

# Primjena rendgenskog zračenja u svrhu prevencije transfuzijom uzrokovane reakcije presatka protiv primatelja

Željka Lubina<sup>1</sup>, Matea Vinković<sup>1</sup>, Maja Strauss Patko<sup>1</sup>, Irena Jukić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu

## Sažetak

Transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja (TA-GvHD) je rijetka komplikacija transfuzijskog liječenja krvnim pripravcima koji sadrže vijabilne limfocite. Rizik za pojavu TA-GvHD-a ovisi o broju i održivosti limfocita u krvnom pripravku, osjetljivosti imunološkog sustava primatelja i stupnju imunološke razlike u sustavu humanog leukocitnog antigena (eng. *human leukocyte antigen*, HLA) između darivatelja i primatelja krvnog pripravka.

Standardna metoda kojom se uspješno prevenira TA-GvHD je ozračivanje krvnih pripravaka ionizirajućim zračenjem apsorbiranom dozom zračenja 25-50 Gy. Cilj ozračivanja je inaktivacija vijabilnih limfocita prisutnih u staničnom krvnom pripravku (eritrociti, trombociti, leukociti) i inhibicija njihove proliferacije u primatelja krvnog pripravka.

U zadnjih dvadesetak godina sve se više napušta ozračivanje krvnih pripravaka gama zračenjem i zamjenjuje se ozračivanjem rendgenskim zračenjem pomoću posebno konstruiranih kabinetskih uređaja koji su naročito pogodni za rad u bolnicama i bankama krvi. Time se smanjuje rizik od slučajne ili namjerne zlouporabe radioaktivnog izvora, rješava problem zbrinjavanja radioaktivnog otpada te smanjuje izloženost djelatnika ionizirajućem zračenju u ustanovama koje se bave ozračivanjem krvnih pripravaka.

U Banci krvi Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu ozračivanje krvnih pripravaka rendgenskim zračenjem provodi se od 2014. godine i godišnje se ozrači oko 20.000 staničnih krvnih pripravaka za potrebe transfuzijskog liječenja bolesnika s rizikom za razvoj TA-GvHD-a.

**Ključne riječi:** reakcija presatka protiv primatelja uzrokovana transfuzijom, ozračivači krvi, vijabilni limfociti, krvni pripravci, rendgensko zračenje

\* **Corresponding author:** Željka Lubina, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb, e-mail: [zeljkalubina@yahoo.com](mailto:zeljkalubina@yahoo.com)

**DOI:** <https://doi.org/10.55378/rv.46.1.4>

## Uvod

Reakcija presatka protiv primatelja uzrokovana transfuzijom (eng. *transfusion-associated graft-versus-host disease*, TA-GvHD) je komplikacija transfuzijskog liječenja staničnim krvnim pripravcima (KP) koji sadrže vijabilne T-limfocite. Rizik nastanka TA-GvHD-a ovisi o broju i vijabilnosti limfocita u KP-u, stanju imunološkog sustava primatelja i stupnju histokompatibilnosti između primatelja transfuzije i davatelja krvi od koje je napravljen transfundirani KP. Za sada ne postoji specifična terapija za liječenje ove komplikacije transfuzijskog liječenja stoga

je od ključne važnosti adekvatna prevencija njezinog nastanka. U tu svrhu stanični KP-ovi izlažu se djelovanju rendgenskog ili gama zračenja u dozi 25-50 Gy čime se inhibira proliferativni odgovor transfundiranih T-limfocita i uspješno prevenira TA-GvHD. U posljednjih dvadesetak godina u svijetu se sve više uređaji za ozračivanje KP-ova na principu gama zračenja zamjenjuju onima koji za ozračivanje KP-ova koriste rendgensko zračenje. Time se rješava problem zbrinjavanja radioaktivnog otpada, smanjuje rizik od zlouporabe radioaktivnog izvora i doprinosi očuvanju javnog zdravlja i sigurnosti. Uređaji na principu rendgenskog zračenja posjeduju štitičnu ugrađenu u kućište

uređaja koji sprječava izlaganje ionizirajućem zračenju i omogućava siguran rad u neposrednoj blizini uređaja bez dodatnih mjera zaštite od ionizirajućeg zračenja.

## Cilj

Cilj ovog rada je prikazati razloge nastanka TA-GvHD-a u rizičnim skupinama bolesnika liječenih transfuzijama staničnih KP-ovima i načine njezine prevencije s posebnim osvrtom na ozračivanje KP-ova pomoću rendgenskog zračenja u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu (HZTM).

## Materijali i metode

Podaci izneseni u ovom radu dobiveni su pregledom publikacija, znanstvenih članaka i tekstova na internetu te iz *e-Delphyn*-a, nacionalnog informatičkog sustava transfuzijske službe Republike Hrvatske (RH). U radu su korištene metode prikupljanja, deskripcije i sinteze podataka.

## Povijest otkrića TA-GvHD

Prvi izvještaj o TA-GvHD-u dao je japanski kirurg Shimoda (1955.) opisavši pojavu u dvanaest slučajeva bolesnika koji su prije i nakon operacije primili svježu krv. Bolesnici su između šestog i trinaestog dana nakon operativnog zahvata imali povišenu temperaturu i osip te su, usprkos primljenoj simptomatskoj terapiji, umrli. Shimoda je to stanje nazvao postoperativna eritrodermija [1]. Mathe (1959.) je izvijestio o pojavi „sekundarnog sindroma“ kod bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži [2]. Barnes, Loutit i Micklem (1962.) predlažu da se izraz „sekundarni sindrom“ zamijeni s „graft-versus-host disease“ (GvHD), zbog imunoloških reakcija odgovornih za pokretanje sindroma [3]. Pojavu sindroma opisali su Hathaway, Brangle, Nelson i Roedel (1965.) kod jednog dojenčeta koje je liječeno (između ostalog) eksangvinotransfuzijama, koncentratima eritrocita i stanicama koštane srži. U izvješću se navodi da je dojenče imalo defekt u proizvodnji imunog globulina, limfopeniju, pancitopeniju, veliku aplaziju koštane srži, depleciju limfoidnog tkiva i generaliziranu histiocitozu. Nalazi su upućivali na vjerojatnu dijagnozu GvHD-a [4].

Billingham (1966.) je provodio istraživanja ustrčavajući injekcije stanica alogene slezene ili koštane srži u novorođene miševe. U tih miševa su se pojavili simptomi proljeva, oštećenja kože i na kraju su uginuli, a nastanak sindroma objašnjen je kao posljedica reakcije injiciranih (transplantiranih) stanica slezene i koštane srži protiv stanica primatelja.

Billingham je formulirao glavne uvjete koji trebaju biti ispunjeni za razvoj GvHD-a:

1. presadak treba sadržavati imunokompetentne stanice sposobne za diobu,
2. mora postojati razlika između sustava humanog leukocitnog antigena (eng. *human leukocyte antigen*, HLA) davatelja i primatelja,
3. primatelj mora biti nesposoban odbaciti transplantirane imunokompetentne stanice.

Za nastanak GvHD-a u primatelja transfuzije obično su odgovorna tri rizična faktora:

1. oštećenje stanične imunosti primatelja, zbog čega transfundirani limfociti nesmetano proliferiraju,
2. djelomično oštećenje ili nerazvijenost stanične imunosti primatelja zbog čega je onemogućena eliminacija velikog broja transfundiranih limfocita,
3. tkivna sličnost primatelja i davatelja zbog čega primatelj imunosni sustav ne prepoznaje transfundirane limfocite kao strane i nije ih u stanju eliminirati [5].

Prvi slučaj kod imunokompetentnih osoba liječenih transfuzijama krvi opisali su Aoki, Nakamura i Sakakibara (1984.) u bolesnika koji je nakon kardiokirurške operacije dobio povišenu temperaturu, osip, proljev i pancitopeniju s letalnim ishodom [6]. Grupa izraelskih kardiokirurga primijetila je postoperativnu eritrodermiju kod dva imunokompetentna bolesnika koji su primili homozigotnu transfuziju pune krvi. Thaler i sur. (1989.) su objavili da je postoperativna eritrodermija kožna manifestacija GvHD-a i kako se GvHD može pojaviti i kod imunokompetentnih bolesnika liječenih neozračenim KP-ovima HLA-homozigotnih davatelja za haplotip HLA za koji je primatelj bio heterozigotan [7].

## Rizični faktori, klinički simptomi i rizične skupine

Iz opisanih slučajeva i provedenih istraživanja spoznalo se da je rizik za pojavu TA-GvHD-a najveći u imunodeficientnih i imunosuprimiranih primatelja transfuzije krvi. Povećani rizik uočen je i kod imunokompetentnih bolesnika kada davatelj i primatelj imaju zajedničke antigene HLA-sustava, tj. kada je primatelj heterozigot, a davatelj homozigot za zajednički haplotip, tzv. jednosmjerna HLA podudarnost (eng. „*one-way HLA match*“). To je najčešće među članovima obitelji unutar prvog koljena (npr. roditelji, djeca i braća i sestre).

Ohto i Anderson (1996.) navode klasične kliničke značajke TA-GvHD-a koje uključuju temperaturu, osip, poremećaj funkcije jetre i proljev. Ako se uspoređuje s GvHD-om koji se pojavljuje nakon presađivanja koštane srži, simptomi TA-GvHD-a su vidljiviji ranije. Groznica (> 38 °C) je simptom koji se može pojaviti četiri dana nakon transfuzije s medijanom pojavljivanja oko desetog dana. Pojavljuje se eritematozni, makulopapulozni kožni osip obično najprije vidljiv na trupu koji se širi na ekstremitete, dlanove i tabane. Osip može biti blag ili u obliku generalizirane eritrodermije koja može progredirati u bulozne lezije. Stupanj disfunkcije jetre je promjenjiv. Najčešća slika u skladu je s opstruktivnom žuticom s povišenim bilirubinom i alkalnom fosfatazom, povezano s poremećenim vrijednostima enzima jetre, obično u manjoj mjeri nego kod akutnog hepatitisa. Gastrointestinalne komplikacije su varijabilne i kreću se od anoreksije i mučnine do masovnog proljeva. Leukopenija i pancitopenija povezane s TA-GvHD-om razvijaju se kasnije, oko šesnaestog dana i s vremenom postaju sve izraženije. Najčešći uzrok smrti je infekcija koja se dogodi unutar tri tjedna od pojave simptoma. Stopa smrtnosti je > 90 % [8].

## Liječenje i prevencija TA-GvHD-a

Pokušaji liječenja TA-GvHD-a imunosupresivnim lijekovima do sada se nisu pokazali previše uspješnim. U svrhu liječenja korišteni su kortikosteroidi, antitimocitni globulin i ciklosporin. U liječenju su isprobani klorokin [9] i daclizumab [10]. U izvještajima se navode slučajevi uspješnog liječenja kombinacijom ciklosporina i anti-CD3 (eng. *anti-cluster of differentiation-3*) monoklonskih protutijela (OKT3) ili antitimocitnim globulinom i steroidima [11,12]. Liječenje TA-GvHD-a je ipak u pravilu bilo neučinkovito i na ishod nije utjecala rana dijagnoza niti početak liječenja stoga je prevencija od ključne važnosti.

Rezidualni T-limfociti prisutni su u svim staničnim KP-ovima (Slika 1, Slika 2), jer ih nije moguće potpuno eliminirati standardnim metodama filtracije, a uz to su i vijabilniji što je KP svježiji. Zbog toga je potrebno posebno voditi računa o skupinama bolesnika koji imaju povećan rizik za nastanak TA-GvHD-a. U takvim slučajevima potrebno je postupati prema važećim preporukama koje definiraju kada, za koje bolesnike i koju vrstu KP-a je potrebno ozračiti. Konačnu odluku o potrebi ozračivanja KP-a donosi kliničar koji je odgovoran za liječenje bolesnika.



**Slika 1:** Koncentrat trombocita dobiven tromboferezom sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini. *Izvor: autor, HZTM*

U populacijama u kojima postoji veća homogenost HLA, kao što je npr. u Japanu, indikacije za ozračivanje KP-ova su znatno šire [13].

Glavna metoda koja se koristi s ciljem prevencije TA-GvHD-a je ozračivanje KP-a ionizirajućim zračenjem. Prva istraživanja o upotrebi ionizirajućeg zračenja u svrhu prevencije TA-GvHD-a provedena su 1959. godine [14]. Davey (1992.) obrazlaže kako ionizirajuće zračenje ima sposobnost prodora u stanice s jezgrom i oštećenja DNA izravno ili stvaranjem slobodnih iona ili slobodnih radikala. Oštećenje DNA limfocita sprječava poslijetransfuzijsku proliferaciju koja ukida potencijal za GvHD [15]. Davey (1995.) je pokazao da limfocite donora može inhibirati doza od 25 Gy i tako spriječiti TA-GvHD [16].

Specifikacije zračenja KP-a uključuju donju granicu apsorbirane doze, mogu uključivati gornju granicu apsorbirane doze ili središnju tj. centralnu dozu zračenja. Raspon apsorbirane doze je 25-50 Gy. Raspon energije za fotone je obično približno 40 keV do 5 MeV [17]. Djelovanjem ionizirajućeg zračenja u dozi 25-50 Gy inhibira se proliferacija

i diobena sposobnost T-limfocita. Da bi se osiguralo postizanje raspodjele doze zračenja svaki postupak ozračivanja mora biti validiran, treba uključivati mogućnost potvrde zračenja te se treba provoditi redoviti dozimetrijski nadzor u skladu s relevantnim standardima uz obavezno savjetovanje i podršku fizičara [18].

U svrhu ozračivanja KP-ova, u praksi se koriste uređaji koji su primarno konstruirani za tu namjenu tzv. *blood irradiator* (BI). BI se prema izvoru zračenja mogu podijeliti u gama-BI ( $\gamma$ -BI) i rendgenske-BI (RTG-BI).  $\gamma$ -BI uglavnom sadrže izvore visoke aktivnosti Cs-137 ili Co-60 smještenih u kućište i stalno zaštićene olovom obloženim nehrđajućim čelikom [19].

Američka nacionalna akademija znanosti objavila je 2008. godine izvješće „Zračenje, upotreba i zamjena izvora“. Izvještaj je posebno naglasio zabrinutost za cezijev klorid koji je zbog svojih karakteristika naročito pogodan za čin radiološkog terorizma.

Usporedbom rendgenskog i gama zračenja otkriveno je kako su oba učinkovita u onemogućavanju proliferacije limfocita u svrhu prevencije TA-GvHD-a [20]. Britansko društvo za hematologiju 2011. godine zaključilo je kako se rendgensko i gama zračenje može smatrati ekvivalentom u njihovoj sposobnosti da smanje incidenciju TA-GvHD-a



**Slika 2.** Koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita u hranjivoj otopini. *Izvor: autor, HZTM*

[21]. Mnoge države, uključujući Francusku, Dansku, Švedsku, Finsku, Japan, SAD već su u potpunosti ili većim dijelom izbacile BI koje koriste gama izvore i zamjenjuju ih s rendgenskim uređajima za ozračivanje KP-ova.

RTG-BI proizvode ionizirajuće zračenje pomoću električne energije i rendgenske cijevi koje generiraju elektrone usmjerene na volframovu ili tantalovu metu. Interakcija elektrona s metom proizvodi rendgensko zračenje koje ozračuje ciljnu komoru [22]. RTG-BI dolaze u dva oblika:

1. uređaj sadrži dvije RTG cijevi. KP se stavlja u posudu i unutar uređaja između dviju nasuprotnih RTG cijevi,
2. uređaj sadrži jednu RTG cijev. KP se stavlja u posudu koja se postavi na rotirajuću osovinu u komoru za ozračivanje i tijekom ozračivanja rotira se za 360° [23].

Na globalnom tržištu po pitanju proizvodnje RTG-BI-ova najpoznatiji su Best Theratronics, Hitachi Medical Systems, Actemium NTD-PES, Rad Source Technologies i Gilardoni S.p.A.

RTG-BI-ovi novijih generacija su puno pouzdaniji od prvih proizvedenih. Učinjena su mnoga poboljšanja u smislu mogućnosti ozračivanja većeg broja KP-ova u kraćem vremenu, neki modeli imaju svoje samostalne rashladne sustave i kotače za transport čime su postali jednostavniji za održavanje i uporabu [24]. Učinjene su promjene u geometriji RTG-cijevi što je dovelo do smanjenja topline po jedinici površine i učinkovitijeg korištenja mete. RTG cijevi novije generacije koriste metu sačinjenu od zlata što osigurava 10-15 % povećanje učinkovitosti proizvodnje i još veći porast prosječne energije fotona. To rezultira s oko 20 puta većom dozom zračenja po jedinici snage od uobičajeno dizajnirane cijevi [25].

U slučaju nedostataka BI-a, u praksi se koriste linearni akceleratori koji se primarno rabe u radioterapiji. Bahareh Aboufazeli i sur. (2018.) svojim istraživanjem pomoću Linac-a (Electa compact, Švedska) potvrdili su da se uz isporučenu dozu od 25 Gy, ovim uređajima može uspješno prevenirati TA-GvHD [26].

U Hrvatskoj je u 2021. godini ozračene KP-ove proizvodilo pet ovlaštenih zdravstvenih ustanova (OZU) u Zagrebu (Slika 3), Osijeku, Rijeci, Splitu i Zadru. Dvije OZU, HZTM i Klinički bolnički centar (KBC) Osijek, samostalno provode ozračivanje KP-ova, dok ostale tri OZU ko-



**Slika 3.** Ozračivanje KP-ova u HZTM-u, Zagreb.  
Izvor: autor, HZTM

riste uslugu ozračivanja na odjelima radioterapije unutar pripadajuće bolnice.

Alternativno, adekvatne metode za prevenciju TA-GvHD-a smatraju se i one koje se primarno koriste za redukciju patogena u KP-ovima (INTERCEPT, Cerus Corporation, Concord, CA SAD i Mirasol, Terumo BCT Lakewood, CO, USA). Ove metode koriste fotosenzitivni amotosalen ili riboflavin koji se dodaju u pojedine komponente plazme ili trombocita i pod djelovanjem UV svjetla određene valne duljine vežu se za nukleinske kiseline i time sprječavaju limfocitnu kao i mikrobnu replikaciju [27,28]. Visoko razvijene države koje koriste ove metode uvelike su smanjile ozračivanje KP-ova s ciljem prevencije TA-GvHD-a. Novija istraživanja govore o izraženijoj indukciji oksidativnih stanja i aktivaciji trombocita nakon UV-metoda redukcije patogena što uvelike utječe na oporavak i preživljavanje trombocita te se stoga sugeriraju daljnja istraživanja za poboljšanje sigurnosti i učinkovitosti tehnologija na bazi UV [29].

## Rezultati

U Banci krvi Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu (HZTM) krajem 2013. godine instaliran je prvi RTG-BI, Raycell Mk2, (Best Theratronics), a 2019. godine Radgil 2 (Gilardoni) kao *back-up* sustav (Slika 4, Slika 5). Pomoću ovih uređaja provodi se ozračivanje staničnih krvnih pripravaka rendgenskim zračenjem centralnom dozom zračenja od 35 Gy. Time se RH pridružila globalnim strategijama te su ovi RTG-BI-ovi zamijenili dotadašnje ozračivanje KP-ova pomoću  $\gamma$ -BI-a koji se nalazio u KBC-u Zagreb.



**Slika 4.** Priprema KP-ova za ozračivanje pomoću Radgil 2 uređaja. Izvor: autor, HZTM



**Slika 5.** Upis podataka o KP-u u računalni sustav Radgil 2 uređaja. Izvor: autor, HZTM

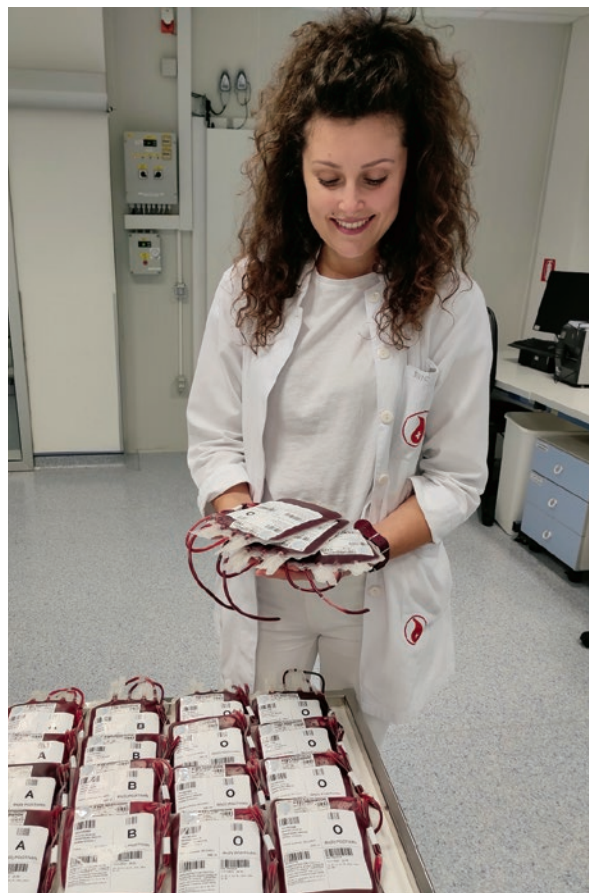
Prema podacima iz *e-Delphyn*-a, nacionalnog informatičkog sustava transfuzijske službe RH, u 2021. godini, Banka krvi HZTM-a isporučila je za kliničku primjenu ukupno 19.486 ozračenih KP-ova u 24 bolničke ustanove (Slika 6). Od navedenog broja isporučeno je 9.837 ozračenih eritrocitnih KP-ova (10,34 % od ukupnog broja isporučenih eritrocitnih KP-ova) i 9.649 ozračenih trombocitnih KP-ova (52,32 % od ukupnog broja isporučenih trombocitnih KP-ova). Za potrebe druge ustanove (KBC Osijek) ozračeno je 88 KP-ova.

## Zaključak

Usklađeni naponi mnogih svjetskih organizacija iz različitih djelatnosti doveli su do prihvaćanja rendgenskog zračenja kao učinkovite i sigurne metode uporabe ionizirajućeg zračenja za prevenciju TA-GvHD-a na globalnoj razini. Unazad dvadesetak godina ozračivanje krvnih pripravaka rendgenskim zračenjem upotrebom RTG-BI-a smatra se rutinskom i učinkovitom metodom u svrhu prevencije TA-GvHD-a. Noviji patenti, poput rendgenskih cijevi čija je meta izrađena od zlata, otklanjaju nedostatke uočene kod klasičnih rendgenskih cijevi, a imaju pozitivan utjecaj i na kvalitetu ozračenih krvnih pripravaka.

HZTM za potrebe transfuzijskog liječenja bolesnika s rizikom za razvoj TA-GvHD-a godišnje proizvede oko 20.000 ozračenih KP-ova koristeći suvremene uređaje, RTG-BI-ove, na principu rendgenskog zračenja.

Razvoj i upotreba novijih tehnologija, poput onih koje se primarno koriste za redukciju patogena, u budućnosti će vjerojatno smanjiti potrebu za ozračivanjem krvnih pripravaka ionizirajućim zračenjem.



**Slika 6.** KP-ovi ozračeni pomoću RTG-BI-a na principu rendgenskog zračenja. *Izvor: autor, HZTM*

## Use of X-rays to prevent transfusion-induced graft-versus-host disease

### Abstract

Transfusion associated graft versus host disease (TA-GvHD) is a rare complication of transfusion treatment with blood products containing viable lymphocytes. The risk of developing TA-GvHD depends on number and sustainability of lymphocytes in blood product, host's immune system reactivity and the difference in human leukocyte antigen (HLA) system between donor and recipient.

Standard method of TA-GvHD prevention is irradiation of blood products with ionizing radiation and absorbed dose of 25-50 Gy. The aim of irradiation is inactivation of viable lymphocytes in blood product containing cells (red blood cells, platelets, granulocytes) and lymphocyte proliferation inhibition in blood product recipient.

In the last two decades, gamma irradiation has been extensively abandoned and replaced with specially designed cabinet machines using X-ray irradiation which are suitable for hospital and blood bank use. This reduces the risk of accidental or deliberate misuse of radioactive source, solves radioactive waste disposal issues and reduces ionizing irradiation exposure of employees in blood establishments.

In Blood Bank of Croatian Institute of Transfusion Medicine, X-ray irradiation of blood products has been carried out since 2014 with a year rate of 20,000 irradiated cell blood products used in treatment of patients at risk of developing TA-GvHD.

**Keywords:** transfusion associated graft versus host disease, blood irradiators, viable lymphocytes, blood products, X-ray

## Literatura

3. Shimoda T. On postoperative erythroderma (In Japanese). *Geka* 1955; 17: 487-492
4. Mathe G, Bernard J, De VM, Schwarzenberg L, Larrieu MJ, Lalanne CM. New trials with homologous bone marrow grafts after total irradiation in children with acute leukemia in remission. The problem of the secondary syndrome in man. *Rev Hematol*. 1960;15:115-61.
5. Barnes DW, Loutit JF, Micklem HS. „Secondary disease“ of radiation chimeras: a syndrome due to lymphoid aplasia. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1962;99:374-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1962.tb45321.x>
6. Hathaway WE, Brangle RW, Nelson TL, Roeckel IE. Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia: Graftvs-host reaction? *J Pediatr*. 1966;68:713-22.
7. Billingham RE. The biology of graft-vs-host reactions. *Harvey Lect* 1966; 67:62:21-78.
8. Aoki Y, Nakamura H, Sakakibara Y. Probable graft-versus-host reaction following massive blood transfusion in an aged patient with postoperative aortic aneurysm: a case report. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* [Internet]. 1984;73(8):1209-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.2169/naika.73.1209>
9. Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M, Nussinovitch N, Meisel S, et al. The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 1989;321(1):25-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198907063210105>
10. Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease: Review. *Br J Haematol* [Internet]. 2002;117(2):275-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03450.x>
11. Nishimura M, Hidaka N, Akaza T, Tadokoro K, Juji T. Immunosuppressive effects of chloroquine: potential effectiveness for treatment of posttransfusion graft-versus-host disease. *Transfus Med*. 1998;8:209-14.
12. Przepiorka D, Kernan NA. Ippoliti i sur. Daclizumab, a humanized antiinterleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graftversus-host disease. *Blood*. 2000;95:83-9.
13. Yasukawa M, Shinozaki F, Hato T, Takada K, Ishii Y, Tamai T, et al. Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* [Internet]. 1994;86(4):831-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb04838.x>
14. Prince M, Szer J, van der Weyden MB, Pedersen JS, Holdsworth RF, Whyte G. Transfusion associated graft-versus-host disease after cardiac surgery: response to antithymocyte-globulin and corticosteroid therapy. *Aust N Z J Med* [Internet]. 1991;21(1):43-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.1991.tb03000.x>
15. Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood: Analysis of patients definitive with TA-GVHD. *Transfus Med* [Internet]. 2013;23(6):416-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tme.12081>
16. Cole LJ, Garver RM. Abrogation by injected mouse blood of protective effect of foreign bone marrow in lethally X-irradiated mice. *Nature* [Internet]. 1959;184(4701):1815-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/1841815a0>
17. Davey RJ. The effect of irradiation on blood components. Baldwin ML, Jefferies LC, editors. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 1992.
18. Davey RJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. *Immunol Invest* [Internet]. 1995;24(1-2):431-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/08820139509062791>
19. Badr Eldin A, editor. Modern approaches to quality control. InTech; 2011
20. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, Cardigan R, Coles A, Gennery A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* [Internet]. 2020;191(5):704-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17015>
21. Blood irradiators [Internet]. Gov.in. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.aerb.gov.in/english/regulatory-facilities/radiation-facilities/application-in-medicine/blood-irradiators>
22. Moroff G, Luban NL. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev* [Internet]. 1997;11(1):15-26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887796397800065>
23. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force: Guidelines. *Br J Haematol* [Internet]. 2011;152(1):35-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08444.x>
24. Alternative Technologies White Paper (cisa.gov). 2019.
25. Blood\_Irradiation.pdf (nti.org) Alternative Technologies White Paper (cisa.gov). 2019.
26. Replacing cesium-137 blood irradiators [Internet]. The Nuclear Threat Initiative. 2018 [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.nti.org/analysis/articles/cesium-137-blood-irradiator-replacement/>
27. Rad Source Technologies, View my complete profile. Rad Source Technologies [Internet]. Blogspot.com. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://radsourcetechologies.blogspot.com/2010/08/revolutionary-x-ray-tube-design.html>
28. Aboufazeli B, Tamaddoni A, Shabestani Monfared A, Zabihi E, Abedian Z, Mahdavi SR, et al. The evaluation of optimum radiation dose to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease among the Iranian population. *Iran J Pediatr* [Internet]. 2018;28(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.5812/ijp.62300>
29. Marschner S, Goodrich R. Pathogen reduction technology treatment of Platelets, Plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *Transfus Med Hemother* [Internet]. 2011;38(1):8-18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000324160>
30. Fda.gov. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.fda.gov/media/90594/download>
31. Hosseini E, Kianinoddeh F, Ghasemzadeh M. Irradiation of platelets in Transfusion Medicine: risk and benefit judgments. *Platelets* [Internet]. 2021;1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2021.1990250>