

MAGDALENA ŁĘTOWSKA, BARBARA ŻUPAŃSKA

Współczesne poglądy na niektóre powikłania poprzetoczeniowe

Current opinions on some transfusion reactions

Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Kierownik: Prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

STRESZCZENIE

Powikłania poprzetoczeniowe stanowią różnorodną grupę niekorzystnych reakcji na przetoczenie krwi i jej składników, pojawiających się na ogół w trakcie transfuzji, lub w krótkim czasie po jej zakończeniu. Niektóre powikłania o charakterze przewlekłym mogą pojawić się po upływie miesięcy czy nawet lat. Personel uczestniczący w przetoczeniach krwi i jej składników powinien zostać zapoznany z najczęstszymi objawami reakcji potransfuzyjnych, tak by w razie ich wystąpienia natychmiast podjąć odpowiednie działania. Pacjenta należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłoszenia każdego niepokojącego objawu, a w szczególności dreszczy, wysypki, zaczerwienienia skóry, duszności, bólu kończyn lub okolicy lędźwiowej. Każdy przypadek podejrzanego powikłania poprzetoczeniowego powinien zostać zgłoszony do centrum krwiodawstwa. Można przyjąć, że wszystkie objawy niepożądane występujące w czasie przetaczania krwi powinny budzić podejrzenie reakcji potransfuzyjnej, jeżeli nie ma dowodów na inne ich pochodzenie.

SŁOWA KLUCZOWE: Powikłania poprzetoczeniowe – Odczyny poprzetoczeniowe – Reakcje poprzetoczeniowe – Niepożądane odczyny – Biorcy krwi – Krew i jej składniki

SUMMARY

Transfusion reactions constitute a heterogenous group of adverse reactions in response to the transfusion of blood or/ and blood components. Such reactions usually occur in direct relation to transfusion or within a delay of short time. We must also take into account some long-term reactions that may appear after a delay of several months or even years. The staff assisting/ participating in transfusion procedures should be aware of the most common symptoms of post transfusion reactions with the aim of undertaking immediate action, if necessary. The patient, on the other hand, should be instructed to immediately inform of any alarming or distressing symptoms such as chills, rash, skin reddening, breathing difficulties/shortness of breath, pain in the limbs or lower back pain. Every case of suspected transfusion reaction should be reported to the regional center. It might be safe to assume that any adverse reaction observed during transfusion – if not related to a definite cause – should be regarded as reaction to transfusion procedure.

KEY WORDS: Transfusion reactions – Adverse reactions – Recipient – Blood and blood components

Powikłania poprzetoczeniowe, zwane także reakcjami (odczynami) poprzetoczeniowymi (potransfuzyjnymi) stanowią różnorodną grupę niekorzystnych reakcji na przetoczenie krwi i jej składników, pojawiających się w trakcie transfuzji, lub w krótkim czasie po jej zakończeniu. Niektóre z nich (np. przeniesienie zakażeń) mogą pojawić się po upływie miesięcy czy nawet lat. Stąd niezwykle istotna jest obserwacja pacjenta przed, w czasie i po zakończeniu transfuzji.

W piśmiennictwie spotkać można różne podziały powikłań poprzetoczeniowych. Najczęściej za kryterium podziału uznawany jest czas, w jakim objawy pojawiają się (wczesne, późne), mechanizm, w jakim powstają (immunologiczne i nieimmunologiczne), oraz hemoliza (hemolityczne i niehemolityczne). Klasyfikację powikłań poprzetoczeniowych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja powikłań poprzetoczeniowych

| Wczesne powikłania | | Późne powikłania | |
|---|--|--|-----------------------------------|
| immunologiczne | nieimmunologiczne | immunologiczne | nieimmunologiczne |
| Ostry odczyn hemolityczny | Posocznica poprzetoczeniowa | Opóźniony odczyn hemolityczny | Przeciążenie żelazem |
| Niehemolityczny odczyn gorączkowy | Przeciążenie krążenia (TACO) | Alloimmunizacja | Przeniesienie czynników zakaźnych |
| Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI) | Hipotensja związana ze stosowaniem inhibitorów ACE | Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa | |
| Odczyn alergiczny | Ból w czasie przetoczenia | Poprzetoczeniowa Choroba przeszczep przeciw biorcy (TA – GvHD) | |
| Odczyn anafilaktyczny | Zator powietrzny | Immunomodulacja | |
| | Hemoliza nieimmunologiczna | | |
| | hipotermia | | |
| | hiperkaliemia | | |
| | hipokalcemia | | |

Wczesne odczyny poprzetoczeniowe, występujące w czasie transfuzji lub do 24 godz. po przetoczeniu to takie jak: ostry odczyn hemolityczny, wstrząs anafilaktyczny, zakażenie bakteryjne, ostra poprzetoczeniowa niewydolność płuc (TRALI), niehemolityczne odczyny gorączkowe, wysypka, rumień, pokrzywka [1].

Do późnych odczynów poprzetoczeniowych, występujących po upływie 24 godzin od zakończenia transfuzji, należą między innymi: opóźniony odczyn hemolityczny, choroba potransfuzyjna przeszczep przeciwko biorcy (TA-GvHD), poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa, przeniesienie zakażenia wirusowego, pasożytniczego lub patologicznych prionów, alloimmunizacja przeciwko antygenom krwinek czerwonych, HLA lub antygenom krwinek płytkowych, itp.

W zależności od nasilenia można wyróżnić ciężkie i lekkie odczyny poprzetoczeniowe. Do ciężkich odczynów poprzetoczeniowych zalicza się: ostry odczyn hemolityczny, posocznicę w następstwie zakażenia bakteryjnego, TRALI, przeciążenie krąże-

nia, wstrząs anafilaktyczny, TA-GvHD, poprzetoczeniowe zakażenie wirusowe. Do lekkich zaś zalicza się: niehemolityczne odczyny gorączkowe i alergiczne (poza wstrząsem anafilaktycznym), mdłości oraz krótkotrwałe, samoistnie ustępujące zaburzenia krążenia i oddychania.

Uważa się, że wszystkie objawy niepożądane występujące w czasie przetaczania krwi powinny budzić podejrzenie reakcji potransfuzyjnej, jeżeli nie ma dowodów na inne ich pochodzenie.

Pacjenta należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłoszenia każdego niepokojącego objawu, a w szczególności dreszczy, wysypki, zaczerwienienia skóry, duszności, bólu kończyn lub okolicy lędźwiowej. Cały personel medyczny, który bierze udział w przetoczeniach krwi powinien znać objawy reakcji potransfuzyjnych, i jeżeli powikłanie pojawia się w trakcie transfuzji należy:

- natychmiast przerwać przetoczenie
- utrzymać dostęp do żyły przez podłączenie 0,9% roztworu NaCl w innym miejscu, niż to do którego przetaczana jest krew
- powiadomić bank krwi i jednostkę organizacyjną publicznej służby krwi.

Monitorownie pacjenta

U każdego pacjenta przed przetoczeniem krwi i w trakcie należy badać: tętno, ciśnienie krwi, temperaturę, obserwować częstość oddechów i oceniać stan ogólny chorego.

Objawy powikłań poprzetoczeniowych

Do objawów towarzyszącym ostrym reakcjom poprzetoczeniowym należą:

1. Gorączka (wzrost temperatury o 1°C występujący w związku z przetoczeniem), mogą wystąpić dreszcze.
2. Dreszcze bez towarzyszącego wzrostu temperatury.
3. Ból w miejscu wkłucia, w klatce piersiowej, w okolicy lędźwiowej lub ból brzucha.
4. Zmiany ciśnienia tętniczego, na ogół nagły spadek lub wzrost.
5. Zaburzenia oddychania, z dusznością, przyspieszeniem oddechu, świstami i hipoksemią.
6. Zmiany skórne, np. pokrzywka, świąd, rumień, zlokalizowane obrzęki.
7. Nudności, wymioty.
8. Ciemny kolor moczu. Może to być pierwszy uchwytany objaw ostrego odczynu hemolitycznego u chorych poddanych znieczuleniu ogólnemu.
9. Krwawienia i inne objawy skazy krwotocznej.

Podstawowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia powikłania poprzetoczeniowego

Wystąpienie powikłania poprzetoczeniowego wymaga od lekarza natychmiastowej oceny i wykluczenia ciężkiego lub zagrażającego życiu odczynu [1]. W wypadku wystąpienia powikłania, poza rutynowym postępowaniem lekarskim, należy:

1. pobrać od pacjenta próbki krwi na skrzep i EDTA,
2. pobrać próbkę moczu, jeżeli podejrzewany jest odczyn hemolityczny,
3. zabezpieczyć pojemnik z krwią i zestaw do przetaczania i przesłać do centrum krwiodawstwa,
4. jeżeli podejrzewany jest odczyn bakteryjny, pobrać krew na posiew,
5. wypełnić kwestionariusz powikłania poprzetoczeniowego i odesłać do centrum krwiodawstwa.

OSTRE IMMUNOLOGICZNE POWIKŁANIA POPRZETOCZENIOWE

Hemolityczne odczyny poprzetoczeniowe¹

Hemolityczny odczyn poprzetoczeniowy charakteryzują objawy kliniczne i laboratoryjne spowodowane niszczeniem krwinek czerwonych w trakcie i/lub po przetoczeniu krwi. W przypadkach typowych, alloprzeciwciała biorcy wytworzone przeciwko erytrocytom dawcy niszczą przetoczone krwinki czerwone. W nielicznych przypadkach powikłanie to może wystąpić z innych przyczyn immunologicznych (np. obecne przeciwciała dawcy) lub nieimmunologicznych (zakażenie bakteryjne, mechaniczne, termiczne, osmotyczne uszkodzenie krwinek) [2].

Hemolityczne odczyny poprzetoczeniowe dzieli się na:

1. ostre i opóźnione
2. z hemolizą wewnątrznaczyniową i zewnątrznaczyniową.

Przyczyny wystąpienia hemolitycznych odczynów poprzetoczeniowych

Przyczyną wystąpienia odczynów hemolitycznych jest zwiększone niszczenie krwinek czerwonych z powodu przetoczenia krwi niezgodnej serologicznie. Niszczenie krwinek jest głównie następstwem:

- a. błędu administracyjnego w podaniu choremu niezgodnej krwi lub
- b. niewykrycia niezgodności serologicznej pomiędzy biorcą i dawcą.

Niewykrycie niezgodności serologicznej nie jest najczęstszą przyczyną odczynu hemolitycznego. Trudności z wykryciem alloprzeciwciał mogą zdarzać się w niedokrwistości autoimmunologicznej (NAIH), ponieważ autoprzeciwciała czasami maskują alloprzeciwciała. Wówczas najlepszą strategią zapobiegania wystąpienia powikłania, jest przetaczanie krwi zgodnej z fenotypem chorego. U takich chorych należy oznaczyć genotyp krwinki czerwonej metodami biologii molekularnej [3].

Nie wszystkie alloprzeciwciała reagujące z erytrocytami powodują odczyn hemolityczny. Rozróżnia się przeciwciała istotne klinicznie i nieistotne klinicznie.

Czasami przetaczanie krwinek czerwonych grupy 0, może spowodować hemolizę. Obserwowano również odczyn hemolityczny po przetaczaniu osocza, a nawet po podawaniu dożylnie immunoglobulin.

¹ Z uwagi na zrozumienie zagadnienia tekstu umieszczono zarówno ostre jak i opóźnione hemolityczne odczyny poprzetoczeniowe.

Ostry odczyn hemolityczny

Ostry odczyn hemolityczny występuje podczas transfuzji lub w ciągu 24 godzin po przetoczeniu. Częstość występowania trudno jest ocenić (niepełna zgłaszalność, błędne rozpoznanie np. chorzy z intensywnym krwawieniem lub chorobami wątroby). W związku z postępem w wykrywaniu i identyfikacji alloprzeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi obserwowane jest zmniejszenie się częstości występowania hemolitycznych odczynów poprzetoczeniowych. Częstość występowania ostrego odczynu hemolitycznego oceniana jest na ok. 1:25000 przetoczonych jednostek krwi, (około 1:500 do 1:800 pacjentów – większość biorców otrzymuje więcej niż jedną jednostkę krwi). Do objawów klinicznych należą: duszność, gorączka i/lub dreszcze, bóle, nudności lub wymioty i spadek RR i/lub tachykardia (głównie w hemolizie wewnątrznaczyniowej) i żółtaczką (głównie w hemolizie zewnątrznaczyniowej). Powikłaniem ostrego odczynu poprzetoczeniowego jest niewydolność nerek i rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation – DIC). Hemolizie wewnątrznaczyniowej towarzyszy hemoglobinemia i zwykle hemoglobinuria oraz wzrost dehydrogenazy mleczanowej (LDH), natomiast hemolizie zewnątrznaczyniowej – tylko niedokrwistość. W obu przypadkach obserwuje się wzrost poziomu bilirubiny w surowicy chorego i obniżony poziom haptoglobin.

Spadek ciśnienia tętniczego, niewydolność nerek oraz DIC towarzyszą znacznie częściej hemolizie wewnątrznaczyniowej. U pojedynczych chorych może dojść do niewydolności narządowej (trzustki, serca), a czasem wielonarządowej, która może zagrażać życiu chorego.

W przypadku chorych nieprzytomnych czy poddanych narkozie, można przeoczyć niektóre objawy (np. ból, nudności). Ryzyko zgonu oceniane jest na 1:100 000 do 1:190 000 chorych otrzymujących transfuzje.

Większość ostrych postaci odczynu hemolitycznego jest następstwem przetoczenia krwinek niezgodnych w układzie ABO, a niszczenie ich przebiega wewnątrznaczyniowo. Hemoliza zależna od przeciwciał z układu Rh, Kidd, Duffy najczęściej przebiega zewnątrznaczyniowo.

Opóźniony odczyn hemolityczny oraz opóźniona poprzetoczeniowa reakcja serologiczna

Opóźniony odczyn hemolityczny występuje zwykle pomiędzy 24 godziną a 28 dniem po przetoczeniu. Przeciwciała wykryto w różnym czasie po transfuzji. Opóźnione działanie przeciwciał jest wynikiem wtórnej odpowiedzi immunologicznej – podana krew pobudza komórki pamięci biorcy stymulując wytwarzanie alloprzeciwciał skierowanych do antygeny na przetoczonych krwinkach [4].

Objawy kliniczne są podobne do ostrego odczynu hemolitycznego, obserwuje się głównie spadek hemoglobiny i/lub wzrost bilirubiny a odczyn ma jednak zwykle łagodniejszy przebieg (niszczenie zewnątrznaczyniowe). Rozpoznanie opóźnionego odczynu hemolitycznego ma istotne znaczenie dla zapobiegania wystąpieniu odczynu hemolitycznego u biorcy.

W ostatnim dziesięcioleciu dodatkowo rozpoznawana jest opóźniona reakcja serologiczna. U chorego nie obserwuje się objawów klinicznych charakterystycznych dla opóźnionego odczynu hemolitycznego, natomiast występują u niego alloprzeciwciała, których nie wykrywano bezpośrednio przed transfuzją.

Postępowanie

Po zaobserwowaniu u biorcy objawów powikłania poprzetoczeniowego i natychmiastowym przerwaniu transfuzji należy wdrożyć postępowanie pozwalające na możliwie szybkie ustalenie przyczyny powikłania w celu zastosowania odpowiedniego leczenia:

1. Sprawdzić przy łóżku chorego czy otrzymał on krew przeznaczoną dla niego,
2. Dokładnie obejrzeć krew w pojemniku w celu wykluczenia hemolizy, którą w wyjątkowych przypadkach widać gołym okiem.
3. Powikłanie zgłosić do centrum krwiodawstwa i korzystać z konsultacji lekarza transfuzjologa
4. Jak najszybciej zabezpieczyć wszystkie próbki krwi biorcy (pobrane przed i po przetoczeniu) oraz dawcy/dawców (znajdujące się w pojemniku i drenie przetaczanej krwi).
5. Pobrać próbki do badań bakteriologicznych.
6. Przeprowadzić następujące badania serologiczne krwi biorcy (próbki przed i po przetoczeniu) oraz dawcy:
 - a) oznaczenie grupy krwi ABO i RhD u biorcy i dawcy,
 - b) powtórzenie próby zgodności,
 - c) poszukiwanie przeciwciał odpornościowych, oraz identyfikacja po ich wykryciu,
 - d) w razie nie wykrycia przeciwciał, powtórzyć badanie po kilku dniach lub nawet później, w nowo pobranych próbkach od chorego,
 - e) sprawdzenie czy na krwinkach czerwonych wykrywa się przeciwciała (ewentualnie składniki komplementu lub kompleksy immunologiczne).

Leczenie

Nasilenie ostrego odczynu hemolitycznego zależy w dużej mierze od ilości przetoczonych niezgodnej krwi, najważniejsze jest możliwie wczesne zauważenie objawów klinicznych u biorcy i zatrzymanie przetaczania krwi. Leczenie zależy od stanu pacjenta; w razie konieczności zastosować leczenie przeciwwstrząsowe. W niektórych przypadkach należy rozważyć przeprowadzenie transfuzji wymiennej.

Różnicować należy z:

- a) zakażeniami bakteryjnymi,
- b) immunologiczną hemolizą (np. NAIH, nocna napadowa hemoglobinuria, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych),
- c) nieimmunologiczną hemolizą (np. niewłaściwe przechowywanie krwi, zaburzenia spowodowane wszczepioną zastawką serca, bardzo cienka igła przy wysokim hematokrycie),

- d) wrodzonymi niedokrwistościami hemolitycznymi (np. niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu, niedokrwistość sierpowata),
- e) niedokrwistościami hemolitycznymi mikroangiopatycznymi takimi jak zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura TTP) czy zespół wątrobowo – nerkowy (ang. hepatorenal syndrome – HRS).

Niehemolityczny gorączkowy odczyn poprzetoczeniowy (ang. febrile nonhaemolytic transfusion reaction – FNHTR)

Niehemolityczny gorączkowy odczyn poprzetoczeniowy rozpoznawany jest wtedy, gdy podczas transfuzji lub bezpośrednio po niej obserwowany jest wzrost temperatury co najmniej o 1°C, bez objawów ciężkiego powikłania takich jak ostry odczyn hemolityczny czy przeniesienia bakterii [5]. Objawy, do których poza gorączką należą zaczerwienienie, tachykardia, czasami dreszcze, pojawiają się zwykle w okresie od pół godziny do dwóch godzin od rozpoczęcia transfuzji. W przypadku przetaczania KKP mogą pojawić się wcześniej. Zwykle temperatura powraca do normy w ciągu 2–12 godzin po przerwaniu przetoczenia.

Należy on do najczęstszych odczynów poprzetoczeniowych i jego częstość występowania, gdy przetaczane są nie zubożone w leukocyty składniki krwi, wynosi od 1 do 6,8% po przetoczeniu KKCz i nawet do 37,5% po przetoczeniu KKP (KKCz 1:200 – 1:17, KKP 1:100 – 1:3 przetoczeń).

Patogeneza zależy od przetoczonego składnika krwi. FNHTR po przetoczeniu KKCz często jest wywołany obecnością leukocytów w przetaczanym koncentracie i przeciwciał antyleukocytarnych wykrywanych u pacjentów. Na skutek reakcji antygen-przeciwciała- komplement aktywowane są makrofagi biorcy, które uwalniają czynniki gorączkotwórcze. W przypadku przetoczeń KKP, za wystąpienie gorączki odpowiedzialne są głównie cytokiny takie jak IL-1, IL-6 i TNF uwalniane z leukocytów w czasie przechowywania KKP przez 5 do 7 dni w temperaturze pokojowej. Wprowadzenie metod otrzymywania KKP z kożuszków leukocytarno- płytkowych zmniejszyło częstość występowania tego powikłania do 3–5%, a przetaczanie ubogoleukocytarnych składników krwi zmniejsza tę częstość nawet o 1%. Choremu podaje się leki przeciwgorączkowe, można też rozważyć zastosowanie premedykacji przed przetoczeniem. Profilaktyka polega na przetaczaniu ubogoleukocytarnych składników krwi [6].

Ostra poprzetoczeniowa niewydolność płuc (ang. transfusion related acute lung injury – TRALI)

Ostra poprzetoczeniowa niewydolność płuc (TRALI) to niekardiogeny obrzęk płuc z nagłą dusznością, niedotlenieniem, niewydolnością oddechową wymagającą często mechanicznej wentylacji oraz z obustronnymi naciekami w płucach widocznymi w badaniu rentgenowskim. TRALI może być rozpoznane tylko wówczas, jeżeli wymienione objawy wystąpiły po transfuzji, rzadziej w jej trakcie, a objawów przed przetoczeniem nie było. Z reguły TRALI występuje w ciągu pierwszych 6 godzin po trans-

fuzji, jednakże obserwowano również TRALI do 24 godzin po przetoczeniu, a nawet w pojedynczych przypadkach, nieco później. TRALI rozpoznaje się głównie poprzez wyłączenie innych przyczyn ostrej niewydolności płuc. Przede wszystkim należy wyłączyć niewydolność krążenia. Przydatne jest również oznaczenie u chorego poziomu BNP (ang. brain natriuretic peptide), który nie jest podwyższony w TRALI, w przeciwieństwie do przeciążenia krążenia [7].

W rozpoznawaniu TRALI istotne miejsce zajmuje wykrywanie przeciwciał reagujących z antygenami leukocytów (anty-HLA) oraz ze swoistymi antygenami granulocytów (anty-HNA – ang. Human Neutrophil Antigens). Nie wykrycie u dawcy lub u biorcy przeciwciał nie wyklucza jednak TRALI (w około 30% przypadków nie wykrywa się przeciwciał). Przeciwciała wykrywa się głównie u dawcy – reagują one z leukocytami biorcy. Znacznie rzadziej wykrywa się przeciwciała u biorcy i wtedy reagują one z leukocytami dawcy. Wyjątkowo obserwowano przeciwciała dawcy reagujące z leukocytami innego dawcy, którego krew była również przetoczona [8]. Wiadomo także, że istotną rolę w etiologii TRALI odgrywają inne czynniki – głównie lipidy bioaktywne znajdujące się w przechowywanych składnikach krwi takich jak krwinki czerwone, czy płytki krwi. Lipidy te aktywują również neutrofile, mogąc przyczynić się do wystąpienia obrzęku płuc. Oprócz lipidów, aktywację neutrofile mogą wyzwalać inne bioaktywne czynniki (nie w pełni jeszcze poznane) znajdujące się w przetoczonej krwi lub wyzwolone u biorcy w trakcie choroby [9].

Częstość występowania TRALI nie jest znana. Opublikowane dane zawierają się pomiędzy 1 na 1000–100 000 transfuzji. Rozpiętość ta wynika głównie z powodu zbyt rzadkiego diagnozowania TRALI, niedostatecznej wiedzy wśród lekarzy o tym powikłaniu, mylenia TRALI np. z kardiogenym obrzękiem płuc, zespołem ARDS (ang. adult respiratory distress syndrom) wywołanym innym czynnikiem niż przetaczanie krwi. Opisano nieliczne przypadki nawrotu objawów TRALI w ciągu najbliższych godzin lub dni [10].

TRALI uznane jest za drugą, co do częstości, (po hemolizie z powodu przetoczenia niezgodnej krwi) przyczyną śmiertelnych powikłań po transfuzji. Około 10% przypadków TRALI kończy się śmiercią chorego.

Nie ma obecnie jednolitych, obowiązujących na całym świecie przepisów dotyczących zapobiegania TRALI. Wiadomo, że najczęstsze czynniki ryzyka to:

- a) przeciwciała HLA/HNA u dawców, rzadziej u biorców,
- b) przetaczanie świeżo mrożonego osocza (ang. fresh frozen plasma – FFP) i koncentratów krwinek płytkowych,
- c) krew pobrana od kobiet z ciążami w wywiadzie [11].

Najczęściej proponowane metody zapobiegania:

1. Stała dyskwalifikacja dawcy, jeżeli po przetoczeniu jego krwi lub jej składnika rozpoznano TRALI u chorego, a u dawcy wykryto przeciwciała reagujące z leukocytami (zwłaszcza z leukocytami tego chorego); dawca może nadal oddawać krew dla celów diagnostycznych i naukowych; niektórzy uważają, że krwinki po ich przepłukaniu mogą być przetoczone, ponieważ są pozbawione osocza.

2. Przetaczanie FFP tylko od mężczyzn bez transfuzji w wywiadzie; osocze od kobiet z ciążą w wywiadzie wg niektórych może być przeznaczone do frakcjonowania, chociaż podejmując taką decyzję lepiej sprawdzić czy aktualnie nie wykrywa się przeciwciał.
3. Chorym z TRALI w wywiadzie, zwłaszcza z wykrytymi przeciwciałami, należy przetaczać składniki krwi zubożone w leukocyty [12].

Rzadziej proponowane metody zapobiegania:

1. Odsunięcie na stałe dawcę, gdy po przetoczeniu jego krwi rozpoznano TRALI nawet, jeżeli nie wykryto u niego przeciwciał reagujących z leukocytami.
2. Unikanie transfuzji krwinek czerwonych i płytek krwi stosunkowo długo przechowywanych, mimo że są one jeszcze w okresie ważności; szkodliwość ta nie jest na razie ostatecznie udowodniona.
3. Zalecenie powszechnego stosowania (a nie tylko wybiórczego) zubożonych w leukocyty składników krwi.
4. Zawieszanie przetaczanych komórek krwi (zwłaszcza płytek) w odpowiednich płynach a nie w osoczu [13].

U chorych ze znacznym spadkiem ciśnienia wskazane jest podawanie amin presyjnych. Natomiast nie ma dowodów, że podawanie glikokortikosteroidów w TRALI jest skuteczne. Mimo, że u chorego obserwuje się obrzęk płuc, to w zasadzie nie powinno się podawać środków odwadniających, a stosowanie ich może być nawet szkodliwe. Obrzęk płuc w TRALI nie jest, bowiem, następstwem przeciążenia krążenia, ale uszkodzenia mikrokrążenia. Choremu należy czasami podawać płyny infuzyjne. Niektórzy polecają albuminę argumentując, że może ona zmniejszyć przepuszczalność małych naczyń płucnych. Skuteczność jej jednak nie jest w pełni udowodniona [14, 15].

Odczyny alergiczne i anafilaktyczne

Białka obecne w osoczu dawcy mogą powodować łagodne reakcje alergiczne u biorców. Stąd powikłania te najczęściej występują po przetoczeniu świeżo mrożonego osocza i tych składników krwi, które zawierają najwięcej osocza. Przyczyną tych powikłań jest reakcja z zewnętrznym alergenem, zwykle białkiem zawartym w składniku krwi i przeciwciałami anti-IgE biorcy. Ze względu na stopień nasilenia tych odczynów dzielimy je na: alergiczne i anafilaktyczne (niektórzy odróżniają dodatkowo odczyn „anafilaktoidalny” – pośredni pomiędzy alergicznym i anafilaktycznym).

Odczyn alergiczny należy do najczęściej występujących powikłań poprzetoczeniowych. Jego częstość występowania waha się od 1:100 do 1:33 (od 1 do 3% w przypadku przetoczenia świeżo mrożonego osocza). Objawy to: pokrzywka, świąd i zaczerwienienie, dobrze reagujące na leki przeciwhistaminowe. Można rozważyć zastosowanie premedykacji przed przetoczeniem [16].

Odczyn anafilaktyczny najczęściej objawia się pod postacią wstrząsu. Występuje z częstością od 1:20 000 do 1:50 000 przetoczeń [17]. Najczęściej obserwowany jest u pacjentów z wrodzonym niedoborem IgA, którzy wytwarzają przeciwciała anti-IgA

związane z komplementem. Wywołany jest obecnością przeciwciał przeciw białkom osocza dawcy (IgA, C4, haptoglobina). Objawy i leczenie typowe dla wstrząsu, natomiast zapobiegać temu powikłaniu można przetaczając chorym składniki krwi pozbawione osocza [18].

OSTRE NIEIMMUNOLOGICZNE POWIKŁANIA POPRZETOCZENIOWE

Posocznica bakteryjna

Spowodowana jest obecnością bakterii w przetaczanym składniku krwi. Nie każde zanieczyszczenie bakteryjne krwi wywołuje objawy zakażenia ponieważ organizm biorcy sam zniszczy przetoczone bakterie. Uważa się, że zanieczyszczenia bakteryjne obecne są w 1:38 500 koncentratów krwinek czerwonych a objawy posocznicy wystąpią z częstością 1:250 000 przetoczeń. Znacznie częściej objawy zakażenia występują po przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Uważa się, że w przypadku zlewanych KKP ta częstość wynosi 1:5 000 przetoczeń a śmiertelność związana z przetoczeniem zakażonego KKP waha się od 1:70 000 do 1:100 000 przetoczeń. Objawy pojawiają się zwykle bardzo szybko po rozpoczęciu przetoczenia i należą do nich: gwałtownie narastająca gorączka, dreszcze, spadek ciśnienia. Leczenie polega na podawaniu antybiotyków o szerokim spektrum (do czasu uzyskania wyników badań bakteriologicznych) i leczeniu wstrząsu jeśli wystąpi [19, 20].

Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (ang. transfusion associated circulatory overload – TACO)

Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO) jest to występująca w trakcie lub w ciągu kilku najbliższych godzin (najczęściej 1–2) po przetoczeniu, zwykle dużej objętości krwi, niewydolność oddechowa z obrzękiem płuc. Jego przebieg może być burzliwy. TACO jest uważane obecnie za trzecią, co do częstości, przyczyną zgonu po transfuzji (po odczynie hemolitycznym i TRALI). Szczególnie podatni na TACO są chorzy z niedokrwistością (<5.0g/dl), osoby powyżej 60 lat (głównie poddani operacji wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego) i małe dzieci, głównie niemowlęta (nawet po przetoczeniu małej objętości krwi). Ogólnie uważa się, że powikłaniu sprzyja szybkie przetoczenie krwi.

Kliniczne objawy TACO to: duszność, tachykardia, sinica, podwyższone RR, obrzęk płuc.

Nie wszystkie występują razem, ale zawsze obserwuje się duszność, tachykardię, pojawienie się lub zaostrzenie (w porównaniu z okresem przed transfuzją) zmian osłuchowych/radiologicznych w płucach świadczących o obrzęku płuc. W rozpoznaniu TACO ważne jest udowodnienie dodatniego bilansu płynów. Uważa się, że częstość występowania TACO wynosi od 1:10 000 do 1:4 000 jednostek przetaczanych składników krwi.

TACO trzeba różnicować przede wszystkim z TRALI. Często jest to bardzo trudne, bowiem w obu powikłaniach występuje obrzęk płuc; jednakże u niektórych chorych z TACO obserwuje się niewydolność krążenia już przed transfuzją, podczas gdy objawy takie wykluczają TRALI. W ostatnich latach w różnicowaniu okazał się przydatny test BNP (brain natriuretic peptide) stosowany w kardiologii do oceny niewydolności serca. Podwyższony wynik tego testu obserwuje się w TACO, w odróżnieniu od normalnego wyniku w TRALI. Najbardziej przydatne jest porównanie poziomu BNP po transfuzji z poziomem przed transfuzją – stosunek 1.5 i wyższy przemawia za TACO u ok. 80% pacjentów [21].

Chorym z niewydolnością krążenia należy przetaczać krew stosunkowo wolno (1 ml/kg wagi ciała/godzinę) obserwując jak pacjent toleruje przetoczenie; ważne jest ponadto prowadzenie bilansu płynów. Leczenie polega na natychmiastowym przerwaniu transfuzji, umieszczeniu chorego w pozycji siedzącej, tlenoterapii, stosowaniu leków moczopędnych. Czasami konieczne jest wykonanie upustu krwi (około 250 ml).

Hipotensja związana z przyjmowaniem leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ang. angiotensin converting enzyme – ACE)

Częstość występowania tego powikłania w Kanadzie w latach 2000–2001 wynosiła 1,8:100 000 przetoczeń a w Belgii w latach 1996–1998 wynosiła 9:100 000 przetoczeń. Uważa się, że częstość ta obecnie jest wyższa, ponieważ leki z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę są często stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Mediatorem reakcji jest naczynioaktywna bradykinina (BK), której aktywacja następuje pod wpływem układu kinin (aktywny czynnik XII, kalikreina wielkocząsteczkowy kininogen). Jej główne działanie polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych. Bradykinina metabolizowana jest przez trzy metalopeptydazy: głównie przez enzym konwertujący angiotensynę, oraz aminopeptydazę P i kininazę I [22].

Hipotensja może pojawić się u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE:

1. którym przetaczana jest krew (enzym degradujący BK blokowany jest przez inhibitory ACE);
2. którzy poddawani są zabiegom np. leczniczej aferezy (układ kinin stymulowany jest do produkcji BK w wyniku kontaktu krwi pacjenta i powierzchni zestawów do zabiegów zewnątrzustrojowych lub różnego rodzaju filtrów) [23].

Do objawów należą zaczerwienienie i spadek ciśnienia.

Powikłanie to występuje rzadko i nie stosuje się żadnych środków zapobiegawczych. Chorym przyjmującym inhibitory ACE nie odstawia się leków w czasie przetoczenia krwi. Wszyscy pacjenci, którym przetaczana jest krew z zasady wymagają uważnej obserwacji, stąd objawy hipotensji powinny być łatwo dostrzeżone. Natomiast, jeżeli objawy spadku ciśnienia wystąpią, należy natychmiast zakończyć przetoczenie i rozpocząć leczenie, pamiętając o tym, że hipotensja może towarzyszyć innym ciężkim zagrażającym życiu powikłaniom poprzetoczeniowym, do których należą: ostry odczyn hemolityczny, TRALI, zakażenie bakteryjne czy wstrząs anafilaktyczny. U chorych, u których planowane są zabiegi aferezy, zabiegi kardiochirurgiczne w krą-

zeniu pozaustrojowym, stosowanie filtrów przyłózkowych, należy odstawić inhibitory ACE (krótko działające na 24–48h przed zabiegiem, a długo działające nawet kilka dni wcześniej).

Ostry ból w czasie przetoczenia

Powikłanie to po raz pierwszy opisane zostało przez Ortona w 2001 roku, i w badanym materiale stanowiło około 8% wszystkich powikłań poprzetoczeniowych a częstość występowania po transfuzji koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) wynosiła 0,02–0,03% [24]. Alvarado-Ramy opisał 29 reakcji po przetoczeniu KKCz, charakteryzujących się bólem klatki piersiowej (0,02%) [23]. Mechanizm powstawania tego powikłania nie jest znany. Niektórzy autorzy uważają, że usuwanie leukocytów ze składników krwi ma związek z wystąpieniem tego odczynu. Wysłunięto hipotezę, że albo w czasie filtracji dochodzi do pewnych modyfikacji składnika krwi, albo przyczyną wystąpienia bólu są substancje uwalniane z filtrów. Najczęstsze objawy to: ból klatki piersiowej, brzucha, pleców, i inne. Mogą wystąpić także duszności, dreszcze, wzrost ciśnienia tętniczego, niepokój, rumień, ból głowy. Objawy pojawiają się nagle około 30 minut po rozpoczęciu przetoczenia i ustępują samoistnie około 30 minut po jego zakończeniu. Nie ma metod zapobiegania ani leczenia tego powikłania, ponieważ nieznanym jest mechanizm jego wystąpienia.

Powikłania związane z maszyną transfuzją

Masywna transfuzja to przetoczenie 1 objętości krwi krążącej (70 ml/kg mc) lub konieczność przetoczenia 10 jednostek koncentratu krwinek czerwonych w ciągu kilku godzin. Powikłania masywnej transfuzji mogą być następujące: koagulopatia spowodowana efektem rozcieńczenia (niedobory osoczowych czynników krzepnięcia i płytek), hipotermia (jedna jednostka KKCz przechowywana w temperaturze 4°C może obniżyć temp ciała o 0,25°C), zaburzenia metaboliczne (hiperkaliemia spowodowana uwalnianiem jonów potasu ze starzejących się erytrocytów w czasie przechowywania, metaboliczna alkalozja i hipokaliemia związana z przetoczeniem dużej ilości cytrynianu, oraz hipokalcemia i hipomagnezemia związana toksycznym działaniem cytrynianu zwłaszcza u chorych z niewydolnością wątroby i zastoinową niewydolnością serca). Może dojść do zatoru powietrznego i mogą pojawić się objawy przeciążenia układu krążenia, zwłaszcza u osób z niewydolnością serca [25, 26].

PÓŹNE IMMUNOLOGICZNE POWIKŁANIA POPRZETOCZENIOWE

Alloimmunizacja

Najlepiej udokumentowanym niekorzystnym wpływem transfuzji na układ immunologiczny, jest wytworzenie przeciwciał przeciwko obcym antygenom zawartym w przetoczonych składnikach krwi. Przetoczenie komórkowych składników krwi lub

osocza naraża biorcę na kontakt z setkami znanych alloantygenów. Większość z nich ze względu na słabe właściwości immunogenne nie odgrywa istotnej roli w krwiolечnictwie. Niektórzy chorzy z nowotworami otrzymują jednak przetoczenia wielokrotnie i przez długi czas, co zwiększa prawdopodobieństwo alloimmunizacji. Wytworzenie alloprzeciwciał przeciw antygenom krwinek czerwonych może powodować ich hemolizę i powikłania poprzetoczeniowe u pacjenta; przeciwciała przeciw leukocytom mogą powodować niehemolityczny odczyn gorączkowy, skracać czas przeżycia i zmniejszać skuteczność przetoczonych granulocytów. Alloimmunizacja antygenami leukocytów (ang. Human Leukocyte Antigens – HLA), znacznie rzadziej alloimmunizacja swoistymi antygenami krwinek płytkowych (ang. Human Platelet Antigens – HPA) może powodować oporność na przetaczanie KKP, a nawet niszczenie płytek własnych. Wreszcie, wytworzenie przeciwciał przeciw białkom osocza dawcy, zwłaszcza IgA, może wywołać u biorcy reakcję anafilaktyczną [27].

Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (ang. post transfusion purpura – PTP)

Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa należy do grupy opóźnionych powikłań poprzetoczeniowych, występuje 5–10 dni po transfuzji krwi i charakteryzuje się małopłytkowością z objawami skazy krwotocznej, u osoby z prawidłową liczbą płytek przed transfuzją. Powikłanie to występuje u chorych z przeciwciałami przeciw płytkowym. PTP jest powikłaniem samo ograniczającym; u chorych, którzy nie otrzymali leczenia, dochodzi zwykle do powrotu liczby płytek do normy w okresie od 7 do około 40 dni [28]. PTP występuje głównie po przetoczeniu krwinek czerwonych. Obserwowano tylko pojedyncze przypadki po przetoczeniu osocza lub koncentratu krwinek płytkowych. Powikłanie to występuje u dorosłych, głównie u kobiet, wyjątkowo u mężczyzn. Często PTP ujawnia się po przebytej operacji. Liczba płytek spada u ok. 85% chorych do 10 G/L lub poniżej, a skaza krwotoczna jest zwykle uogólniona, czasami występuje w miejscu po operacji. Kliniczne i serologiczne cechy PTP przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Kliniczna i serologiczna charakterystyka PTP

| Charakterystyka PTP | | |
|-------------------------------|---|---|
| Częstość występowania | kobiety | 85–90% |
| | mężczyźni | 10–15% |
| Źródło immunizacji | kobiety | ciąża-58%, ciąża i transfuzja – około 30% tylko transfuzja – około 10% |
| | mężczyźni | transfuzja – około 55% pozostałe – przyczyna nieznana |
| Wystąpienie skazy krwotocznej | najczęściej 5–10 dni po transfuzji | |
| Liczba płytek | <10 G/L u 85% chorych | |
| | >10 G/L u 15% | |
| Wykrycie przeciwciał | anty-HPA1a 85–98% inne anty-HPA – w pojedynczych przypadkach | |

Główną rolę w wystąpieniu PTP odgrywają przeciwciała reagujące ze swoistymi antygenami płytek krwi (HPA). Alloprzeciwciała anti-HPA (najczęściej anti-HPA1a) wytwarzają głównie kobiety w ciąży, znacznie rzadziej po transfuzji, zaś mężczyźni, po transfuzji. Mogą występować także przeciwciała: anti-HLA (utrudniające niekiedy wykrywanie przeciwciał anti-HPA) i przeciwciała reagujące z krwinkami czerwonymi (utrudniające czasami rozpoznanie PTP z powodu wystąpienia opóźnionego odczynu hemolitycznego). Wszystkie wymienione przeciwciała mogą być nie wykrywalne przed transfuzją, zwłaszcza jeżeli do immunizacji doszło wiele lat wcześniej, natomiast w około tydzień po transfuzji przeciwciała można wykryć ponieważ zaszła reakcja wtórna na wprowadzone do ustroju antygeny. Wykrywane u chorego alloprzeciwciała anti-HPA niszczą nie tylko przetoczone płytki krwi, ale dodatkowo również płytki pacjenta, co jest głównym powodem wystąpienia małopłytkowości. Prawdopodobnie mechanizm niszczenia własnych płytek chorego jest bardzo złożony, podobnie jak innych komórek krwi w przypadku innych powikłań poprzetoczeniowych [29].

Częstość występowania PTP wynosi około 1:50 000 transfuzji krwi. Różnicować należy PTP z małopłytkowością w przebiegu DIC oraz z małopłytkowością poheparynową (ang. heparin induced thrombocytopenia – HIT), małopłytkowością polekową, w czasie lub po infekcjach oraz z TTP i immunologiczną plamicą małopłytkową (ang. immune thrombocytopenic purpura – ITP).

U chorych z PTP w wywiadzie należy, w miarę możliwości, przetaczać krew zgodną w antygenie HPA, przeciwko któremu wykryto u chorego przeciwciała. Taką krew, jeśli nie jest dostępna, można znaleźć wśród członków rodziny [30].

Badanie antygeny HPA1a jest słuszne u osób przed przeszczepieniem szpiku lub narządów; we wczesnym okresie po przeszczepie często występuje małopłytkowość i zachodzi konieczność przetaczania płytek – wówczas dobór płytek z właściwym antygenem HPA byłby ułatwiony.

Niezależnie od braku dowodów na skuteczność leczenia, w ostrym okresie PTP, przy ciężkiej skazie krwotocznej, polecane są najczęściej glikokortykosteroidy, w dużych dawkach (2 mg prednisonu/kg wagi ciała lub ekwiwalent tej dawki) i dożylnie immunoglobuliny w dawce 0,4–0,5 g/kg/dobę przez 1–10 dni lub 1g/kg/dzień przez 2 dni. Niekiedy skuteczna jest transfuzja wymienna z użyciem koncentratu krwinek czerwonych lub/i osocza [31].

Immunomodulacja (TRIM – Transfusion Related Immunomodulation)

Immunomodulacja (TRIM) zależna od transfuzji nie jest w zasadzie klasycznym powikłaniem poprzetoczeniowym, ale zjawiskiem biologicznym o bardzo złożonym i nie w pełni poznany podłożu.

Pierwsze dane kliniczne wskazujące na istnienie TRIM pochodzą z 1973 roku, kiedy to Opelz i wsp. opisali korzystny wpływ przetaczania krwi, w okresie poprzedzającym wykonanie przeszczepu nerki, na przeżycie chorego [32]. Odkrycie to zainicjowało podejrzenia o wpływ przetaczania krwi na stan układu immunologicznego chorego (przede wszystkim tolerancję i supresję). Zaczęto wiązać TRIM ze zwiększoną często-

ścią, nawrotów chorób głównie nowotworowych oraz zakażeń pooperacyjnych. Próbowano udowodnić związek TRIM z objawami klinicznymi, ale nie było to łatwe i nadal nie jest, ponieważ trudno dobrać w pełni porównywalne grupy chorych. Głównie z tego powodu prowadzono badania eksperymentalne na zwierzętach [33].

Uważa się, że zasadniczą rolę w TRIM odgrywają allogeniczne komórki jednojądrzaste, głównie leukocyty, również komórki dendrytyczne, a nawet płytki krwi. Mechanizm jest złożony i nie w pełni poznany. Istotną rolę odgrywają antygeny HLA dawcy i biorcy, m.in. ich chimeryzm, rozpuszczalne czynne immunologicznie substancje uwalniające się podczas przechowywania koncentratów krwinek czerwonych lub płytek, być może bioaktywne lipidy [34].

W związku z tym, że od dawna podejrzewano udział leukocytów w zjawisku TRIM, zaczęto stosować krew w różnym stopniu zubożoną w leukocyty.

Już od końca lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, przede wszystkim w związku z pojawieniem się ryzyka zakażenia chorobą wariant Creutzfelda – Jakoba, w wielu krajach wprowadzono obowiązek powszechnego stosowania ubogoleukocytarnych składników krwi. Dotychczas jednak nie w pełni udowodniono korzyści takiego postępowania. Ostatnie dane sugerują, że większą korzyść może przynieść stosowanie składników pozbawionych nie tylko leukocytów, ale także osocza [35, 36].

PIŚMIENNICTWO

1. Łętowska M. (red.) Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi. Warszawa, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, 2006; 11-1 – 11-10.
2. Ambruso DR.: Acute hemolytic transfusion reactions. W: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC.: Blood Banking and Transfusion Medicine-Basic principles and Practice. Churchill Livingstone, Philadelphia 2003; 391-395.
3. Haemolytic transfusion reactions.: W: Klein HG, Anstee DJ.: Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. Blackwell Publishing, Oxford 2005; 455-495.
4. Shirey RS, King KE, Ness PM. Delay hemolytic transfusion reactions. W: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC.: Blood Banking and Transfusion Medicine. Churchill Livingstone, Philadelphia 2003; 395-400.
5. Heddle NM.: Febrile nonhemolytic transfusion reactions. W: Popovsky MA.: Transfusion Reactions 3rd edition. AABB Press, Bethesda 2007: 57-104.
6. Perkins HA, Payne R, Ferguson J, Wood M. Nonhaemolytic febrile transfusion reactions. Quantitative effects of blood components with emphasis on isoantigenic incompatibility of leukocytes. Vox Sang 1966;11:578-600.
7. Toy P, Popovsky MA, Abraham DM i inni. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. Crit Care Med 2005;33:721-726.
8. Reil A, Keller-Stanislawski B, Gunay S, Bux J. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. Vox Sang 2008; 95(4): 313-317.
9. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). Br J Haematol 2007; 136:788-799.
10. Dry SM, Bechard KM, Milford EL, Churchill WH, Benjamin RJ.: The pathology of transfusion-related acute lung injury. Am J Clin Pathol 1999;112:216-21.

11. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA; TRALI Consensus Panel.: Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;**19**(1):2-31.
12. Engelfriet CP, Reesink HW i inni. International Forum: Measures to prevent TRALI.: *Vox Sang* 2007; **92**:258-277.
13. 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.
14. Żupańska B, Uhrynowska M, Maślanka i inni. Potransfuzyjna ostra niewydolność oddechowa – groźne, zbyt rzadko rozpoznawane powikłanie poprzetoczeniowe. *Pol Merk Lek* 2006; **119**: 514-518.
15. Żupańska B, Uhrynowska M, Michur H, i inni. Transfusion-related acute lung injury and leucocyte-reacting antibodies. *Vox Sang* 2007; **93**:70-77.
16. Vamvakas EC. Allergic and anaphylactic reaction, W: Popovsky MA.: *Transfusion Reactions* 3rd edition. AABB Press, Bethesda 2007: 105-156.
17. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA i inni.: Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**(3):584-591.
18. Vyas GN, Perkins HA, Fudenberg HH. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* 1968;2:312-5.
19. Triulzi DJ, Blumberg N, Heal JM. Association of transfusion with postoperative bacterial infection. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1990;**28**:95-107.
20. Vamvakas EC, Moore SB. Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion* 1994;**34**:714-27.
21. Popovsky MA.: Circulatory overload. W: Popovsky MA.: *Transfusion Reactions* 3rd edition. AABB Press, Bethesda 2007; 331-338.
22. Arnold DM, Hume HA. Hypotensive transfusion reaction. W: Popovsky MA.: *Transfusion Reactions* 3rd edition. AABB Press, Bethesda 2007: 251-273.
23. Alvarado-Ramy F., Kuehnert MJ., Alonso-Echanove J., Sledge L., Haley NR., Epstein J., Vostal J., Pearson M.: A multistate cluster of red blood cell transfusion reactions associated with use of a leucocyte reduction filter. *Transf Med* 2006; **16**: 41-8.
24. Orton MD, Andres T, Bielski M i inni. Acute pain transfusions reaction : An under recognized adverse transfusion event associated with leucoreduced components (abstract). *Blood* 2001, **98**, 57a.
25. Harris E. Massive transfusion. W: Rutman RC, Miller WV. Rockville, MD.: *Transfusion therapy*. Aspen Publishers 1981; 289-290.
26. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, Wade CE, Li Y, Spinella PC, Holcomb JB. Increased Mortality Associated With the Early Coagulopathy of Trauma in Combat Casualties. *J Trauma* 2008; **64** (6):1459-65.
27. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, Malech HL, Gallin JI, Leitman SF. Alloimmunization after granulocyte transfusions. *Transfusion* 1996;**36**:1009-15.
28. Araujo F, Sa JJ, Araujo V i inni.: Post-transfusion purpura vs. Heparine-induced thrombocytopenia: differential diagnosis in clinical practice. *Transf Med* 2000; **10**: 321-324.
29. Maślanka K, Żupańska B.: Skaza krwotoczna małopłytkowa – rzadko rozpoznawane późne powikłanie poprzetoczeniowe. *Pol Merk Lek* 2006; **120**: 660-663.
30. Maślanka K, Żupańska B.: Post transfusian purpura and delayed haemolytic transfusion reaction. *Transf Med* 1995; **3**: 281-284.
31. Maślanka K, Żupańska B, Bugajna I, Gronkowska A.: Zespół poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej jako nieoczekiwane powikłanie po przetoczeniu krwi w czasie zabiegu operacyjnego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. *Pol Przegląd Chir* 1994; **66**: 1173-1177.
32. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; **5**:253-9.

33. Brojer E.: Immunomodulacja zależna od transfuzji (TRIM) – realne zjawisko biologiczne udokumentowane w badaniach podstawowych o nieudowodnionej szkodliwości klinicznej. *Acta Haematol Pol* 2008; **39**: 687-696.
34. Blumberg N, Heal JM: *Transfusion-Related Immunomodulation.*: W: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC.: *Blood Banking and Transfusion Medicine: Basic Principles and Practice.* Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2007; 701-712.
35. Vamvakas EC, Blajchman MA. Universal WBC reduction: the case for and against. *Transfusion* 2001; **41**: 691-712.
36. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007; **21**: 327-348.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

Adres do korespondencji:

Magdalena Łętowska
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14
02-776 Warszawa
letowska@ihit.waw.pl
tel. +22 32496371