) и да смртни исход наступа у око 90% болесника три недеље након примљених трансфузија. TA-GVHD је запажена после трансфузија: целе крви, еритроцитних продука-

та, концентрованих тромбоцита, концентрованих гранулоцита и нативне плазме (4, 10–12).

Shimoda је 1955. године приказао први случај постоперативне еритродермије у Јапану, који би по опису највише одговарао TA-GVHD (7). Овај синдром је био описан и 1965. године код деце са тешком комбинованом имунодефицијенцијом (Severe Combined Immuno-deficiency – SCID) после трансфузија (1, 2, 4, 5, 12, 13). У наредних петнаест година TA-GVHD је био пријављен код 38 болесника са Wiskott-Aldrich-овим синдромом, и то код: новорођенчади са еритробластозом феталис, код болесника са хематолошким малигнитетима, укључујући Hodgkin-ову болест и non-Hodgkin-ов лимфом, акутну лимфобластну и мијелоцитну леукемију (7). Terasaki је 1959. године у експериментима на животињама доказао да је имунокомпетентна ћелија која је одговорна за настанак TA-GVHD цитотоксични Т-лимфоцит. Mathè је 1967. године описао појаву TA-GVHD након трансфузије концентрованих леукоцита, који су леукаферезом издвојени из крви болесника оболелог од хроничне мијелоидне леукемије (2, 14).

Данас је добро познато да трансфузије имунокомпетентних ћелија имунодефицијентним особама могу изазвати TA-GVHD. Овај феномен је био испитиван код особа са синдромом примарне и секундарне имунодефицијенције (6). Изведен је закључак да је овај синдром изазван распознавањем хистокompatибилних антигена примаоца од стране лимфоцита даваоца (9).

До сада није забележена појава TA-GVHD код особа оболелих од AIDS-a, вероватно због тога што су даваоци лимфоцити инфицирани HIV-ом након трансфузија, чинећи их неспособним за пролиферацију и покретање имунске реакције (7, 8).

Циљ овог саопштења је упознавање са најновијим сазнањима о етиопатогенези, клиничкој слици, епидемиологији и дијагностици TA-GVHD, са посебним освртом на превентивне мере с обзиром на то да је терапија ове болести у већини случајева несефикасна.

### Етиопатогенеза

Трансфузија имунокомпетентних лимфоцита код имуносупримираних особа може изазвати TA-GVHD. Овај потенцијално летални поремећај је имунолошки посредован и настаје као последица дејства Т-лимфоцита даваоца против алореактивних ткива домаћина (6–9, 15–20). У етиопатогенезу TA-GVHD је укључено неколико предиспонирајућих фактора (1, 6, 7, 9, 16): 1. непударност у факторима хистокомпатибилности, као и подтип трансфундованих лимфоцита; 2. врста хемопродукта, доза имунокомпетентних лимфоцита (за његову појаву је неопходан довољан број трансфундованих вијабилних лимфоцита) и брзина трансфузије; 3. неспособност имунског система примаоца да унете лимфоците препозна као стране и елиминисе их; 4. основно клиничко стање болесника и његова старост; 5. тип имуносупресивне терапије или хемиотерапије; 6. микробиолошки фактори.

Експериментне студије на анималним моделима (6, 7, 9, 16–18, 21) су показале важну улогу Т-лимфоцита, ћелија природних убица (NK ћелија) и антигена хистокомпатибилности (антигени система HLA класе I и класе II). Улога специфичне подкласе Т-лимфоцита у настанку TA-GVHD је била испитивана употребом моноклонских антитела. Ова додатна испитивања су указивала на чињеницу да ћелијска експресија хелпер Т-лимфоцита (L3T4 или CD4) може делом бити одговорна за имунолошко посредовање у настанку TA-GVHD, као и на битну улогу цитотоксичних и хелпер ћелија у развоју TA-GVHD. Међутим, Rolnik (6) је у својим испитивањима хелпер – супресор ћелијске интеракције у настанку TA-GVHD у експериментима на мишевима показао да је класа II реактивних Т-хелпер лимфоцита (L3T4 или CD4) активисана на почетку овог процеса, а да се касније испољава цитотоксична активност ћелија (Lyt2 или CD8). Подкласе Т-лимфоцита дају различиту имунску реакцију на разне антигене система HLA. До данас није познато да ли се ова Т-лимфоцитна интеракција дешава и у хуманом TA-GVHD. Мада је прецизан сигнал који подстиче целуларну имунску реакцију још нејасан, оштећење ткива се дешава кроз ћелијски посредовану лимфолизу и испуштање лимфокина (6, 8, 9, 13–16, 22, 24). Ефекторске ћелије које носе Lyt-2 или CD8 (цитотоксичне)

маркере су довољно способне да разоре хематопоезни систем домаћина и учествују у реакцији против класе I антигена система HLA. Класа II антигена система HLA која је више ограничена на поједине ћелије (дендритичне ћелије коже, В-лимфоците и макрофаге) су нападнути од стране Т-хелпер лимфоцита (L3T4/CD4). Потребно је урадити још многа испитивања да се разјасне збивања на ћелијском нивоу у TA-GVHD, зато што је он много агресивнији од посттрансплантацијског GVHD и повезан је са већом стопом смртности (6, 25–28).

У развоју TA-GVHD значајне су: а) циљне ћелије; б) ефекторске ћелије и ц) имуноинфламаторни цитокини (6, 10, 16, 20–24, 29). На основу експериментних студија је закључено да епителне и матичне ћелије хематопоезе представљају циљне ћелије домаћина, док су даваоци цитотоксични Т-лимфоцити и NK ћелије примарне ефекторске ћелије. Иако активисане NK ћелије могу проузроковати цитолизу директним ћелијским контактом, оштећење циљних ћелија је, углавном, последица деловања фактора некрозе тумора (TNF-alfa и TNF-beta) и интерлеукина-1 (IL-1), који се ослобађају из трансфундованих Т-лимфоцита и NK ћелија (4, 6, 7, 9, 20, 22–24, 29–31). Као што је већ речено, појава и клиничка слика TA-GVHD зависе од стања имунског система примаоца, генетске сличности примаоца и даваоца, као и од броја вијабилних Т-лимфоцита у трансфундованом хемопродукту (6, 9, 15, 16, 20).

Што се тиче утицаја врсте трансфундованог целуларног хемопродукта на појаву TA-GVHD, овај синдром се развија после ексангино и интраутериних трансфузија, као и после трансфузија болесницима са хематолошким малигнитетима, и то: целе крви (свеже или ускладиштене), еритроцитних продуката, концентрованих тромбоцита, препарата леукоцита (добивених од здравих давалаца и од давалаца са хроничном мијелоидном левкемијом) и нативне плазме (6–9, 29–31). TA-GVHD се јавља након трансфузија целуларних хемопродуката и нативне плазме зато што садрже вијабилне лимфоците, који су основни њени покретачи. После инфузија свеже смрзнуте плазме, криопреципитата или препарата концентрованих чинилаца коагулације нису регистровани случајеви TA-GVHD. Након трансфузија целуларних хемопродуктата из којих су претходно отклоњени лимфоцити, као што су замрзнуто-одмрзнути-испрани еритроцити и испрани еритроцити (иако се у њима детектују вијабилни лимфоцити), није забележена појава TA-GVHD. Ово указује на чињеницу да у етиопатогенези TA-GVHD важну улогу игра и доза, тј. број трансфундованих имунокомпетентних ћелија по јединици времена, посебно код болесника који се због цитотерапије налазе у стању максималне имуносупресије (6, 32, 33).

Садржај лимфоцита у појединим хемопродуктима је различит и креће се у границама од  $1 \cdot 10^8$  лимфоцита у јединици нативне плазме од појединачног даваоца

до  $1 \cdot 10^{10}$  лимфоцита у јединици концентрованих гранулоцита (табела 1) (6). После трансфузија замрзнуто-

Последњих година се запажа све више студија које испитују појаву ТА-GVHD код имунолошки здравих

Табела 1  
Садржај лимфоцита у појединим хемопродуктима

Врста хемопродукта	Број лимфоцита по јединици хемопродукта
Цела крв	$1,0-2,0 \cdot 10^9$
Испрани еритроцити	$1,0-2,0 \cdot 10^8$
Замрзнуто-одмрзнути-испрани еритроцити	$5,0 \cdot 10^7$
Концентровани тромбоцити од рандомизованих давалаца (1 јединица)	$4,0 \cdot 10^7$
Тромбоцити добијени производном тромбоцитаферезом	$3,0 \cdot 10^8$
Концентровани гранулоцити	$1,0 \cdot 10^{10}$
Нативна плазма од појединачних давалаца	$1,5 \cdot 10^5$
Замрзнута свежа плазма	0
Криопреципитат	0

Према Nusbacher-у (28)

одмрзнутих-испраних еритроцита нису регистровани случајеви ТА-GVHD иако садрже  $5 \cdot 10^7$  лимфоцита (што представља 6% крвних ћелија у матичној јединици целе крви), који могу манифестовати активност и бластну трансформацију *in vitro* (6, 10, 13). Јединице концентрованих гранулоцита добијене од здравих давалаца, као и концентрати гранулоцита који су добијени производним цитаферезама од давалаца са хроничном мијелоидном леукемијом (што је раније био главни извор за добијање концентрованих гранулоцита), најчешће су биле повезане са настанком ТА-GVHD (6, 33). Међутим, појава ТА-GVHD је регистрована и после трансфузије хемопродуката који су садржали  $8 \cdot 10^4$  лимфоцита по килограму телесне масе болесника. Зато ни до данас није тачно утврђен број алогених лимфоцита који може да изазове ТА-GVHD код људи (9, 34), а такође није установљен ни минимални број давачевих лимфоцита који посредује у настанку ТА-GVHD код примаоца трансфузије (7, 35). Von Fliender и сар. (7) су у својим испитивањима утврдили да је најмање  $10^7$  лимфоцита/kg тм неопходно за настанак ТА-GVHD, мада је према њиховим сазнањима ова болест била регистрована и после трансфузија хемопродуката са врло малим садржајем лимфоцита –  $10^4$  ћелија/kg тм. На основу испитивања других аутора (14) процењено је да најмањи број алогених лимфоцита који може да доведе до ТА-GVHD износи  $2 \cdot 10^7$  лимфоцита/kg тм (што за особу са просечном телесном масом од 70 kg износи  $14 \cdot 10^8$  лимфоцита). Ово приближно одговара броју лимфоцита у јединици целе крви (6, 14). Код имунодефицијентне деце доза лимфоцита која може да изазове ТА-GVHD је знатно мања и износи  $10^4$  лимфоцита/kg тм (9).

Људи, који су примали трансфузије целуларних хемопродуката и нативне плазме (4, 7, 9, 15–19, 21, 25, 34). Развој овог синдрома је примећен код особе која је за одређени хаплотип у систему HLA хетерозигот и прими трансфузију од даваоца који је за један од његових хаплотипова у систему HLA хомозигот. Тада имунокомпетентни Т-лимфоцити примаоца, с обзиром на то да у свом фенотипу имају антигене система HLA експримиране на лимфоцитима даваоца, не препознају их као стране и не долази до покретања имунолошке реакције којом би трансфундовани (туђи) Т-лимфоцити били уништени. Супротно томе, Т-лимфоцити даваоца препознају ћелије домаћина као стране, јер имају хаплотип у систему HLA који прималац трансфузије нема, те долази до њихове пролиферације и диференцијације, тј. до развоја болести "калем против домаћина" са следственим оштећењем ткива и органа примаоца. Нападнута (таргет) ткива су она која интензивно пролиферишу, и то: кожа, гастроинтестинални тракт, јетра и костна срж.

#### Клиничка слика

Предиспонирајућа клиничка стања у којима се јавља ТА-GVHD после трансфузија целуларних хемопродуката код имунокомпетентних домаћина су: трудноћа; васкуларне, кардијалне, ортопедске и абдоминалне операције (посебно се у литератури наводи холецистектомија) (7); траума, као и различите конгениталне и стечене имунодефицијенције; акутне и хроничне леукемије и лимфоми, алфа-таласемије; тумори; реуматоидни артритис; краткотрајна терапија глукокортикоидима и ексангвинотрансфузије код неона-

туса (5, 7, 9, 20). До сада је описана појава ТА-GVHD код следећих група болесника (6, 9, 10, 13, 21, 36):

1. код особа са физиолошки неразвијеним имунским системом (нпр. у фетусу после вишекратних интраутериних трансфузија или неонатусу после ексангвинотрансфузија). Изгледа да интраутерине трансфузије и ексангвинотрансфузије могу индуковати каснију имунотолеранцију тих прималаца;

2. код болесника са урођеним дефицитом имунитета (нпр. тимусна алимфоплазија и синдром комбиноване имунодефицијенције) код којих се ТА-GVHD може развити већ после трансфузије једне јединице целуларног хемопродукта (33). У ову групу болесника спадају и особе са стеченим дефицитом имунитета, нпр. услед дејства инфективног агенса. Код деце су најчешћи узрочници стеченог дефицита имунитета следећи: варичела, морбили, заушке, инфлуенца, а код одраслих: туберкулоза, лепра, инфективна мононуклеоза. Нису пријављени случајеви ТА-GVHD код особа оболелих од AIDS-а, можда због тога што су даваоци лимфоцити инфицирани HIV-ом након трансфузија, тако да су неспособни за пролиферацију и покретање имунске реакције (4, 7, 8);

3. код болесника са имунским системом оштећеним цитостатикима или радиотерапијом (нпр. болесници са акутним леукемијом или Hodgkin-овом болешћу) (11, 17, 33, 37, 38). За ову групу болесника је карактеристичан развој ТА-GVHD релативно блажег тока;

4. код болесника који нису у имунодефицијентни, ТА-GVHD може да се јави када је давалац хомозигот за један од HLA хаплотипова примаоца трансфузије. У овом случају болесник је немоћан да реагује на даваочеве Т-лимфоците, а, с друге стране, даваочеви Т-лимфоцити реагују на антигене система HLA другог болесниковог хаплотипа који је различит. Вероватноћа да је давалац крви хомозигот за један од примаоцевих - болесникових хаплотипова је веома мала у општој популацији, али је вероватноћа већа у првом степену сродства и у популацијама у којима је хомозиготност за HLA хаплотипове много чешћа (нпр. у Јапану и Израелу) (9, 10, 26).

Према најновијој класификацији (7) болесници су подељени у три групе са ризиком за настанак ТА-GVHD, и то:

*Болесници са значајним ризиком за настанак ТА-GVHD:*

- примаоци трансплантата матичних ћелија костне сржи;
- синдроми конгениталне имунодефицијенције;
- интраутерине трансфузије;
- трансфузије крви од сродника;
- превремено рођена новорођенчад;
- новорођенчад која су добијала ексангвинотрансфузије;
- болесници који су добили трансфузије тромбоцита са укрштеном подударношћу антигена система HLA;
- болесници са Hodgkin-овом болешћу.

*Болесници код којих се истовремено јавља ТА-GVHD, што указује на неко увећање релативног ризика:*

1. Други хематолошки малигнитети, насупрот Hodgkin-овој болести: акутна леукемија, non-Hodgkin-ов лимфом.

2. примаоци трансплантата чврстих органа;

3. солитарни тумори третирани хемиотерапијом или радиотерапијом: неуробластом, глиобластом, рабдомиосарком, имунобластни сарком.

*Недефинисано увећан ризик у поређењу са опшћом популацијом:*

- новорођенчад рођена у термину;
- болесници са синдромом стечене имунодефицијенције;
- болесници који добијају имunosупресиве.

Учесталост ове касне посттрансфузијске компликације у наведеним ризичним групама креће се од 0,1% до 1% (4, 7). ТА-GVHD се јавља код многих, али не код свих болесника који примају трансфузију, што зависи од услова или третмана који компромитују имунитет предиспонираних особа, што доводи до развоја овог синдрома. Истовремено, имунокомпетентне индивиде нису безусловно заштићене од настанка ТА-GVHD, нарочито ако се ради о једнострукој хаплотипској подударности у систему HLA између примаоца и даваоца целуларног хемопродукта. Неусаглашена су размишљања о дијагностиковању ТА-GVHD после трансфузија неозрачених целуларних хемопродуката болесницима за које се зна да су били имунодефицијентни, насупрот развоју овог синдрома код болесника без имуне дисфункције, што указује на чињеницу да су фактори ризика за предиспозицију за ТА-GVHD само делимично дефинисани. Трансфузија крви може бити сама по себи имunosупресивна, тако да је скоро сваки болесник, код којег је потребна трансфузија целуларних хемопродуката, потенцијално имунокомпетентан, тако да у неким случајевима може да се развије ТА-GVHD. Ниска инциденца ТА-GVHD код болесника који су по свим параметрима имунокомпетентни у већини случајева је последица лошег дијагностиковања овог синдрома (7, 9).

Клиничке манифестације ТА-GVHD се испољавају између 4. и 30. дана (са просечним периодом јављања од 15 дана) после трансфузија целе крви, концентрованих еритроцита, тромбоцита, леукоцита и нативне плазме (1, 6, 7, 14-19, 35). Као што је већ напоменуто, смртност од ове касне посттрансфузијске компликације се креће око 90% код болесника са урођеном дефицијенцијом целуларног имунитета, а 30 до 50% у групи болесника са малигним хемопатијама (4, 6, 7, 9). Смртност се обично јавља унутар тронедељног временског периода и најчешће наступа због оштећења костне сржи (праћена тешком хипоплазијом и дубоком панцитопенијом), а фатални исход наступа првенствено због инфекције и искрваљења (4, 7, 9).

Клинички знаци ТА-GVHD су слични онима код посттрансплантацијске GVHD и у опште клиничке знаке спадају: повишена телесна температура праћена грозницом, раш по кожи, течне или кржаве столице, повишене вредности трансаминaza и хипербилирубинемија (6, 7, 9, 21). Међутим, главни клинички знаци који карактеришу ТА-GVHD су: интермитентне температуре, макулопапулозна или хеморагичка оспа (која обично почиње као централна макулопапулозна ерупција на лицу, а потом се шири на екстремитете, дланове и табане; док код тешких облика болести оспа може да прогредира у генерализовану еритродермију и булозне формације), тешка дијареја (која болесника уводи у стање тешке дехидрације и дисбаланса електролита), жутица (која се јавља као један од знакова хепатоцелуларног оштећења, које је праћено повећањем концентрације серумских трансаминaza и хипербилирубинемом) и панцитопенија (која се јавља као стални клинички знак због оштећења костне сржи у терминалној фази ТА-GVHD) (29, 40). Спленомегалија и лимфаденопатија се обично јављају као транзиторне манифестације у акутном облику ТА-GVHD, који се обично завршава фатално по болесника (6, 7).

Због тога што не постоје патогномички клинички знаци ТА-GVHD је тешко разликовати од вирусне инфекције, реакције организма на лекове или, пак, од посттрансплантацијске GVHD (28, 29, 40). Дијагноза ТА-GVHD се поставља налазом даваочевих Т-лимфоцита у узорцима коже, јетре и црева добијеним биопсијом, цитогенетским испитивањима, коришћењем осетљивих рекомбинантних ДНК техника (могу се открити даваоачеви леукоцити у циркулацији примаоца већ после 4 до 6 дана након трансфузије); HLA типизацијом (овде се користи и савременија PCR техника, којом се прецизније утврђује HLA тип даваоца и примаоца) (4, 6, 7, 9, 10, 15–20).

### Епидемиологија

Сви расположиви епидемиолошки подаци о ТА-GVHD су базирани на појединачним приказима или студијама које су обухватале више малих група болесника. Проспективна студија која би проучавала развој ове болести до данас није урађена и то би било веома тешко остварити. Оцена инциденце и идентификација група са ризиком су због тога субјективне са свим ограничавајућим ретроспективним подацима, можда због непотпуног приказа случајева и недостатка дефинитивних дијагностичких студија (7). У разјашњењу приказа случајева ТА-GVHD може помоћи дијагностика (која је врло тешка), тако да је постављање дефинитивне дијагнозе ТА-GVHD са потпуном сигурношћу готово немогуће. У прилогу овоме говори податак да је у више од 200 претпостављених случајева ТА-GVHD, који су приказани у јапанској и енглеској литератури (7), дефинитивна дијагноза била изведена само у неколико случајева.

### Лечење и превенција ТА-GVHD

Медикаментна терапија ТА-GVHD није дала већих резултата и она обухвата: антибиотике, имуносупресивну терапију (високе дозе глукокортикостероида, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, циклофосфамид, антитимоцитни глобулин), антимикотике, а коришћена су и моноклонска антитела усмерена на Т-лимфоците даваоца (6, 7, 9, 21).

Пошто је терапија ТА-GVHD углавном неуспешна, посебну пажњу треба посветити њеној превенцији. Превентивне мере код ТА-GVHD обухватају: третирање хемопродуката гама – зрацима за болеснике из ризичних група; ултравиолетно зрачење (нарочито спектар UVB); механичко отклањање лимфоцита из целуларних хемопродуката; спровођење програма аутологне трансфузије (посебно код болесника из ризичних група који су развили ирегуларна антитела након трансфузија већег броја јединица целуларних хемопродуката). Болничке установе које се баве лечењем болесника са повећаним ризиком за настанак ТА-GVHD, поред предузимања превентивних мера, требало би да спроведу и изолацију болесника у специјалним боксовима, уз поштовање принципа асепсе и антисепсе (2, 4, 6, 7, 15–18, 34, 38).

На основу досадашње клиничке праксе дошло се до сазнања да је најпоузданији метод превенције ТА-GVHD инхибиција лимфоцитне пролиферације, и то озрачењем јединица крви или целуларних хемопродуката гама – зрацима (2, 3, 5, 6, 33, 37, 38). Повољан ефекат гама зрачења на пролиферативну и митотску активност лимфоцита је доказан први пут у експериментима на животињама 1959. и 1960. године, а годину дана касније је ово потврђено и код људи. Ови експерименти су показали да су лимфоцити најсензитивније крвне ћелије на дејство гама – ирадијације и да чак унутар лимфоцитних субпопулација постоји различита осетљивост на гама-зраке, што је од пресудног значаја за одређивање дозе озрачивања за поједине целуларне хемопродукте (4, 6–9, 15). Доза гама – зрачења од 15 греја (Gy) инхибише митотску активност лимфоцита и спречава њихову пролиферацију *in vivo*. При деловању ове дозе гама- ирадијације неповољни ефекти на гранулоците и тромбоците су минимални, а на еритроцитима долази до оштећења еритроцитне мембране и ензимских система, што доводи до пораста концентрације калијума у супернатанту. Када се трансфузије озрачених еритроцита примењују код фетуса, превремено рођених беба, болесника са оштећеном бубрежном функцијом или код масивних трансфузија озрачене крви, потребно је да се повећана концентрација калијума у супернатанту отклони претходним центрифуговањем и механичким отклањањем супернатанта или мануелним испирањем еритроцита физиолошким раствором натријум хлорида, као и помоћу аутоматизо-

ваног испирача крвних ћелија (4, 6, 7, 9, 21, 29, 37). Многе студије (7) су доказале смањење аденозин трифосфата (АТФ-а), увећање концентрације калијума и повећан ниво хемоглобина у плазми после озрачења препарата еритроцита гама-зрацима у дози од 30 до 35 Gy и њиховог ускладиштења у току од 42 дана. Ове студије су показале и смањење броја посттрансфузионо преживелих озрачених, ускладиштених еритроцита (68%), у односу на ускладиштене неозрачене еритроците где је забележен већи број посттрансфузионо преживелих еритроцита (78%). Супротно томе, исте студије су показале да гама-ирадијација у дози од 20 до 30 Gy на тромбоците ускладиштене до 5 дана не утиче неповољно на функцију тромбоцита *in vitro*, а нема ни неповољан утицај на посттрансфузијско преживљавање тромбоцита *in vivo* (7, 8). Уред за храну и лекове (The Food and Drug Administration) у САД је препоручио озрачивање еритроцита током читавог периода ускладиштења, а могу се примењивати до 28. дана након озрачивања (4, 8, 9, 15).

Још увек нема сагласности о оптималној дози озрачења за целуларне хемопродукте, тако да у овоме постоје разлике од земље до земље, па чак и од институције до институције. Тако је Америчко удружење банака крви (American Association of Blood Banks – ААВВ) још крајем осамдесетих година овог века донело стандарде за озрачење целуларних хемопродуката, према којим је обавезно озрачивање крви и целуларних хемопродуката минималном дозом гама – зрачења од 25 Gy. Тако је у САД 1989. године забележено да је 97% трансфузиолошких центара зрачило целуларне хемопродукте гама – зрацима у дози од 15 до 35 Gy (4, 7). Француско министарство здравља препоручује дозу од 25 до 30 Gy, а аустријско дозу гама-зрачења од 30 Gy за озрачење целуларних хемопродуката (4, 6, 7, 14). Преовладава мишљење да је доза гама-ирадијације од 25 Gy довољна за озрачење целуларних хемопродуката, јер она обезбеђује да лимфоцити у најдубљем слоју крвног продукта буду изложени дози од 15 Gy (29, 36). Међутим, основно правило је да се успешна превенција ТА-GVHD постиже преттрансфузијским третирањем целуларних хемопродуката гама-зрачењем у дози од 15 до 50 Gy, чиме се спречава ћелијски одговор у мешаној лимфоцитној култури *in vitro*, а то указује на њихову афункционалност *in vivo*. При томе ова доза зрачења нема општећујуће ефекте у односу на вијабилност еритроцита, тромбоцита и гранулоцита (4, 6, 8, 9, 33).

Озрачивање крвних продуката се може обављати на уређајима за радиотерапију уколико се продукти озрачују спорадично, али је много поузданије озрачивање хемопродуката на специјално конструисаним покретним ирадијаторима за ову намену помоћу којих се

озрачивање може обавити унутар трансфузиолошких установа (4, 29, 33).

Комитет за трансфузиолошку праксу ААВВ је 1991. године тачно дефинисао групе болесника са повећаним ризиком од настанка ТА-GVHD, код којих је апсолутно индикована примена озрачених ћелијских хемопродуката (15). Искључива примена озрачених крвних продуката је индикована код: интраутериних трансфузија и/или ексангвиотрансфузија; примарног алогеног и/или аутологног трансплантата матичних ћелија костне сржи (за време кондиционирања и у посттрансплантацијском периоду); Hodgkin-ове болести; болесника са лимфоцитном леукемијом, лимфомом и солитарним тумором за време лечења имуносупресивном и/или радиотерапијом; прималаца крвних продуката припремљених из крви блиских сродника (4, 6, 7, 9, 10, 21). AIDS није индикација за примену озрачених хемопродуката. Међутим, уколико је трансфузија неопходна пре постављања дијагнозе због диференцијалне дијагнозе SCID, њихова примена је оправдана (4, 6, 9).

Ултравioletно зрачење, нарочито спектар UVB, је испитиван ради инактивације и редукције Т-лимфоцита у мешаној лимфоцитној култури, али је клинички значај ове превентивне методе у спречавању ТА-GVHD недовољно испитан (9).

Метода механичког отклањања имунокомпетентних лимфоцита из целуларног хемопродукта изводи се употребом концентрованих тромбоцита и испраних еритроцита осиромашених леукоцитима, претходним центрифугирањем и филтрацијом кроз специјалне филтре (памучне или целулозно-ацетатне) (2, 3, 5, 9, 10, 13, 21, 32–34). Новија генерација филтара за отклањање леукоцита може одстранити 2 до 3  $\log_{10}$  леукоцита, тако да третирани хемопродукт садржи око  $10^6$  до  $10^7$  леукоцита, што не гарантује потпуну заштиту од настанка ТА-GVHD (7, 9).

Аутологна трансфузија је најсигурнији и најбезбеднији вид трансфузије за болеснике од кога експондована крв потиче. Користи се као веома успешна превентивна мера за ТА-GVHD, посебно код болесника ризичних група који су развили ирегуларна антитела после трансфузија већег броја јединица целуларних хемопродуката (39–40).

Трансфузија целуларних крвних продуката требало би да буде примењивана само као супституциона терапија крвним ћелијама и не сме да буде злоупотребљена. Свака сензибилизација болесника је непожељна јер угрожава даљу успешну надокнаду крвних ћелија. Од овог правила се одступа само ако су у питању две индикације: 1) преоперативна трансфузија код кандидата за трансплантацију бубрега; 2) трансфузија код жена са хабитуалним абортусом (2).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Anderson K*. Transfusion – associated graft versus host disease. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1727–30.
2. *Eirmann ThH, Goldmann FS*. Bei Transfusions Therapie. *Klin Ernahr* 1987; 18: 98–107.
3. *Greenbaum BH*. Transfusion-associated graft-versus host disease: historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1889–902.
4. *Veljković D, Bunjevački G, Vujić D, Pašić S, Abinun M, Slavković B, et al*. Prevencija posttransfuzijske bolesti "kalem protiv domaćina" – osmogodišnje iskustvo. *Bilt Transf* 1997; 43: 24–8.
5. *Radović M, Balint B*. Intervencije za smanjenje upotrebe homologne transfuzije. Beograd: Udruženje anesteziologa, reanimatora i transfuzista Jugoslavije; 1995.
6. *Sacher RA, Luban NL*. Transfusion-associated graft-versus-host disease. In: *Rossi EC, Simon TL, Moss GS*, editors. Principles of transfusion medicine. 6th ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1991. p. 649–59.
7. *Shivdisani RA, Anderson KC*. Graft-versus-host disease. In: *Petz LD, Swisher SN, Kleiman S, Spence RK, Strauss RG*, editors. Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 931–46.
8. *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: 115–9.
9. *Williamson LM, Warwick RM*. Transfusion associated graft-versus-host disease and its prevention. *Blood Rev* 1995; 9: 251–61.
10. *Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M*, editors. Blood transfusion in clinical medicine. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993.
11. *Strauss RG*. Routinely washing irradiated red cells transfusion seems unwarranted. *Transfusion* 1990; 30: 675–7.
12. *Wagner FF, Flegel WA*. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. *Transfusion* 1995; 35: 284–91.
13. *Walker RH, Branch DR, Dzik WH, Judd WJ, Kakaiya RC, McMilan A, et al*, editors. Technical manual. 11th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1993.
14. *Goudemand M, Salmon C*, editors. Immuno-hématologie et immunogénétique. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1980.
15. *Blumberg N, Heal JM*. Transfusion-associated immunomodulation. In: *Anderson KC, Ness PM*, editors. Scientific basis of transfusion medicine. Implications for clinical practice. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1994. p. 580–97.
16. *Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA*. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994; 84: 1703–21.
17. *Braun WE, Zachary AA, Novick AC, Steinmuller DR, Cunningham RJ, Strem SB, et al*. Humoral and cellular responses to donor-specific transfusion. *Transplant Today* 1985; 8: 1062–5.
18. *Dzik S, Blajchman MA, Blumberg N, Kirkley SA, Heal JM, Wood K*. Current research on the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusion. *Vox Sang* 1996; 70: 187–94.
19. *Dzik WH*. Mononuclear cell microchimerism and immunomodulatory effect of transfusion. *Transfusion* 1994; 34: 1007–12.
20. *Gligogorović V, Balint B, Čalića B*. Osnovi kliničke transfuziologije. Urgentna i efektivna hemoterapija hemobioloških poremećaja. Beograd: Zavod za transfuziju krvi Srbije; 1996.
21. *Ramsey G, Sherman LA*. Transfusion therapy in solid organ transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 1117–29.
22. *Balint B, Radović M, Balint L, Andrić Z*. Citokini-modiferi hemobiološkog odgovora. *Bilt Transf* 1994; 22: 13–25.
23. *Balint B, Malešević M, Stamatović D, Radović M, Ivanović Z, Petakov M, et al*. Transfusiološki management of patient subjected to hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bilt Hematol Transfuziol* 1995; 23: 119–24.
24. *Balint B, Radović M, Paunović D, Rodić B, Taseski J, Andrić Z, et al*. Ispitivanje imunoinflamatornih citokina IL-6, IL-8 i TNF-a u u uskladištenim koncentrovanim trombocitima. *Anestez Reanim Transfuz* 1996; 25: 39–43.
25. *Juji T*. Posttransfusion GVHD. *Vox Sang* 1996; 70 (Suppl 3): 24–5.
26. *Napier JA*. Handbook of blood transfusion therapy. 2nd ed. Chichester: John Wiley-Sons; 1995.
27. *Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, Tokunaga K, Mitomi Y, Tadokoro K, et al*. Establishment of a T-cell line from lymphocytes presumably implicated in post-transfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* 1995; 68: 164–8.
28. *Nusbacher J*. Blood transfusion in mononuclear cell transplantation. *Transfusion* 1994; 34: 1002–6.
29. *Stanković B, Radović M, Balint B, Taseski J, Vasiljević N*. Imunohematološki značaj sistema HLA. *Anestez Reanim Transfuz* 1996; 25: 87–90.
30. *Howell WM, Navarrete C*. The HLA system: an update and relevance to patient-donor matching strategies in clinical transplantation. *Vox Sang* 1996; 71: 6–12.

31. *Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, Tokunaga K, Tadokoro K, Juji T.* Identification of the target molecule of cytotoxic T cells presumably responsible for development of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 1996; 36: 846-7.
32. *Radović M, Balint B.* Kako smanjiti upotrebu homologne transfuzije? *Bilt Transf* 1994; 22: 26-34.
33. *Radović M.* Nepovoljni efekti hemoterapije. Beograd: Udruženje anesteziologa, reanimatora i transfuzista Jugoslavije; 1990.
34. *Heddle NM, Blajchman MA.* The leukodepletion of cellular blood products in the prevention of HLA-alloimmunization and refractoriness to allogenic platelet transfusion. *Blood* 1995; 85: 603-6.
35. *Merymann HT.* Transfusion-induced alloimmunization and immunosuppression and the effects of leukocyte depletion. *Transfus Med Rev* 1989; 3: 180-93.
36. *Mayr WR.* Supportive haemotherapy in bone marrow transplantation. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1989; 116: 455-8.
37. *Lavee J, Shinfeld A, Savion N, Thaler M, Mohr R, Goror DA.* Irradiation of fresh whole blood for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease does not impair platelet function and clinical hemostasis after open heart surgery. *Vox Sang* 1995; 69: 104-9.
38. *Friedberg RC.* Transfusion therapy in the patient undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 1105-16.
39. *Stanković B, Radović M, Manojlović D, Cvetinović M, Romić P, Stanišić T, et al.* Program autologne transfuzije u Vojnomedicinskoj akademiji. *Bilt Transf* 1993; 21: 22-7.
40. *Stanković B, Balint B, Taseski J, Trkuljić M, Jovanović Z, Kilibarda M, et al.* Perioperativna primena rekombinantnog eritropoetina kod bolesnice uključene u program autologne transfuzije. *Anestez Reanim Transfuz* 1997; 26: 53-6.

Рад је примљен 11. VI 1999. год.