

# Transfüzyon kaynaklı *graft-versus-host* hastalığını önlemede kullanılan kan ve kan bileşenleri, ışınlama cihazlarının fiziksel yapısı, radyasyon dozları, dozimetrik ölçümler, ışınlama dozları ve klinik endikasyonlar

Clinical indications, physical structures, radiation doses and dosimetric measurements of irradiators used in blood and blood components in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease

Seyfettin KUTER,<sup>1</sup> Sezer SAĞLAM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Kan ve Kan Bileşenleri Işınlama Ünitesi, Tıbbi Radyasyon Fizikçisi, İstanbul;

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul.

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu immünsupresyon ve malign hastalıklarla mücadele eden birçok hastanın hayatını kurtarmakta aynı zamanda ölümcül olabilen graft-versus-host hastalığı'na (GVHD) neden olabilmektedir. Bu olay sonucunda vericinin T-lenfositleri, alıcının hedef organları olan kemik iliği, deri, karaciğer ve gastrointestinal sisteme çoğalarak zarar verir ve öldürücü olabilmektedir. Bu sorunun ortadan kaldırılabilmesi için kan ve hücrel elemanların transfüzyon öncesi gama ışınına maruz kalması gerekmektedir. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyona bağlı GVHD'yi önlemek için X ve gama ışınları ile ışınlanması tek kabul edilebilir yöntemdir. Bu işlem, T-lenfositlerinin DNA hasarı yaratılarak proliferasyon yeteneğinin baskılanması ile sonuçlanır. Birçok kan merkezinde, uygulama dozu olarak 25-30 Gy olarak ve 15 Gy'den az olmamak kaydı ile kan torbasının her köşesine yapılan uygulama hücrel elemanların inaktive olması için yeterlidir. Türkiye için yaptığımız çalışmada üniversite, Sağlık Bakanlığı Hastaneleri, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı'nda 24 tane Cs-137 kan ışınlama cihazı ve 1 tane medikal sterilizasyon cihazı bulunmaktadır. Türkiye'de iki tip ışınlama cihazı bulunmaktadır. Bunlar: a) CIS BIO International Fransa, IBL 437C tip ünite; b) MSD Nordion Kanada Gammacell-3000 ünite. İkisi de elektronik kontrollüdür ve *canister* olmadan kendi kendine ışınlayamaz. Radyasyon seviyesi yüzeyde uluslararası düzenlemelere uygun olarak IBL 437C'de 25 µSv/h'dir (2.5 mR/h). Tüm kan ışınlama cihazları radyasyon yayan cihazlardır. Bu nedenle, tüm fizik, dozimetrik ölçüm, doz hesaplanması, kalite tayini ve kontrol işlemleri yetkili radyasyon fizikçisi tarafından yapılmalıdır. Türkiye'de Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tarafından onay verilen 24 cihaz ve 24 tıbbi radyasyon fizikçisi mevcuttur; kalite kontrolü düzenli yapılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Dozimetrik ölçüm; ışın tedavi cihazı; klinik endikasyonlar; transfüzyona bağlı graft-versus-host hastalığı;

Transfusion of blood and blood components in patients with immunosuppression and malignant diseases is life-saving; however, it can result in some serious fatal side effects such as graft-versus-host disease (GVHD). T-lymphocytes of the donor proliferate and damage the recipient's target organs, especially the bone marrow, skin, liver and the gastrointestinal system. In an effort to eliminate this problem, blood and cellular blood components are exposed to ionizing gamma radiation prior to transfusion. Irradiation of the blood and its components with gamma radiation and X-rays in established practices for the prevention of transfusion-associated (TA)-GVHD is the only acceptable method. This process renders T-lymphocytes incapable of proliferating due to the level of irradiation-induced damage in the DNA. Most blood centers rely on a nominal dose of 25-30 Gy with no less than 15 Gy delivered to any area of the bag to inactivate lymphocytes in cellular products for transfusion. According to our survey, there are 24 Cesium-137 blood irradiators throughout Turkey in University Medical Faculties, Health Ministry Hospitals and Our Leukemia Children's Foundation for irradiation of chemical material and only 1 unit for medical sterilization. There are two types of blood irradiators in Turkey: a) CIS BIO International France, IBL 437C type units and b) MSD Nordion Canada Gammacell-3000 units. These two types are monitored by an electronic controller and they cannot be activated without the canister being in the irradiation chamber and fully self-protected irradiation units. Radiation levels on the surface of the IBL 437C are below 25 µSv/h (2.5 mR/h), in compliance with relevant international regulations. All blood irradiators are radiation-emitting devices. For these reasons, all physical and dosimetric measurements, dose calculations, quality assurance, and control procedures must be performed by Qualified Medical Radiation physicists in Turkey. There are 24 irradiators licensed by TAEK (Turkey Atomic Energy Authority) and 24 specialists, medical radiation oncology physicists and radiation physicists; quality control should be done regularly.

**Key words:** Dose measurements; blood irradiators; clinical indications; transfusion associated graft-versus-host disease.

## GİRİŞ

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu bütün dünyada her gün binlerce insanın hayatının kurtarılmasında yardımcı olmaktadır. Kan transfüzyonu immün sistemi baskılanmış ve immün sistemi zayıflamış hastalarda kısa ve uzun dönemde komplikasyonlara neden olabilir. Kan ve kan bileşenleri transfüze edilen veya kemik iliği transplantasyonu (KİT) ve kök hücre transplantasyonu (KHT) yapılan hastalarında gelişebilecek en önemli komplikasyonlardan birisi de transfüzyon kaynaklı konağa karşı konakçı hastalığıdır (Transfusion Associated-Graft-Versus Host Disease= TA-GVHD). Vericinin T-lenfositlerinin çoğalmasını engellemek, inaktive hale getirmek GVHD'ye mani olmak için kan ve kan bileşenleri transfüzyon öncesi belli dozlarda iyonizan ışınlar ile (X-ışınları, elektronlar ve gama ışınları) ışınlanmalıdır.

Günümüzde kan ve hücrel kan bileşenlerini

25-30 Gy'lik dozlarla ışınlamak tüm araştırmacılar tarafından TA-GVHD'nin engellenmesinde kullanılan en geçerli yöntem olarak kabul edilmiştir.

GVHD sık olmamakla beraber, transfüzyondan 4-30 gün sonra bazı alıcılarda meydana gelebilir. Olguların bazıları hayatını kaybedebilir. TA-GVHD konakta hedef organ olarak kemik iliğini tutar. Ciltte kızarıklar, karaciğer tutulumu (hepatit) ve sindirim sistemi bozukluklarına neden olabilir. İmmün sistem zayıflar ve enfeksiyonlar oluşur, bazen de öldürücü olabilir. GVHD için risk altında olan hastalar; akrabalarından direkt kan alan hastalar (*allogeneic transfusion*) ve immün sistem uyuşması (*immunocompromised*) olmayan hastalardır.

Işınlama cihazı olarak her ne kadar kobalt-60 (Co-60) teleterapi ve Lineer hızlandırıcı kanser tedavi cihazları kullanılmakta ise de günümüzde gelişmiş merkezlerde artık sırf kan ve hücrel kan bileşenlerini ışınlamak amacı ile yapılmış olan sez-

**Tablo 1**

Türkiye'deki kan ve kan ürünleri ışınlama merkezleri

| No | Markası, cihaz tipi       | Merkezin bulunduğu yer   | CS-137 başlangıç kaynak aktivitesi  | Alınış tarihi |
|----|---------------------------|--|-------------------------------------|---------------|
| 1  | CIS BIO IBL 437C          | Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı<br>İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul | 3X1700=5100Ci<br>3X62.9 TBq-188 TBq | 10.07.1987    |
| 2  | CIS BIO IBL 437C          | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara                              | 62.9 TBq-1700 Ci                    | 13.12.1990    |
| 3  | CIS BIO IBL 437C          | S.B. Yüksek İhtisas Hastanesi, Ankara                                  | 62.9 TBq-1700 Ci                    | 13.12.1990    |
| 4  | CIS BIO IBL 437C          | Marmara Üniversitesi Tıp Fak., İstanbul                                | 62.9 TBq-1700 Ci                    | 28.11.1991    |
| 5  | CIS BIO IBL 437C          | Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak., Eskişehir                             | 62.9 TBq-1700 Ci                    | 28.11.1991    |
| 6  | CIS BIO IBL 437C          | Dicle Üniversitesi Tıp Fak., Diyarbakır                                | 63.122 TBq-1706 Ci                  | 15.03.1995    |
| 7  | CIS BIO IBL 437C          | Gazi Üniversitesi Tıp Fak., Ankara                                     | 67.821 TBq-1816 Ci                  | 22.04.1996    |
| 8  | CIS BIO IBL 437C          | S.B. Koşuyolu Kalp Hastanesi, İstanbul                                 | 67.821 TBq-1816 Ci                  | 04.09.1997    |
| 9  | CIS BIO IBL 437C          | Ege Üniversitesi Tıp Fak., İzmir                                       | 65.268 TBq-1764 Ci                  | 12.11.1998    |
| 10 | CIS BIO IBL 437C          | S.B. Ankara Numune Hastanesi, Ankara                                   |                                     | 1998          |
| 11 | CIS BIO IBL 437C          | Karadeniz TF. Farabi Hastanesi, Trabzon                                |                                     | 1998          |
| 12 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | GATA Tıp Fak. Rad. Onk. ABD, Ankara                                    | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 1999          |
| 13 | MSD Nordion GC-1000 Elite | Akdeniz Üniv. Tıp Fak. Kan merkezi, Antalya                            | 24.1 TBq-650 Ci                     | 2000          |
| 14 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | H. Üniversitesi Tıp Fak. Kan merkezi, Ankara                           | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2001          |
| 15 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | Başkent Ü. Tıp Fak. Hematoloji ABD, Ankara                             | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2003          |
| 16 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | Selçuk Ü. Tıp Fak. Kan merkezi, Konya                                  | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2004          |
| 17 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | SSK Okmeydanı Hastanesi, İstanbul                                      | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2004          |
| 18 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Hem. ABD, İstanbul                            | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2004          |
| 19 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | İ.Ü. İst. Tıp Fak. Hematoloji ABD, İstanbul                            | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2006          |
| 20 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | S.B. Şişli Etfal Hastanesi, İstanbul                                   | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2006          |
| 21 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | S.B. Kartal Devlet Hastanesi, İstanbul                                 | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2006          |
| 22 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | S.B. Numune Hastanesi, Erzurum   | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 2006          |
| 23 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul                               | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 1 Nisan 2006  |
| 24 | MSD Nordion GC-3000 Elan  | Başkent Üniv. Tıp Fakültesi, Adana                                     | 53.7 TBq-1450 Ci                    | 1 Mayıs 2006  |

yum-137 (Cs-137) radyoaktif izotopunun yayınladığı, 661Kev'lik gama ışınları ile çalışan, radyasyona karşı kendinden korunmalı cihazlar kullanılmaktadır. Yaptığımız araştırmaya göre, (Ocak 2008) tarihi itibarıyla ülkemizdeki çeşitli kamu ve özel sağlık kuruluşlarında kan ve hücre kan bileşenlerini ışınlamak amacıyla toplam 24 adet Cs-137 kan ışınlama cihazı bulunmaktadır. Tablo 1'de kuruluşların isimleri tarih sırasına göre gösterilmiştir.

Bu sağlık kuruluşlarında iki marka cihaz bulunmaktadır:

a) CIS BIO International IBL 437 C, Blood Irra-

diator, Fransa 11 adet (Şekil 1, 2, 3 ve 4).

b) MSD Nordion Gammacell-3000 Elan, Blood Irraditor. Kanada 13 adet (Şekil 5).

Bu cihazların nominal aktiviteleri: IBL 437 C cihazlarında  $1700-5100 \text{ Ci} = (62,9-188,7 \text{ TBq})$ ,

MSD Nordion Gammacell-3000 Elan cihazlarında ise  $1450-2900 \text{ Ci} = (53,7-107,4 \text{ TBq})$  dir.

Kan ve kan bileşenlerinin ışınlanmasında kullanılan 20-25-30 Gy'lik dozları 3, 8-10 dakika arasında vermektedir. Tablo 1'de kan ışınlama cihazlarının aktivite miktarları gösterilmiştir.<sup>[1,2]</sup>

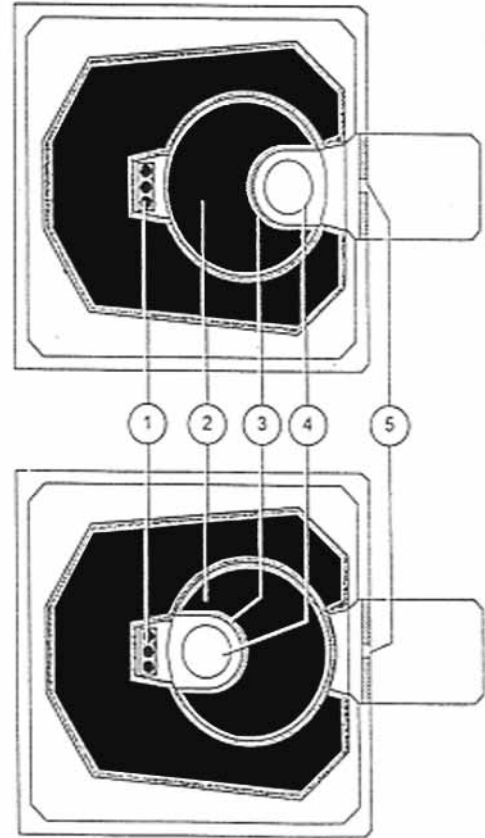
Çalışmamızın amacı, kan ışınlama cihazlarından sorumlu tıbbi radyasyon fizikçilerine kan ışınlama cihazlarının yapısı, radyasyon dozimetri, kalite kontrolleri ve radyasyon korunması konularında ayrıntılı fiziksel ve medikal bilgiler ver-



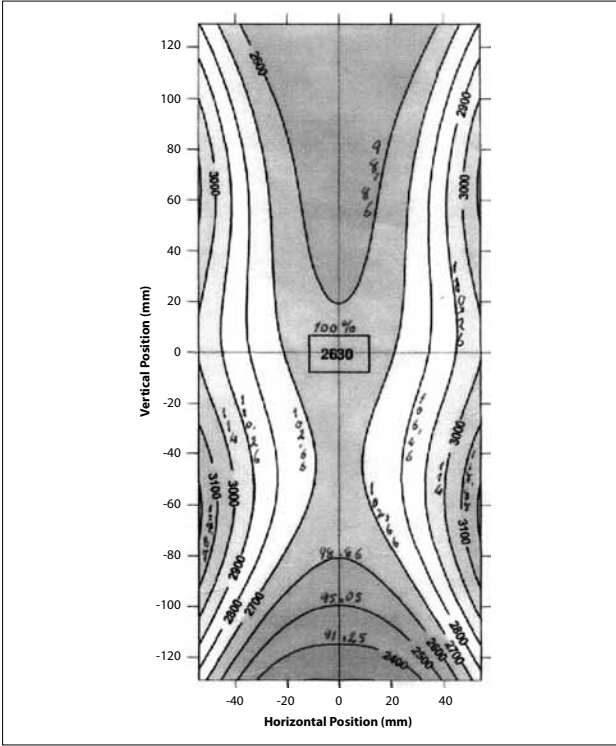
Şekil 1. Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı kan ve kan ürünleri ışınlama odası ve cihazı IBL 437C.



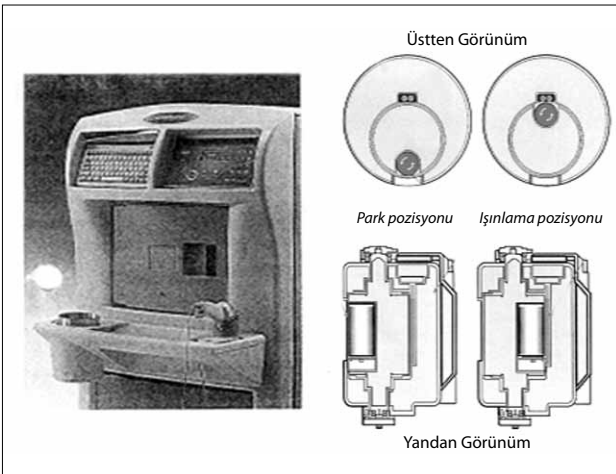
Şekil 2. Işınlanacak kan ürünleri torbaları, ışınlama kutusu (canister) ve cihazın kontrol masası.



Şekil 3. CIS BIO 437 C Kan ışınlama cihazı ışınlama odası kesit görünüşü. 1. Üç adet Cs-137 radyoaktif kaynağı, 2. Koruyucu kurşun blok, 3. Işınlama hücresi, 4. Canister, 5. Kapak kilidi.



Şekil 4. Canister merkezinde, tabandan 140 mm yükseklikte doz %100 iken diğer bölgelerin (izodoz eğrileri) aldığı doz yüzde miktarları (dose map).



Şekil 5. MSD Nordion kan ışınlama cihazı, Cs-137 radyoaktif kaynakları, koruyucu kurşun bloklar ve cihazın iç yapısı.

mektir. Bu nedenle, bu çalışma yüksek doz verimli Cs-137 kan ışınlama cihazlarının ülkemizdeki durumunu saptamak amacıyla yapılmıştır. Tıbbi radyofizik yüksek lisans eğitim programlarında bu cihazlara yer verilmemiştir. Tıbbi radyasyon fizikçilerine kanın tıpta kullanımı, kan ve hücre kan bi-

leşenlerinin yapısının nasıl olduğu, bunların fonksiyonlarının ne olduğu, ışınlama dozları ve klinik uygulamalar ve endikasyonlar konuları işlenmiştir. Bu çalışmamızın hemotoloji, pediatrik hematoloji/onkoloji, tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi anabilim dallarında eğitim gören hekimlere ve tıpta kan transfüzyonu ile ilgilenlere de yararlı olacaktır.<sup>[3,4]</sup>

## 1- FİZİKSEL VE TEKNİK ÖZELİKLER

Kan ve hücre kan bileşenlerinin ışınlanmasında kullanılan cihazlar Cs-137 radyo izotopunun yayımladığı gama ışınları ile çalışan, yüksek doz verimli, kendinden korunmalı özel amaçlar için yapılmış cihazlardır.

Bunların kan bankaları ve kan transfüzyon merkezleri, pediatrik hemotoloji/onkoloji bilim dallarında kullanılmaları gelişmiş ülkeler ve ülkemizde de gün geçtikçe artmaktadır. Bu cihazların yapısında kanser tedavisinde kullanılan radyasyon verici cihazlardan bazı yapı ve radyasyon dozu bakımından farklılıkları vardır.

### A) Kan ve Kan Bileşenleri Işınlama Cihazlarının Fiziksel Özellikleri

I. Yüksek doz verimli cihazlar olduklarından doz verimleri 500-1000 rad/dakika= (5-10 Gy/dk) dir. Canister ortasında (ışınlama kutusu) bulunan kan torbası merkezine (2500 rad)= 25 Gy'lik dozu 2.5-10 dakikalık ışınlama süresinde verirler.

II. Kaynak sayıları cihazın yapısına göre 1-2-3 adet ve aktiviteleri 65-5100 Ci= (24.1-188.7 TBq) arasındadır.

III. Homojen bir ışınlama sağlarlar, maliyetleri ucuz ve bakım masrafları azdır.

IV. Cs-137 radyoaktif kaynağının yarılanma süresi (half-life) 30.3 yıl olup Co-60 kaynağının takriben altı mislidir. Medikal uygulamalarda kaynak kullanım süresi ise 15-20 yıl arasındadır. 182 yıl sonra kaynak radyoaktivitesi %1 civarına iner.

V. Radyasyon güvenliği bakımından mutlak korunmalı cihazlardır. Normal çalışma şartlarında görevli teknisyenin veya başka kişilerin radyasyon ışınlanmasına maruz kalması mümkün değildir. Sızıntı radyasyon miktarları TAEK (Türkiye Atom Enerjisi Kurumu) ve IAEA (Uluslararası Atom Enerjisi Ajansının) kabul ettiği sızıntı rad-

yasyon miktarı 2.5  $\mu\text{Sv/saat}$ 'tan azdır.

**VI. Radyasyona karşı tam korunmalı cihazlar olduklarından buldukları odalarda radyasyon onkolojisinde olduğu gibi kalın beton duvarlara gerek yoktur. Işınlama hücrelerinin kapısı açıkken cihazı çalıştırmak mümkün değildir. Işınlama odasının boyutları 3x2.5x3 m olması yeterlidir. Cihaz tek parça halinde olup, IBL 437 C cihazının boyutları 150x65x67 cm'dir. İçinde, radyasyon sızıntısına karşı 2000 kg ağırlığında kurşun bloklar vardır. Cihazın toplam ağırlığı 2.5 ton civarında olduğundan zemini bu ağırlığı taşıyacak ( $5200 \text{ kg/m}^2$ ) odalara monte edilmelidir. Işınlama esnasında odada meydana gelen iyonize havayı saatte 5 defa tahliye edebilecek kapasitede havalandırma tesisatı olmalıdır.<sup>[1,5,6]</sup>**

### **B) CIS BIO. IBL- 437 C Cesium-137 Kan Işınlama Cihazının Teknik Özellikleri**

Çalışmalarımız Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı (BLÇV) Kan ve Kan bileşenleri Işınlama Merkezinde bulunan, sorumlusu olduğumuz CIS, BIO

IBL-437 C cihazında yapıldı. Cihaz, Türkiye'ye ilk gelen cihaz olup 1998 yılından beri çalışmaktadır. Orijinal aktivitesi toplam 5100 Ci= (187.7 TBq) olan üç adet kaynağı vardır. Cihazın 2 Mart 2007 tarihi itibarıyla total aktivitesi 3296.64 Ci veya 121.98 TeraBequerel'dir. Doz verimi (CDR), *canister*'in merkezinde 6.541 Gy/dk'dır. Tablo 2'de 1988-2009 yılları arası aktivitenin azalışı ve doz ışınlama şiddeti (Gy/dk) cinsinden gösterilmiştir. BLÇV kan ve kan bileşenleri ışınlama cihazında total uzunluğu 2.5 cm boyunda üç adet Cs-137 kaynağı vardır. Kaynaklar paslanmaz çelikten yapılmış kapsül içine konmuştur. Kapsül, üzeri paslanmaz çelik ile kaplı radyasyona karşı tam biyolojik korunmalı, kurşun blok üzerine yerleştirilmiştir IBL 437 C cihazının kaynak kapsülü, kurşun bloklar ve cihazın (*On/Off*) çalışma /kapalı durumları Şekil 4'te gösterilmiştir.

MSD Nordion cihazlarının kaynak taşıyıcıları, çalışma prensipleri Şekil 5'te gösterilmiştir. IBL 437 C kan ışınlama cihazında ışınlanacak kan ve

**Tablo 2**

Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı kan ve kan ürünleri ışınlama ünitesi (IBL 437C, NO: 87-259) kapalı radyoaktif kaynak doz verimi (Gy/dk) ve aktivite azalma faktörleri

| Radyo aktive kaynak: Cs-137       | Referans katalog: CSL-15  | Kaynak numarası: 119 124 128 | Kullanma sınıfı: E 63446 CI |
|-----------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|
|                                   | <u>02 Mart 1988</u>   | <u>02 Mart 2007</u>          |                             |
| Eşdeğer aktivite: ( $\pm\%10$ ):  | 62.9 TBq (Tera Bequerel) x 3 = 188.7 TBq<br>1700 Ci x 3 = 5100 Ci | 121.98 TBq<br>3296.64 Ci     |                             |
| Kaynak çapı:                      | 15 mm   |                              |                             |
| Kaynak aktif yüksekliği:          | 290 mm  |                              |                             |
| Kaynak sayısı:                    | 3 adet  |                              |                             |
| Kullanıma başlama tarihi:         | 2 Mart 1988   |                              |                             |
| Başlangıç tarihindeki doz verimi: | 10.12 Gy/dk, %3.9   |                              |                             |

**Cs-137 aktivite azalma faktörleri ve doz verimi (Gy/dk) listesi**

| Yıllar                | 1988   | 1989   | 1990   | 1991   | 1992   | 1993    | 1994   |        |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| Kaynak azalma faktörü | 1.0000 | 0.9773 | 0.9551 | 0.9334 | 0.9122 | 0.89152 | 0.8713 |        |
| Doz verimi (Gy/dk)    | 10.12  | 9.8902 | 9.6657 | 9.4460 | 9.232  | 9.0212  | 8.8175 |        |
| Yıllar                | 1995   | 1996   | 1997   | 1998   | 1999   | 2000    | 2001   |        |
| Kaynak azalma faktörü | 0.8515 | 0.8322 | 0.8133 | 0.7948 | 0.7768 | 0.7591  | 0.7419 |        |
| Doz verimi (Gy/dk)    | 8.6171 | 8.422  | 8.230  | 8.043  | 7.861  | 7.682   | 7.508  |        |
| Yıllar                | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007    | 2008   | 2009   |
| Kaynak azalma faktörü | 0.7250 | 0.7086 | 0.6925 | 0.676  | 0.6614 | 0.6464  | 0.6332 | 0.6174 |
| Doz verimi (Gy/dk)    | 7.337  | 7.171  | 7.008  | 6.850  | 6.6940 | 6.541   | 6.408  | 6.248  |

bileşenlerinin konduğu kutu (*canister*) silindir şeklinde çapı, 130 mm, yüksekliği 290 mm olup hacmi 3.8 litredir (Şekil 2). Homojen ışınlanma sağlanması için kan torbaları dakikada 18 defa dönmektedir. Işınlanacak kan ve kan bileşenleri torbaları *canister* içine konur. Otomatik transmisyon mekanizması *canisteri* kaynak kapsülünün önüne getirir (Şekil 4). Işınlama süresi elektronik dijital saat ile kontrol edilir, süre bitiminde *canister* otomatik olarak ışınlama hücresi kapağı önüne gelir (Şekil 2), cihaz 100-240 Volt, şehir voltajı ile çalışır, elektrik kesildiğinde 2 adet 25 voltluk, 3 Ah'lik acil durum bataryaları devreye girerek ışınlama işlemini tamamlar.<sup>[1,7]</sup>

### **C) Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Kan ve Kan Bileşenleri Işınlama Merkezinin Tarihçesi ve Yapılmakta Olan Çalışmalar**

Türkiyede, 1987 yılına kadar kan ve kan bileşenleri, biyolojik materyellerin ışınlanmasında radyasyon onkolojisi merkezlerindeki, kanser tedavisinde kullanılan Co-60 gama ışını cihazları ve X-ışını cihazları kullanılıyordu, bu durum bazı problemlerin meydana gelmesine neden oluyordu:

**I.** Co-60 teleterapi cihazlarında kaynak-hastazaklığı, SSD=80-100 cm'dir. Doz verimleri SSD= 80-100 cm'de 100-150 cGy/dak= (100-150 rad/dak) dır. Bu doz gücü tedavi hastaları için uygundur. Kan ışınlama cihazlarında ise kaynak-*canisterin* merkezi uzaklığı SCD=12.5 cm olduğundan doz verimleri 10-15 Gy/dak= (1000-1500 rad/dak) dır.

**II.** Co-60 tedavi cihazlarında bir torba kan ve kan ürününü ışınlamak için cihazın fiziksel parametrelerinin değiştirilmesi, setin hazırlanması ve ışınlama süresi toplam en az 25-30 dakika almaktadır. Bu durum günlük kanserli tedavi etme sayısını olumsuz etkilemekte, şikayetlere neden olmaktadır.

**III.** Kan ürünleri torbalarında homojen bir doz dağılımının elde edilememesi,

**IV.** Radyasyon onkolojisi merkezlerinde kanser tedavisi yapılacak hasta sayısı çok olduğundan ışınlama için zaman ayırmalarında güçlükler ile karşılaşılması,

**V.** Radyasyon onkolojisi merkezlerinin günün belli saatinden sonra, geceleri, Cumartesi, Pazar ve

resmi tatil günlerinde hizmet verememeleri.<sup>[1,2,6,8]</sup>

Bu durum karşısında, tüm çocukluk hastalıkları ve çocukluk çağı kan hastalıkları, lösemiler ve tümörleri konusunda hizmet vermeyi amaçlayan BLÇV Başkanlığı kan ve kan ürünleri ışınlama cihazına gereksinim olduğunu takdir etmiş, Vakıf Başkanlığı tarafından 1987 yılında bu alanda ilk atılım yapılarak CIS-BIO Int. firmasından özel amaçla yapılmış, IBL 437 C cihazını getirmiştir. 1988 yılından beri, vakıf kendi hastalarını, ayrıca İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (Ocak 2004 kadar), İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalları ve Acil Cerrahi (Şubat 2006 kadar), Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, kemik iliği transplasyonu yapılacak hastalara uygun kemik iliği bulmak amacı ile yapılan MLC- test'i alıcı ve vericinin kan numunelerinin 50 Gy'lik dozlarla ışınlanması (1990- Ocak 2006 kadar) SSK Okmeydanı Hastanesi ve SSK Hastaneleri (Ocak 2003 kadar), Florence Nightingale Hastanesi (Nisan 2006 kadar), İstanbuldaki Sağlık Bakanlığı Hastaneleri, Vakıf Gureba Hastanesi ve İstanbul'da bulunan diğer resmi ve özel sağlık kuruluşlarının kan transfüzyonunda kullandıkları kan ve kan bileşenlerinin ışınlama ihtiyaçlarını karşılamış ve halende bu ihtiyaçları karşılamaya devam etmektedir. Ayrıca, üniversite tıp fakülteleri, biyofizik, tıbbi biyoloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi anabilim dalları ve kamu ve özel üniversitelerin, fen fakülteleri radyobiyojji, biyoloji anabilim dallarının bilimsel ve deneysel araştırmalarda kullandıkları tohum, bitki, yaprak ve dalları, küçük laboratuvar hayvanlarını ışınlayarak katkıda bulunmakta ve halen bu hizmeti sürdürmektedir. BLÇV Kan Işınlama Merkezi en fazla kan ve kan bileşenleri ışınlaması yapan, her gün kesintisiz 24 saat/ 365 gün hizmet veren yegane kuruluştur. 2001-2005 arası, son 5 yılda toplam 81145 ünite, yıllık ortalama 16229 ünite ve günlük ortalama 44 ünite kan ve bileşenleri ışınlanmıştır.

### **D) Kan ve Kan Ürünleri Işınlama Cihazlarında Tıbbi Radyasyon Fizikçilerinin Görevleri ve Sorumlulukları**

Kan ışınlama cihazları yapısı ile radyasyon onkolosinde kullanılan Co-60 cihazları arasında yakın bir benzerlik vardır. Her ikisinde gama ışınları

verir, Co-60 teleterapi cihazlarında hastanın kanserli dokusu direkt olarak ışınlanır. Bu şekilde kanserin ışın ile tedavisi yapılır. Kan ışınlama cihazlarında ışınlanan kan ve hücresel kan bileşenleri ise tıpta hem benin ve hem de malign hematolojik hastalıkların, çocuk, kadın ve doğum hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır. Burada, çocuk ve erişkinlerin sağlığı konu olduğundan bu cihazların dozimetresi, dozların hesaplanması, ürün paketleri içinde doz dağılım eğrilerinin çizilmesi, kalite kontrollerinin yapılması radyasyon onkolojisinde olduğu gibi “Tıbbi Radyasyon Fiziği Uzmanları” tarafından yapılmalıdır. Kan ışınlama Merkezlerine Sağlık Bakanlığı ve TAEK tarafından Lisans verilirken bu fizik işlemlerin yapılması şartını koymalıdır. Radyasyon onkolojisinde olduğu gibi burada da insan sağlığı önemlidir.

### E) Tıbbi Radyasyon Fizikçilerinin Başlıca Görevleri, Katkıları ve Öneriler

**I. Kan ışınlama cihazı alımları ve seçimi:** Kan ışınlama cihazlarının alım komisyonuna hematolog, radyasyon onkoloğu, patolog, vb yanı sıra bir de tıbbi radyasyon fizikçisinin dahil edilmesinde fayda vardır. Cihazdan istenilen ışınlama kapasitesine göre radyoaktif kaynağının güç ve sayısının seçimi, radyasyon korunması ve emniyeti bakımından uluslararası ölçütlere uygunluğu, dozimetrik ve kalite kontrol cihazları, özel ışınlama setlerinin alım listesine konmaları konularında danışmanlık yapabilirler. İsteğe bağlı cihaz ve ekipmanlar genellikle alım listesine konmamakta, ışınlamalarda ve fizik ölçümlerde güçlükler karşılanmaktadır.

**II. Cihazın teslim alınması:** Cihazın teslim alacak komisyonun içinde muhakkak bir tıbbi radyofizik uzmanı bulunmalıdır. Cihazın alım şartnamesine uygunluğu, kaynak güç ve sızıntı sertifikaları, doz listesi ve kalite kontrol ve dozimetrik aletlerin uygunluğu, kontrolü ve teslim alınması uzmanın görevi olup onun sorumluluğu altında yapılmalıdır.

**III. Cihazın çalıştırılması ve dozimetrik ölçümler:** Cihazın monte edileceği oda seçiminde uzman fizikçiye de danışılmalıdır. Cihazda kan ve kan bileşenleri ışınlama işlemine başlamadan önce tıbbi radyasyon fiziği uzmanı doz ölçümleri, doz dağılımı (*dose map*) ölçümlerini, kalite kontrol ölçüm-

lerini yapacak ve “doz-zaman” listesini hazırlayacaktır (Tablo 3). Bu işlemler yapıldıktan sonra sonuçlar cihaz alım şartnamesine uygun ise kan ışınlama işlemleri yapılabilir.

**IV. Dozimetrik ölçümler ve kalite kontrolleri:** Kan ışınlama cihazlarını doz ölçümlerinde radyasyon onkolojisinde kullanılan iyon odası, kablolu olan dozimetreler kullanılamaz. Bu cihazların dozimetresi geçmişte bu amaç için yapılmış (Thomson/ Nielson, ESR spektrometre ve Alanine dozimetre ve MR Fricke Gel dozimetresi ve kimyasal *Iodide/Iodate aqueous solution*) dozimetreleri kullanılmıştır. Bugün en çok kullanılan dozimetreler TLD- 100, Radiochromic Film ve Alanine pellet dozimetreleridir. Ülkemizdeki kan ışınlama cihazlarının hiç birinin dozimetresi ve kalite kontrol cihazları ne yazık ki yoktur. Cihazlar satın alınırken uzmanına danışılmamış hatta, laboratuvar hayvanları, bitki ve kan tüpleri gibi bazı numunelerin ışınlanması için gerekli özel apereyler de alım listelerine konmamıştır. BLÇV’de doz ölçüm yöntemi olarak Radiochromic MD 55-2 film/ Alanine dozimetri yöntemini seçtik.<sup>[5,6,8-10]</sup> Amerika’da bulunan ISP (International Speciality Product, New Jersey, ABD) firması ile işbirliği yaparak yıllık doz ölçümlerimiz yapılmaktadır. Film kaseti posta ile ABD’den gönderilmektedir. *Canister* içine kana eşdeğer su fantomu ve onun içinde kaseti koyarak 25 Gy’lik doz ile ışınıyoruz. Fizik faktörleri yazdıktan sonra ışınlanmış film kasetini özel posta ABD’ye densitometrik ölçümler için gönderilmek-

**Tablo 3**

Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı kan ve kan ürünleri ışınlama merkezi 2007 Mart - 2008 Mart bir yıllık doz tablosu

| Verilecek doz    | İşinleme süresi (sn) |
|------------------|----------------------|
| 1000 Rad (10 Gy) | 93                   |
| 1500 Rad (15 Gy) | 139                  |
| 2000 Rad (20 Gy) | 186                  |
| 2500 Rad (25 Gy) | 232                  |
| 3000 Rad (30 Gy) | 278                  |
| 3500 Rad (35 Gy) | 325                  |
| 4000 Rad (40 Gy) | 371                  |
| 4500 Rad (45 Gy) | 418                  |
| 5000 Rad (50 Gy) | 463                  |

2 Eylül 2007 için aktivite azalma faktörü  $f=0,6399$ ;

2 Eylül 2007 için doz şiddeti = 6,474 Gy / dk.

tedir. University of Wisconsin Radiation Calibration Laboratory'de yapılan ölçüm sonuçları bir rapor halinde bize gönderilmektedir. Hesap ile bulunan doz verimi değeri (sertifika) ile ölçüm sonucu arasın fark kabul edilebilir limit +5 arasında olmalıdır. 2007 yılında benim yaptığım doz hesapları ile ISP'nin ölçümleri arasında +5 cGy'lik bir fark olmuştur. Bu fevkaledede iyi bir sonuç olup fark + % 0.002 dir. Şekil 6 a, b, c, d ve e'de doz ölçümleri ve *dose-map* sonuçları gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> Dozimetreler pahalı cihazlar olduğunda her cihaz için dozimetre satın almak israf ve sağlık kuruluşları tarafından mümkün olamamaktadır. Buna çözüm, ülkemizdeki satıcı firmaların kendi cihazları için bir dozimetrik sistemi getirmeleri ve ücreti karşılığında kendi müşterilerine 6 ayda bir bu hizmeti sağlamalarıdır, kanımızca en uygun çözüm yoludur.

**V. Cihazın günlük, haftalık, aylık altı aylık ve yıllık kalite kontrolleri:** Cihazın kullanım kitabındaki talimatlara göre uzman radyasyon fizikçi, bakım teknisyeni ve sorumlu teknisyen tarafından yapılmalıdır. Bu cihazlarda doza ve homojeniteye etki eden iki önemli faktör vardır. a) Işınlama saati (*timer*): Elektronik zaman saati olup verilecek dozu ayarlar. Günlük kontroller sorumlu teknisyen tarafından yapılmalıdır. b) *Canister*in ışınlama süresince kaynağın önünde dakikadaki dönüş sayısı.

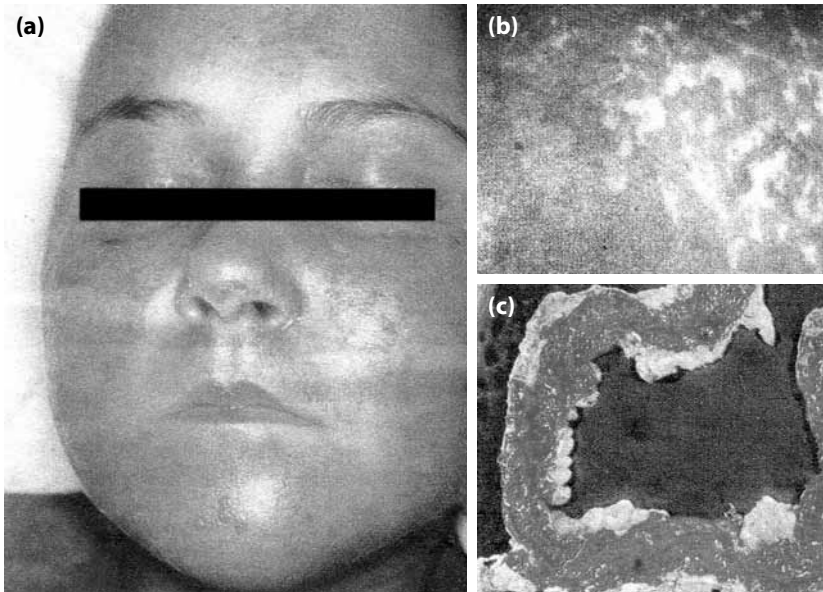
Kan ve kan ürünleri torbalarının homogen doz almasını etki eder. IBL 437 C için bu sayı dakikada 18 turdur. Bakım teknisyenleri tarafından yapılmalıdır.<sup>[5,9]</sup>

**VI.** Kan ışınlama cihazının kullanma talimatının Türkçe bir kopyası, acil durum planı ve talimatları (yangın, su baskını, deprem, elektrik kesilmesi gibi) ve radyoaktif kaynak mekanizmasının otomatik olarak çalışmadığı durumlarda yapılacak mekanik işlemleri bildirir talimatlar yazılı olarak hazırlanmalı ve ışınlama odasının duvarına asılmalıdır.

**VII.** Kan ışınlama merkezinde çalışan personelin sağlık kontrollerini yaptırmalı, aldıkları dozların ölçümü için personel film dozimetresi sistemini kurulmalı ve bunların kayıtları tutulmalıdır.

**VIII.** Cihazın aylık, altı aylık ve yıllık bakımlarını yetkili firmaya yaptırmak ve bunlar ile ilgili kayıtları tutmak.

**IX.** Cihazın yüzeyindeki sızıntı radyasyon miktarları haftalık aylık kontrolleri yapılmalıdır. Ölçüm değerleri cihazın kitabında bildirilen değerlerden fazla olmamalıdır. Kaynaklar, paslanmaz çelikten yapılmış bir kapsül içine argon kaynağı yapılarak kapatılmıştır. Kapsülde zamanla paslanma ve ısı dolayısıyla çatlama meydana gelebilir. Bu neden-



Şekil 6. TA-GVHD sonucunda hastanın: (a) Yüzünde, (b) sırtında, (c) ince bağırsağında meydana gelen lezyonlar.



le kaynaktan radyoaktif sızıntısı olabilir. Yapımcı firmalar silme (*wipe*) testinin yapılmasını önerirler. Sızıntı radyoaktif miktarı 0.18 KBq= (0.005 µCi) den fazla olmamalıdır. Geçerli değer kaynak sertifikasındaki değerlerdir. Radyoaktif sızıntı testinin kullanıcı olan Sağlık kuruluşlarının imkanları ile yapılması mümkün değildir. Lisanlamaya yetkili makamlar, yapımcı firma ve kullanıcı kuruluşlar tarafında buna bir çözüm bulunmalıdır.

**X.** Kan ve kan bileşenleri torbaları üzerine ışınlanmanın yapıldığını, verilen doz miktarını renk değişikliği ile belirten özel etiketler yapıştırılmalıdır. Bu mümkün değilse lastik mühür sistemi kullanılmalıdır. Kan ve kan bileşenleri transfüzyonu yapan sağlık ekibince yanlış anlamaya neden olmak için ışınlanmış torbalar üzerine “radyoaktif bulaşması yoktur” uyarısını yazılması sağlık çalışanının yanlış anlamalarını önler. Bu işlemler, sorumlu uzman hekim, tıbbi radyasyon fizikçisi ve teknisyenleri tarafından yürütülmelidir.

**XI.** Tıbbi radyasyon fiziği uzmanları cihaz ile ilgili teknik, fizik, radyasyon korunması kayıtlarını tutmak ve dökümanların muhafazasından sorumludurlar. Hasta ile ilgili protokol defterleri bilgisayar kayıtların tutulması ve muhafazasından tesis sahibi, sorumlu hekim ve teknisyenler sorumludurlar.

**XII.** Cs-137 yüksek tehlikeli radyoaktif atık grubuna girer. Kullanılmayan cihazların veya hurdaya çıkarılan cihazların kaynaklarının yok edilmesi (*disposal*) uluslararası kurallara göre yapılmalıdır.<sup>[2]</sup> Hiçbir zaman kullanıcı sağlık kuruluşunun deposuna terk edilmemeli veya hurdacıya satılmamalıdır. 1996 İkitelli radyasyon kazası gibi benzer olaylar meydana gelebilir. Brezilya’da metruk bir hastane deposuna terk edilen kan ışınlama cihazı hırsızlar tarafından satılmak amacıyla çalınmış, Cs-137 kaynak kapsülü merak amacı ile açılmış, yüksek seviyede radyasyon dozundan etkilenmişler, kendileri ve giysileri radyoaktif Cs-137 tozları ile bulaşmıştır. Bu olayda kendileri, aileleri ve tedavi için yatırıldıkları hastanedeki personel (hasta bakıcı, hemşire ve hekim) ve koğuştaki hastalar dahil 244 kişide radyasyon bulaştığı saptanmıştır. Kan ışınlama cihazları alınırken imalatçı firmadan bu konuda yazılı garanti istenmeli. Garantisi olmayan cihazlar için de TAEK’ya müracat edilip (rad-

yoaktif atık deposuna) teslim edilmelidir. Bu konuda sorumlu kişiler tesis sahipleri, sorumlu hekim ve sorumlu tıbbi radyasyon fizikçileridir.

## 2- MEDİKAL ÖZELİKLER VE KLİNİK ENDİKASYONLAR

### A) Kanın Tıpta Kullanımı ve Yapısı

Kan, yaşamın her zaman çok özel bir simgesi olmuştur. Hastalara, travma geçirenlere, ameliyat sırasında kan verme imkanı olmasaydı, modern cerrahi başta olmak üzere kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin destek tedavisinde bu gün başarılı sonuçlara ulaşılamazdı.

Kan daima hareket halinde, arter, ven ve kapıllarda dolaşan akışkan bir dokudur. Kan, biyolojik dengenin sabit tutulmasında, organizmanın beslenmesi ve savunulmasını sağlar. Kanın başlıca görevleri burada sayılamayacak kadar çoktur. Oksijenin taşınması, emilen gıdaların mobilizasyonu, hormon aktif ürünlerin iletilmesi, vücut ısısının ayarlanması gibi..

Kan, donörden alındıktan sonra hemen alıcıya verilmez, bir takım işlemlere tabi tutulur. Kan grupları A, B, O ve AB, altgrupları ve Rhésus (+ ve -) faktörleri tayin edilir. Kan ve kan bileşenlerine bulaşan etkenler, bakteriler parazitler ve virüslerden arındırılmalıdır. Örneğin hepatit C, hepatit B, hepatit A, HIV gibi. Bu işlemlerin yapılması yasal olarak zorunludur. Tedavide kullanılan kan ve kan bileşenleri kan transfüzyonundan önce konağa karşı konakçı hastalığına (Graft versus host hastalığı: GVHD) neden olmaması için kan ve kan bileşenleri iyonizan radyasyonların belli dozları ile ışınlanmalıdır. Kanın kütlesi yetişkin kişilerde boy, ağırlığına bağlı olarak 5 litre civarındadır.<sup>[4]</sup>

### B) Kan ve Kan Ürünlerinin Yapısı

**I. Plazma (PL):** Plazma kanın şekilli elementlerinin (hücreler) dışında kalan serum ve pıhtılaşma faktörlerini içeren kısımdır. Sarı renkte olup, su, madensel tuzlar, glukozitler, lipitler ve proteinlerden oluşur. Albümin kanın basıncını sabit tutar; immünoglobulinler kanda mikroorganizmalara karşı savunma yaparlar.

**II. Eritrositler (RBC):** Kırmızı kan hücreleridir. Kemik iliği tarafından üretilirler. Hemoglobini taşıyan bu hücreler kana kırmızı rengini vererek, ok-

sijen ve karbondioksit gazlarının taşınmasını sağlarlar. Miktarları 5 milyon/mm<sup>3</sup>'dür, yaşam süreleri ise 120 gün civarındadır. Hematokrit, kanın taşıdığı eritrosit oranını belirler, %30 dan daha aşağı olmamalıdır.

**III. Lökositler (WBC):** Beyaz kan hücreleridir. Enfeksiyonlara yol açan bakterilere, virüslere, mantarlara ve yabancı maddelere karşı korurlar. Kemik iliği tarafından üretilir. Üç ana tip lökosit vardır:

a) *Granülositler:* Nötrofiller özellikle bakteriyel savunmada; eozinofiller allerji ve parazitlerle olan mücadelede; bazofiller de inflamasyon ve allerjide görev alırlar.

b) *Monositler:* Hem enfeksiyon etkenlerini, hem de yabancı maddeleri içine alarak savunmada rol alırlar.

c) *Lenfositler:* Bu tip lökositler belirli enfeksiyonlara karşı koyarlar. İki tip lenfosit vardır: 1) T- Hücreleri, yabancı cisimler ve virüsler tarafından enfekte edilmiş hücrelere saldırırlar; 2) B-Hücreleri, antikor üretirler.

d) *Trombositler:* Hasara uğrayan kan damarlarını tamir eden renksiz kan hücreleridir. Damar içinde agregatlar oluşturmak suretiyle kan kaybını durdururlar. Koagülasyonun ilk adımı olan bu yapı, plazma içinde bulunan proteinler tarafından tamamlanır. sayıları 250.000 /mm<sup>3</sup> olup yaşam süreleri. 5-8 gündür. Kemik iliği tarafından üretilirler.<sup>[3,4,8]</sup>

### **C) Bağışıklık Sistemi Komplikasyonları ve GVHD (Graft-versus-Host Hastalığı)**

Kanın allojenik, otolog ve diğer klinik endikasyonlarda transfüzyondan önce iyonizan radyasyonlar ile ışınlanması TA-GVHD (transfüzyonla ilişkinin ölümcül komplikasyonlarından korunmak için en iyi yöntem olduğu anlaşıldıktan sonra kan ışınlama cihazlarının kullanımı dünyada ve ülkemizde de artmaktadır. TA-GVHD, immün sistemi çok zayıf olan hastalarda görülür ve kan transfüzyonu ile ilgili bir risk olarak tanınır. İlk defa, 1960 yılında Nispet ve Heskop tarafından tanımlanan GVHD, immünolojik özelliklerini koruyan lenfositlerin, immün yetersizliği olan kişilere verilmesi sonucunda ortaya çıkan hastalık tablosudur. İm-

mün baskılama yapan tedavilerin GVHD için etkili olduğu ispatlanamamıştır. Amerikan Kan Bankacıları Birliği (The American Association of Blood Banks =AABB) ve Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (Food Drug Administration=FDA) ve konu ile ilgili diğer ulusal sağlık kuruluşları *immuno-incompetent* veya *immuno-compromised* hastalarda ışınlanmış kan ve kan ürünlerinin kullanılmasını önerirler. Günümüzde gerek gelişmiş ülkeler ve gerekse BLÇV tarafından kullanılan ışınlama doz miktarları 25-50 Gy arasında değişmektedir.

GVHD'nin patogenezinde alıcının kök hücreleri ile birlikte verilen T-lenfosit hücrelerinin başlattığı immünolojik olaylar dizisi ile oluşan organ hasarı ile sonuçlanır. Bu akut sendrom, tipik olarak 4-30 gün arasında, kronik olanlar ise üç aydan sonra başlar. Hastada cilt reaksiyonları, karaciğer, kemik iliği ve GİS yolu bozuklukları ile karakterize edilir. Şekil 6'da, cilt lezyonları ve ince bağırsak lezyonları şekilleri görülmektedir. Akut reaksiyonda T<sup>yardımcı</sup> (CD4+), kronik GVHD'de ise T<sup>sitotoksik</sup> (CD8+) hücreler görev alır.

Komplikasyonlar kısa bir zamanda meydana çıkar. Mortalite oranı yüksektir, hastalar birkaç gün veya hafta içinde ölebilirler. GVHD kanın tüm hücresel bileşenlerinde sonradan görüldüğü rapor edilmiştir. Bu sendrom tam kan, eritrositler, lökositler, donmamış plazma ve normal donörlerden ve kronik miyelositik lösemili donörlerden hasad edilen lökositlerin transfüzyonundan sonra gelişmektedir. GVHD hastalığının önlenmesi için donörün T-lenfositlerini inaktive hale getirmek gerekir. T-lenfositlerini fiziksel olarak yıkayarak veya filtre ederek çıkarılması yönteminin etkili olmadığı görülmüş ve artık terk edilmiştir. Bugün, gama ışınlarıyla ışınlama yönteminin en uygun yöntem olduğu dünyadaki bütün otoriteler tarafından kabul edilmiştir. Allojenik kanın transfüzyon öncesi ışınlama yapılması gereken durumlar aşağıda belirtilmiştir.<sup>[7,12-15]</sup> Tedavisinde kortikosteroidler ve siklosporin kullanılmaktadır.

- 1- TA-GVHD gelişmiş hastalarda,
- 2- Ağır immün baskılanma altında olan kanser hastaları,
- 3- AIDS ve yenidoğanların hastalık hallerinde,

4- Onkoloji hastalarında,

5- Kemik iliği ve kök hücre transplantasyonu yapılanlar,

6- İmmün sistem hastalıklarında.

Bazı kan ve kan ürünlerinin ışınlanmasına gerek yoktur. GVHD'nin görülmediği ve ışınlamaya gerek olmayan kan ürünleri şunlardır:

1- Donmuş taze plazma (FFP),

2- Trombosit ayrılmış plazma,

3- Donmuş kriyopresipat (*cyroprecipitate*) çökeltilisi.

#### D) Klinik Endikasyonlar

Klinik endikasyonlar konularında birçok ilgili kuruluş uzmanlarının yaptığı araştırma ve çalışmaların sonuçları üç grup halinde toplanmıştır:

*1- Genel olarak kabul edilmiş riskler: (Mutlak Endikasyonlar)*

a) Kemik iliği transplantasyonu (KİT) veya kök hücre transplantasyonu (KHT) yapılan hastalara kardeşten (allojenik) ve kendinden (otolog) verilecek kanlar,

b) Konjenital immün yetersizlik sendromu olan hastalara verilen hücresel kan ürünleri,

c) İntrauterin transfüzyonu yapılan alıcılara verilen ve sonradan verilen kanlar,

d) Hodgkin hastalığı veya non-Hodgkin lenfomalı olgulara verilen kanlar,

e) Premature doğan bebeklere (1200 gr'dan az) verilen kanlar,

f) Solid tümörlü (neuroblastoma, glioblastoma) hastalara verilen kanlar, aile fertlerinden herhangi bir kişiden alınan kanlar ve HLA *matched single* donör trombositlerini alan hastalara verilen ürünler,

g) Granülosit transfüzyonu yapılan hastalara verilen kanlar,

h) İmmüsupresif tedavisi alan aplastik anemili hastalarına verilen kanlar,

i) Yeni doğanlara uygulanan değişim transfüzyonlarda verilen kanlar,

j) Otolog ilik transplantasyonu yapılmak üzere ablatif tedavi görmüş hastalara verilen kanlar, yoğun kemoterapi ve radyoterapi gören hastalara ve-

rilen kanlar ışınlanmalıdır.

*2- İncelenen riskler (İncelenen endikasyonlar):*

a) Hematolojik malign hastalıklarda (Akut lösemi)

b) Organ transplantasyonu yapılan organ alıcıları,

c) Hodgkin hastalığı dışında kalan hematolojik malign hastalıkları,

*3- Tanımlanmamış riskler (Belli olmayan endikasyonlar):*

a) AIDS'ler, bir çok solid tümörler, non-miyoablatif ve kemoterapi alıcıları (rutin immüsupresif ilaç kullananlar),

b) Konjenital Humoral İmmün Yetmezliği olan hastalar,

c) Solid organ transplantasyonu yapılan alıcılar, aplastik anemiy, BMT hariç,

d) Talasemi ve hemofili hastaları<sup>[5,7,13,15,16]</sup>

#### E) TA-GVHD'ye Engel Olmak için Kan ve Kan Bileşenlerini Gama Işınlama ile Işınlama Kılavuzu

TA-GVHD nadir olarak meydana gelir, fakat transfüzyonun öldürücü komplikasyonlarından biridir. Kişinin transfüzyonla riski, kontamine olmuş lenfositlerin yaşamına ve sayısına, hastanın immün sisteminin (*susceptibility*) duyarlılığına, onların (*engraftment*) aşılmasına ve hasta ile donör arasındaki immün (*disparite*) eşitsizlik derecesine bağlıdır. Korunmanın esasını, gama ışınları ile ışınlayarak T-lenfositlerinin proliferasyonunu durdurarak onları inaktive hale getirmektir. Verilecek doz miktarı üzerinde geçmişte bir çok çalışmalar yapılmış, gelişmiş ülkeler (İngiltere, ABD, Fransa, Çin, Australya ve Yeni Zelanda) hematologları, kan bankaları ve transfüzyon merkezleri önerilerinde bulunmuşlardır. Yaptığımız literatür araştırmasına göre, aralarında bir fikir birliği olmamakla beraber T-lenfositleri inaktive hale getirmek için torbanın merkezi dozunun 25 Gy, diğer kısımlarında ise 15 Gy'den az ve torbanın hiçbir kısmında da 50 Gy'den fazla olmaması sonucuna vardık. Bu doz miktarları kanın diğer hücrelerinin fonksiyonlarını etkilemez. 50 Gy'den sonra etkilenme başlar (Tablo 4).<sup>[2,12]</sup> Gelişmiş ülkeler tarafından uygulanan kan ve kan bileşenleri ışınlama dozları (Tablo 5).

**Tablo 4**

Kan ışınlanmasında kullanılan radyasyon doz birimleri\*

|                |   |
|----------------|---|
| 1. Rad:        | Radyasyon absorbe doz birimi olup bir gram doku tarafından absorbe edilen 100 erg'lik enerjidir. SI'de Gray (Gy) kullanılır. 1 Gy= 100 rad; 1 rad= 0.01 Gy'dir. 1000 rad= 10 Gy, 100 rad= 1 Gy'dir.   |
| 2. Rem:        | Eşdeğer doz birimi olup radyasyon korunmasında, radyasyon kazalarında insanlar tarafından alınan radyasyon miktarının belirtilmesinde kullanılır. Biyolojik etkiyi ve kalite faktörünü kapsar. SI'de Sievert birimi kullanılır. 1 Sv= 100 rem, 1 rem= 0.01 Sv= 10 mSV= 1 cSv'tir.   |
| 3. Curie (Ci): | Radyoaktif maddelerin aktivite miktarının belirtilmesinde kullanılır. Curie, radyoaktivite birimi olup saniyede $3.7 \times 10^{10}$ Atom parçalanması yapan her hangi radyoaktif maddenin miktarıdır. SI'de Bequerel (Bq) birimi kullanılır. 1 Bq= d/s, olup saniyedeki bir nükleer parçalanmaya denir. 1 Ci= $3.7 \times 10^{10}$ d/s'dir. 1 Ci= 37 GigaBq'dir. 1 Giga= $10^9$ 'dir. Kan ışınlama cihazlarında kaynak aktivitesi Tera Bequerel ile ifade edilir. 1 Tera = $10^{12}$ 'dir.<br>Örnek: 5100 Ci= 37 GBq= 188700 GBq= 188,7 TBq. |

\*Eski ve yeni *System International* (SI) birimleri.

**Tablo 5**

Gelişmiş ülkeler tarafından uygulanan kan ve kan ürünleri ışınlama dozları

1. Amerika (FDA) ve American Association of Blood Banks (AABB). (1993) 25 Gy merkezde; 15 Gy minimum,
2. Avrupa Birliği Ülkeleri (Council of Europe). (1999) 25 Gy minimum; 40Gy maksimum,
3. İngiltere (UK). (1996) 25 Gy minimum; 50 Gy maksimum,
4. Avustralya ve Yeni Zelanda: 25 Gy minimum, 50 Gy maksimum,
5. Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı'nda uygulanan doz miktarları 25 Gy-30 Gy'dir. Merkezimizde kan ışınlanması yaptıran pediatrik hemototolog/onkologların ışınlama dozları ise 15-20 Gy'dir.

## F) Radyasyonun Kan ve Hücresel Kan Bileşenleri Üzerindeki Etkisi

1) *Eritrositler*: Tam kan: Işınlanma sonucunda transfüzyon sonrası eritrositlerin iyileşmesinde bir azalma olur. Fakat, bu olay sadece uzun depolama sonucunda meydana gelir. Eritrositlerin gama ışınları ile ışınlanması, potasyumun intraselüler *efflux* hızını artırır.

Öneriler: Kırmızı kan donörden alındıktan sonra daha 14 gün depolanabilir.

Eğer hastada hiperpotasemi riski var ise, örneğin, intrauterine değişim transfüzyonu yapılmış ise eritrosit ışınlamadan sonra 24 saat içinde hastaya verilmelidir.

2) *Trombositler*: Trombositlerin 50 Gy arasındaki gama ışını dozları ile ışınlanmasında klinik olarak onların fonksiyonlarında anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmemiştir.

Öneriler: Trombositler beş günlük raf ömrü sü-

resi içinde herhangi bir zamanda ışınlanabilir. 50 Gy'den fazla dozlardan sonra *in vivo* iyileşme oranı azalır.

3) *Granülositler*: Granülositlerin fonksiyonu üzerine radyasyonun etkisi biraz karışık bir olaydır.

Öneriler: Granülositler alındıktan sonra mümkün olduğu kadar çabuk olarak ışınlanmalı ve hemen hastaya transfüze edilmelidir.

4) *Lökositler*: Lökositlerin radyasyona karşı duyarlılığı lenfositlerin B ve T hücrelerinin sayılarına, göç etme kabiliyetine, kültür medyumlarının yaşam süresine, mitojenlere, blast transformasyonu yanıtına ve onların *Mixed Lymphocyte Culture*=MLC ve *Mixed Lymphocyte Reaction*=MLR'sine bağlıdır.

Öneriler: TA-GVHD'nin meydana gelmemesi için donörün bağışıklık sistemi aktif hücreleri (*Immuno Competent Cell*=ICC), özellikle lenfositlerin B ve T hücrelerinin aktivitelerini durdurmak için gama ışınlarının en az 25 Gy'lik dozları ile ışınlanmalıdır.<sup>[12-19]</sup>

### 3- TRANSFÜZYONUN MİKROORGANİZMA TAŞIMA RİSKİ

GVHD'yi önlemek için yapılan radyasyon ne yazıkki anti-microbial özelliğe sahip değildir ve hastayı bu açıdan koruyamaz. Bunlar özellikle HIV, hepatit-B, hepatit-C, insan T-hücre lösemisi virüsleri veya, *Trypanosoma cruzi*, leismaniasis, malaria, Batı Nil virüsü diğer ajanlara karşıda koruma sağlayamaz. Bu nedenle patojenlerin azaltılması veya sıfıra yakın indirgenmesi için yeni teknolojilerin geliştirilmesine gerek duyulmuştur. Bu teknolojiler şu şekildedir.

a) INTERCEPT: Intercept Blood System (Cerus Corporation, CA, ABD) sentetik psoralen (amotosalen HCL) revesibil olarak DNA ve RNA'nın helikal kısmının arasına girerek işlev görür. Ultraviyole (UVA 320-400 nm) ve psoralen, pirimidin bazlarla kovalent bağ oluşturarak mikroorganizmaların replikasyonunun önler.<sup>[20]</sup>

b) Mirasol: (Mirasol, Patogen Reduction Technology) UVA ile riboflavin kullanarak guanin rezidüleri ile etkileşime girerek irrevesibil nükleik asid hasarı vererek çalışır. Bu sistem mononükleer hücrelere karşı etkindir. Xenograflarla yapılan çalışmada mirasol tedavisinin GVHD'yi önlediği gösterilmiştir. Plazma ve tam kan ürünlerinin patojen azaltımında etkili olduğu kanıtlanmıştır. Fransa'da gama ışınlanma oranını düşürmüştür.<sup>[21,22]</sup>

### 4- SONUÇ VE ÖNERİLER

1) IBL 437 C cihazlarında *canisterin* tabana yakın yerlerde doz eksikliğini gidermek, homogen doz dağılımı sağlamak için 2 cm kalınlığında suya eşdeğer materyel konmalıdır. Torbalar arasındaki hava boşluklarını gidermek, homojen dağılımı sağlamak için de kana eşdeğer fantom materyeli kullanılmalıdır.

2) TA-GVHD'ye engel olmak, lenfosit proliferasyonu durdurmak için en geçerli metod kan ve kan ürünlerini gama ışınları ile ışınlamaktır,

3) Önceden yapılan çalışmalar MLC reaksiyonlarının kaldırılması üzerine yapılmıştı ve 15 Gy'lik doz lenfositleri inaktive hale getirmek için kafi idi, TA-GVHD mani olmak için 20 Gy'lik dozun kafi olacağı fakat, T- lenfositleri inaktive hale getirmek için de 25 Gy'lik dozun uygun olacağı önerildi,

4) Son önerilere göre, ışınlama alanında minimum doz 25 Gy, torbanın her hangi bir alanında 50 Gy'den fazla olmamalıdır.

5) Aile üyelerinden ve HLA-*selected* donörlerden alınan kanlar ve trombositler hasta immunokompetent olsa bile ışınlanmalıdır.

6) Pediatrik uygulamalar: Yeni doğan bebekler TA-GVHD riski altında olabilirler. İntrauterin transfüzyon (IUT) ve *exchange* (değişim) transfüzyon (ET) yapılacak bebeklere verilecek kanlar ışınlanmalıdır. Eğer kan 1. ve 2. derece akrabalarından alınmış veya evvelce IUT yapılmış ise kanlar ışınlanmalıdır. IUT/ET uygulanmalarında kan ve kan ürünleri ışınlandıktan sonra 24 saat içinde bebeğe verilmelidir.

7) Kalp ameliyatı olacak bebeklerde, klinik ve laboratuvar bulguları immün eksikliği olduğunu göstermedikçe verilecek olan eritrosit veya trombositlerin ışınlanmasına gerek yoktur.

8) Kemik iliği nakli yapılacak ve akut lösemi olan çocuk ve yetişkinlere verilecek olan eritrosit ve trombositler 1. ve 2. derece akrabadan alınan kanlar, HLA-*matched* trombositler hariç ışınlanmamalıdır.

9) Allojenik BMT alıcılarına, kemoterapinin başlamasından sonra verilen bütün kan ürünleri ışınlanmalıdır.

10) Diğer hasta grupları: Lenfomalar bütün yetişkin ve çocuk Hodgkin hastalarının her durumunda ışınlanmış eritrosit ve trombositler verilmelidir. Fakat non-Hodgkin lenfomalara verilmemelidir.<sup>[13-18]</sup>

### KAYNAKLAR

1. IBL- 437 Blood Irradiator & Dose Writer. DMS. CIS-USA Inc.
2. Masterson ME, Febo R. Pretransfusion blood irradiation: clinical rationale and dosimetric considerations. Med Phys 1992;19(3):649-57.
3. Kanın tıpta kullanımı. Tam Dergisi 2005;400.
4. Tezman E. Mayo Clinic Family Health Book 1999;1:75.
5. Bogner L, Härtl P, Scherer J, Treutwein M, Herbst M. Dosimetry of a blood irradiator. Strahlenther Onkol 1998;174(8):431-6.
6. Southeastern Community Hospital Blood Center. Irradiation of Blood Product Gamma Irradiation. Transfusion Medicine Bulletin. Vol. 2, No:1- May 1999.

7. Gerota J. Irradiation of Blood products prevention of the risk of post- transfusion graft- versus –host disease in immuno-depressed patients. CIS BIO. International; 4-12-14-15-18-22-28-34-36-44-45-46-48.
8. Niroomand-Rad A, Blackwell CR, Coursey BM, Gall KP, Galvin JM, McLaughlin WL, et al. Radiochromic film dosimetry: recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. American Association of Physicists in Medicine. Med Phys 1998;25(11):2093-115.
9. Butson MJ, Yu PK, Cheung T, Carolan MG, Quach KY, Arnold A, et al. Dosimetry of blood irradiation with radiochromic film. Transfus Med 1999;9(3):205-8.
10. International Speciality Products (ISP), Dose Map Report, May 2, 2007.
11. Australian & Newzealand Society of Blood Transfusion Inc.. Guidelines for Gamma Irradiation of Blood Components. Revised, 2003.
12. 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.
13. Cheung T, Butson M, Yu PK. Validation of blood product irradiation doses. Phys Med Biol 2001;46(10):N241-4.
14. Royal Children’s Hospital Melbourne. Irradiation of Blood products. Blood Transfusion. Updated 07. March 2006.
15. Gedikoğlu G, Kuter S. Pediatri hücre transplantasyonunu ve etik/deontoloji. Haliç Üniversitesi 2006. Bölüm XXIII, 301-14.
16. BCSH Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of Transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfus Med 1996;6:261-271.
17. Weiss B, Hoffmann M, Anders C, Hellstern P, Schmitz N, Uppenkamp M. Gamma-irradiation of blood products following autologous stem cell transplantation: surveillance of the policy of 35 centers. Ann Hematol 2004;83(1):44-9.
18. Ferrara JL, Antin JH. The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hematopoietic cell transplantation. Massachusetts: Blackwell Science; 1999. p. 305-15.
19. Parkman R. Chronic graft-versus-host disease. Curr Opin Hematol 1998;5(1):22-5.
20. Mintz PD, Wehrli G. Irradiation eradication and pathogen reduction. Ceasing cesium irradiation of blood products. Bone Marrow Transplant 2009;44(4):205-11.
21. Alter HJ. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. Transfus Med Rev 2008;22(2):97-102.
22. Fast LD, DiLeone G, Cardarelli G, Li J, Goodrich R. Mirasol PRT treatment of donor white blood cells prevents the development of xenogeneic graft-versus-host disease in Rag2<sup>-/-</sup>-gamma c<sup>-/-</sup> double knockout mice. Transfusion 2006;46(9):1553-60.