



S transfuzijo povezana volumska preobremenitev

Transfusion-associated circulatory overload (TACO)

Aleksandra Bajt, Irena Bricl, Ivica Marić

Izvleček

S transfuzijo povezana volumska preobremenitev oz. TACO je najpogostejša *respiracijska neželena transfuzijska reakcija (NTR)*. Pri TACO se med transfuzijo ali v 12 urah po njej pri dovzetnih bolnikih razvija kardiogeni pljučni edem in dihalna stiska zaradi volumske preobremenitve s tekočinami. Ogroženi so novorojenčki in dojenčki, starostniki, bolniki s srčnim popuščanjem, bolniki s hudo anemijo ter bolniki s pozitivno tekočinsko bilanco. Tvegana sta hitra transfuzija in večji volumen transfundiranih krvnih komponent. Bolnike s TACO zdravimo z dodajanjem kisika, intravenskimi diuretiki, nitrati in morfinskimi pripravki ter po potrebi z neinvazivnim ali invazivnim mehanskim predihavanjem. Čeprav je TACO v zadnjih letih v razvitem svetu najpogostejši vzrok za zbolewnost in za smrtni izid transfuzije, se ga pogosto spregleda in zato ne prijavi hemovigilančni službi. K temu prispevajo tako pomanjkljivo (pre)poznavanje simptomov in znakov TACO ter prekrivanje kliničnih slik pri kritično bolnih, kot tudi zahtevno razlikovanje od drugih dveh primarnih *respiracijskih NTR*: s transfuzijo povezane akutne okvare pljuč oz. TRALI in s transfuzijo povezane dispneje oz. TAD. S pregledom svetovne literature smo v članku povzeli najnovejša dognanja o patofiziologiji, klinični sliki in zdravljenju ter preprečevanju TACO. Podrobno opisujemo ISBT/IHN/AABB definicijo TACO iz leta 2018. Posebno pozornost smo namenili prikazu razlik med TACO, TRALI in TAD, ki bodo zdravnikom v pomoč pri diagnosticiranju. Za preprečevanje hudih posledic pri bolnikih je nujno potrebno znanje o preprečevanju, prepoznavanju in zdravljenju *respiracijskih NTR*. Enako velja za prijavljanje NTR hemovigilančni službi.

Abstract

Transfusion-associated circulatory overload (TACO) is the most common respiratory adverse transfusion reaction (ATR). TACO is defined as acute or worsening respiratory compromise and/or acute or worsening pulmonary oedema during or up to 12 hours of transfusion, with additional features including cardiovascular system changes not explained by the patient's underlying medical condition, evidence of fluid overload, and a relevant biomarker. TACO is caused by a volume overload in predisposed individuals, such as patients with heart failure, the elderly, infants, patients with severe anaemia, and patients with positive fluid balance. On the other hand, suboptimal fluid management (e.g., a rapid transfusion of a large volume of blood product) or other components in the transfused product may enable the second hit in the two-hit TACO pathophysiology model. TACO treatment should include immediate cessation of the transfusion, placing the patient in an upright position, administering oxygen, diuretics, and other pulmonary oedema therapy. Mechanical ventilation and

Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Aleksandra Bajt, e: aleksandra.bajt@ztm.si

Ključne besede: respiracijska transfuzijska reakcija; pljučni edem; srčno popuščanje; krvne komponente; hemovigilanca

Key words: respiratory transfusion reaction; pulmonary oedema; heart failure; blood components; haemovigilance

Prispelo / Received: 30. 8. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 11. 6. 2024

Citirajte kot/Cite as: Bajt A, Bricl I, Marić I. S transfuzijo povezana volumska preobremenitev. Zdrav Vestn. 2024;93(11–12):387–99. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3491>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

treatment in the intensive care unit may be required. Although TACO is the foremost cause of transfusion-related morbidity and mortality in countries with well-developed transfusion services in recent years, it has been historically both under-recognized and underreported. It remains very challenging to distinguish it from underlying causes of lung injury and/or fluid overload as well as from the other two respiratory ATRs: transfusion-related acute lung injury (TRALI), and transfusion-associated dyspnoea (TAD). This review article describes TACO, its 2018 ISBT/IHN/AABB definition, pathophysiology, clinical presentation, prevention, and treatment strategies, including a comparison table of all three primary respiratory ATR characteristics. TACO is a potentially fatal adverse complication of blood transfusion, and developing a thorough clinical understanding can improve haemovigilance reporting and can contribute to risk factor identification and preventative measures.

1 Uvod

Transfuzija krvnih komponent (KK) je ena pogostejših oblik bolnišničnega zdravljenja. Ključnega pomena je, da so zdravniki in zdravstveno osebje seznanjeni s sodobnimi načeli kliničnega vodenja transfuzije (*angl.* Patient Blood Management, PBM), pa tudi s simptomi, znaki in obvladovanjem neželenih transfuzijskih reakcij (NTR). Transfuzijske reakcije so s pojavnostjo 1 na 100 transfuzij najpogostejši neželeni učinek transfuzij KK (1).

S transfuzijo povezana preobremenitev krvnega obtoka oz. volumska preobremenitev (*angl.* Transfusion-Associated Circulatory Overload, TACO) je najpogostejša *respiracijska transfuzijska reakcija* (2). Skupaj s transfuzijo povezano akutno okvaro pljuč (*angl.* Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI) in s transfuzijo povezano dispnejo (*angl.* Transfusion-Associated Dyspnoea, TAD) se uvršča TACO med *primarne* respiracijske transfuzijske reakcije, pri katerih je osrednje dogajanje v samih pljučih in se kažejo z respiracijskimi simptomi in znaki (2,3).

Leta 1936 je Plummer prvi poročal o 4 smrtnih primerih zaradi srčne odpovedi po volumski preobremenitvi s transfuzijo krvi. Ugotovil je, da je pri vsaj 2 od 4 bolnikov s kronično anemijo ali s pridruženimi boleznimi srca smrt po transfuziji krvi nastopila zaradi pljučnega edema. V zaključku je poudaril, da je uspeh transfuzije odvisen tudi od kliničnega stanja prejemnika in da je potrebna skrbna presoja smiselnosti le-te (4). V naslednjih 3 desetletjih 20. stol. so sledile posamezne objave o kliničnih primerih. Avtorji so ugotavljali, da so posebej ogroženi bolniki z levostranskim srčnim popuščanjem (5). Z uvedbo zdravljenja s krvnimi komponentami se je zmanjšalo zanimanje za s transfuzijo povezano hipervolemijo vse do 80. let 20. stol., ko so po 30 letih raziskav najprej opredelili TRALI, obenem pa obudili zanimanje za TACO (6). Šele v 90. letih 20. stol. se je uveljavil

izraz *s transfuzijo povezana volumska preobremenitev oz. TACO* (5,6).

Obe potencialno smrtni respiracijski transfuzijski reakciji ostajata slabo prepoznani in njuna pojavnost podcenjena zaradi slabega poznavanja simptomov in znakov, pomanjkljivih diagnostičnih meril in prekri-vajočih se kliničnih slik (7,8). V zadnjih letih je TACO postal najpogostejši vzrok za s transfuzijo povezano zbolewnostjo in umrljivostjo v razvitem svetu (9). Bolniki s TACO potrebujejo intenzivnejše zdravljenje in daljšo hospitalizacijo ter imajo krajše kratkoročno in dolgoročno preživetje (10,11). V zadnjem desetletju v Sloveniji predstavlja TACO večino hudih NTR (2).

2 Epidemiologija

Transfuzijske reakcije so neželeni učinek transfuzijskega zdravljenja. Pojavijo se pri približno 1 % transfuzij (1). Več kot 95 % NTR je blagih in ne ogrožajo življenja bolnika. Preostale NTR so hude reakcije, ki bodisi ogrožajo življenje bolnika, bodisi puščajo dolgotrajne posledice ali pa povzročijo celo smrt (2).

TACO je najpogostejši vzrok za s transfuzijo povezano zbolewnostjo in umrljivostjo v razvitem svetu. Incidenca TACO med skupinami bolnikov variira od 1 % pri populacijah z nizkim do 12 % v populacijah z visokim tveganjem (8,12). Najvišje odstotke beležijo pri bolnikih po operacijah in pri kritično bolnih, pri katerih je potreba po KK velika in katerih številne pridružene bolezni krnijo sposobnost prilagajanja na obremenitev s tekočinami (12,13).

Razlogi za pomanjkljivo poročanje o NTR hemovigilantnim službam so številni: med drugim ne(pre)poznavanje tako neželenih reakcij kot pomena njihovega prijavljanja, zapoznili pojav simptomov in znakov pri odloženih reakcijah, zahtevno prepoznavanje pri sediranih bolnikih in pri tistih, katerih klinične

Tabela 1: Incidenca respiracijskih transfuzijskih reakcij 2016–2020.

Respiracijske NTR	2016	2017	2018	2019	2020	Skupaj	1/100.000 enot
TRALI	0	0	0	0	3	3	0,6
TACO	11	5	8	3	7	34	6,2
TAD	1	1	0	2	0	4	0,7
Skupno št. vseh NTR	129	81	97	84	69	460	
Št. izdanih enot KK	120.986	115.481	107.941	103.242	97.075	544.725	

Legenda: NTR – neželena transfuzijska reakcija; TRALI – s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl.* Transfusion-Related Acute Lung Injury); TACO – s transfuzijo povezana volumna preobremenitev (*angl.* Transfusion-Associated Circulatory Overload); TAD – s transfuzijo povezana dispneja (*angl.* Transfusion-Associated Dyspnoea); KK – krvne komponente.

slike se prekrivajo z osnovno boleznijo (8,14). Postavitve diagnoze so do nedavnega oteževale še različne definicije TACO in pomanjkanje objektivnih diagnostičnih meril (12). Poročanje hemovigilancnim službam je v večini držav pasivno, v nekaterih raziskavah pa so ob aktivnem poročanju zaznali tudi do 100-krat večjo pojavnost TACO (9,15).

Uprava za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA), ki v Združenih državah Amerike (ZDA) zbira podatke o NTR, je v obdobju 2016–2020 beležila največ s transfuzijo povezanih smrti zaradi TACO, in sicer 34 %. Tudi v letu 2020 je bil TACO glavni razlog, število smrti pa ostaja na letni ravni od 2016 približno enako. Sistemi aktivnega nadzora poročajo o incidenca TACO 1 primer na 100 transfundiranih bolnikov (16).

TACO je povezan s povečano umrljivostjo v bolnišnicah. Roubinian s sod. je ugotovil višjo umrljivost pri bolnikih s TACO (21 %) v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov (11 %) (17). Tudi Murphy s sod. je prišel do zaključka, da TACO poveča umrljivost hospitaliziranih bolnikov, pri preživelih pa podaljšuje čas oskrbe na oddelkih intenzivne terapije in trajanje hospitalizacije (10). V novejši retrospektivni kohortni raziskavi je Clifford s sod. beležila pri operiranih bolnikih s TACO tako podaljšan čas oskrbe v intenzivni enoti, in sicer s 6,5 na 11,1 dneva, kot tudi podaljšan čas hospitalizacije, z 9,6 na 19,9 dneva (11). Uvedba restriktivnih transfuzijskih strategij ni statistično pomembno vplivala na trajanje obravnav na oddelkih intenzivne terapije (17,18). Enoletno preživetje bolnikov po TACO se je zmanjšalo s 84 % v kontrolni skupini na 72 % (11).

V Sloveniji so najpogostejše NTR vročinske nehemolitične transfuzijske reakcije in alergijske transfuzijske reakcije, ki niso življenje ogrožajoče (19).

Prevladujoči vzroki za hude NTR so respiracijski zapleti, med njimi najpogostejše TACO. V zadnjih 10 letih TACO predstavlja 90 % vseh respiracijskih reakcij. V letih 2005–2020 je bilo skupaj prijavljenih 2.183 NTR, 146 na račun TACO, kar pomeni, da je bilo pri nas v 15 letih skoraj 6,7 % vseh reakcij TACO. Noben prijavljen primer volumnske preobremenitve s transfuzijo se v tem obdobju ni končal s smrtjo bolnika. V letu 2020 je bilo javljenih hemovigilanci službi 69 NTR, od tega 7 primerov TACO (Tabela 1). Tega leta je bilo izdanih 74.372 enot koncentriranih eritrocitov (KE), 13.180 sveže zmrznjene plazme (SZP) in 9.523 pripravkov trombocitov (T), skupno 97.075 enot KK (19). Od leta 2016 do leta 2020 je bilo prijavljenih 460 NTR, med njimi 34 potrjenih TACO. V petletnem obdobju smo beležili 6,2 primera TACO na 100.000 izdanih enot KK. Največ prijav je bilo zaradi KE, na drugem mestu je bila SZP in na tretjem T (Tabela 2). Poudariti velja, da je bilo tudi celokupno največ transfuzij KE, sledile so transfuzije SZP in nazadnje T. Do pojava TACO je v povprečju prišlo pri samostojni transfuziji bodisi 1,4 enote KE bodisi 1,5 enote SZP ali T. V 16 od 25 primerov TACO je bolnik prejel samo 1 enoto KE, ali pa je bilo tako le zapisano v prijavi NTR. Če so TACO povzročile transfuzije več različnih KK, je bilo prav v vseh primerih v tem obdobju udeleženih več enot KE, najpogostejše je bila poleg transfundirana še SZP. TRALI smo v 5-letnem obdobju potrdili le v letu 2020, 3-krat pri istem bolniku, 2-krat po transfuziji pripravka granulocitov in 1-krat po T (19). Kot TAD so bile zaključene NTR 4-krat, povzročile pa so jih tako transfuzije KE kot tudi SZP in T. Za bolj povedno statistiko bi potrebovali daljše obdobje in predvsem natančnejše prijavljanje NTR ter beleženje števila vseh transfundiranih enot KK v ustreznem časovnem okviru pred pojavom reakcije.

Tabela 2: Število s transfuzijo povezanih volumskih preobremenitev (TACO) glede na vrsto krvne komponente (KK) 2016–2020.

Vrsta KK	2016	2017	2018	2019	2020	Skupaj	Povprečno št. enot
KE	10	3	4	3	5	25	1,4
SZP	0	0	2	0	0	2	1,5
T	1	1	0	0	0	2	1,5
Več KK hkrati	0	1	2	0	2	5	8,4
Skupno št. TACO	11	5	8	3	7	34	

Legenda: TACO – s transfuzijo povezana volumska preobremenitev (*angl.* Transfusion-Associated Circulatory Overload); KK – krvne komponente; KE – koncentrirani eritrociti; SZP – sveže zmrznjena plazma; T – pripravki trombocitov.

3 Definicija

Definicija TACO delovne skupine za hemovigilanco Mednarodnega združenja za transfuzijsko medicino (*angl.* International Society of Blood Transfusion, ISBT) je nastala leta 2018 v sodelovanju z Mednarodno zvezo za hemovigilanco (*angl.* The International Haemovigilance Network, IHN) in Ameriškim združenjem krvnih bank (*angl.* American Association of Blood Banks, sedaj Association for the Advancement of Blood & Biotherapies, AABB) (20). Pri sprejemanju definicije je skupaj s številnimi članicami IHN sodelovala tudi slovenska hemovigilancijska služba.

TACO je po definiciji akutna dihalna stiska ali slabšanje le-te in/ali dokazan pljučni edem, ki sta nastala med transfuzijo ali do 12 ur po njej. Za potrditev diagnoze morajo biti izpolnjena najmanj 3 v nadaljevanju navedena merila, od katerih mora biti vsaj eno *obvezno* (A in/ali B):

A) Akutna dihalna stiska ali slabšajoči se simptomi in znaki dihal: tahipneja, dispneja, cianoza, znižana nasičenost krvi s kisikom.

B) Dokaz o akutnem ali slabšajočem se pljučnem edemu (ortopneja, pri avskultiranju slišni inspiracijski poki nad pljuči in tretji srčni ton, kašelj in v hudih primerih še penast izmeček):

- klinični pregled;
- in/ali rentgenogram prsnih organov (RTG pc) (plevralni izliv, razširjen hilus, razširjene lobarne žile, peribronhialne zožitve, Kerleyeve črte obojestransko, edem pljučnih mešičkov z nodularnimi območji motnjav, povečana srčna senca) in/ali druge neinvazivne preiskave za oceno srčne funkcije, npr. ultrazvočna (UZ) preiskava srca.

C) Spremembe v srčno-žilnem sistemu, ki jih ni mogoče pojasniti z bolnikovo osnovno boleznijo: tahikardija, hipertenzija, povišan pulzni tlak, čezmerno polnjene vratne vene (posreden dokaz povišanega centralnega venskega tlaka (*angl.* Central Venous Pressure, CVP)), povečana srčna senca na RTG pc in/ali periferni edemi.

Č) Dokaz o preobremenitvi s tekočinami: pozitivna tekočinska bilanca, potransfuzijski dvig telesne mase in klinično izboljšanje po parenteralnem diuretičnem zdravljenju.

D) Povišanje natriuretičnega peptida tipa B (*angl.* Brain Natriuretic Peptide, BNP) ali N-končnega natriuretičnega propeptida tipa B (*angl.* N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP) nad povprečje za starost in več kot 1,5-krat nad predtransfuzijsko vrednost (20).

Ta merila so namenjena poročanju o primerih NTR TACO, ne pa postavljanju klinične diagnoze za namen takojšnjega ukrepanja (20). Tudi pri bolnikih s TACO se pogosto pojavi povišana telesna temperatura, ki ne izključuje diagnoze TACO, kadar so izpolnjena ostala merila (20).

V ZDA sta leta 2021 Nacionalna zveza za varnost v zdravstvu (*angl.* National Healthcare Safety Network, NHSN) in Center za obvladovanje in preprečevanje bolezni (*angl.* Centers for Disease Control and Prevention, CDC) sprejela definicijo TACO, ki povzema pravkar navedeno ISBT/IHN/AABB definicijo TACO (21).

4 Patofiziologija

Zaradi povečane prostornine krvi v obtoku po transfuziji KK pride pri TACO do preobremenitve in

nastanka srčnega popuščanja ter kardiogenega pljučnega edema (2,5). Transfundirane in infundirane tekočine volumnsko preobremenijo levi prekat, kar poviša polnilni tlak v levem prekatu in tlak v levem preddvoru ter povzroči kongestijo pljuč (22). Zastajanje tekočine v pljučnih kapilarah poviša hidrostatski tlak, ki povzroči premik tekočine v pljučni intersticijski in pljučne mešičke. Pljučni zagozditveni tlak (*angl.* Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP) se uporablja za oceno polnilnega tlaka v levem prekatu. PCWP, ki je višji od 18 mmHg, povzroči intersticijski edem. Enak ali višji od 25 mmHg pa povzroči prehod tekočine skozi epitelij v pljučne mešičke, da nastane alveolni edem (12,23). Nezadostna difuzija kisika privede do hipoksije v krvi (24).

Sodobni patofiziološki model TACO (*angl.* Two-Hit Model, THM) razdeli vzroke za nastanek na:

- tiste, ki jih predstavljajo klinično stanje bolnika in pridružene bolezni;
- ter tiste, ki jih prispevajo neoptimalna transfuzijska praksa in transfundirane KK (5,22).

Klinično stanje bolnika in pridružene bolezni zmanjšajo zmožnost za kompenzacijo povečanega znotrajžilnega volumna in znižajo prag za porast hidrostatskega tlaka v pljučnem obtoku po transfuziji KK ter s tem razvoj TACO že pri manjših transfundiranih volumnih (22). Dejavnike tveganja in bolezni, kot so bolezni srca in ledvic, nizka ali visoka starost in pozitivna tekočinska bilanca, ki so neobhodno potrebni za nastanek TACO, podrobneje navaja naslednji razdelek. THM potrjujejo tudi nedavne raziskave na živalih. Masuda s sod. je dokazal, da je prišlo do razvoja TACO po masivni transfuziji polne krvi le pri tistih prašičih, ki so pred tem doživeli hemoragični šok (25). V prvi raziskavi na podganah je Klanderman s sod. ugotovil, da sta pogoj za TACO poleg transfuzije bodisi srčno popuščanje bodisi ledvična odpoved (26). Z drugo raziskavo so potrdili še povezavo med višanjem končnega diastoličnega tlaka v levem prekatu s povečevanjem volumna in hitrosti transfuzije koncentriranih eritrocitov. Pri večjih volumnih se je ob hitrejši transfuziji še hitreje višal tlak (27). Gupta s sod. je raziskoval povezavo med volumnom transfundirane krvi in polnilnim tlakom v levem prekatu pri bolnikih s hudo kronično anemijo. Z večanjem volumna transfundirane krvi se je premo sorazmerno višal tudi PCWP (28). Pri nekardioloških operacijah bolnikov je Clifford s sod. ugotovila porast incidence TACO s povečanjem transfundiranega volumna tekočin in ob pozitivni tekočinski bilanci med operacijo (11). Tudi

majhni volumni transfundiranih KK lahko povzročijo TACO, v več kot 20 % primerov so bolniki prejeli samo eno enoto krvi (29). V retrospektivni raziskavi Bosboma s sod., ki je primerjala bolnike s TACO in bolnike s preobremenitvijo krvnega obtoka, ki niso prejeli transfuzije, so ugotovili, da je potreben manjši volumen KK za razvoj TACO kot volumen drugih tekočin za povzročitev pljučnega edema (9,12,18). Toda nastanek TACO zaradi dviga znotrajžilnega koloidnega osmotskega tlaka po transfuziji KK in premika tekočine iz tretjega prostora je malo verjeten, saj so bili v raziskavi Klandermana s sod. *in vitro* izmerjeni koloidni osmotski tlaki različnih KK nižji od osmotskega tlaka človeške plazme (30).

Poleg tradicionalne patofiziološke razlage nastanka TACO se v literaturi pojavljajo še 3 možni modeli. *Prvi model* je podoben nastanku TRALI, pri katerem vnetni proces sproži nastanek nekardiogenega pljučnega edema (5,12). Vnetni proces pri TACO vključuje aktiviranje nevtrofilcev s posledično večjo prepustnostjo kapilar, ki ob hkratnem blagem hidrostatskem tlaku prispeva k pljučnemu edemu (12,22). Ta model podpira tako zmanjšanje incidence TACO za 49 % po uvedbi postopka znižanja koncentracije levkocitov v KK kot podoben upad incidence po uporabi patogenesko inaktivirane plazme v primerjavi z neobdelanimi plazemskimi pripravki (5,31). Vnetna etiologija TACO bi pojasnila tudi pojav povišane telesne temperature nad 38 °C pri 31,8 % bolnikov in povišane potransfuzijske vrednosti provnetnega citokina IL-6 (32,33). Pri bolnikih s TRALI sta pred transfuzijo in po njej povišana IL-6 in IL-8 (5,33). *Drugi možni mehanizem* vključuje okvaro endotelija pljučnega žilja. Ko pride ob vnetju ali transfuziji do okvare endotelija ali endotelijskega glikokaliksa, se neto filtracija tekočine v intersticijski prostor lahko poveča za desetkratnik in več (12,22). Endotelijski glikokaliks sestavljajo glikoproteini in glikozaminoglikani, ki tvorijo pregrado ter uravnavajo izmenjavo tekočin in topnih snovi preko endotelijske stene. Znotrajžilni osmotski tlak nasprotuje hidrostatskemu tlaku in s tem preprečuje izgubljanje tekočine iz žilja, ni pa dovolj učinkovit za resorpcijo (22,34). Endotelijski glikokaliks omogoča tudi od pritiska strižnih sil odvisno povečanje prepustnosti z mehanotransdukcijo. Po transfuziji se poveča pretok krvi v pljučnih kapilarah, s tem pa se povečajo tudi strižne sile na endotelij. Z mehanotransdukcijo endotelijski glikokaliks prenaša pritisk na endotelijske celice, kar lahko ob velikih silah aktivira celične signalne poti in poveča prepustnost endotelija (12,34). Obenem mehanotransdukcija aktivira endotelijsko sintezo NO

(*angl.* Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS). Nastali NO na mestu delovanja sicer povzroči vazodilatacijo, vendar hkrati poveča vnetje in prepustnost žilja (22,35). *Tretji alternativni mehanizem* je učinkovanje razpadnih produktov v KK, kot so produkti hemolize, mikrodelci in prosti hemoglobin (12,22). Med shranjevanjem ali po transfuziji znotrajžilno se pri hemolizi eritrocitov sprosti hemoglobin, ki se veže z NO v methemoglobin. Pri tem se porablja vazodilatator NO in pride do vazokonstrikcije ter dviga hidrostatskega tlaka (22). Neugodni učinki razpadnih produktov KE na prejemnike so bili dokazani v več raziskavah pri živalih in ljudeh (36,37,38). Velike randomizirane raziskave pa doslej niso potrdile koristi transfuzije svežih KE v primerjavi s standardnimi. Enako spoznanje je obveljalo za pripravke trombocitov (39,40). Alternativni mehanizmi za sprožitev TACO se lahko med seboj prekrivajo in imajo sinergijski učinek (12).

5 Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja za razvoj TACO se delijo na dejavnike, povezane z bolnikovim zdravstvenim stanjem pred transfuzijo, in na tiste, ki so povezani s transfuzijsko prakso (10). Pojav TACO je verjetnejši pri bolnikih, starejših od 70 let in mlajših od 3 let, po nekaterih raziskavah pa tudi pri ženskah (10,41,42). V raziskavi epidemiologije TACO pri kirurških bolnikih se incidenca povečuje s starostjo, z 2,1 % pri bolnikih, mlajših od 50 let, na 7,4 % pri starejših od 80 let (43). Bolniki s TACO so statistično starejši od bolnikov z drugimi NTR (44). Pomemben omejitveni dejavnik tovrstnih kohortnih raziskav je, da niso vsi vključeni bolniki izpostavljeni enakemu tveganju. Starejši bolniki prejmejo transfuzije pogostejše, transfundirani volumni KK so večji. Po drugi strani pa so zdravniki previdnejši pri predpisovanju transfuzij starejšim in pri njih hitreje zaznajo ter prijavijo NTR (22).

V literaturi so najpogostejše navedeni dejavniki tveganja za TACO pozitivna tekočinska bilanca, kronična ledvična odpoved in bolezen srca: srčno popuščanje, koronarna bolezen in operacije na koronarnih arterijah v anamnezi, atrijska fibrilacija in zdravljenje z β -blokatorji ter diuretiki (10,11). Bolniki s srčnim popuščanjem ne zmorejo kompenzirati povečane predobremenitve (*angl.* Preload) srca po transfuziji (13). Obenem je srčno popuščanje povezano z zmanjšano perfuzijo ledvic in z zadrževanjem tekočine, kar dodatno prispeva k hipervolemiji (22). Diastolna disfunkcija srca privede do povečanih polnilnih tlakov in TACO (45). Zdravljenje z β -blokatorji je pogosto posredni znak za

srčno-žilno bolezen, otežuje pa tudi ustrezen odziv na hitro povečanje znotrajžilnega volumna po transfuziji (11). Transfuzija KE s povečanjem viskoznosti krvi pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata poveča poobremenitev (*angl.* Afterload), kar lahko dodatno oslabi sistolično srčno funkcijo (22). Transfuzije dlje hranjenih KE vplivajo na oteženo oddajo kisika v tkivih. V eritrocitih se namreč s časom zmanjšuje količina 2,3-difosfoglicerata, kar poveča afiniteto vezave kisika na hemoglobin in premakne disociacijsko krivuljo hemoglobina za kisik v levo (46).

Kronična ledvična bolezen in akutna ledvična okvara s potrebo po dializnem zdravljenju ali brez nje so dejavniki tveganja za TACO (10,22). Ledvična bolezen privede do aktiviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšanega izločanja urina ter s tem do hipervolemije že pred transfuzijo, predvsem pa onemogoča kompenzacijske mehanizme ob hitrih spremembah volumna v krvnem obtoku (22). Uremija lahko še dodatno poveča prepustnost pljučnih kapilar (10). Kronična ledvična bolezen je hkrati povezana z znižanjem ravni eritropoetina in z anemijo, zaradi česar bolniki pogostejše prejmejo transfuzije KE (22).

Bolniki s kronično pljučno boleznijo in bolniki s kronično anemijo so bolj ogroženi za nastanek TACO (6,42). Bolniki s hudo kronično anemijo z vrednostjo Hb < 50 g/l imajo hiperkinetičen krvni obtok, ki se slabo odziva na spremembe prostornine krvi (2). Tveganje za TACO poveča tudi šok, predvsem hemoragični (10,25).

V drugo skupino dejavnikov tveganja, povezanih s transfuzijo in transfuzijsko prakso, sodijo predvsem hitrost transfuzije in število oz. volumen transfundiranih enot KK ter pozitivna tekočinska bilanca (2,10,11,13). Večji volumni transfundiranih KK in višje hitrosti transfuzije pomenijo večje tveganje za nastanek TACO; pri dovzetnih bolnikih pa lahko pride do TACO že po eni sami enoti KE (13,41,47). Preobremenjenost bolnikov s tekočinami pred transfuzijo, manjši ocenjeni volumen krvi glede na telesno maso in višino bolnika, pozitivna tekočinska bilanca ter povišana CVP in tlak v pljučni arteriji prav tako povečujejo tveganje bolnikov za razvoj TACO (10). Transfuzije SZP, same ali v kombinaciji z drugimi KK, povečajo tveganje za TACO (13,48). Transfuzije SZP povzročijo TACO ob manjših volumnih in hitrostih transfuzije, najverjetneje s sprožitvijo vnetnega procesa (11). Tveganje za pojav TACO povečujejo tudi infuzije tekočin med operacijo (10,11). Za dejavnik tveganja so se izkazale operacije, posebej urgentne. Podobno velja za žilne operacije in operacije v prsnem košu ter transplantacije organov

(11). Dejavnik tveganja tako za TACO kot za TRALI je mehansko predihavanje, najverjetneje zaradi poškodbe pljuč, lahko pa gre za samo stanje hude bolezni (10).

6 Klinična slika in diagnosticiranje

Klinična slika TACO se najpogosteje pokaže z akutno dihalno stisko med transfuzijo ali v 12 urah po njej (20,21). Bolniki postanejo dispnoični, tahipnoični, lahko tudi cianotični, izmerjena zasičenost krvi s kisikom je znižana ($\text{SpO}_2 < 90\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{ mmHg}$) (12,20). Pogosto sta prva znaka tahikardija in hipertenzija, s slabšanjem klinične slike pa pride tudi do čezmernega polnjenja vratnih ven in nastanka perifernih edemov (3,20). Pljučni edem se kaže z ortopnejo, kašljem in v hudih primerih s penastim izmečkom. Pri avskultiranju pljuč slišimo inspiracijske poke, pri avskultiranju srca pa ob napredovalem srčnem popuščanju še 3. srčni ton (20,41).

S kliničnim pregledom ali slikovnimi radiološkimi preiskavami potrdimo pljučni edem (20,21). Slikovne preiskave niso pogoj za postavitev diagnoze TACO (9). Na RTG pc so lahko vidni edem pljučnih mešičkov z nodularnimi območji motnjav, razširjen hilus, razširjene lobarne žile, peribronhialne zožitve, Kerleyeve črte obojestransko, plevralni izliv in povečana srčna senca (3,12,20). Za potrditev diagnoze in kvantificiranje pljučnega edema so na voljo še druge preiskave: ultrazvočni preiskavi (UZ) pljuč in srca ter računalniška tomografija (CT) prsnega koša. UZ srca je odlična preiskava za oceno sistolične in diastolične funkcije levega prekata ter zaklopk. Neinvazivna alternativa meritvi PCWP je z UZ srca ocenjena vrednost polnilnega tlaka levega prekata (12,49). Povečana obremenitev s tekočinami se lahko kaže tudi kot potransfuzijski porast telesne mase (20). Pri skoraj tretjini bolnikov se poviša telesna temperatura (32). Kar pri 65 % bolnikov s TACO je v klinični sliki prisotna vnetna ali vročinska komponenta (44). V laboratorijskih izvidih sta lahko povišana BNP in NT-proBNP ter IL-6 in IL-10 (33). Slednji preiskavi služita zaenkrat samo v raziskovalne namene (5).

BNP se izloča iz prekata kot odziv na raztezanje srčne mišice zaradi volumnske in tlačne obremenitve. Je uveljavljen označevalec za oceno srčnega popuščanja. Za namen razlikovanja med kardiogenim in nekardiogenim pljučnim edemom pa se BNP lahko uporablja tudi za ločevanje TACO od TRALI (3). V raziskavi Zhou s sod. je imel 1,5-kratni porast BNP po transfuziji 81-odstotno občutljivost in 98-odstotno specifičnost za diagnozo TACO (50). NT-proBNP ima daljšo

razpolovno dobo in je bolj obstojen v laboratorijskih vzorcih. Povišan potransfuzijski NT-proBNP $> 1.000\text{ pg/ml}$ je imel 93,8-odstotno občutljivost in 83,3-odstotno specifičnost za diagnozo TACO v raziskavi Tobiana s sod. (51). Pomanjkljivost obeh raziskav je bila, da nista vključevali kontrolnih skupin bolnikov s TRALI (3). Novejše raziskave nakazujejo, da je TACO malo verjeten, če sta BNP $< 300\text{ pg/ml}$ ali NT-proBNP $< 2.000\text{ pg/ml}$. Razmerje NT-proBNP pred transfuzijo in po njej, ki je večje od 1,5 v populaciji bolnikov, ki ni zdravljena na oddelkih intenzivne terapije, govori v prid TACO. Nižje razmerje ga ne izključuje (12,52). IS-BT/IHN/AABB definicija TACO upošteva kot vključitveno merilo za TACO povišanje BNP (ali NT-proBNP) nad povprečje za starost in več kot 1,5-krat nad vrednost pred transfuzijo (20). Diagnosticiranje TACO pri kritično bolnih je težje, ker so meritve natriuretičnih peptidov in drugih seroloških označevalcev nespecifično povišane (52). Morda bo za to skupino bolnikov bolj zgovorna analiza izpirka, pridobljenega z bronhoalveolarno lavažo (*angl.* Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF) (8,52). Analiza koncentracije proteinov v izpirku pripomore k razlikovanju med hidrostatskim in nehidrostatskim edemom. Pri vrednostih razmerja med BALF in serumskimi proteini $< 0,65$ je endotelij pljučnega žilja nepoškodovan, torej gre verjetneje za hidrostatski edem pri TACO. Postopek doslej še ni bil preverjen pri bolnikih s TACO (52).

7 Razlikovanje med respiracijskimi transfuzijskimi reakcijami

Razlikovanje med TACO in TRALI ter drugimi razlogi za poškodbo pljuč in preobremenitvijo s tekočinami je velik diagnostični izziv (5). Diferencialne diagnoze – poleg drugih dveh *primarnih* respiracijskih NTR TRALI in TAD – vključujejo poslabšanje srčnega popuščanja in *sekundarne* respiracijske NTR: akutno hemolitično in anafilaktično transfuzijsko reakcijo ter s transfuzijo povezano sepsa. Slednje se običajno kažejo tudi s hipotenzijo (3). Ločevanje med respiracijskima NTR TACO in TRALI je ključnega pomena, ker se razlikujeta tako preprečevanje kot zdravljenje (Tabela 3) (8,9). Lahko sta prisotni sočasno (41). Če respiracijska NTR ne izpolnjuje meril za diagnozo TACO ali TRALI, se pogosto opredeli kot TAD (2,9).

Klinična slika TRALI je podobna klinični sliki sindroma akutne dihalne stiske (*angl.* Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), vendar TRALI nastopi med transfuzijo ali v 6 urah po njej, v 80 % pa se razreši v 96 urah (53). V razvitem svetu je TRALI eden vodilnih

Tabela 3: Primerjava značilnosti primarnih respiracijskih neželenih transfuzijskih reakcij (NTR) (3,8,20).

Značilnost	TACO	TRALI	TAD
1. Dihalna stiska	da	da	da
2. Dejavniki tveganja	srčno-žilne bolezni, ledvične bolezni, pljučne bolezni	- neposredne poškodbe pljuč (aspiracija, pljučnica, kontuzija pljuč ipd.) - posredne poškodbe pljuč (huda sepsa, šok, politravma ipd.) - darovalčeva protitelesa anti-HLA/HNA	ni znano
3. Pljučni edem:	da	da	ni znano
• poki pri avskultiranju	da	da	ni znano
• piskanje	lahko	lahko	ni znano
• diagnozo podpirajo	ortopneja, povišan CVP (čezmerno polnjene vratne vene), penast izmeček	obilan penast izmeček rožnate barve	ni znano
• slikovne preiskave: obojestranski infiltrati	da	da	ni znano
• slikovne preiskave: povečana srčna senca in/ali razširjen hilus	verjetno	ne	ni znano
• slikovne preiskave podpirajo postavitev diagnoze	Kerleyeve B črte, peribronhialne zožitve, plevralni izliv	ni plevralnega izliva	ni znano
• vrsta tekočine	transudat	eksudat	ni znano
4. Pričetek	med transfuzijo in do 12 ur po njej	med transfuzijo in do 6 ur po njej	med transfuzijo in do 24 ur po njej
5. Pozitivna tekočinska bilanca	da	ne	ni znano
6. Odziv na diuretično zdravljenje	da (s kliničnim izboljšanjem)	ne (možno poslabšanje)	ni znano
7. Povišanje BNP	da (lahko je zvišan že pred transfuzijo)	ne/blago	ni znano
8. Povečanje mase	da	ni verjetno	ni verjetno
9. Spremembe srčno-žilnega sistema:	da	možne	ni znano
• tahikardija	da	da	ni znano
• hipotenzija	možno	verjetno	ni znano
• hipertenzija	verjetno	ne	ni znano
• povišan pulzni tlak	verjetno	ne	ni znano
10. Prehodna levkopenija	ni znano	možno	ni znano
11. Dvig telesne temperature	možno	možno	ni znano

Legenda: NTR – neželena transfuzijska reakcija; TACO – s transfuzijo povezana volumna preobremenitev (*angl.* Transfusion-Associated Circulatory Overload); TRALI – s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*angl.* Transfusion-Related Acute Lung Injury); TAD – s transfuzijo povezana dispneja (*angl.* Transfusion-Associated Dyspnoea); protitelo anti-HLA – protitelo proti humanim levkocitnim antigenom (*angl.* Human Leukocyte Antigen Antibody); protitelo anti-HNA – protitelo proti humanim nevtrofilnim antigenom (*angl.* Human Neutrophil Antigen Antibody); CVP – centralni venski tlak (*angl.* Central Venous Pressure); BNP – natriuretični peptid tipa B (*angl.* Brain Natriuretic Peptide).

vzrokov za s transfuzijo povezano zbolewnostjo in umrljivostjo (54). V obdobju 2003–2016 je bila po poročilih FDA v ZDA ta NTR najpogostejši vzrok za s transfuzijo povezano umrljivostjo. Od uvedbe ukrepov za zmanjšanje incidence leta 2007 je TRALI v upadu (53,55). TRALI je klinična diagnoza. Kaže se s simptomi in znaki povišane telesne temperature in mrzlice, dispneje, cianoze, hipotenzije, hipoksemije in s poslabšanjem ali z novonastalim obojestranskim pljučnim edemom (53,56). TRALI lahko sprožijo že majhni volumni vseh KK, ki vsebujejo plazmo (8,53). Pljučni edem je za razliko od TACO nekardiogen in se ne odziva na zdravljenje z diuretiki. Patofiziološko gre v večini primerov za reakcijo prejemnikovih nevtrofilcev na protitelesa anti-HLA in/ali anti-HNA, prisotna v darovalčevi plazmi. Slednja povzročijo pri prejemniku celično aktivacijo in poškodbo endotelija v pljučih, kar privede do iztekanja s proteini bogatega eksudata v pljučne mešičke (55). Podobno reakcijo lahko sprožijo v transfundiranih KK prisotne biološke aktivne substance (*angl.* Biologic Response Modifiers, BRMs). Zdravljenje vključuje od dodajanja kisika vdihanemu zraku, do mehanskega predihavanja in vazoaktivne podpore (2,5,53). Doslej ni bilo objavljenih kliničnih raziskav o zdravljenju TRALI s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivnimi zdravili (53,57). Posamezne objave kliničnih primerov sicer opisujejo zdravljenje TRALI s kortikosteroidi, vendar s tem pri bolnikih niso preprečili potrebe po mehanskem predihavanju (57). V raziskavi Müllerja s sod. zdravljenje TRALI z metilprednizolonom pri miših ni bilo uspešno (58). Naslednji ukrepi so se izkazali za učinkovite pri preprečevanju TRALI: trajna odklonitev darovalcev s protitelesi anti-HLA in/ali anti-HNA ter odklanjanje darovalk za postopek zbiranja trombocitov in za darovanje plazme v klinične namene (5). Leta 2019 so sprejeli *definicijo TRALI*, ki deli TRALI na *tip I* brez dejavnikov tveganja za ARDS, in na *tip II* z dejavniki tveganja za ARDS ali z blagim ARDS, ki je bil v 12 urah pred transfuzijo še stabilen. TRALI tip I je po definiciji akutna ali v 6 urah po transfuziji nastala hipoksemija ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, $\text{SpO}_2 < 90 \%$), s slikovnim dokazom obojestranskega pljučnega edema, z odsotnostjo povišanega tlaka v levem preddvoru (ali pa vsaj brez poslabšanja hipoksemije na račun obstoječe hipertenzije levega preddvora) ter brez sočasnih dejavnikov tveganja za ARDS (53,54). Pri TRALI sta pred in po transfuziji vrednosti provnetnih citokinov IL-6 in IL-8 povišani, vrednosti protivnetnega citokina IL-10 pa ne (5,33).

TAD je običajno blaga respiracijska NTR, ki nastopi v 24 urah po transfuziji in se kaže z dispnejo, tahikardijo,

hipertenzijo, z zvišanjem telesne temperature za več kot $1,5^\circ\text{C}$ ter s slabim počutjem (2). Za postavitev diagnoze TAD je potrebno izključiti TACO, TRALI in sekundarne respiracijske NTR. Najpogostejši vzrok za TAD je transfuzija KE. V večini primerov simptomi in znaki izzvenijo brez zdravljenja (2,3).

8 Preprečevanje in zdravljenje

Namen zdravljenja s KK je zagotoviti ustrezno oksigenacijo tkiv in hemostazo ter nadomestiti izgubljeno prostornino krvi. Dobra transfuzijska praksa je izjemnega pomena. Vsaka transfuzija mora biti indicirana, vsakič znova je potrebno pretehtati koristi in tveganja zaradi možnih zapletov (59). Če bolnik nima znakov zmanjšane tkivne oksigenacije in srčno-žilnih bolezni je priporočen prag za transfuzijo KE vrednost Hb 70 g/l (60,61). Pri anemičnih bolnikih, ki ne krvavijo, se svetuje naročilo ene enote KE. Po opravljeni transfuziji sledita ponovna ocena bolnikovega zdravstvenega stanja in ocena potrebe po nadaljnjih transfuzijah (60,62). Transfuzije SZP so neodvisni dejavnik tveganja za TACO, zato je na mestu restriktivna uporaba (12,63).

Transfuzije morajo potekati pod neposrednim nadzorom ustrezno usposobljenega medicinskega osebja, ki je večje oskrbe pri nujnih stanjih. Ključnega pomena za uspešno obravnavo akutnih NTR sta zgodnje prepoznavanje in zdravljenje (8,64). Bolnikom je potrebno pred transfuzijo in med njo redno meriti vitalne znake in jih skrbno opazovati. Opozorimo jih, da tudi sami javijo novonastale simptome med transfuzijo ali v 24 urah po njej. Pri sediranih bolnikih in tistih, ki ne morejo sami poročati, je potrebno spremljati vitalne znake na zaslonih naprav za neprekinjeno merjenje le-teh (64).

S predtransfuzijsko oceno kliničnega stanja bolnika predvidimo, pri katerih bolnikih bi lahko prišlo do resnejših ali življenje ogrožajočih zapletov zaradi transfuzije (63). Za odkrivanje in ocenjevanje bolnikov z dejavniki tveganja za TACO bi lahko uporabili elektronske algoritme, posebej pripravljene naročilnice in kontrolne sezname (65). Pred transfuzijo je potrebno ovrednotiti bolnikovo tekočinsko bilanco. Ob odsotnosti hipovolemije zmanjšamo tveganje z odmerkom diuretika pred samo transfuzijo (65). Po presoji intravensko vbrizgamo furosemid visokorizičnim bolnikom s TACO v anamnezi, s srčnim popuščanjem, s sistolično ali diastolično disfunkcijo levega prekata, s pozitivno tekočinsko bilanco, z ledvično odpovedjo, z akutnim miokardnim infarktom v zadnjih 4 tednih in bolnikom, ki potrebujejo obenem še transfuzijo SZP (63). Bolnikom z dejavniki tveganja za TACO transfundiramo KK počasi, tj. 2–4

ml/min, pri kritično bolnih pa 1 ml/kg TT/h, kar omogoči prilagoditev pljučnega žilja na obremenitev s tekočinami (2,63). Če najprej transfundiramo le eno enoto KE in nato ocenimo potrebo po nadaljnjih transfuzijah, se izognemo odvečnim transfuzijam in z njimi povezanemu tveganju (12,63). Za novorojenčke in dojenčke se pogosto pripravljajo bodisi deljeni odmerki bodisi enote z višjim hematokritom, kar bi bilo moč uporabiti tudi pri bolnikih z velikim tveganjem za TACO (8,12). Raziskava, ki bi osvetlila smiselnost uporabe opranih celičnih KK, pri katerih so odstranjene beljakovine plazme in razpadni produkti celic, še poteka (66).

Ob sumu na NTR je potrebno ustaviti transfuzijo in ohraniti venski pristop ter preveriti bolnikove vitalne znake po načelu ABC (64). Potrdimo identiteto bolnika, ujemanje podatkov na izvidu in izdajnici (matični podatki bolnika, ujemanje krvne skupine in unikatne identifikacijske številke KK) ter ustreznost prejete KK. Ocenimo volumen in izgled transfundirane komponente, morebitno prisotnost hemolize, krvnih strdkov ali tujkov. Shranimo ostanek enote KK in transfuzijski set (2,41,64). Bolnika namestimo v polsedeči položaj (2,3). Vsi bolniki z znižano oksigenacijo v krvi potrebujejo dodatek kisika v vdihanem zraku, ki ga dovajamo po nosnem katetru ali po maski Venturi (64). Po oceni je takih potekov TACO kar 3/4 (45). Približno 1/5 bolnikov pa potrebuje mehansko predihavanje in premestitev v enoto za intenzivno terapijo (3,12,45). Volumen plazme bolnika zmanjšamo z intravenskim vnosom diuretika Henleyeve zanke, najpogostejše furosemida. Poleg povečanega izločanja vode skozi ledvice furosemid najverjetneje s hitro vazodilatacijo zmanjša hidrostatski tlak v pljučnih kapilarah (67). Dodatno zmanjša še poobremenitev srca, kar pozitivno vpliva na iztisni delež levega prekata (12). Za zdravljenje hipertenzije uporabljamo nitrate (2). Nitroglicerina zmanjša poobremenitev srca in s tem zniža polnilni tlak levega prekata. Po vnosu nitroglicerina je potreben nadzor; pri bolnikih z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo in aortno stenozo je uporaba kontraindicirana (12). Dispnejo lajšamo z morfinskimi pripravki (2,10). Pomembno je redno merjenje vitalnih znakov in vodenje tekočinske bilance. V določenih primerih je za zmanjšanje preobremenitve s tekočinami potrebna hemodializa (6). Uspešnost zdravljenja lahko spremljamo z UZ srca.

9 Zaključek

Z incidenco 1–12 % v različnih rizičnih skupinah bolnikov je TACO najpogostejša respiracijska NTR, v zadnjih letih pa tudi glavni razlog za umrljivost,

povezano s transfuzijo v razvitem svetu. Pri bolnikih s TACO se poveča potreba po mehanskem predihavanju in zdravljenju na oddelkih intenzivne terapije ter se podaljšuje čas bolnišničnega zdravljenja.

Za TACO je značilen pojav akutne dihalne stiske in kardiogenega pljučnega edema do 12 ur po transfuziji KK. ISBT/IHN/AABB in NHSN definiciji TACO iz let 2018 in 2021 postavljata temelje za poročanje o primerih TACO hemovigilančni službi, obenem pa sta v pomoč zdravnikom pri ločevanju med različnimi *primarnimi* in *sekundarnimi respiracijskimi* NTR, zlasti pa med TACO in TRALI. Slednje omogoča ustrezno izbiro zdravljenja.

Poleg doslednega upoštevanja načel strategije kliničnega vodenja transfuzije, kot so naročanje ustreznega števila enot ob pravi indikaciji in ob doseganju praga za transfuzijo prispeva k preprečevanju TACO zgodnje prepoznavanje bolnikov z dejavniki tveganja. Odkrivanje ogroženih bolnikov bi olajšali elektronski algoritmi naročanja KK, posebne naročilnice s kontrolnimi sezname, pa tudi predhodne meritve označevalcev srčnega popuščanja ter ultrazvočna ocena srčne funkcije. Temeljni preventivni ukrepi ostajajo natančno spremljanje bolnika pred, med in po transfuziji KK, ki ga izvaja dobro izurjeno medicinsko osebje, predpisovanje profilaktičnih odmerkov diuretikov po presoji zdravnika ter počasne transfuzije KK. Ker večine dejavnikov tveganja na strani bolnikov ne moremo odpraviti, je pri njih vedno prisotna možnost ponovitve TACO. Za preprečevanje je torej toliko pomembnejši nadzor nad dejavniki tveganja, povezanimi s transfuzijo in transfuzijsko prakso.

Ob razvoju klinične slike TACO je ključnega pomena pravilno in hitro ukrepanje, ki obsega prekinitev transfuzije, posedanje bolnika, dovajanje dodatnega kisika in vnos intravenskega diuretika ter ob hipertenziji še nitratov in ob dispneji morfinskih pripravkov. Nena zadnje je za izboljšanje varnosti bolnikov v prihodnje potrebno to najpogostejšo in najnevarnejšo respiracijsko NTR dosledno prijavljati hemovigilančni službi.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Zahvala

Za vso podporo in pomoč ter dostop do arhiva Službe RS za hemovigilanco se najlepše zahvaljujem mentorjema, sedanji vodji prim. Ireni Bricl, dr. med., spec. transf. medicine, in nekdanjemu vodji omenjene službe Ivici Mariću, dr. med., spec. transf. medicine.

Literatura

- Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al.; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2016;388(10061):2825-36. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01313-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01313-6) PMID: [27083327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083327/)
- Marić I, Mlakar P, Brčić I. Respiracijske transfuzijske reakcije. *Zdrav Vestn*. 2017;86(6):414-21.
- Bux J, Sachs UJ. Pulmonary transfusion reactions. *Transfus Med Hemother*. 2008;35(5):337-45. DOI: [10.1159/000151349](https://doi.org/10.1159/000151349) PMID: [21512622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21512622/)
- Plummer NS. Blood transfusion: a report of six fatalities. *BMJ*. 1936;2(3962):1186-9. DOI: [10.1136/bmj.2.3962.1186](https://doi.org/10.1136/bmj.2.3962.1186) PMID: [20780324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20780324/)
- Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019;133(17):1840-53. DOI: [10.1182/blood-2018-10-860809](https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-860809) PMID: [30808638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808638/)
- Andrzejewski C, Casey MA, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion*. 2013;53(12):3037-47. DOI: [10.1111/trf.12454](https://doi.org/10.1111/trf.12454) PMID: [24320814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24320814/)
- Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2018;2018(1):585-94. DOI: [10.1182/asheducation-2018.1.585](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.585) PMID: [30570487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570487/)
- van den Akker TA, Grimes ZM, Friedman MT. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol*. 2021;156(4):529-39. DOI: [10.1093/ajcp/aqaa279](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa279) PMID: [33822854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822854/)
- Wiersum-Osselton JC, Whitaker B, Grey S, Land K, Perez G, Rajbhandary S, et al. Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e350-8. DOI: [10.1016/S2352-3026\(19\)30080-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30080-8) PMID: [31080132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080132/)
- Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, Gajic O, Hubmayr RD, Gropper MA, et al.; TRALI Study Group. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med*. 2013;126(4):357.e29-38. DOI: [10.1016/j.amjmed.2012.08.019](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.08.019) PMID: [23357450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357450/)
- Clifford L, Jia Q, Subramanian A, Yadav H, Schroeder DR, Kor DJ. Risk factors and clinical outcomes associated with perioperative transfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology*. 2017;126(3):409-18. DOI: [10.1097/ALN.0000000000001506](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001506) PMID: [28072601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072601/)
- Bosboom JJ, Klanderman RB, Migdady Y, Bolhuis B, Veelo DP, Geerts BF, et al. Transfusion-associated circulatory overload: A clinical perspective. *Transfus Med Rev*. 2019;33(2):69-77. DOI: [10.1016/j.tmr.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.01.003) PMID: [30853167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853167/)
- Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011;51(2):338-43. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2010.02816.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02816.x) PMID: [20723173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20723173/)
- Sahu A, Bajpai M. Determining the true incidence of acute transfusion reactions: active surveillance at a specialized liver center. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(4):326-32. DOI: [10.1016/j.htct.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.09.006) PMID: [31838025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838025/)
- Raval JS, Mazepa MA, Russell SL, Immel CC, Whinna HC, Park YA. Passive reporting greatly underestimates the rate of transfusion-associated circulatory overload after platelet transfusion. *Vox Sang*. 2015;108(4):387-92. DOI: [10.1111/vox.12234](https://doi.org/10.1111/vox.12234) PMID: [25753261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753261/)
- U.S. Food and Drugs Administration. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion. Annual Summary for Fiscal Year 2020. Silver Spring: U.S. Food and Drugs Administration; 2020 [cited 2022 Nov 24]. Available from: <https://www.fda.gov/media/160859/download>.
- Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, Gottschall JL, Michalkiewicz M, Chowdhury D, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Contemporary risk factors and outcomes of transfusion associated circulatory overload. *Crit Care Med*. 2018;46(4):577-85. DOI: [10.1097/CCM.0000000000002948](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002948) PMID: [29300236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300236/)
- Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, Hollmann MW, Veelo DP, Binnekade JM, et al. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion*. 2018;58(2):498-506. DOI: [10.1111/trf.14432](https://doi.org/10.1111/trf.14432) PMID: [29238981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29238981/)
- Marić I, Brčić I. Hemovigilanca – poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2020. *Isis*. 2021;11:48-9.
- International Society of Blood Transfusion Working Party on Haemovigilance. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) definition. Amsterdam: ISBT; 2020 [cited 2022 Nov 15]. Available from: https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/TACO_2018_definition_March_2019.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention. National healthcare safety network biovigilance component haemovigilance module surveillance protocol. Atlanta: CDCP; 2021 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf>.
- Bulle EB, Klanderman RB, Pendergrast J, Cserti-Gazdewich C, Callum J, Vlaar AP. The recipe for TACO: A narrative review on the pathophysiology and potential mitigation strategies of transfusion-associated circulatory overload. *Blood Rev*. 2022;52. DOI: [10.1016/j.blre.2021.100891](https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100891) PMID: [34627651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627651/)
- Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2788-96. DOI: [10.1056/NEJMcp052699](https://doi.org/10.1056/NEJMcp052699) PMID: [16382065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382065/)
- Serious Hazards of Transfusion. 2021 Annual SHOT report Individual Chapters. Manchester: SHOT; 2021 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.shotuk.org/shot-reports/report-summary-and-supplement-2021/2021-annual-shot-report-individual-chapters/>.
- Masuda R, Iijima T, Kondo R, Itoda Y, Matsushashi M, Hashimoto S, et al. Preceding haemorrhagic shock as a detrimental risk factor for respiratory distress after excessive allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2018;113(1):51-9. DOI: [10.1111/vox.12560](https://doi.org/10.1111/vox.12560) PMID: [29023857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023857/)
- Klanderman RB, Bosboom JJ, Maas AA, Roelofs JJ, de Korte D, van Bruggen R, et al. Volume intolerance and transfusion are essential for transfusion-associated circulatory overload: a novel animal model. *Transfusion*. 2019;59(12):3617-27. DOI: [10.1111/trf.15565](https://doi.org/10.1111/trf.15565) PMID: [31697425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697425/)
- Klanderman RB, Wijnberge M, Bosboom JJ, Roelofs JJ, de Korte D, van Bruggen R, et al. Differential effects of speed and volume on transfusion-associated circulatory overload: A randomized study in rats. *Vox Sang*. 2022;117(3):371-8. DOI: [10.1111/vox.13191](https://doi.org/10.1111/vox.13191) PMID: [34396543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396543/)
- Gupta SP, Nand N, Gupta MS. Left ventricular filling pressures after rapid blood transfusion in cases of chronic severe anemia. *Angiology*. 1982;33(5):343-8. DOI: [10.1177/000331978203300509](https://doi.org/10.1177/000331978203300509) PMID: [7081776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7081776/)
- Popovsky MA. Transfusion-associated circulatory overload. *ISBT Sci Ser*. 2008;3(1):166-9. DOI: [10.1111/j.1751-2824.2008.00153.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-2824.2008.00153.x)
- Klanderman RB, Bosboom JJ, Korsten H, Zeiler T, Musson RE, Veelo DP, et al. Colloid osmotic pressure of contemporary and novel transfusion products. *Vox Sang*. 2020;115(8):664-75. DOI: [10.1111/vox.12932](https://doi.org/10.1111/vox.12932) PMID: [32378239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378239/)
- Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, Phipps RP, Masel D, Refaai MA, et al. An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion*. 2010;50(12):2738-44. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2010.02748.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02748.x) PMID: [20561296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561296/)

32. Parmar N, Pendergrast J, Lieberman L, Lin Y, Callum J, Cserti-Gazdewich C. The association of fever with transfusion-associated circulatory overload. *Vox Sang.* 2017;112(1):70-8. DOI: [10.1111/vox.12473](https://doi.org/10.1111/vox.12473) PMID: [28001310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001310/)
33. Roubinian NH, Looney MR, Kor DJ, Lowell CA, Gajic O, Hubmayr RD, et al.; TRALI Study Group. Cytokines and clinical predictors in distinguishing pulmonary transfusion reactions. *Transfusion.* 2015;55(8):1838-46. DOI: [10.1111/trf.13021](https://doi.org/10.1111/trf.13021) PMID: [25702590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702590/)
34. Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, Dull RO. Special article: the endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. *Anesth Analg.* 2013;117(3):664-74. DOI: [10.1213/ANE.0b013e3182975b85](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182975b85) PMID: [23835455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835455/)
35. Bucci M, Roviezzo F, Posadas I, Yu J, Parente L, Sessa WC, et al. Endothelial nitric oxide synthase activation is critical for vascular leakage during acute inflammation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(3):904-8. DOI: [10.1073/pnas.0408906102](https://doi.org/10.1073/pnas.0408906102) PMID: [15640348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640348/)
36. Donadee C, Raat NJ, Kanias T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, et al. Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation.* 2011;124(4):465-76. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008698](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008698) PMID: [21747051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747051/)
37. Risbano MG, Kanias T, Triulzi D, Donadee C, Barge S, Badlam J, et al. Effects of aged stored autologous red blood cells on human endothelial function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(10):1223-33. DOI: [10.1164/rccm.201501-0145OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0145OC) PMID: [26222884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222884/)
38. Berra L, Pincioli R, Stowell CP, Wang L, Yu B, Fernandez BO, et al. Autologous transfusion of stored red blood cells increases pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(7):800-7. DOI: [10.1164/rccm.201405-0850OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0850OC) PMID: [25162920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162920/)
39. Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12). DOI: [10.1002/14651858.CD010801.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010801.pub3) PMID: [30578732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578732/)
40. van Hout FM, Middelburg RA, van der Meer PF, Pors A, Wiersum-Osselton JC, Schipperus MR, et al. Effect of storage of platelet concentrates in PAS-B, PAS-C, or plasma on transfusion reactions. *Transfusion.* 2019;59(10):3140-5. DOI: [10.1111/trf.15497](https://doi.org/10.1111/trf.15497) PMID: [31503334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503334/)
41. Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM, eds. Technical Manual. 20th ed. Bethesda: AABB; 2020. pp. 643-5.
42. Menis M, Anderson SA, Forshee RA, McKean S, Johnson C, Holness L, et al. TACO and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang.* 2014;106:144-52. DOI: [10.1111/vox.12070](https://doi.org/10.1111/vox.12070) PMID: [23848234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23848234/)
43. Clifford L, Jia Q, Yadav H, Subramanian A, Wilson GA, Murphy SP, et al. Characterizing the epidemiology of perioperative transfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology.* 2015;122(1):21-8. DOI: [10.1097/ALN.0000000000000513](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000513) PMID: [25611653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611653/)
44. Andrzejewski C, Popovsky MA, Stec TC, Provencher J, O'Hearn L, Visintainer P, et al. Hemotherapy bedside biovigilance involving vital sign values and characteristics of patients with suspected transfusion reactions associated with fluid challenges: can some cases of transfusion-associated circulatory overload have proinflammatory aspects? *Transfusion.* 2012;52(11):2310-20. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2012.03595.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03595.x) PMID: [23216230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216230/)
45. Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, Hansen M, Lin Y, Pendergrast J, et al. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev.* 2013;27(4):206-12. DOI: [10.1016/j.tmr.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.07.002) PMID: [24075097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075097/)
46. Valtis DJ, Kennedy AC. Defective gas-transport function of stored red blood-cells. *Lancet.* 1954;266(6803):119-24. DOI: [10.1016/S0140-6736\(54\)90978-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)90978-2) PMID: [13118742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13118742/)
47. Popovsky MA. The Emily Cooley Lecture 2009 To breathe or not to breathe – that is the question. *Transfusion.* 2010;50(9):2057-62. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2010.02788.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02788.x)
48. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion.* 2012;52(1):160-5. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2011.03247.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03247.x) PMID: [21762464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762464/)
49. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788-96. DOI: [10.1056/NEJMc052699](https://doi.org/10.1056/NEJMc052699) PMID: [16382065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382065/)
50. Zhou L, Giacherio D, Cooling L, Davenport RD. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion.* 2005;45(7):1056-63. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2005.04326.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.04326.x) PMID: [15987348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987348/)
51. Tobian AA, Sokoll LJ, Tisch DJ, Ness PM, Shan H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion.* 2008;48(6):1143-50. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2008.01656.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01656.x) PMID: [18298592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18298592/)
52. Klanderman RB, Bosboom JJ, Migdady Y, Veelo DP, Geerts BF, Murphy MF, et al. Transfusion-associated circulatory overload-a systematic review of diagnostic biomarkers. *Transfusion.* 2019;59(2):795-805. DOI: [10.1111/trf.15068](https://doi.org/10.1111/trf.15068) PMID: [30488959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488959/)
53. Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM, eds. Technical Manual. 20th ed. Bethesda: AABB; 2020. pp. 640-3.
54. Vlaar AP, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion.* 2019;59(7):2465-76. DOI: [10.1111/trf.15311](https://doi.org/10.1111/trf.15311) PMID: [30993745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30993745/)
55. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, et al.; TRALI Study Group. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood.* 2012;119(7):1757-67. DOI: [10.1182/blood-2011-08-370932](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-370932) PMID: [22117051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117051/)
56. Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical and laboratory features, and morbidity. *Immunohematology.* 2000;16(4):157-9. DOI: [10.21307/immunohematology-2019-599](https://doi.org/10.21307/immunohematology-2019-599) PMID: [15373608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15373608/)
57. Kopko PM, ed. Transfusion Reactions. Bethesda: AABB; 2021.
58. Müller MC, Tuinman PR, van der Sluijs KF, Boon L, Roelofs JJ, Vroom MB, et al. Methylprednisolone fails to attenuate lung injury in a mouse model of transfusion related acute lung injury. *Transfusion.* 2014;54(4):996-1001. DOI: [10.1111/trf.12394](https://doi.org/10.1111/trf.12394) PMID: [24032748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24032748/)
59. Poženeš P, Zver S, Nikolić B, Rožman P. Klinično vodenje transfuzije – sodobni pristopi za optimizacijo transfuzije. *Zdrav Vestn.* 2015;84(11):743-56. DOI: [10.6016/ZdravVestn.1357](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.1357)
60. Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, Hill J, Murphy MF; Guideline Development Group. Blood transfusion: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2015;351:h5832. DOI: [10.1136/bmj.h5832](https://doi.org/10.1136/bmj.h5832) PMID: [26581483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26581483/)
61. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA.* 2016;316(19):2025-35. DOI: [10.1001/jama.2016.9185](https://doi.org/10.1001/jama.2016.9185) PMID: [27732721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27732721/)
62. Bitenc M, Gams P, Danojević N, Hlebič G, Rozman A, Zupan I, et al. Uvedba programa "Skrb za bolnikovo kri" v vsakodnevno klinično prakso. *Zdrav Vestn.* 2020;89(5-6):278-86. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2946](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2946)
63. Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev.* 2013;27(2):105-12. DOI: [10.1016/j.tmr.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.02.001) PMID: [23465703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465703/)
64. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al.; BCSH Blood Transfusion Task Force. 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. DOI: [10.1111/bjh.12017](https://doi.org/10.1111/bjh.12017) PMID: [22928769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928769/)
65. 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. DOI: [10.1111/tme.12284](https://doi.org/10.1111/tme.12284) PMID: [26860076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26860076/)

66. Warner MA, Welsby IJ, Norris PJ, Silliman CC, Armour S, Wittwer ED, et al. Point-of-care washing of allogeneic red blood cells for the prevention of transfusion-related respiratory complications (WAR-PRC): a protocol for a multicenter randomised clinical trial in patients undergoing cardiac surgery. *BMJ Open*. 2017;7(8). DOI: [10.1136/bmjopen-2017-016398](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016398) PMID: [28821525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821525/)
67. Sarai M, Tejani AM. Loop diuretics for patients receiving blood transfusions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2). DOI: [10.1002/14651858.CD010138.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010138.pub2) PMID: [25685898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25685898/)