

DOSIMETRIA DO SANGUE IRRADIADO COM EQUIPAMENTO DE COBALTOTELETERAPIA¹

DOSIMETRY OF BLOOD IRRADIATED WITH COBALT TELETHERAPY UNIT

Cristian Mergen², Roseli Kunzel³, Evamberto Garcia Góes⁴, Elias Vergilio da Cas², Nelson Mendes Alves⁵ e Marcel Zago Botelho⁶

RESUMO

A irradiação do sangue total e dos componentes celulares inativa as células T e elimina os riscos da doença enxerto-versus-hospedeiro associada à transfusão. Pelo menos, 2500 cGy devem ser liberados no plano médio do volume irradiado para garantir a completa inativação dessas células. Neste estudo, realizou-se uma dosimetria no sangue irradiado com equipamento de cobaltoterapia, utilizando-se detectores termoluminescentes. Observou-se que são necessários, pelo menos, dois campos paralelos e opostos para promover a homogeneidade na distribuição da dose no volume de sangue irradiado com esses equipamentos.

Palavras-chave: DEVH-AT, irradiação de sangue, controle de qualidade.

ABSTRACT

Irradiation of whole blood and blood product inactivate T-cells and eliminate the risk of transfusion-associated graft-versus-host disease. At least 2500 cGy to be delivered at the middle plane of the irradiated volume to guarantee one complete inactivation of T-cells. In this study, dosimetric procedures was carried out to better determine the spatial distribution of the absorbed dose over the irradiated volume using a cobalt teletherapy unit and termoluminescent detectors. We have observed that at least two parallel-opposed fields to be used to obtain homogeneous dose distribution in the irradiated volume.

Keywords: TA-GVHD, blood irradiation, quality control.

¹ Trabalho de Iniciação Científica - PROBIC.

² Acadêmico do Curso de Física Bacharelado com Habilitação em Física Médica - UNIFRA.

³ Orientadora - UNIFRA.

⁴ Colaborador - USP.

⁵ Colaborador - Hospital Universitário de Santa Maria.

⁶ Colaborador - UNIFRA.

INTRODUÇÃO

As células T presentes no sangue total ou nos componentes celulares podem se enxertar, proliferar e constituir uma resposta imunológica severa em paciente que possua um sistema imunológico incapacitado de rejeitá-las (KERMAN et al., 1986; PRZEPIORKA et al., 1996). Essa reação rara, mas fatal, é conhecida como doença enxerto-versus-hospedeiro associada à transfusão (DEVH-AT) e pode ocorrer em paciente com imunodeficiência congênita, em paciente transplantado com medula óssea e em paciente com câncer tratado com quimioterapia ou radioterapia (PARKMAN et al., 1974; VON FLIEDNER et al., 1982; BRUBAKER, 1983; ANDERSON; WEINSTEIN 1990; GREENBAUM, 1991). A DEVH-AT também foi observada em um paciente imunocompetente que recebeu sangue de doador com um haplotipo HLA (antígeno dos leucócitos humano) combinado (THALER et al., 1989).

A irradiação do sangue total e dos componentes celulares, antes da transfusão, é o único método recomendado para a prevenção dessa reação transfusional (CHAPMAN et al., 1996; FDA, 2003). Os raios X e gama, ambos radiações ionizantes, quebram as moléculas de DNA dos linfócitos T e previnem, portanto, uma resposta imunológica contra o receptor (PELSZYNSKI et al., 2004). A irradiação do sangue pode ser realizada com os irradiadores específicos, projetados para essa finalidade, que ficam localizados nos bancos de sangue. Esses irradiadores empregam de uma a quatro fontes, geralmente de césio-137 (^{137}Cs), cada uma com atividade entre 22 e 89 TBq (600-2400 Ci). A taxa de dose típica desses irradiadores é de 300 a 1000 cGy/min. As fontes são geralmente dispostas linearmente e verticalmente, com o espaço entre elas arranjado de maneira a minimizar a heterogeneidade da dose no volume irradiado. O vasilhame que armazena as bolsas de sangue possui paredes finas construídas de aço inoxidável ou plástico e, dependendo do modelo e do fabricante, o volume pode variar entre 750 e 4000 cm³ (capacidade para armazenar de 1 a 10 bolsas de sangue). O vasilhame é posicionado sobre uma plataforma giratória que o faz girar em frente às fontes radioativas. A frequência de rotação varia entre 5 e 30 rpm e serve para homogeneizar a dose no volume irradiado. O tempo de irradiação deve ser ajustado de acordo com a dose que se deseja liberar nas bolsas de sangue. O vasilhame é preenchido com as bolsas de sangue, posicionado sobre a plataforma, e então ela é girada 180 graus para alinhar o vasilhame diante das fontes radioativas. Ao término do tempo de irradiação, retorna-se a plataforma à posição inicial e o vasilhame é então removido. O irradiador possui uma blindagem estacionária em torno das fontes, assim como uma blindagem que gira com a plataforma. Essas blindagens, normalmente de chumbo, permitem reduzir a exposição

na superfície externa do irradiador a um valor inferior a 20 $\mu\text{Sv/h}$, durante o posicionamento do vasilhame na plataforma ou durante a irradiação. Além do ^{137}Cs , os irradiadores de sangue também utilizam cobalto-60 (^{60}Co) como fonte emissora de raios gama. Nesse caso, normalmente, 12 fontes de ^{60}Co são configuradas em um arranjo circular ao longo do perímetro da câmara de irradiação. As bolsas de sangue são posicionadas no vasilhame e um sistema eletro-pneumático realiza o deslocamento vertical do vasilhame para o interior da câmara de irradiação. O arranjo circular das fontes de ^{60}Co fornece homogeneidade da dose no volume de irradiação e, neste caso, não é necessário a rotação do vasilhame frente às fontes.

Os aceleradores lineares e os equipamentos de cobaltoterapia utilizados para o tratamento de pacientes oncológicos também podem ser usados para irradiar sangue (ANDERSON et al., 1991; MOROFF; LUBAN, 1997; PATTON; SKOWRONSKI, 2001, CHEN et al, 2001; GÓES et al., 2004). Os raios X, gerados pelos aceleradores lineares, e os raios gama, gerados por fontes de ^{137}Cs ou de ^{60}Co de unidades de cobaltoterapia, produzem o mesmo efeito biológico nas células T (PELSZYNSKI et al., 1994; LUBAN et al., 2000; GÓES et al, 2006). A energia dos fótons de raios X produzidos pelos aceleradores lineares varia entre 5 e 25 MV. Dependendo do fabricante e do modelo, este tipo de equipamento possui um sistema de colimação que permite gerar campos de radiação de diferentes formas e tamanho. Os equipamentos de cobaltoterapia também apresentam um sistema de colimação do feixe de fótons que permite gerar campos de radiação de tamanho variável mas com forma retangular ou quadrada, apenas.

Não existe uma padronização quanto à forma de armazenamento dos hemocomponentes durante a irradiação com equipamentos de teleterapia. A metodologia mais simples recomendada neste caso é a utilização de vasilhame de acrílico, apresentando parede com espessura suficiente para se garantir o equilíbrio eletrônico das cargas elétricas na região da parede. Também, é necessário promover-se a homogeneidade da dose no volume do sangue irradiado. Recomenda-se o uso de espaçadores de acrílico entre as bolsas de sangue (PATTON; SKOWRONSK, 2001). O uso de água também é recomendado, mas neste caso, é necessário proteger as bolsas de sangue com embalagem plástica Além disso, é necessário que a irradiação seja realizada, utilizando-se, pelo menos, dois campos paralelos e opostos (GÓES et al., 2004).

Estudos sobre a radiosensibilidade das células T aos raios X (gerados por um acelerador linear) e aos raios gama (gerados por fontes de ^{137}Cs , de um irradiador específico, e por ^{60}Co , de uma unidade de cobaltoterapia) mostraram que 2500 cGy inativa completamente a capacidade de proliferação dessas células. Esses estudos foram conduzidos com células T isoladas a

partir de unidades de concentrados de hemácias (PELSZYNSKI et al., 1994; GÓES et al., 2006) e de concentrados de plaquetas (LUBAN et al., 2000). Entretanto, além dos linfócitos T, a irradiação também pode produzir danos em outras células do sangue, como RBC, plaquetas e granulócitos. Ainda não está claro qual é a dose que melhor previne a DEVH-AT, enquanto preserva a qualidade das outras células do sangue. O FDA (Food and Drug Administration) Americano e a AABB (American Association of Blood Banks) recomendam uma dose mínima de 2500 cGy no plano central do volume do sangue irradiado (FDA, 2003; AABB, 2005).

A homogeneidade da dose no volume do sangue irradiado é importante para se evitarem pontos quentes no volume e, portanto, doses desnecessárias em outras células do sangue que não linfócitos. Além disso, a dosimetria no volume do sangue irradiado é importante para a confirmação da dose liberada. Três casos de DEVH-AT foram observados em pacientes que receberam sangue com a indicação de irradiado com doses entre 1500 e 2000 cGy utilizando-se irradiador específico ou equipamento de teleterapia (DOBRYNSKI et al., 1989; SPROUL et al., 1992; LOWENTHAL et al., 1993). Entretanto, os procedimentos dosimétricos, necessários para a confirmação da dose liberada nas bolsas de sangue, não foram realizados nesses casos.

Neste estudo, realizou-se uma dosimetria do sangue irradiado com equipamento de cobaltoteleterapia com o objetivo de promover a qualidade do sangue irradiado com esses equipamentos. A dosimetria foi realizada, utilizando-se detectores termoluminescentes (TLDs), calibrados individualmente, e adotando-se a mesma configuração geométrica usada na rotina da irradiação.

MATERIAIS E MÉTODOS

SISTEMA DE LEITURA TLD

O aparelho usado para aquecer o detector TLD e medir a luz termoluminescente emitida foi um leitor termoluminescente (Modelo: 3000; Harshaw, Solon, OH, USA). Esse aparelho, disponível comercialmente, é constituído basicamente de um dispositivo para aquecer o detector e uma fotomultiplicadora, necessária para captar a luz emitida e amplificar o sinal relativo. A adoção de filtros entre a fonte e o detector TL permite a eliminação da influência de sinais espúrios e da emissão de luz infravermelha, produzida por outros materiais durante o aquecimento do detector (MCKEEVER et al., 1985).

DETECTOR

Neste estudo, utilizou-se o detector $\text{CaSO}_4:\text{Dy}$ (Fabricante: MRA – Indústria de Equipamentos Eletrônicos Ltda, Ribeirão Preto, SP). O sulfato de cálcio dopado com disprósio ($\text{CaSO}_4:\text{Dy}$) possui excelentes propriedades dosimétricas. Ele é um dos materiais TL mais sensíveis já avaliados (GÉROMÉ et al., 1999). Devido a essa sensibilidade, esse detector é utilizado em diversas práticas, envolvendo radiação ionizante, como por exemplo, a dosimetria pessoal e ambiental.

REUTILIZAÇÃO DO MATERIAL TERMOLUMINESCENTE

O material termoluminescente pode ser reutilizado para novas medidas de dose de radiação mediante um tratamento térmico (tratamento térmico pré-irradiação). Nesse tratamento, o objetivo é devolver ao material as propriedades TL que ele possuía antes de ser exposto à radiação. Desse modo, eliminam-se as informações da dose registrada no material, assegurando-se a reprodutibilidade das futuras medidas de dose de radiação. O tratamento térmico, após a irradiação (tratamento térmico pós-irradiação) visa a eliminar aqueles sinais TL que são emitidos normalmente à temperatura ambiente. Esse tratamento consiste em aquecer os detectores, após a irradiação, a uma temperatura abaixo daquele valor utilizado no tratamento térmico pré-irradiação.

Neste estudo, o procedimento usado para o tratamento térmico foi o mesmo adotado pelo Laboratório de Raios X do Curso de Física Médica do Centro Universitário Franciscano, Santa Maria-RS. Para o tratamento térmico pré-irradiação, os detectores foram aquecidos à temperatura de 300 °C durante 2 horas, utilizando-se uma mufla, seguido por um aquecimento à temperatura de 100 °C por uma hora, utilizando-se uma estufa. Após cada exposição, os detectores não foram tratados termicamente, mas mantidos à temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse período, o sinal TL associado a cada detector foi determinado, utilizando-se um leitor TL, conforme o modelo apresentado.

CALIBRAÇÃO DOS DETECTORES

Um total de 120 detectores foram calibrados individualmente e separados em três grupos. Um grupo foi usado para monitorar a dose liberada nas bolsas de sangue e os outros dois grupos usados como controle. Os detectores foram calibrados na dose 20 cGy, utilizando-se um aparelho de cobaltoterapia do Serviço de Radioterapia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria – RS (HUSM). O rendimento da fonte foi determinada de acordo com um protocolo internacional de dosimetria de feixes radioterápicos (IAEA, 2000).

MONITORAÇÃO DA DOSE LIBERADA NAS BOLSAS DE SANGUE

Neste estudo, monitorou-se a dose liberada em 18 bolsas de plaquetas produzidas pelo Banco de Sangue do HUSM e irradiadas, utilizando-se uma unidade de cobaltoteleterapia do Serviço de Radioterapia do HUSM. A irradiação foi realizada de acordo com a metodologia adotada por esse Serviço de Radioterapia. Em cada bolsa de sangue, foram fixados 3 TLDs no centro de cada uma das faces. Posteriormente, as bolsas de sangue foram posicionadas sobre uma superfície de acrílico, apoiada na mesa do paciente, cobertas com uma placa de acrílico de 4,5 mm de espessura e irradiadas. Utilizou-se um único campo de irradiação de 35 cm x 35 cm e distância fonte superfície de 80 cm. As doses liberadas nas bolsas de sangue foram normalizadas e apresentadas como uma distribuição de doses relativas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que a dose relativa variou, entre 20 e 120 %, na superfície de entrada do feixe (plano anterior das bolsas de sangue) e entre 20 e 80 % na superfície da saída do feixe (plano posterior das bolsas de sangue). No plano anterior, uma bolsa recebeu doses relativas entre 20 e 30 %, três bolsas receberam doses relativas entre 40 e 60 %; quatro bolsas receberam doses relativas entre 60 e 80% e duas bolsas receberam doses relativas entre 100 e 120%. No plano posterior, cinco bolsas receberam doses relativas entre 20 e 40%; 3 bolsas receberam doses relativas entre 40 e 60 %; cinco bolsas receberam doses relativas entre 60 e 80 % e cinco bolsas receberam doses relativas entre 80 e 90 %. A figura 1 apresenta a distribuição das doses na superfície de entrada do feixe, indicando a dose relativa recebida por cada uma das 18 bolsas de sangue. A figura 2 apresenta a distribuição das doses na superfície de saída do feixe, indicando a dose relativa recebida por cada uma das 18 bolsas. O desvio padrão, linhas verticais, representa as incertezas associadas à média de três medições em cada face das bolsas de sangue.

A distribuição da dose, no volume, varia conforme a atenuação do feixe de radiação através do meio biológico. A atenuação depende do tamanho/configuração do campo de radiação, do volume, da energia e da divergência/homogeneidade do campo de radiação. A divergência e a homogeneidade do campo, ambas, dependem do equipamento usado. Assim, a magnitude do efeito biológico causado é uma função do tamanho e forma do volume de irradiação usado. Portanto, é importante determinar-se a distribuição espacial da dose para cada tamanho e forma do volume de irradiação usada para se garantir a dose mínima necessária à prevenção da DEVH-AT. Independentemente da forma e

tamanho do volume usado, pontos quentes ou frios podem ser evitados, utilizando-se geometrias de irradiação que utilizam vários campos de irradiação.

Os irradiadores de sangue utilizam vasilhames com forma cilíndrica e tamanho que varia entre 749 e 3674 cm³, conforme o modelo e o fabricante (MASTERSON; FEBO, 1992). As fontes são arranjadas, na vertical ou na horizontal, de maneira a minimizar a heterogeneidade da dose no volume irradiado. Os fabricantes dos irradiadores fornecem um mapa da distribuição espacial da dose no volume de irradiação. Por outro lado, os equipamentos de teleterapia permitem o uso de volumes de irradiação com diferentes tamanhos e formas, e isso dificulta a realização de medidas relacionadas à obtenção da distribuição espacial das doses para cada volume irradiado na rotina.

Outra dificuldade do uso da teleterapia, na irradiação de sangue, é o longo tempo necessário para liberação da dose mínima. Para um irradiador de sangue, o tempo necessário para completar o processo da irradiação é menor que 10 minutos. Entretanto, é necessário um tempo de 30 a 60 minutos para se completar o processo da irradiação de sangue, quando se utiliza um equipamento de teleterapia. Assim, as condições ambientais podem comprometer a qualidade do sangue irradiado, quando se utilizam equipamentos de teleterapia para essa finalidade.

Para se padronizar o processo da irradiação, foi proposto um sistema mecânico/eletrônico para armazenar as bolsas de sangue durante a irradiação com equipamentos de teleterapia (GÓES et al., 2004). Esse sistema permite homogeneizar a dose no volume irradiado e manter a temperatura dos concentrados de hemácias (entre 2 e 4°C), de plaquetas e de granulócitos (entre 22 e 24°C) durante uma irradiação simultânea desses hemocomponentes. Entretanto, esse sistema de armazenamento das bolsas de sangue ainda não foi disponibilizado comercialmente.

Neste estudo, conforme as figuras 1 e 2, observou-se a presença de pontos frios e quentes no volume do sangue irradiado. O FDA Americano (FDA, 2003) recomenda uma dose de 2500 cGy no plano médio central e preconiza que nenhum ponto do volume irradiado receba dose menor que 1500 cGy. Assim, pode ser necessário o uso de dois ou mais campos de irradiação para se minimizar a variação da distribuição espacial das doses no volume, evitando-se os efeitos dos pontos quentes nas outras células do sangue que não linfócitos. Para se minimizarem os efeitos da temperatura ambiente sobre a qualidade dos hemocomponentes durante a irradiação, recomenda-se que as bolsas, contendo concentrados de hemácias, sejam protegidas com embalagens plásticas e armazenadas em vasilhame de acrílico, contendo água à temperatura de 2°C. Os concentrados de plaquetas e granulócitos devem ser irradiados separadamente dos concentrados de hemácias. Adotaram-se os mesmos procedimentos de armazenamento para a irradiação desses hemocomponentes, exceto que a temperatura da água deve estar entre 22 e 24°C (GÓES et al., 2004).

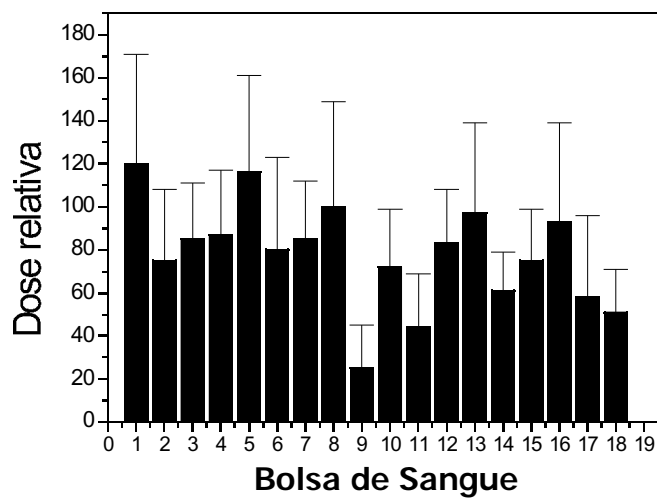


Figura 1. Distribuição das doses na superfície de entrada do feixe, apresentando a dose relativa recebida por cada uma das 18 bolsas de sangue irradiadas.

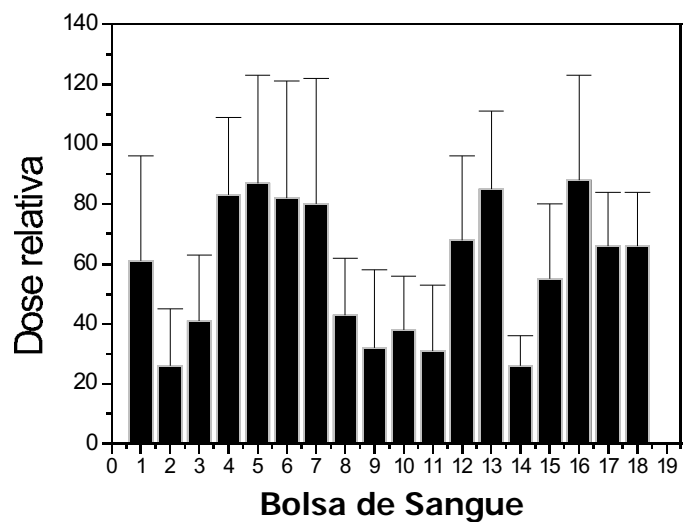


Figura 2. Distribuição da dose na superfície de saída do feixe, apresentando a dose relativa recebida por cada uma das 18 bolsas de sangue irradiadas.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo mostraram que a irradiação de hemocomponentes com campo único produz heterogeneidade na distribuição espacial das doses no volume irradiado. Também, observou-se que a irradiação é realizada com as bolsas de sangue expostas à temperatura ambiente. Portanto, é importante a implementação de uma metodologia na rotina da irradiação para se promover a homogeneidade, na distribuição espacial das doses, no volume irradiado diariamente, e a minimização dos efeitos da temperatura ambiente na qualidade dos hemocomponentes irradiados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Sr. Carlos pela assessoria prestada na aquisição dos materiais usados nesse estudo. Ainda, agradecem à Pró-Reitoria de Administração do Centro Universitário Franciscano pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 23rd edn. Bethesda, **American Association of Blood Banks**, 2005.

ANDERSON, K. C.; WEINSTEIN H. J. Transfusion-associated graft-versus-host disease. **N Eng J Med**, 332, 315-21, 1990.

_____. et al. Variation in blood component irradiation practice: implication for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood**, 77, 2096-102, 1991.

BRUBAKER, D. B. Human posttransfusion graft-versus-host disease. **Vox Sang**, 45, p. 401-20, 1983

CENTER FOR BIOLOGICS. **Evaluation and Research**. License amendments and procedures for gamma irradiation of blood products. Bethesda, MD: Food and Drug Administration, July 22, 1993.

CHAPMAN, J.; FINNEY, R. D.; FORMAM, K. Guide on gamma irradiation of blood components for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Transfusion**, 6, p. 261-71, 1996.

CHEN, F.; COVAS, D. T.; BAFFA, O. Dosimetry of blood irradiation using an alanine/ESR dosimeter. **Appl Radiation Isotopes**, 55, p. 13-16, 2001.

DROBRYNSKI, W.; THIBODEAU, S.; TRUITT, R. L. et al. Third-party mediated graft rejection and graft-versus-host-disease after T cells-depleted bone marrow transplantation as demonstrated by hypervariable DNA probes and HLA-DR polymorphism. **Blood**, 74, p. 2285-94, 1989.

GÉROMÉ, V.; LAPRAZ, D.; IACCONI, P. et al. Thermoluminescence mechanisms in rare earth doped CaSo₄. **Radiation Protection Dosimetry**, 84, 1999.

GÓES E. G.; COVAS D. T.; HADDAD R. et al. Quality control system for blood irradiation using a teletherapy unit. **Vox Sang**, 86, p. 105-10, 2004.

GÓES E. G., BORGES J. C., COVAS D. T., et al. Quality control of blood irradiation: determination T cells radiosensitivity to cobalt-60 gamma rays. **Transfusion**, 46, p. 34-40, 2006.

GREENBAUM B. H. Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspective, incidence and current use of irradiated blood products. **J Clin Oncol**, 9, p. 1889-92, 1991.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Vienna, Austria. **Technical Reports**, series 398, 2000.

KERNAN, N. A.; COLLINS, N. H.; JULIANO, L. et al. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-versus-host disease. **Blood**, 68, p. 770-73, 1986.

LOWENTHAL, R. M.; CHALLIS, D. R.; GRIFFITHS, A. E. et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of a case following administration of irradiated blood. **Transfusion**, 33, p. 524-9, 1993.

LUBAN, N. L. C.; DROTHLER, D.; MOROFF, G.; QUINONES R. Irradiation of platelet components: inhibition of lymphocyte proliferation assessed by limiting-dilution analysis. **Transfusion**, 40, p. 348-52, 2000.
MATERSON, M. E.; FEBO, R. Pretransfusion blood irradiation: clinical rationale and dosimetric considerations. **Med Phys**, 19, p. 649-57, 1992.

MCKEEVER, S. W. S. **Thermoluminescence of Solids**. Cambridge University Press, p. 8., 1985.

MOROFF, G.; LUBAN, N. L. C. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. **Transfusion Med**, 11, p. 15-26, 1997.

PARKMAN, R.; MOSIER, D.; UMANSKY, I. et al. Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. **N Engl J Med**, 290, p. 359-63, 1974.

PATTON, G. A.; SKOWRONSKI, M. G. Implementation of a blood irradiation program at a community cancer center. **Transfusion**, 41, 2001.

PELSZYNSKI, M. M.; MOROFF, G.; LUBAN, N. L. C. et al. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implication for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood**, 83, p. 1683-89, 1994.

PRZEPIORKA, D.; LEPARC, G. F.; STOVALL, M. A. Use of irradiated blood components: practice parameter. **Am J Clin Pathol**, 106, p. 6-11, 1996.

SPROUL, A.M.; CHALMERS, E. A.; MILLS, K. I. et al. Third party mediated graft rejection despite irradiation of blood products. **Br J Haematol**, 80, p. 261-2, 1998.

THALER, M.; SHAMISS, A.; ORGAD, 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**, 321, p. 25-8, 1989.

VON FLIEDNER, V.; HIGBY, D. J.; KIM, U. Graft-versus-host reaction following blood transfusion. **Am J Med**, 72, P. 951-59, 1982.