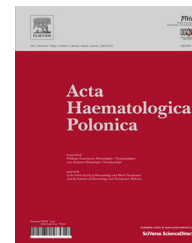


Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Aktualny stan wiedzy na temat patofizjologii, diagnostyki i zapobiegania TRALI



Current state of knowledge on TRALI pathophysiology, diagnostics and prevention

Krystyna Maślanka *

Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej IHiT, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Brojer, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 02.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- patomechanizm TRALI
- diagnostyka TRALI
- zapobieganie TRALI

Keywords:

- TRALI pathomechanism
- TRALI diagnostics
- TRALI prevention

ABSTRACT

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is the leading cause of mortality following transfusion of blood components. Characteristic for TRALI is acute hypoxemia during or up to 6 h after transfusion provided that cardiogenic respiratory failure and transfusion-associated circulatory overload (TACO) are excluded.

In this article we present: 1) Etiology and pathomechanism of TRALI syndrome including the numerous issues that are still unresolved. Currently accepted is the multiple-event model which involves both the patient and the transfused blood components. The TRALI syndrome may be either immunological or nonimmunological dependant on the various factors that activate neutrophils – the main cells in TRALI pathogenesis. 2) TRALI diagnosis should be based mainly on the clinical presentation due to the variety of pathomechanism of the syndrome; however testing of anti-leukocyte antibodies in transfused blood components, according to ISBT guidelines, is recommended in order to prevent TRALI incidence. 3) Different strategies of TRALI prevention, although up to date no ultimate provisions have been accepted. Transfusion of plasma collected only from men seems to be a promising solution as in many countries that adapted this preventive measure the number of TRALI cases has substantially decreased. 4) Different methods of proceeding with donors who donated blood components that were the cause of TRALI in transfused patients. It still remains an open question whether to defer donors with anti-leukocyte antibodies or multi pregnant women.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Potransfuzyjna ostra niewydolność oddechowa – TRALI (transfusion related acute lung injury) wzbudza od dawna duże

zainteresowanie. Wynika to z faktu, że ten niehemolityczny odczyn potransfuzyjny przebiegający z dusznością jest uznawany za drugą (po hemolitycznym odczynie potransfuzyjnym) przyczynę śmiertelnych powikłań po transfuzji krwi.

* Adres do korespondencji: Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Chocimska 5, 00-791 Warszawa, Polska. Tel.: +48 500 079 174.

Adres email: kmaslanka@ihit.waw.pl.

Niewydolność oddechowa prowadząca do ostrego uszkodzenia płuc została opisana po raz pierwszy przez Barnarda w 1951 r. [1], ale dopiero w 1985 roku Popovsky i Moore [2] wprowadzili dla tego zespołu klinicznego termin TRALI.

Patomechanizm tego zespołu jest nadal przedmiotem badań. Omawiane są również różne strategie zapobiegania TRALI oraz sposoby postępowania wobec dawców, których składniki krwi były przetoczone chorym z rozpoznaniem TRALI. Powyższe zagadnienia będą omawiane w dalszej części pracy.

Definicja TRALI

Wielkim postępem dla zrozumienia patogenezy i oceny częstości występowania TRALI było ustalenie przez międzynarodowy panel ekspertów na konferencji w Toronto definicji TRALI [3]. Według przyjętych kryteriów, TRALI to nowo powstałe ostre uszkodzenie płuc – ALI (*acute lung injury*), występujące w czasie lub do 6 godzin po transfuzji jednego lub wielu składników krwi. Odczyn charakteryzuje się dusznością, niedotlenieniem, a w obrazie rentgenowskim klatki piersiowej widoczna jest obustronna infiltracja płuc, bez powiększonej sylwetki serca lub/i widocznego przeciążenia lewej komory. U chorego wyklucza się także inne czynniki ryzyka dla ostrego uszkodzenia płuc.

Odczyn TRALI bardzo często dotyczy jednak chorych z dużymi czynnikami ryzyka ALI, takimi jak np. zapalenie płuc, sepsa, zapalenie trzustki czy transplantacje narządów. W związku z tym bezpośrednia definicja TRALI została poszerzona o rozpoznanie „prawdopodobnego TRALI”, które dopuszcza inne alternatywne czynniki powodujące ALI.

Oprócz wyżej opisanych objawów w przebiegu TRALI może wystąpić także tachykardia, gorączka, niedociśnienie lub nadciśnienie. Natomiast w badaniu przedmiotowym stwierdza się ściszenie szmeru oddechowego i trzeszczenia nad polami płucnymi. Niekiedy występuje leukopenia z neutropenią, co może być związane z sekwestracją leukocytów w krążeniu płucnym.

W tabeli I zostały przedstawione kliniczne kryteria diagnostyczne TRALI, w oparciu o postanowienia *American-European Consensus Conference (AECC)* z 1994 r. [4] i *International Haemovigilance Network* z 2012 r. [5].

Występowanie TRALI

Występowanie zespołu TRALI opisywane jest po przetoczeniach wszystkich składników krwi, a zwłaszcza po składnikach zawierających osocze, takich jak świeżo mrożone osocze (FFP) i koncentraty krwinek płytkowych (KKP). Opisywane są przypadki TRALI po przetoczeniu nawet 10–15 ml osocza [6].

Częstość występowania tego odczynu opisywana w literaturze jest różna, co wynika z faktu, że przez długi czas nie było jednolitych kryteriów klinicznych diagnozowania tego powikłania.

Według Shaz i wsp. [7], częstość występowania TRALI jest oceniana na 1:260 000 wszystkich przetoczeń krwi w tym na 1:66 000 przetoczeń FFP i 1:420 000 transfuzji KKP. Vlaar i wsp. [8, 9] oszacowali ryzyko występowania TRALI na 0,02% na każdą przetoczoną jednostkę krwi i na 0,16% u transfuzjonowanych chorych. U chorych w stanie krytycznym zwiększa się ryzyko wystąpienia TRALI (do 0,9% na przetoczoną jednostkę i do 2,2% u chorych). Takie powikłanie może wystąpić z równą częstością dla obu płci i w każdej grupie wiekowej [10].

Według prowadzonego w Wielkiej Brytanii programu SHOT (*serious hazard of transfusion*) [11] za lata 1996–2009, TRALI było przyczyną około 30% śmiertelnych powikłań, a według amerykańskiego raportu FDA (*Food and Drug Administration*) za lata 2007–2011, TRALI odpowiadało za 43% wszystkich zgonów po transfuzji składników krwi [12]. Taki wysoki odsetek śmiertelnych powikłań TRALI notowany jest głównie u chorych w stanie krytycznym choroby, co znajduje uzasadnienie w patomechanizmie TRALI [13].

Koncepcje patomechanizmu TRALI

Pierwsze dane na temat patogenezy TRALI pochodzą z 1983 r. z publikacji Popovskiego i wsp. [14], którzy na podstawie 5 przypadków TRALI wykazali związek pomiędzy wystąpieniem odczynu a przeciwciałami antyleukocytarnymi obecnymi w osoczu przetoczonych składników krwi.

W następnych latach ukazało się wiele publikacji, w których autorzy dokumentowali związek pomiędzy

Tabela I – Kliniczne kryteria ostrego potransfuzyjnego uszkodzenia płuc (TRALI, prawdopodobne TRALI)
Table I – Clinical criteria of transfusion related acute lung injury (TRALI, possible TRALI)

TRALI	Prawdopodobne TRALI
1. Objawy ostrego uszkodzenia płuc (ALI) - gwałtowna niewydolność oddechowa - niedotlenienie: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ lub $\text{SpO}_2 < 90\%$ - w RTG klatki piersiowej: obustronne nacieki śródmiąższowe/pęcherzykowe, niepowiększona sylwetka serca - brak podwyższonego ciśnienia w lewym przedsionku serca 2. Rozwój objawów ALI w czasie lub w ciągu 6 godzin po transfuzji składników krwi 3. Brak objawów ostrego uszkodzenia płuc przed transfuzją 4. Brak związku czasowego z alternatywnymi czynnikami ryzyka ALI (np. zapalenie płuc, posocznica, oparzenia, uraz wielonarządowy, ostre zapalenie trzustki, stosowanie krażenia pozaustrojowego, transplantacje narządowe)	1. Objawy ALI, podobne jak w TRALI, w czasie lub w ciągu 6 godzin po transfuzji 2. Brak objawów ALI przed transfuzją 3. Wyraźny związek czasowy z jednym lub wieloma alternatywnymi czynnikami ryzyka ALI u chorego

występowaniem TRALI a obecnością przeciwciał anty-HLA/HNA w przetoczonych krwi [15–17]. Antygenem docelowym dla tych przeciwciał są albo antygeny limfocytarne (HLA klasy I i II), albo HNA (*human neutrophil antigens*) wyrażone na granulocytach/monocytach chorego [18]. Pojawiały się także publikacje, w których opisywano przypadki TRALI bez wykrytych przeciwciał antyleukocytarnych [19]. To wpłynęło na koncepcję podziału odczynu TRALI na „immunologiczny” i „nieimmunologiczny”, którą wprowadził w 2006 r. Silliman [20], proponując „dwuuderzeniowy” (*two-hits*) model patogeny TRALI. W tym modelu wzięto pod uwagę objawy kliniczne u chorego, które przyjmowane są za „pierwsze uderzenie”, natomiast „drugim uderzeniem” są tzw. biologicznie aktywne związki (BRM; *biological response modifiers*) obecne w przetaczanych składnikach krwi. BRM można podzielić na dwie grupy: 1) przeciwciała antyleukocytarne obecne w składniku krwi – odczyn kwalifikowany jest jako „TRALI immunologiczne”, 2) brak przeciwciał – „TRALI nieimmunologiczne”.

Głównymi komórkami odpowiedzialnymi za wystąpienie objawów klinicznych TRALI są granulocyty/neutrofile. Około 28% tych komórek jest zgromadzonych w płucach, gdzie pozostają w tzw. stanie spoczynkowym (*resting*) [21]. Ich udział, zwłaszcza w powstawaniu „TRALI immunologicznego”, był szczegółowo badany przez wielu badaczy [15, 16, 22]. Przetoczone ze składnikami krwi przeciwciała antyleukocytarne reagują z granulocytami pacjenta i inicjują ich aktywację (*priming*). To powoduje uwolnienie z granulocytów cytokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α), enzymów proteolitycznych, reaktywnych związków tlenu – ROS (*reactive oxygen species*), które uszkadzają śródbłonek naczyń włosowatych płuc, co prowadzi do bogotobiałkowego wysięku do pęcherzyków płucnych, objawiającego się dusznością i obrzękiem płuc [23].

TRALI immunologiczne

Występowanie TRALI o charakterze immunologicznym, w którym wykrywane są przeciwciała antyleukocytarne w osoczu dawców lub/i u biorców krwi, szacuje się na 65–85% [15, 16, 18]. Udział przeciwciał obecnych u chorego w powstawaniu TRALI jest rzadziej spotykany, ponieważ coraz częściej leukocyty, z którymi takie przeciwciała mogłyby reagować, są usuwane ze składników krwi.

Santoso i Sachs [24] uważają, że mechanizm powstawania „TRALI immunologicznego” jest zależny od specyficzności trzech rodzajów przeciwciał antyleukocytarnych i ich reaktywności z granulocytami (Tab. II).

Przeciwciała anty-HLA klasy I

Antygeny HLA są obecne nie tylko na limfocytach, ale także na granulocytach i na komórkach śródbłonna naczyń. Przeciwciała anty-HLA klasy I mogą więc reagować nie tylko z limfocytami, ale także bezpośrednio z neutrofilami, tak jak swoiste do nich skierowane przeciwciała anty-HNA. Takie przeciwciała mogą też reagować z granulocytami pośrednio, na drodze wiązania się z antygenami HLA śródbłonna naczyniowego, a następnie poprzez receptor Fc γ R z neutrofilami. Tworzenie takich kompleksów ułatwia kontakt neutrofilii ze ścianą naczyń włosowatych płuc, ich

Tabela II – Czynniki ryzyka wystąpienia TRALI
Table II – TRALI risk factors

Czynniki ryzyka w przetaczanych składnikach krwi	Czynniki ryzyka ALI u chorego
Immunologiczne: - przeciwciała antyleukocytarne* - anty-HLA klasy I - anty-HLA klasy II - anty-HNA2 - anty-HNA3a Nieimmunologiczne: - bioaktywne lipidy? - cytokiny (sCD40L)? - długo przechowywane KKCz, KKP?	zapalenie płuc uraz wielonarządowy sepsa, podtopienie inhalacja toksyn oparzenia, utonięcia aspiracja ciała obcego przedawkowanie leków ostre zapalenie trzustki transplantacje narządów stosowanie krążenia pozaustrojowego wysoki poziom IL-8 przeciążenie krążenia (dodatni bilans płynów) nadużywanie alkoholu, czynne palenie
* mogą być obecne także u chorego	

aktywację i inicjuje wydzielanie przez neutrofile związków niszczących śródbłonek naczyniowy [25]. Po raz pierwszy reaktywność przeciwciał anty-HLA klasy I z granulocytami i komórkami śródbłonna udowodnił na modelu mysim Looney i wsp. [26].

Z badań dotyczących transplantacji narządów wiadomo, że nie tylko swoistość przeciwciał, ale także ich stężenie koreluje z przyjęciem przeszczepu, ponieważ tylko przeciwciała anty-HLA o wysokim stężeniu stymulują proliferację komórek śródbłonna [27]. Brak jest jednak wystarczających dowodów, że stężenie przeciwciał anty-HLA lub ich zdolność do wiązania dopełniacza mogą korelować z przebiegiem TRALI [28, 29]. Według niektórych badaczy, przeciwciała anty-HLA klasy I wydają się być mniejszym zagrożeniem w indukowaniu TRALI aniżeli swoiste przeciwciała anty-HNA [30].

Przeciwciała anty-HLA klasy II

Wiadomo, że antygeny HLA klasy II nie występują na neutrofilach. Zgodnie z kanonami klasycznej immunologii, antygeny HLA klasy II znajdują się na komórkach prezentujących antygen – APC (*antigen presentig cells*) do których należą monocyty, limfocyty B, komórki śródbłonna, makrofagi, komórki dendrytyczne czy fibroblasty. Przeciwciała anty-HLA klasy II, obecne zarówno u chorego, jak i przetoczone, mogą wpływać na proces aktywacji tych komórek i wydzielanych przez nie biologicznie aktywnych związków.

W 2011 r. Sachs i wsp. [31] *ex vivo* na modelu szczurzych płuc wykazali, że przeciwciała anty-HLA klasy II indukują powstawanie TRALI na drodze aktywacji monocytów i wydzielanych przez nie cytokin, które następnie pobudzają neutrofile. Pozostaje pytanie, czy u ludzi ilość mediatorów wydzielanych przez monocyty jest wystarczająca do aktywacji neutrofilii? Odpowiedzią na to pytanie są badania Kopko i wsp. [32], którzy wykazali, że duże stężenie przeciwciał anty-HLA klasy II po zetknięciu się z odpowiadającym antygenem może prowadzić do powstania ALI.

Przeciwciała anty-HNA-3a

Częstość występowania antygenu HNA-3a na granulocytach w populacji jest wysoka (80–90%) [33]. Epitopy tego antygenu znajdują się na transporterze choline podobnym do proteiny 2 (CTL-2; *choline transporter like protein-2*). CTL2 jest to glikoproteina obecna w różnych tkankach, łącznie z tkanką płuc, a także na różnych komórkach krwi, w tym również na granulocytach [34].

Nie do końca wiadomo, dlaczego przeciwciała anty-HNA-3 najczęściej odpowiadają za odczyn TRALI ze skutkiem śmiertelnym [35]. Być może jest to związane z ich zdolnością do wywoływania aglutynacji komórek, co potwierdzają badania *in vitro* agregacji granulocytów przez te przeciwciała oraz badania sekcyjne płuc z przypadków śmiertelnych [36]. Interesujące są także badania Greinachera i wsp. [37], którzy wykazali, że pobudzenie *in vitro* granulocytów przeciwciałami anty-HNA-3a nie powoduje wybuchu tlenowego, co nasuwa przypuszczenie, że w przypadkach TRALI powiązanych z takimi przeciwciałami, wystąpienie tego zespołu może być wywołane przez alternatywne mechanizmy. Ostatnie badania Bayat i wsp. [38] wykazały, na mysim modelu TRALI, że reaktywne związki tlenu (ROS) są generowane przez komórki śródbłonna po kontakcie z przeciwciałami anty-HNA-3a. Podobne obserwacje były notowane w analogicznym mysim modelu TRALI po podaniu przeciwciał anty-HLA klasy I. Te obserwacje skłaniają do stwierdzenia, że ROS pochodzenia endotelialnego odgrywają główną rolę w wywołaniu odczynu TRALI przez przeciwciała anty-HNA-3a czy anty-HLA klasy I.

Przeciwciała anty-HNA-2

Opisywane są pojedyncze przypadki TRALI z udziałem przeciwciał anty-HNA-2 [35]. Jest to związane z tym, że częstość występowania antygenu HNA-2 na granulocytach w populacji kaukaskiej jest bardzo wysoka (~97%). Ekspresja antygenu HNA-2 na granulocytach jest różna, co prawdopodobnie zależy od stanu fizjologicznego danego człowieka, bowiem, jak wiadomo, determinanty tego antygenu są zaangażowane w mechanizmy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [39]. Antygeny HNA-2 granulocytów są obecne na glikoproteinie o ciężarze 56-64 kDa. W badaniach *ex vivo* na szczurzym modelu TRALI wykazano, że wiązanie się anty-HNA-2 z neutrofilami indukuje produkcję ROS [40], a tworzenie kompleksów z proteazą serynową wpływa na zdolność migracji neutrofilii przez barierę śródbłonna [41].

TRALI nieimmunologiczne

W przeciwieństwie do dobrze udokumentowanego udziału przeciwciał antyleukocytarnych w powstawaniu TRALI, wpływ niżej omawianych czynników na wystąpienie „TRALI nieimmunologicznego” nie jest dostatecznie zbadany.

Biologicznie aktywne lipidy

Silliman i wsp. wskazują na biologicznie aktywny produkt fosfatydylocholine – lizofosfatydylocholine (LysoPC) lub niepolarne lipidy, które akumulują się w czasie przechowywania składników krwi [42]. Badacze udowodnili na *ex vivo*, a potem *in vivo* zwierzęcym modelu TRALI, że zastosowanie

supernatantu z długo przechowywanych KKCz, w którym wykazano biologicznie aktywne lipidy, prowadziło do charakterystycznych objawów TRALI [43]. Nasze badania [44] nie wykazały jednak obecności LysoPC w przechowywanych KKCz, co potwierdziły także badania Sachsa i wsp. [45] na *ex vivo* mysim modelu TRALI. Ponadto, obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne przeprowadzone na dużych grupach chorych po transfuzjach krwi nie udowodniły związku pomiędzy biologiczną aktywnością lipidów a wzrostem ryzyka wystąpienia TRALI [46–48].

Prozapalne cytokiny

Niektórzy autorzy zwracają uwagę na udział prozapalnych cytokin uwalnianych z leukocytów/płytek krwi w powstawaniu niehemolitycznych odczynów poprzetoczeniowych [49, 50]. Zwłaszcza prozapalny czynnik CD40 ligand (CD40L), zarówno związany z płytkami, jak i w formie rozpuszczalnej, był podejrzewany o związek z odczynem TRALI [51]. Ostatnie badania Tuinmanna i wsp. [52] przeprowadzone na modelu zwierzęcym TRALI nie potwierdziły takiej zależności.

Mikrocząstki płytkowe i erytrocytarne

Mikrocząstki erytrocytarne czy płytkowe z podwyższoną aktywnością prokoagulacyjną, uwalniane w czasie przechowywania składników krwi, mogą mieć wpływ na powstawanie odczynów poprzetoczeniowych [53]. Ostatnie badania Wróbel i wsp. [54] wskazują na udział w powstawaniu TRALI mikrocząstek erytrocytarnych uwalnianych w czasie przechowywania KKCz, ale te obserwacje wymagają jeszcze dalszych badań na większej liczbie przypadków.

Czas przechowywania składników krwi

Badania Middelburg i wsp. [55] wykazały 3,5 raza wyższe ryzyko wystąpienia TRALI po przetoczeniu 3–4-dniowego KKP w porównaniu z 2-dniowym KKP, natomiast nie wykazano wpływu czasu przechowywania KKCz i FFP na ryzyko wystąpienia odczynu. Ostatnie badania Tunga i wsp. [56] na owczym modelu TRALI wykazały, że odczyn ten nie rozwijał się po świeżych, ale głównie po „starych” (42-dniowych) KKCz i był częstszy po toczeniu długo przechowywanych KKCz niż KKP (5-dniowych). Nadal nie ma jednak ostatecznych wniosków odnośnie do wpływu czasu przechowywania KKCz i KKP na ryzyko wystąpienia TRALI.

TRALI-model progowy (wielozdarzeniowy)

W obecnej pracy przedstawiono dotychczas czynniki ryzyka wystąpienia TRALI w aspekcie przetaczanych składników krwi. Jednakże wielu badaczy zwraca także uwagę na czynniki ryzyka TRALI, które są związane ze stanem klinicznym chorego (Tab. II). W 2007 r. Bux i Sachs [57] przedstawili koncepcję progowego modelu TRALI – *threshold model*, w którym przebieg TRALI, od łagodnego po ciężki, uzależniają od stanu aktywacji neutrofilii, w kontekście czynników prowokujących ALI u chorego. Autorzy zaakceptowali dwuuderzeniowy model TRALI, ale podkreślają, że do wystąpienia odczynu dochodzi tylko po przekroczeniu krytycznego stanu aktywacji granulocytów/neutrofilii.

W 2012 r. Sayah i wsp. [58] opublikowali pracę, w której także podkreślają, że na wystąpienie TRALI ma wpływ przede wszystkim obecność czynników ryzyka wystąpienia ALI u chorego, takich jak np: wysoki poziom IL-8 (marker zapalenia), wstrząs (rezultat uszkodzenia tkanek), sepsa, operacje wątroby, transplantacje, dodatni bilans płynów, czynne palenie lub nadużywanie alkoholu. Natomiast obecność lub brak przeciwciał w przetoczonych krwi jest sprawą drugorzędą. Taki pogląd autorzy opierają na obserwacjach przypadków chorych, u których: a) pomimo wykrycia przeciwciał w przetoczonym składniku krwi i odpowiadającego antygeny u chorego TRALI nie wystąpiło albo b) TRALI wystąpiło przy braku wykrycia przeciwciał lub w przypadkach obecności przeciwciał, ale bez potwierdzenia odpowiedniego antygeny u chorego. Autorzy nie kwestionują faktu występowania „TRALI immunologicznego” będącego wynikiem obecności przeciwciał antyleukocytarnych, ale wysuwają hipotezę wielozdarzeniowej patogenezy TRALI. Jest bowiem wysoce prawdopodobne, że nie tylko przetoczone przeciwciała, ale inne czynniki pochodzące od chorego lub z przetoczonych krwi są zdolne do wywołania odczynu TRALI.

Diagnostyka TRALI

Odczyn TRALI powinien być podejrzewany we wszystkich przypadkach duszności i niedotlenienia, które pozostają w krótkim związku czasowym (do 6 godzin) z transfuzją jakiegokolwiek składnika krwi. W oparciu o kryteria diagnostyczne TRALI, przedstawione w tabeli I, każdy podejrzany przypadek powinien być zgłoszony do Banku Krwi danego szpitala, a następnie do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa, któremu podlega Bank szpitala. Jeżeli obserwacje kliniczne wskazują na odczyn TRALI, to takie przypadki powinny być zgłaszane do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie, w celu poszukiwania przeciwciał antyleukocytarnych w przetoczonych składnikach krwi lub/i u biorcy krwi. Należy dostarczyć wypełniony formularz zgłoszeniowy odczynu oraz próbki osocza od chorego (przed i po odczynie) i resztki przetoczonych składników krwi. Wzór formularza zgłoszeniowego jest dostępny na stronie internetowej IHIT oraz w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 4 stycznia 2012 r., wraz ze sposobem postępowania.

Wykrywanie przeciwciał antyleukocytarnych powinno być zgodne z rekomendacjami Grupy Roboczej Immunobiologii Granulocytów przy Międzynarodowym Towarzystwie Przetaczania Krwi (ISBT; *Working Party on Granulocyte Immunobiology*) [59]. Do wykrywania przeciwciał anti-HLA wiążących dopełniacz zalecany jest test limfocytotoksyczny (LCT; *lymphocytotoxicity test*) oraz co najmniej jeden test do wykrywania przeciwciał anti-HLA niewiążących dopełniacza (testy enzymatyczne, immunofluorescencyjne, cytometryczne). Natomiast do wykrywania przeciwciał antygranulocytarnych rekomendowany jest test aglutynacji (GAT; *granulocyte agglutination test*) oraz test immunofluorescencyjny (GIFT; *granulocyte immunofluorescence test*). Dodatkowo wyniki uzyskane w powyższych testach powinny być weryfikowane za pomocą testu immunoenzymatycznego (MAIGA; *monoclonal*

antibody immobilization of granulocyte antigens). W przypadku wykrycia przeciwciał w przetoczonych krwi lub u chorego, następnym etapem jest wykonanie próby zgodności pomiędzy leukocytami biorcy (lub dawcy) a osoczem dawcy (lub biorcy). Jeżeli uda się określić swoistość wykrytych przeciwciał, można zamiast próby zgodności wykonać oznaczenie odpowiadającego antygeny HLA/HNA u biorcy/dawcy. Wynik dodatni przeprowadzonych badań serologicznych potwierdza rozpoznanie TRALI o podłożu immunologicznym.

Wobec złożonej etiologii odczynu TRALI (immunologiczne/nieimmunologiczne/wielozdarzeniowe), postawienie diagnozy TRALI powinno opierać się głównie na obrazie klinicznym i nie jest konieczne do tego wykrycie przeciwciał antyleukocytarnych (postanowienia ISBT *Working Party on Haemovigilance, International Haemovigilance Network, July 2011*) [5]. Należy jednak podkreślić, że takie wytyczne nie zwalniają z wykonywania badań przeciwciał antyleukocytarnych, co jest niezwykle istotne dla profilaktyki odczynu TRALI, o czym będzie mowa w dalszej części artykułu.

W Polsce rozwój diagnostyki TRALI rozpoczął się od opisanego przez Żupańską i wsp. [60] w 1999 r. przypadku TRALI u chorego ze swoistymi przeciwciałami granulocytarnymi anti-HNA-3a. W następnych latach były opisywane kolejne przypadki TRALI [61].

Różnicowanie TRALI z innymi odczynami potransfuzyjnymi przebiegającymi z dusznością

Przy rozpoznawaniu TRALI lekarz klinicysta powinien przede wszystkim wykluczyć kardiogeny obrzęk płuc, w czym pomocny jest m.in. echokardiogram, i kierować się kryteriami klinicznymi przedstawionymi w tabeli I.

Należy pamiętać, że objawy duszności obserwowane są także w innych odczynach po transfuzjach krwi, takich jak: reakcje alergiczne, anafilaktyczne, zwykła duszność poprzetoczeniowa, sepsa związana z transfuzją zakażonych składników krwi czy ostry odczyn hemolityczny.

Bardzo ważnym problemem jest diagnostyka różnicująca TRALI od powikłania poprzetoczeniowego będącego konsekwencją nadmiernej objętości przetoczonych płynów – TACO (*transfusion-associated circulatory overload*). TACO w 1–15% przypadków kończy się śmiercią i uważane jest za trzecią przyczynę śmierci po transfuzji krwi [62]. Obraz kliniczny TACO jest podobny do kardiogennej obrzęku płuc, ale oprócz duszności i szybkiego oddechu charakterystyczne jest poszerzenie żył szyjnych oraz podwyższenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i dodatni bilans płynów. Bardzo dobrym testem różnicującym jest oznaczenie peptydu natriuretycznego BNP (*brain natriuretic peptide*). Stężenie BNP <250 pg/ml lub stosunek jego wartości mierzonych po i przed transfuzją <1,5 wyklucza z dużym prawdopodobieństwem TACO. Innym dobrym wskaźnikiem różnicującym te dwa odczyny jest pomiar stężenia białka w płynie pobranym z drzewa oskrzelowego (wydzielinę należy pobrać w ciągu 15 min po intubacji chorego) do jego stężenia w osoczu. Wskaźnik <0,65 przemawia za TACO, a >0,75 świadczy o nadmiernej przepuszczalności bariery śródbłonna, co ma miejsce w TRALI [63]. Należy dodać, że TACO i TRALI mogą

Tabela III – Strategie zapobiegania TRALI - stosowane aktualnie i rozważane
Table III – TRALI prevention strategies – currently adapted/still to be considered

Immunologiczne	Nieimmunologiczne
Dyskwalifikowanie krwiodawców z przeciwciałami anti-HLA/HNA, jako udokumentowaną przyczyną TRALI	Przetaczanie świeżych składników krwi
Dyskwalifikowanie osób, które w przeszłości miały transfuzje i kobiet z przebytymi ciążami	
Badania przeglądowe przeciwciał anti-HLA/HNA u wszystkich dawców krwi lub tylko u osób, które w przeszłości miały transfuzje i u kobiet po przebytych ciążach	
Zlewanie osocza od wielu dawców krwi	
Przetaczanie osocza tylko od mężczyzn	
Przetaczanie składników krwiubożonych w leukocyty	
Modyfikacja warunków przygotowywania składników krwi	
- zmniejszenie ilości osocza w składnikach krwi	
- użycie płynów wzbogacających np. SSP+	
- metoda inaktywacji czynników chorobotwórczych w systemie Mirasol	
Ograniczenie transfuzji składników krwi	

współistnieć. Są także dane przemawiające za predysponującym wpływem TACO na rozwój TRALI poprzez prozapalne działanie zwiększonego ciśnienia w kapilarach płucnych [58].

Leczenie TRALI

Brak jest specyficznego leczenia odczynu TRALI. W przypadku wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej w trakcie transfuzji należy natychmiast przerwać toczenie krwi i nie wznawiać, nawet jeżeli objawy ulegną osłabieniu. Leczenie TRALI jest objawowe i polega na podaniu tlenu, które jest rutynowym postępowaniem. Około 70% chorych wymaga intubacji. W cięższych przypadkach stosowana jest wentylacja mechaniczna i użycie strategii niskich objętości oddechowych, podobnie jak w ARDS (*acute respiratory distress syndrom*). Do utrzymania właściwego ciśnienia może być wymagane dożylne podanie płynów i leków wazopresyjnych. Niekiedy stosowane są glikokortykosteroidy, ale jest niewiele dowodów uzasadniających takie postępowanie. Nie należy stosować leków diuretycznych, które mogą pogorszyć rokowanie TRALI [58, 64].

Stan chorych w około 80% ulega poprawie w ciągu 2–3 dni. U pozostałych utrzymują się zmiany w RTG i wymagana jest dłuższa suplementacja tlenem. Trwałe uszkodzenie płuc jest rzadko spotykane. Wskaźnik śmiertelności w przypadkach TRALI wynosi od 5–10% [65].

Zapobieganie TRALI

Z powodu braku możliwości specyficznego leczenia TRALI, zmniejszenie liczby jego odczynów może być osiągnięte głównie poprzez zapobieganie takim incydentom poprzez zezienowym. W różnych krajach stosuje się różne strategie zapobiegania TRALI (Tab. III) i sposoby postępowania z dawcami, których składniki były przetoczone chorym z rozpoznaniem TRALI (Tab. IV).

Dotychczas nie wypracowano ogólnie obowiązującej, zatwierdzonej przez gremia ISBT, strategii najbardziej efektywnego postępowania [66].

Poniżej przedstawiono sposoby zapobiegania TRALI w zależności od opisanej patogenezы tego odczynu.

TRALI immunologiczne

Dyskwalifikacja krwiodawców z przeciwciałami anti-HLA/HNA, którym udowodniono, że przetoczona od nich krew była odpowiedzialna za powstanie TRALI

Jest to dosyć powszechnie akceptowana metoda odsuwania z krwiodawstwa osób, które uległy immunizacji antygenami leukocytarnymi podczas przebytej w przeszłości transfuzji krwi lub ciąży. Częstość immunizacji u dawców według różnych źródeł wynosi: po transfuzji krwi od 1–12% [67], a w wyniku przebytej ciąży od 15–26% [68].

Tabela IV – Sposoby postępowania z dawcami, których składniki krwi były przetaczane chorym z rozpoznaniem TRALI
Table IV – Proceeding with donors whose blood components were found responsible for diagnosed TRALI

Dawca	Wyniki badań przeciwciał anti-leukocytarnych u dawcy krwi	Postępowanie z dawcami/składnikami krwi
Z przeciwciałami anti-leukocytarnymi	Wykryte anti-HLA/HNA, udokumentowany związek przeciwciał z odpowiadającym antygenem u biorcy	Dyskwalifikacja z krwiodawstwa*
	Wykryte anti-HLA/HNA, brak odpowiadającego antygeny u biorcy/próba zgodności -ujemna	RBC - przemywane KKP - zastąpienie osocza dawcy płynami wzbogacającymi
	Wykryte anti-HLA/HNA, ale brak możliwości wykonania badań potwierdzających np. śmierć chorego	Osocze – do frakcjonowania, zlewania
Bez przeciwciał anti-leukocytarnych	Badania ujemne**	

* dawca może oddawać krew do badań naukowych.

** diagnoza TRALI na podstawie obserwacji i badań klinicznych.

Należy podkreślić, że w Polsce, w związku z brakiem obowiązkowego badania przeciwciał antyleukocytarnych u krwiodawców, raportowanie wszystkich przypadków duszności (nawet łagodnych) podejrzanych o TRALI pozwala na wyselekcjonowanie dawców z przeciwciałami, które zostały udokumentowane w przypadkach „TRALI immunologicznego”. Ponadto, wykrywanie przeciwciał jest ważne z uwagi na konieczność przesłedzenia, czy składniki krwi przetoczone od dawcy zimmunizowanego były powodem TRALI u innego chorego (procedura *look back*). Ważność tego problemu znalazła odzwierciedlenie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2012 roku [69].

W niektórych krajach np. w Holandii, dawcy krwi nawet bez wykrywalnych przeciwciał antyleukocytarnych, ale których składniki krwi były dwukrotnie zaangażowane w TRALI, są także wykluczani z krwiodawstwa [70].

Dyskwalifikacja krwiodawców, którzy mogą mieć przeciwciała antyleukocytarne

Dotyczy to głównie kobiet, zwłaszcza wieloródek, u których jest wysoka częstość immunizacji antygenami HLA, oraz osób, które w przeszłości miały transfuzje krwi. Z tego względu w Wielkiej Brytanii już od 2003 r. do przetaczań stosowane jest tylko osocze od mężczyzn. Takie postępowanie skutkowało spadkiem liczby przypadków TRALI, z 36 w 2003 r. do 13 w 2009 r. [71]. Wzorując się na Wielkiej Brytanii, także inne kraje jak Francja, Niemcy, Włochy, Szwajcaria i USA wprowadziły zakaz przetaczań FFP pochodzącego od kobiet, co przyniosło również spadek od 33–66% incydentów TRALI [70, 72].

Badania przeglądowe przeciwciał anti-HLA/HNA u dawców krwi lub tylko u kobiet wieloródek i u osób po przebytych przetoczeniach krwi

Rygorystyczne badanie dawców na obecność przeciwciał antyleukocytarnych budzi opory, głównie ze względu na pracochłonność i wysokie koszty badania. Przeprowadzenie takich badań pozwoliłoby na wyłonienie populacji dawców z przeciwciałami, którzy mogą być wyłączeni z krwiodawstwa. Jednakże eliminacja dawców krwi z wykrytymi przeciwciałami antyleukocytarnymi jest nadal kwestią sporną. Niektórzy eksperci obawiają się, że selekcja dawców oparta na wykluczeniu osób poddanych w przeszłości transfuzji lub kobiet wieloródek (nie tylko z wykrytymi przeciwciałami antyleukocytarnymi) może prowadzić do znacznego ograniczenia liczby donacji krwi (5–30%) [70]. Ponadto, niektóre badania wskazują na obecność przeciwciał anti-HLA u 1–7% osób, które nigdy nie były poddane alloekspozycji na antygeny HLA. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana, ale wydaje się, że mogą być one wynikiem szczepień albo przebytych infekcji bakteryjnych lub wirusowych [73]. Niektóre kraje podjęły próby badań przesiewowych przeciwciał antyleukocytarnych u krwiodawców [74, 75].

Celowość badań przeglądowych przeciwciał antyleukocytarnych u krwiodawców kwestionują Kakaiya i wsp. [73], którzy w badaniu obejmującym około 8000 dawców krwi nie stwierdzili istotnej statystycznej różnicy w występowaniu przeciwciał anti-HLA w grupie dawców poddanych transfuzji i w grupie bez przetoczeń krwi. Podobnie Vlaar i wsp. [70], analizując grupy chorych z odczynem TRALI i bez, nie

stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w występowaniu przeciwciał antyleukocytarnych w składnikach krwi przetoczonych obu grupom chorych.

W tabeli IV przedstawiono, na podstawie danych z literatury, rozważane sposoby postępowania z dawcami z wykrytymi przeciwciałami i bez przeciwciał, których składniki krwi były przetwarzane chorym z rozpoznaniem TRALI.

Zlewanie osocza od wielu dawców krwi

Zlewanie wielu jednostek osocza (550–1600 donacji) jest jednym ze sposobów na zmniejszenie ryzyka wystąpienia „TRALI immunologicznego”. Podczas tego procesu przeciwciała antyleukocytarne obecne w osoczu tylko niektórych dawców ulegają rozcieńczeniu, a dodatkowo następuje ich inaktywacja przez rozpuszczalne antygeny HLA [70]. Kraje, które stosowały inaktywację czynników zakaźnych w osoczu metodą rozpuszczalnik/detergent (*solvent/detergent plasma*) polegającą na zlewaniu różnych ilości osocza przed procedurą inaktywacji, nie raportowały dotychczas przypadków TRALI po transfuzji takiego osocza [74]. Są jednakże głosy sprzeciwu, które wskazują na niepotrzebną ekspozycję chorego na antygeny obecne w setkach donacji dawców [76].

TRALI nieimmunologiczne

Przyjmując hipotezę, że tego typu TRALI występuje po przetoczeniach długo przechowywanych składników krwi, należałoby stosować do transfuzji świeżą krew, chociaż z pewnością zapewnienie szpitalom takich składników może być trudne do wykonania. Jak już wspomniano, tylko badania *in vitro* czy *ex vivo* wykazały wpływ różnych czynników obecnych w „starej” krwi na występowanie TRALI. Badania kliniczne nad wpływem transfuzji długo przechowywanych składników krwi na powikłania oddechowe dostarczyły, jak dotąd, sprzecznych obserwacji [77]. Wskazane byłoby przeprowadzenie prospektywnych obserwacji występowania odczynów typu TRALI u chorych w stanie krytycznym, w zależności od „wieku” podawanych im składników krwi.

Modyfikacja warunków przygotowywania składników krwi

Stosowanie ubogoleukocytarnych składników krwi

Leukoredukcja prowadzi do zmniejszenia liczby leukocytów i produkowanych przez nie cytokin. Zmniejsza się więc ryzyko alloimmunizacji biorcy antygenami leukocytów, a jednocześnie zmniejsza się ekspozycję granulocytów na cytokiny i inne biologiczne mediatory powstające przy rozpadzie tych komórek, co ogranicza możliwość wystąpienia TRALI o charakterze nieimmunologicznym. Z pewnością pacjenci zimmunizowani, w przypadku wskazań do transfuzji, muszą otrzymywać ubogoleukocytarne KKCz i KKP. Ponadto chorzy z przeciwciałami antyleukocytarnymi powinni otrzymywać KKP od dawców o odpowiednio dobranych antygenach HLA klasy I i antygenach HPA (jeżeli immunizacja dotyczy antygenów płytek krwi).

Taki sposób postępowania nie zabezpiecza chorych przed nieimmunologiczną postacią TRALI. Jak wykazały badania Sillimana i wsp. [78], leukoredukcja zmniejsza tylko w nieznacznym stopniu akumulację związków lipidowych,

takich jak LysoPC uwalnianej z płytek krwi czy kwasu arachidonowego, 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE, których źródłem są eryocyty.

Zmniejszanie ilości osocza w składnikach krwi

Coraz częściej na świecie, a także w Polsce, wprowadza się procedury polegające na zmniejszeniu ilości osocza w koncentratkach płytek krwi i częściowym zastąpieniu go roztworami wzbogacającymi – PAS (*platelet additive solution*), np. roztworem najnowszej generacji SSP+, należącym do grupy PAS IIIM [79].

Inaktywacja czynników chorobotwórczych w osoczu i w KKP

Od 2010 w wielu Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Polsce wdrożono metodę inaktywacji czynników chorobotwórczych w osoczu przy zastosowaniu systemu Mirasol, co spowodowało, że procedura otrzymywania osocza stała się jeszcze bardziej bezpieczna. Jednocześnie niektóre centra stopniowo wdrażają także metodę inaktywacji czynników chorobotwórczych w KKP. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Warszawie jest jedynym ośrodkiem, w którym inaktywacji czynników chorobotwórczych poddaje się prawie 100% otrzymanych KKP [79]. W latach 2009–2011 przetoczono otrzymanych taką metodą około 14 000 jednostek KKP i 63 000 jednostek FFP i u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odczynu poprzetoczeniowego typu TRALI [80].

Ograniczenie transfuzji krwi

Chociaż przetaczanie krwi jest procedurą ratującą życie, to jak wiadomo, może niekiedy narażać chorego na niebezpieczeństwo wystąpienia odczynu poprzetoczeniowego.

Badania Corwina i wsp. [81] wykazały, że ograniczenie transfuzji KKCz do poziomu hemoglobiny 7 g/dL jest dobrze tolerowane u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii, a zmniejszenie liczby transfuzji może nawet zredukować śmiertelność w tej specyficznej grupie chorych. Wskazania do transfuzji KKCz są dosyć dokładnie sformułowane, ale wskazania to przetoczeń FFP i KKP nie są takie jasne. Badania Vlaara i wsp. [47] wykazały, że w obserwowanej przez nich grupie chorych większość FFP i KKP była podawana chorym przy braku objawów krwawienia. Natomiast Dara i wsp. [82] donoszą, że podawanie FFP przy braku krwawienia może być przyczyną ALI.

W świetle tych doniesień, należałoby opracować bardziej restrykcyjne wskazania do transfuzji KKCz, KKP i FFP, co pozwoli ograniczyć liczbę przetoczeń. Zmniejszenie liczby transfuzji wpłynie na zredukowanie kosztów leczenia oraz incydentów TRALI.

Do wyciągnięcia ostatecznych wniosków dotyczących ograniczenia transfuzji krwi konieczne są badania przetoczeń składników krwi przeprowadzone na dużej populacji chorych z różnymi schorzeniami.

Podsumowanie

Ostra poprzetoczeniowa niewydolność płuc jest poważnym zagrożeniem życia, zwłaszcza u chorych w stanie krytycznym.

Mechanizm „TRALI immunologicznego” jest dobrze zbadany, natomiast koncepcja „TRALI nieimmunologicznego” nie jest poparta wynikami badań u chorych z objawami sugerującymi odczyn TRALI. Ostatnio przyjmowana wielozdarzeniowa koncepcja patomechanizmu TRALI wskazuje na zagrożenie powstawaniem ALI, wynikające nie tylko z przetoczeń składników krwi, ale głównie ze stanu klinicznego chorego.

Wobec złożonego patomechanizmu, diagnoza TRALI powinna się opierać głównie na obrazie klinicznym, ale ze względu na profilaktykę odczynu wskazane jest badanie przeciwciał antyleukocytarnych u dawców składników krwi, po których przetoczeniu wystąpił u chorych niehemolityczny odczyn przebiegający z dusznością.

Obecnie strategie zapobiegania TRALI polegają głównie na przetaczaniu osocza tylko od mężczyzn oraz zlewaniu osocza. Takie strategie zastosowane w niektórych krajach pozwoliły na zmniejszenie incydentów TRALI, ale nie wyeliminowały występowania tego odczynu poprzetoczeniowego.

Proponowane są różne sposoby postępowania z dawcami krwi, których składniki krwi były przetoczone chorym z TRALI. Wykluczenie z krwiodawstwa dawców krwi z wykrytymi przeciwciałami antyleukocytarnymi, głównie kobiet wieloródek, jest nadal kwestią sporną.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *New York State Journal of Medicine* 1951;51:2399–2402.
- [2] Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic consideration in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573–577.
- [3] Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Towards an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774–1789.
- [4] Barnard GR, Artigas A, Brigham KL, et al., The American-European Consensus Conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcome, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818–824.
- [5] International Haemovigilance Network. <http://www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf> 2011 (accepted 2 March 2012).

- [6] Win N, Chapman CE, Bowles KM, et al. How much residual plasma may cause TRALI? *Tranf Med* 2008;18:276-280.
- [7] Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood* 2011;117:1463-1471.
- [8] Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. *Crit Care Med* 2010;38:771-778.
- [9] Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* 2011;117:4218-4225.
- [10] Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung* 2006;184:177-185.
- [11] Fung YL. Transfusion-related acute lung injury investigation insights. *ISBT Science Series* 2011;6:206-211.
- [12] <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/default.htm>.
- [13] Gajic O, Rana R, Winters JL, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:886-891.
- [14] Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:185-189.
- [15] Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2001;81:269-283.
- [16] Župańska B, Uhrynowska M, Michur H, et al. Transfusion-related acute lung injury and leucocyte-reacting antibodies. *Vox Sang* 2007;93:70-77.
- [17] Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, et al. The incidence, risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* 2011;117:4218-4225.
- [18] Bux J. Antibody-mediated (immune) transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2011;100:122-128.
- [19] Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101:454-462.
- [20] Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:42-45.
- [21] Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 2011;17:293-307.
- [22] Fung YL, Silliman CC. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2009;4:266-283.
- [23] Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related lung injury: from bedside to bench and back. *Blood* 2011;117:1471-1493.
- [24] Santoso S, Sachs UJ. New insights in mechanisms of transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2012;7:124-128.
- [25] Fudała F, Krupa A, Stankowska S, Allen TC, Kurdowska A. Does activation of the FcγR play a role in the pathogenesis of the acute lung injury/acute respiratory distress syndrom? *Clinical Science* 2010;118:519-526.
- [26] Looney MR, Xiao S, vanZiffle JA, et al. Neutrophils and their Fcγ receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2006;116:1615-1623.
- [27] Zhang X, Reed EF. Effect of antibodies on endothelium. *Am J Transplant* 2009;9:2459-2465.
- [28] Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H, et al. Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2010;50:2582-2591.
- [29] Strait RT, Hicks W, Barasa N, et al. MHC class I-specific antibody binding to nonhematopoietic cells drives complement activation to induce transfusion-related acute lung injury in mice. *J Exp Med* 2011;208:2525-2544.
- [30] Fung YL, Kim M, Tabuchi A, et al. Recipient T lymphocytes modulate the severity of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2010;116:3073-3079.
- [31] Sachs UJ, Wassel W, Bayat B, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011;117:669-677.
- [32] Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003;43:177-184.
- [33] Xia W, Bayat B, Sachs UJ, et al. The frequencies of human neutrophil alloantigens in the Chinese Han population of Guangzhou. *Transfusion* 2011;51:1271-1277.
- [34] Curtis BR, Cox NJ, Sullivan MJ, et al. The neutrophil alloantigen HNA-3a (5b) is located on choline transporter-like protein 2 and appears to be encoded by an R > Q154 amino acid substitution. *Blood* 2010;115:2073-2084.
- [35] Reil A, Keller-Stanislawski B, Guenay S, Bux L. Specificities of leukocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008;95:313-317.
- [36] Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005;105:2266-2273.
- [37] Greinacher A, Wesche J, Hammer W, et al. Characterization of the human neutrophil alloantigen-3a. *Nat Med* 2010;16:45-48.
- [38] Bayat B, Tjahjono Y, Akylbek S, et al. Lung endothelial injury induced by HNA-3 alloantibodies in TRALI. *Blood ASH Annual Meeting* 2011;118:40.
- [39] Stroncek D. Neutrophil alloantigens. *Transf Med Rev* 2002;16:67-75.
- [40] Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, et al. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2006;107:1217-1219.
- [41] Sachs UJ, Andrei-Selmer CI, Maniar A, et al. The neutrophil-specific antigen CD177 is a counter-receptor for platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). *J Bio Chem* 2007;282:2303-2312.
- [42] Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association on biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997;37:719-726.
- [43] Silliman CC, Moore EE, Khan Sy, Gellar L, Elzi DJ. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion* 2011;51:2549-2554.
- [44] Maślanka K, Smoleńska-Sym G, Michur H. Lysophosphatidylcholines: bioactive lipids generated during storage of blood components. *Arch Immunol Ther Exp* 2012;60:55-60.
- [45] Sachs UJ, Wassel W, Bein G, et al. Supernatant from stored leukodepleted packed red blood cells do not regularly exhibit changes in the (lyso-) phosphatidylcholine composition and do not cause TRALI in an ex vivo rat lung model. *Vox Sang* 2010;99:456 (S2).
- [46] Vlaar AP, Hofstra JJ, Levi M, et al. Supernatant of aged erythrocytes causes lung inflammation and coagulopathy in a „two hit” in vivo syngeneic transfusion model. *Anesthesiology* 2010;113:92-103.
- [47] Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, et al. The incidence, risk factor, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* 2011;117:4218-4225.

- [48] Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;119:1757-1767.
- [49] Heddle N. The role of cytokines in acute reaction to platelet transfusions. In *Compendium of American Association of Blood Bank* 1998;4:268-272.
- [50] Łopacz P, Wrobel A, Sak-Budzisz J, et al. Ocena stężenia IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α i sCD40L w przechowywanych koncentratkach erytrocytarnych i płytkowych. *Acta Haemat Pol* 2011;42:85-93.
- [51] Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2006;108:2455-2462.
- [52] Tuinman PR, Gerards G, Jongasma G, et al. Lack of evidence of CD40 ligand involvement in transfusion-related acute lung injury. *Clin Exp Immunol* 2011;165:278-284.
- [53] Simak J, Gelderman MP. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially agents and diagnostic markers. *Transfusion* 2006;20:1-26.
- [54] Wróbel A, Maślanka K, Uhrynowska M, et al. Microparticles in blood components transfused to patients with dyspnea-associated non-hemolytic transfusion reactions. *J Transf Med* 2012;5:65.
- [55] Middelburg RA, Botkent B, Jansen M, et al. Old blood products and TRALI. *Vox Sang* 2011;101:67.
- [56] Tung JP, Fraser JF, Nataatmadja M, et al. Age of blood and recipient factors determine the severity of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Crit Care* 2012;16:R19.
- [57] Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Brit J Hematol* 2007;135:788-799.
- [58] Sayah DM, Looney MR, Toy P. Transfusion reactions. newer concept on pathophysiology, incidence, treatment and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Clin* 2012;28:363-372.
- [59] ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology. Recommendations of the ISBT Working Party on granulocyte Immunology in the investigation and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2009;96:266-269.
- [60] Żupańska B, Uhrynowska M, Konopka L. Transfusion-related acute lung injury due to granulocyte-agglutinating antibody in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transfusion* 1999;39:944-947.
- [61] Maślanka K, Żupańska B. Immunological and non-immunological factors implicated in TRALI-Polish experience. *J Transf Med* 2012;5:88-90.
- [62] Danielson C, Benjamin RJ, Mangano MM, Mills CJ, Waxman DA. Pulmonary pathology of rapidly fatal transfusion-related acute lung injury reveals minimal evidence of diffuse alveolar damage or alveolar granulocyte infiltration. *Transfusion* 2008;48:2401-2408.
- [63] 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* 2006;34:109-113.
- [64] Kuroda H, Masuda Y, Imaizumi H, et al. Successful extracorporeal membranous oxygenation for a patient with life-threatening transfusion-related acute lung injury. *J Anesth* 2009;23:424-426.
- [65] Li G, Kojicic M, Reriani MK, et al. Long-term survival and quality of life after transfusion-associated pulmonary edema in critically ill medical patients. *Chest* 2010;137:783-789.
- [66] Reesink HW, Lee J, Keller A, et al. Measures to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2012;103:231-259.
- [67] Maślanka K, Michur H, Żupańska B, et al. Leucocyte antibodies in blood donors and a look back on recipients of their blood components. *Vox Sang* 2007;92:247-249.
- [68] Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009;49:1825-1835.
- [69] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 stycznia 2012r. w sprawie leczenia krwią w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą, w których przebywają pacjenci ze wskazaniami do leczenia krwią i jej składnikami. Dz. U. Nr 106, poz. 681.
- [70] Vlaar APJ. Transfusion-related acute lung injury: Current understanding and preventive strategies. *Transf Clin Biol* 2012;19:117-124.
- [71] Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009;49:440-452.
- [72] Vlaar AP, Binnekade JM, Schultz MJ, et al. Preventing TRALI: ladies first, what follows? *Crit Care Med* 2008;36:3283-3284.
- [73] Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ, et al. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion* 2010;50:1328-1334.
- [74] Funk MB, Guenay S, Lohmann A, et al. Benefit of transfusion-related acute lung injury risk-minimization measures – German haemovigilance data (2006-2010). *Vox Sang* 2012;102:317-323.
- [75] Lucas G, Win N, Valvert A, et al. Reducing the incidence of TRALI in the UK: the results screening for donor leucocyte antibodies and the development of national guidelines. *Vox Sang* 2012;103:10-17.
- [76] Neisser-Svae A, Nailey A, Gregori L, et al. Prion removal effect of a specific affinity ligand introduced into the manufacturing process of the pharmaceutical quality solvent/detergent (S/D-treated plasma Octoplas LG. *Vox Sang* 2009;97:226-233.
- [77] Vlaar AP, Straat M, Juffermans NP. The reaction between aged blood products and onset of transfusion-related acute lung injury. A review of pre-clinical data. *Clin Lab* 2011;57:267-272.
- [78] Silliman CC, Moore EE, Kelher MR, et al. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion* 2011;51:2549-2554.
- [79] Rosiek A, Dzieciatkowska A, Lachert E, et al. Blood transfusion service in Poland. 2009. *J Transf Med* 2010;4:133-143.
- [80] Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Kubis J, et al. PRT Mirasol System- validation experience in Poland. *J Transf Med* 2012;5:91-93.
- [81] Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill- current clinical practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang* 2003;84:2110218.
- [82] Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit care Med* 2005;33:2667-2671.