

Respiracijske transfuzijske reakcije

Respiratory transfusion reactions

Ivica Marić,¹ Polona Mlakar,² Irena Bricl¹

¹ Služba za hemovigilanco, Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Ljubljana

² Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Ivica Marić,
e: ivica.maric@ztnm.si

Ključne besede:

TRALI; TACO; TAD;
pljučni edem; krvne
komponente; srčno
popuščanje

Key words:

TRALI; TACO; TAD;
pulmonary edema;
blood components; heart
failure

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;
86:414–21.

Prispelo: 9. 2. 2017
Sprejeto: 13. 6. 2017

Izvleček

Transfuzijske reakcije niso pogoste, vendar kljub temu verjetno pogostejše, kot jih ocenjujemo na splošno, saj je prepoznavanje in poročanje o transfuzijskih reakcijah še vedno pomanjkljivo. Članek opisuje najpogostejše respiracijske transfuzijske reakcije, patofiziologijo le-teh, klinično sliko in zdravljenje. Med primarnimi transfuzijskimi reakcijami so najpomembnejše: s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč oz. TRALI, s transfuzijo povezana volumska preobremenitev oz. TACO ter s transfuzijo povezana dispneja oz. TAD. Pri TRALI pride do aktiviranja imunskega sistema, katerega posledica je povečana prepustnost bazalne membrane v pljučnih mešičkih, kar vodi v nekardiogeni pljučni edem. Zdravljenje je podporno z dodajanjem kisika, tekočin ob hipotenziji, v hujših primerih dihalne odpovedi tudi mehansko predihavanje. Klinična slika TACO je kardiogeni pljučni edem, do katerega pride zaradi volumske obremenitve pri predisponiranih osebah, ki so: dojenčki, starostniki, bolniki s srčnim popuščanjem, anemijo in bolniki s pozitivno tekočinsko bilanco. TACO zdravimo po načelih zdravljenja kardiogenega pljučnega edema z dodajanjem kisika, diuretiki, po potrebi pa tudi z neinvazivnim ali invazivnim mehanskim predihavanjem. Pri TAD pa gre za etiološko nepojasnjeno dispnejo, ki se pojavi po transfuziji in je ne moremo opredeliti kot TACO ali TRALI, prav tako pa je ne pojasnijo bolnikove kronične bolezni. Ponavadi je TAD blaga reakcija. Čeprav transfuzijske reakcije niso zelo pogoste, je znanje o prepoznavanju, zdravljenju in preprečevanju respiracijskih transfuzijskih reakcij nujno potrebno, da se preprečijo resne posledice pri bolnikih.

Abstract

Respiratory transfusion-related reactions are not very frequent, partly also because recognition and reporting transfusion reactions is still underemphasized. This article describes the most important respiratory transfusion reactions, their pathophysiology, clinical picture and treatment strategies. Respiratory transfusion related reactions can be primary or secondary. The most important primary transfusion-related reactions are TRALI - transfusion-related acute lung injury, TACO - transfusion-associated circulatory overload, and TAD - transfusion-associated dyspnea. TRALI is immune-associated injury of alveolar basal membrane, which becomes highly permeable and causes non-cardiogenic pulmonary edema. Treatment of TRALI is mainly supportive with oxygen, fluids (in case of hypotension) and in cases of severe acute respiratory failure also mechanic ventilation. TACO is caused by volume overload in predisposed individuals, such as patients with heart failure, the elderly, infants, patients with anemia and patients with positive fluid balance. Clinical picture is that of a typical pulmonary cardiogenic edema, and the therapy is classical: oxygen and diuretics, and in severe cases also non-invasive or invasive mechanical ventilation. TAD is usually a mild reaction of unknown cause and cannot be classified as TACO or TRALI, nor can it be ascribed to patient's pre-existing diseases. Although the transfusion-related reactions are not very common, knowledge about them can prevent serious consequences. On the one hand preventive measures should be sought, and on the other early recognition is beneficial, so that proper treatment can take place.

1. Uvod

Transfuzijske reakcije so sorazmerno redek zaplet pri prejemnikih krvi in komponent krvi, vendar je potrebno za preprečenje hujših posledic ustrezno ukrepati, ko do teh zapletov pride. Več kot 95 % reakcij je blagih, ki ne ogrožajo življenja bolnika. Preostale pa bodisi ogrožajo življenje bolnika ob samem nastopu reakcije ali pa puščajo dolgotrajne posledice, predvsem pri prenosu okužb. V Sloveniji so prevladujoči vzroki za hude transfuzijske reakcije respiracijski zapleti (1-2).

Respiracijske transfuzijske reakcije razdelimo na primarne in sekundarne. Obe skupini se kažeta z respiracijskimi simptomi in znaki. Vendar je potrebno razumeti, da je pri primarnih osrednje dogajanje v samih pljučih, pri sekundarnih pa zunaj pljuč. Med primarne transfuzijske reakcije spada s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč, v nadaljevanju TRALI (*angl.* Transfusion-Related Acute Lung Injury), s transfuzijo povezana volumska preobremenitev, v nadaljevanju TACO (*angl.* Transfusion-Associated Circulatory Overload) ter s transfuzijo povezana dispneja, v nadaljevanju TAD (*angl.* Transfusion-Associated Dyspnea). Med sekundarne transfuzijske reakcije pa spadajo hemolitične in anafilaktične reakcije ter bakterijske okužbe. Diferencialnodiagnostično je potrebno pomisliti še na številne druge vzroke, kot so anafilaktična reakcija, sepsa in akutna hemolitična transfuzijska reakcija (3).

2. TRALI

Ocena tveganja za TRALI je 1/10.000 transfuzij (4). V letu 2008 sta britanska hemovigilančna organizacija SHOT (*angl.* British Serious Hazards Of Trans-

fusion), ki nadzira, spremlja in zbira podatke o vseh hudih transfuzijskih reakcijah na področju Velike Britanije, in ameriška agencija za hrano in zdravila FDA (*angl.* Food and Drugs Administration) uvrstili TRALI na prvo mesto vodilnih vzrokov umrljivosti, povezanih s transfuzijo (5). Pri TRALI je značilen nekardiogeni pljučni edem, ki nastane v okviru 6 ur po transfuziji krvne komponente. Prevladujoča simptomatika je nenadno nastala dispneja, hipoksemija, mrzlica, vročina, kratka prehodna hipertenzija, ki ji sledi hipotenzija, cianoza in pljučni edem. Večina simptomov nastopi znotraj nekaj minut do par ur po transfuziji (6). Zelo zgodaj naj bi se pojavila tudi huda prehodna nevtropenija in levkopenija (7). Mednarodna hemovigilančna mreža IHN (*angl.* International Haemovigilance Network) je povzela definicijo TRALI iz leta 1985, ki sta jo postavila Popovsky in Moore, in sicer pojavljanje simptomatike znotraj 6 ur po transfuziji, odsotnost znakov volumske preobremenitve, rentgenski dokaz novo nastalega obojestranskega pljučnega edema ter hipoksemija ($\text{PaO}_2/\text{FI O}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ oziroma zasičenost s kisikom manj kot 90 %, merjena s pulznim oksimetrom) (8,9).

Pri 80 % bolnikov, ki so ustrezno in pravočasno zdravljeni, se stanje izboljša v 48–96 urah, pri preostalih 20 % pa gre za hud klinični potek, ki se velikokrat konča s smrtjo. Skoraj vsi bolniki potrebujejo podporno zdravljenje s kisikom, pri hudih potekih pa jih kar 72 % potrebuje mehansko predihavanje (8). Smrtnost pri TRALI je 10–15 % (10,11). V diferencialni diagnozi je potrebno pomisliti na anafilaktično reakcijo, TACO ali bakterijsko sepsa, povzročeno s transfuzijo.

2.1. Patofiziologija TRALI

Mehanizem nastanka poškodbe pljuč pri TRALI še ni popolnoma razjasnjen. Znano je, da pride do aktiviranja imunskega sistema, ki mu sledi poškodba bazalnih membran endotela mikroobtoka v pljučnih mešičkih, zaradi česar se razvije pljučni edem. Ta je posledica vdora s proteini bogate tekočine v alveolni prostor zaradi povečane prepustnosti žilne stene (12). TRALI delimo glede na vzrok nastanka na imunsko in neimunsko obliko. Vzrok za imunski TRALI so levkocitna in/ali nevtrofilna protitelesa, za neimunski pa biološko aktivne substance (BAS). Mehanizem nastanka TRALI je pri obeh oblikah enak (8). Že v zgodnjih 70. letih prejšnjega stoletja so dokazali vpliv levkocitnih protiteles na razvoj pljučne simptomatike po transfuziji krvne komponente (13). TRALI povzročajo protitelesa proti humanim levkocitnim antigenom (*angl.* Human Leukocyte Antigen, HLA) in proti humanim nevtrofilnim antigenom (*angl.* Human Neutrophil Antigen, HNA) (14-16). V večini primerov (v več kot 90 %) imunskega TRALI gre za aktiviranje bolnikovih levkocitov z dajalčevimi protitelesi (protitelesa krvodajalca, ki so v krvni komponenti), redkeje pa gre za obraten mehanizem, ko protitelesa bolnika aktivirajo levkocite darovalca (levkociti krvodajalca, ki se nahajajo v krvni komponenti) (17,18). V zelo redkih primerih, ko bolnik prejme več različnih komponent različnih darovalcev, pa lahko pride do aktiviranja levkocitov enega darovalca s protitelesi drugega darovalca (19). Protitelesa nastanejo kot odgovor imunskega sistema na izpostavitve tujim antigenom HLA in/ali HNA med nosečnostjo, po transfuziji ali presaditvah organov in tkiv (5). Drug način aktiviranja imunskega odziva je z biološko aktivnimi

substancami, ki nastajajo s staranjem krvnih komponent (19-21). Ne glede na način aktiviranja imunskega sistema je vedno posledica nastanek pljučnega edema (12).

2.2. Ukrepi za preprečevanje TRALI v Sloveniji

V Sloveniji smo sprejeli številne uspešne ukrepe za preprečevanje nastanka TRALI. Ker je najpogostejši vzrok nastanka protiteles anti-HLA in anti-HNA nosečnost (5,22), smo leta 2006 prenehali z uporabo plazme krvodajalk za klinične namene (od leta 2006 se plazma krvodajalk uporablja samo za pridobivanje zdravil iz krvi). Od leta 2010 vse zbrane enote polne krvi filtriramo pred nadaljnjo predelavo. S filtriranjem se zmanjša število levkocitov na manj kot 1×10^6 na enoto koncentriranih eritrocitov, koncentriranih trombocitov oz. na liter plazme. Leta 2014 smo prenehali zbirati »afereške« trombocite krvodajalk. »Aferetski« trombociti so trombociti enega darovalca oz. darovalke, ki vsebujejo do 200 ml plazme. Namesto plazme lahko uporabimo ohranitveno raztopino za trombocitne pripravke in s tem zmanjšamo koncentracijo potencialnih protiteles ter tako možnost nastanka TRALI. Leta 2009 smo pričeli s patogenskim inaktiviranjem trombocitov, ki je namenjeno predvsem zmanjšanju možnosti prenosa okužb, vendar hkrati prepreči tudi delovanje levkocitov. Poleg omenjenih ukrepov je treba vzpostaviti tudi racionalno uporabo krvnih komponent. Vsaka nepotrebna transfuzija poveča možnost nastanka zapletov (23).

3. TACO

Ocena tveganja za TACO je 1/700 transfuzij (4). Gre za akutni pljučni edem,

ki nastane kot posledica volumske preobremenitve. Najbolj ogrožene skupne bolnikov so starejši od 70 let, novorojenci in dojenčki, bolniki s pozitivno bilanco tekočin, bolniki s kronično anemijo, bolniki s srčnim popuščanjem ter kirurški bolniki. Vzrok za nastanek TACO je lahko transfuzija velikega števila enot ali pa prehitra transfuzija, zlasti pri bolnikih s kronično anemijo. Bolniki s hudo kronično anemijo ($Hb < 50g/l$) imajo hiperkinetičen krvni obtok, ki se slabo odziva na spremembe prostornine krvi. V več kot 20 % primerov so bolniki, pri katerih je prišlo do TACO, prejeli samo 1 enoto krvi (24-26). Klinična slika se razvije nekaj ur po transfuziji (skoraj vedno v okviru 6 ur) in se kaže kot dispneja, ortopneja, cianoza, tahikardija ter periferni edemi. Poleg tega pa so tudi vratne vene čezmerno polnjene (kar govori v prid povišanemu centralnemu venskemu tlaku-CVP), povišan pa je tudi kazalec srčnega popuščanja, pro-BNP. Na EKG lahko beležimo dinamiko spojnice ST in spremembe v valovih T (27). Porast pro-BNP za 1,5-krat od bazalne vrednosti, merjene pred transfuzijo, govori v prid TACO (11,28). V sklopu diferencialne diagnoze je potrebno pomisliti na TRALI, anafilaktično reakcijo in sepsa (5).

3.1. Patofiziologija TACO

Transfundirana kri poveča CVP ter prostornino krvi v pljučih, kar posledično zmanjša kompilanco pljuč. Zaradi povečane prostornine pride do sekundarnega srčnega popuščanja in s tem do pljučnega edema (24-26).

3.2. Ukrepi za preprečevanje TACO

Potrebno je prepoznati bolnike z dejavniki tveganja za razvoj TACO (starejši od 70 let, nedonošenčki in novorojenci, bolniki s srčnim popuščanjem, bolniki s

pozitivno bilanco tekočin, bolniki s kronično anemijo ter ortopedski bolniki) in jih skrbno opazovati med transfuzijo. Priporoča se počasna transfuzija krvnih komponent ter uporaba diuretikov med transfuzijo ali po njej. Hitrost transfuzije naj ne presega $1ml/kg$ TT/uro pri kritičnih bolnikih oziroma 2–4ml/minuto pri ostalih bolnikih (29).

4. TAD

To je respiracijsko transfuzijska reakcija, ki se pojavi v prvih 24 urah po transfuziji. Klinična slika je v večini primerov blaga in se je ne da pojasniti z bolnikovo osnovno boleznijo ali pridruženimi kroničnimi boleznimi, ne moremo pa jih opredeliti kot TRALI, TACO ali anafilaktična reakcija. Najpogostejši vzrok za TAD je transfuzija koncentriranih eritrocitov. Klinična slika obsega dispnejo, tahikardijo, hipertenzijo, vročino z dvigom telesne temperature za več kot $1,5^{\circ}C$ ter slabo počutje bolnika. V večini primerov simptomatika izzveni brez ukrepanja (29).

5. Podatki za Slovenijo

Od leta 2005 je bilo v Sloveniji prijavljenih 1.724 transfuzijskih reakcij, kar je 1,31 reakcije na 1.000 izdanih enot. Od tega je bilo 135 respiracijskih reakcij, kar je 8 % vseh reakcij. 9 reakcij je bilo potrjenih kot TRALI, 112 kot TACO in 14 opredeljenih kot TAD. V 57 primerih (42 %) je bilo življenje bolnika ogroženo, v preostalih 78 (58 %) pa je šlo za blažjo obliko transfuzijske reakcije. Noben primer transfuzijske reakcije se ni končal s smrtjo bolnika. Če primerjamo Slovenijo z državami, ki imajo enak ali boljši sistem hemovigilance (glede na število prijavljenih primerov), opazimo, da imamo primerljivo število primerov TRALI ter nižje število TACO. Ocenjujemo, da so

sprejeti ukrepi za preprečevanje TRALI prispevali k sorazmerno nizkemu številu primerov v Sloveniji. Po drugi strani pa je TACO najpogostejše spregledana transfuzijska reakcija. Vzrokov za nizko prijavljanje primerov TACO je verjetno več. Veliko spregledanih primerov gre na račun starejših bolnikov z blažjimi oblikami srčnega popuščanja, ki prejemajo še dodatne infuzije poleg same transfuzije. V takih primerih se lečeči zdravnik težko odloči, da je prav transfuzija povzročila nastale težave pri bolniku, zaradi česar ne prijavi transfuzijske reakcije (1,2).

6. Obravnava in zdravljenje respiratornih transfuzijskih reakcij

Na akutno transfuzijsko reakcijo pomislimo ob na novo nastalih simptomih in znakih bodisi med samo transfuzijo ali znotraj 24 ur po prejetju transfuzije. Ker so simptomi sistemski in pogosto nespecifični, je ključno vodilo podatek o nedavno prejeti krvi oz. krvnih komponentah (30).

Ko posumimo, da je prišlo do transfuzijske reakcije, najprej ustavimo transfuzijo (če še teče v žilo), ohranimo intravenski pristop, preverimo, ali bolnik prejema (oz. je prejel) kompatibilne pripravke in bolnika klinično pregledamo.

Kolikor ima bolnik vročino, z mrzlico ali brez, je hipotenziven in je v dihalni stiski, bomo pomislili na TRALI; če pa je prisotna le dihalna stiska brez vročine, pa bolj v smeri TACO. Potrebno je nadzorovati vitalne parametre (telesna temperatura, srčna frekvenca, krvni tlak, oksigenacija), opravimo pa tudi rentgensko slikanje prsnega koša in odvzamemo kri (elektroliti, retenti, hemogram, vnetni parametri, diferencialna krvna slika, natriuretični peptid B oz. NT pro-BNP in po potrebi plinska analiza arterijske krvi) (31). TRALI in TACO je težko ločiti med seboj, saj je klinična slika zelo podobna, pri TRALI gre namreč za nekardiogeni, pri TACO pa kardiogeni pljučni edem (32). V pomoč so nam lahko vrednosti krvnega tlaka (pri TRALI so značilno nizke, pri TACO pa visoke) in povišana telesna temperatura (TRALI), pri TRALI lahko beležimo v hemogramu tudi prehodno levkopenijo (33-36). Poleg tega nam je v pomoč tudi NT proBNP, ki je kazalec srčnega popuščanja in je tipično povišan pri TACO ter načeloma nizek pri TRALI (37,38). Analiza plevralnega izliva značilno pokaže, da gre pri TRALI za eksudat, pri TACO pa za transudat (39). Na TACO bomo pomislili tudi pri starejših bolnikih ali dojenčkih, kritično bolnih, bolnikih z že znanim srčnim popuščanjem, ledvično boleznijo idr. (40).

Vsi bolniki z znižano oksigenacijo krvi, izmerjeno bodisi s pulznim oksi-

Tabela 1: Št. transfuzijskih reakcij (absolutno in na 1000 izdanih enot) v letih 2005–2015.

Leto	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Σ
Št. reakcij (R)	146	191	190	204	173	170	141	162	113	115	119	1724
Št. R /1.000 izdanih enot	1,27	1,69	1,66	1,70	1,35	1,40	1,08	1,24	0,93	0,99	1,06	1,31
TRALI	0	1	0	1	2	0	1	1	2	1	0	9
TACO	3	12	14	11	15	12	10	13	9	8	5	112
TAD	0	0	0	2	1	2	4	3	0	1	1	14

metrom ali plinsko analizo arterijske krvi, potrebujejo dodatek kisika vdihanemu zraku, ne glede na to, za kakšno transfuzijsko reakcijo gre. Kisik lahko dovajamo po dvorogem nosnem katetru ali pa maski venturi (31).

Bolnike, pri katerih gre za TACO, zdravimo po načelih zdravljenja kardiogenega pljučnega edema. Bolnika namestimo v polsedeči položaj. Osnova zdravljenja je parenteralno diuretično zdravljenje, s katerim iz telesa odvajamo presežek tekočine. Najpogosteje se odločimo za diuretik Henleyeve zanke furosemid, nižje odmerke pri bolnikih, ki sicer diuretikov redno ne prejemajo, oz. višje pri bolnikih z znanim srčnim popuščanjem. Hipertenzijo ob kardiogenem pljučnem edemu zdravimo z nitrati, hudo dispnejo pa lahko lajšamo z morfinskimi pripravki. Pomembno je redno merjenje vitalnih parametrov in bilance tekočine (vnos in diureza) (41). Tveganje za TACO lahko znižamo s prepoznavanjem bolnikov s tveganjem, z znižanjem hitrosti transfuzije in z odmerki diuretikov pred oz. med samo transfuzijo (42,43).

Zdravljenje TRALI je predvsem podporno. Bolnika hidriramo z infuzijami kristaloidnih raztopin, če pa hipotenzija še vztraja, se lahko poslužujemo tudi zdravljenja z inotropnimi zdravili. Če je potrebno intubiranje in mehansko predihavanje, predihavamo bolnika z nizkimi dihalnimi prostorninami (44). V literaturi se pojavlja tudi vprašanje uporabe kortikosteroidov za zdravljenje TRALI,

vendar je raziskav občutno premalo, da bi jih predpisovali rutinsko (45).

Zdravljenje respiracijskih transfuzijskih reakcij je poleg ustavitve transfuzije predvsem podporno, v pomoč pa so nam lahko nekateri izdelani algoritmi in smernice (31,38).

7. Zaključek

Čeprav so transfuzijske reakcije sorazmerno redek zaplet transfuzije, saj se zapleti pojavijo pri približno 0,1 % transfuzij, je še vedno potrebno natančno opazovanje bolnikov pred, med in po transfuziji krvne komponente. Najpogostejša respiracijska transfuzijska reakcija je TACO, ki v zadnjih 10 letih predstavlja 90 % vseh respiracijskih reakcij. Večina primerov TACO bi se dala preprečiti ali pa vsaj omiliti potek, vendar je za to potrebno prepoznati bolnike s tveganjem in pri njih pravilno pristopiti k transfuziji. Za preprečevanje respiracijskih transfuzijskih reakcij se mora vsak zdravnik vprašati, ali bolnik kri res potrebuje, ter kakšen bo prispevek transfuzije k bolnikovem zdravju, če kri dobi oz. če je ne dobi, ali gre za bolnika s tveganjem ter ali so potrebni posebni ukrepi pred transfuzijo krvi. V primeru, da je že prišlo do transfuzijske reakcije, pa je pomembno zgodnje odkrivanje le-te, saj tako lahko čim prej ukrepamo in s tem omilimo sam potek, ter prijavljanje primera hemovigilanci službi, ki lahko opozori lečečega zdravnika, da je bolnik v preteklosti imel neželene transfuzijske reakcije.

Literatura

1. Bricl I, Marić I. Hemovigilanca – poročilo 2013. Isis, Glasilo Zdravniške zbornice Slovenije. 2014;12:52–6.
2. Bricl I, Marić I. Hemovigilanca – poročilo 2014. Isis, Glasilo Zdravniške zbornice Slovenije. 2015;7:56–61.
3. Bux J, Sashes UJH. Pulmonary Transfusion Reactions. Transfusion Medicine and Hemotherapy 2008;35(5):337–45.
4. Callum J, Lin Y, Pinkerton PH, Karkouti K, Pendergast JM, Robitaille N, et al. Bloody easy 3. 3rd edition. Ontario: Orbcon; 2011. p. 34
5. Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A clinical review

- with emphasis on the critically ill. *Br J haematology* 2009;147(4):431–43.
6. Mazzei CA, Popovsky MA, Kopko PM. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: Fung MK, Grossman JB, Hillyer CD, Westhoff CM ur. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: AABB; 2014. p. 665–96.
 7. Nakagawa M, Toy P. Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: Cases of one hospital. *Transfusion* 2004;44(12):1689–94.
 8. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985;25(6):573–7.
 9. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*. 2004;44(12):1774–89.
 10. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*. 2005;89(1):1–10.
 11. Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related lung injury: Demographics, clinical and laboratory features, and morbidity. *Immunohematology*. 2000;16(4):157–9.
 12. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z. Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003;101:454–62.
 13. Wolf CFW, Canale VC. Fetal pulmonary hypersensitivity reaction to HLA incompatible blood transfusion: Report of a case and review of the literature. *Transfusion*. 1976;16(2):135–40.
 14. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR. Human leukocyte antigen class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2001;41(10):1244–8.
 15. Kopko PM, Paglirioni TG, Popovsky MA. TRALI: Correlation of antigen-antibody and monocytes activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*. 2003;43(2):177–84.
 16. Davoren A, Curtis BR, Shulman IA. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma. A report of 2 fatalities. *Transfusion*. 2003;43(5):641–5.
 17. Bux J, Becker F, Seeger W. Transfusion-related acute lung injury due to HLA A2-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol*. 1996; 93(3):707–13.
 18. Eastlund DT, McGraht PC, Burkart P. Platelet transfusion reaction associated with interdonor HLA incompatibility. *Vox Sang*. 1988;55(3):157–60.
 19. Silliman CC, Thurman GW, Abruso DR. Stored blood components contain agents that prime the neutrophil NADPH oxidase through the platelet-activating factor receptor. *Vox Sang*. 1992;63(2):133–6.
 20. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey DF. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: A retrospective study. *Transfusion*. 1997;37(7):719–26.
 21. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest*. 1998;101(7):1458–67.
 22. Andrews AT, Zmijewski CM, Bowman HS, Reinhart JK. Transfusion reaction with pulmonary infiltration associated with HLA specific leukocyte antibodies. *Am j Clin Pathol*. 1976;66:483–7.
 23. Milojković A, Cukjati M. Inaktivacija patogenov v krvnih komponentah: tehnologije, trenutno v uporabi, in trendi v prihodnosti. *Zdrav Vestn. Supl*. 2012;81:II-281–90.
 24. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52(1):160–5.
 25. Menis M, Anderson SA, Forshee RA, McKean S, Johnson C, Holness L, et al. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang*. 2014;106(2):144–52.
 26. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C. transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: A multi-institutional study. *Immunohematology*. 1996;12(2):87–9.
 27. Andrzejewski C, Popovsky MA. Transfusion-associated adverse pulmonary sequelae: Widening our perspective. *Transfusion*. 2005;45(7):1048–50.
 28. Zhou L, Giacherion D, Cooling L, Davenport RD. Use of B-natriuretic peptides as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*. 2005;45(7):1056–63.
 29. Marriott HL, Kekwick A. Volume and rate in blood transfusion for the relief of anaemia. *Br Med J*. 1940;1:1043–6.
 30. Squires JE. Risks of transfusion. *South Med J*. 2011;104(11):762–9.
 31. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol*. 2012;159(2):143–53.
 32. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(6):682–7.
 33. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Fallke K, Lamy M, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):818–24.
 34. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Charles A, Vincent JL, Cohen J, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med*. 2000;28(1):232–5.
 35. Meade MO, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Agreement between alternative classifications of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):490–3.
 36. Kim B, Downing J, King S, Badami KS. Transfusions, troubled breathing, and transient neutropenia. *Pathology*. 2015;47(7):714–6.
 37. Ray P, Lefort Y. Usefulness of B-type natriuretic peptide in emergency medicine. *Rev Med Interne*. 2006(11):858–64.

38. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med*; 34(5):109–13.
39. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*. 2004;126(1):249–58.
40. Stack G, Judge JV, Snyder EL. Febrile and non-immune transfusion reactions. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA, ur. *Principles of Transfusion Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 773–84.
41. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;37(27):2129–200.
42. Tseng E, Spradbrow J, Cao X, Callum J, Lin Y. An order set and checklist improve physician transfusion ordering practices to mitigate the risk of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med*. 2016;26(2):104–10.
43. Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD, editors. *Blood Banking and Transfusion Medicine. Basic Principles and Practice*. 2. Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 678–9.
44. Toy P, Gajic O. Transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1623–4.
45. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med*. 2006;34(5):114–7.