

# TRALI-TACO

Fergun Yılmaz

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

12. Ulusal Aferez Kongresi

Ekim 2017

İstanbul

# Sunum akışı

- Pulmoner transfüzyon reaksiyonları

- TACO

- *Tanım*
- *Prognoz*
- *Risk faktörleri*
- *Tanı*
- *Tedavi*
- *Önleme*

- TRALI

- *Tanım*
- *Patogenezi*
- *Risk faktörleri*
- *Tanı*
- *Tedavi*
- *Önleme*

# Pulmoner transfüzyon reaksiyonları

- Akut
- Akciğer birincil / ikincil etkilenen organ

Birincil	İkincil
TACO TRALI TAD Hava embolisi	Hemolitik transfüzyon reaksiyonları Anafilaktik / hipotansif transfüzyon reaksiyonları Transfüzyon ilişkili bakteremi

TACO: Transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesi  
TRALI: Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı  
TAD: transfüzyon ilişkili dispne

# TACO- Tranfüzyon ilişkili yüklenme

( transfusion associated circulatory overload)

## ■ Tanım:

- *Transfüzyon ilişkili ortaya çıkan sol kalp yetmezliği ve pulmoner ödem*

## ■ Sıklık:

- *Data toplama yöntemi*
- *Prospektif analiz*
- *İncelenen risk grupları*
- *Transfüzyon nedenleri*



1/1500



1 /68

Bux,J Transfus Med Hemother 2008;35:337–345  
Rana R, Transfusion 2006;46:1478–83.  
Narick C. Transfusion 2012;52:160-5  
Li G, Transfusion 2011;51:338–43.

# TACO- risk faktörleri

Transfusion. 2011 Feb;51(2):338-43. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02816.x. Epub 2010 Aug 17.

## Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients.

Variables	Matched Pairs	Cases	Controls	Odds Ratio 95% CI	P-Value
Lowest hemoglobin <sup>*,†</sup>	51	8 (7–9)	8 (7–9)	0.78 (0.58,1.03)	0.081
Number of units (total) <sup>†</sup>	51	3 (2–7)	2 (2–3)	1.45 (1.12,1.88)	0.005
Red Blood Cell <sup>†</sup>	51	2 (1–4)	2 (1–2)	1.30 (0.99,1.70)	0.06
Fresh Frozen Plasma <sup>†</sup>	51	0 (0–4)	0(0–0)	1.39 (1.07,1.80)	0.005
Platelet <sup>†</sup>	-	-	-	-	-
Storage days for RBCs <sup>†</sup>	34	22(17–30)	19(16–29)	1.02 (0.97,1.08)	0.472
Total Plasma (L) <sup>†</sup>	51	0.41 (0.07–1.02)	0.07 (0.07–0.15)	4.88 (1.55,15.36)	0.007
Transfusion rate (mL/hr) <sup>†</sup>	51	225(135–350)	168 (100–205)	1.88 (1.06,3.33)	0.031
Fluid balance (ml) <sup>†</sup>	51	1445 (830–3520)	830 (350–1700)	1.38 (1.12,1.71)	0.003

- Transfüze edilen ürün miktarı
- Transfüzyon hızı
- Önceki sıvı dengesi
  - *Kontrol grubuna göre X3*

# TACO-Risk faktörleri

Transfusion. 2011 Feb;51(2):338-43. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02816.x. Epub 2010 Aug 17.

## Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients.

Variables	Cases (n = 51)	Controls (n = 51)	OR (95% CI)	p value
Univariate analyses				
Age (year)*	73 (57-81)	73 (59-81)	0.99 (0.96-1.02)	0.580
Gender (female), N (%)	24 (47)	24 (47)	1 (0.46-2.18)	1.000
History of cardiovascular disease, N (%)	38 (75)	27 (53)	2.60 (1.14-6.12)	0.025
Left ventricular dysfunction†	37 (72.5)	14 (27.5)	7.00 (3.00-17.21)	<0.001
PBV*	5.0 (4.3-5.7)	5.0 (4.1-5.5)	1.19 (0.84-1.73)	0.339
APACHE III*‡	71 (55-83)	71 (56-85)	1.00 (0.99-1.01)	0.944
FFP ordered for reversal of anticoagulant therapy, N (%)	17 (33)	7 (13.7)	3.14 (1.21-8.93)	0.023
Chronic kidney disease, N (%)	10 (19.6)	4 (7.8)	2.87 (0.89-11.08)	0.080
Hb*§	8.6 (7.3-9.6)	8.5 (7.9-9.6)	0.94 (0.72-1.20)	0.603
Sepsis, N (%)	10 (19.6)	9 (17.6)	1.11 (0.41-3.07)	0.836
Aspiration, N (%)	2 (3.9)	5 (9.8)	0.38 (0.05-1.84)	0.233
Alcohol Abuse, N (%)	9 (17.6)	12 (23.5)	0.70 (0.26-1.82)	0.464
Multivariate analyses				
Left ventricular dysfunction*	37 (72.5)	14 (27.5)	8.23 (3.36-21.97)	<0.001
FFP ordered for reversal of anticoagulant therapy, N (%)	17 (33)	7 (13.7)	4.31 (1.45-14.30)	0.008

Altta yatan kalp hastalığı hikayesi olması

Sol kalp yetmezliği

TACO : EF: %44

Antikoagulan tedavinin intoksikasyonunda TDP infüzyonu

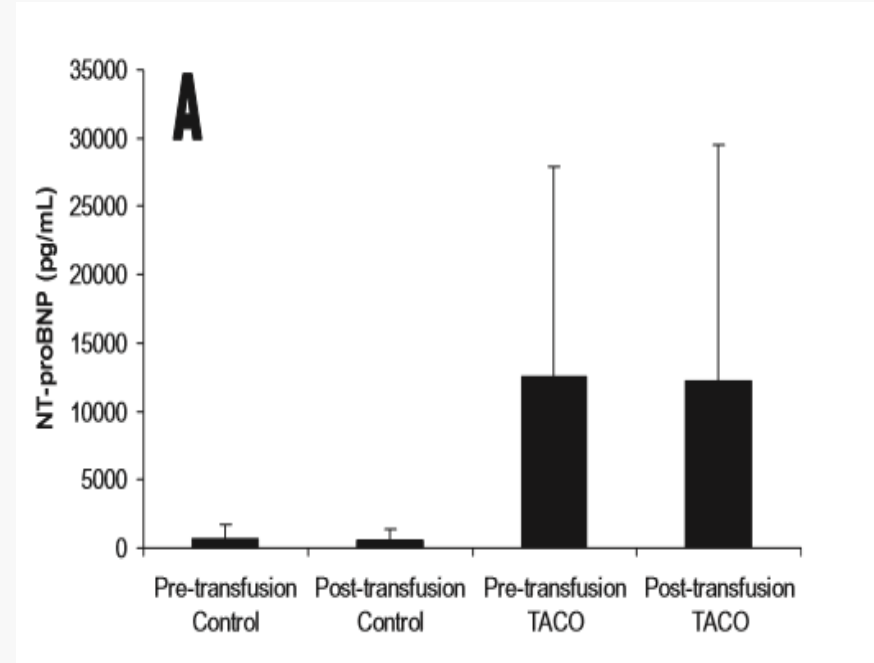
Transfüzyon öncesi kalp yetmezliği hikayesi alınması !!!!!!!

# TACO – risk faktörleri:

- YAS:
  - *<3 yaş :eşlik eden ek hastalık*
  - *>70 yaş*
- Kronik böbrek yetmezliği
- Sözlü order verilen hastalar
- Akut myokardial infaktüs

# TACO- risk faktörleri: pro –BNP

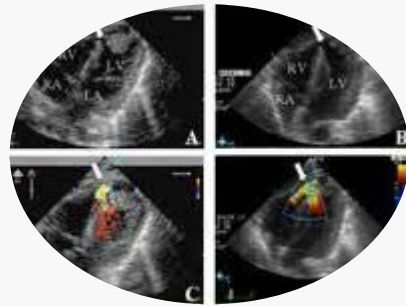
- Özellikle transfüzyon öncesi yüksek pro-BNP olan hastalarda TACO riski yüksek





# Tanı

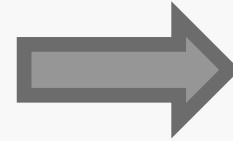
- Klinik
- Laboratuvar
- Radyolojik görüntüleme
- EKG
- EKO



# Belirti ve bulgular

## *Sol kalp yetmezliği*

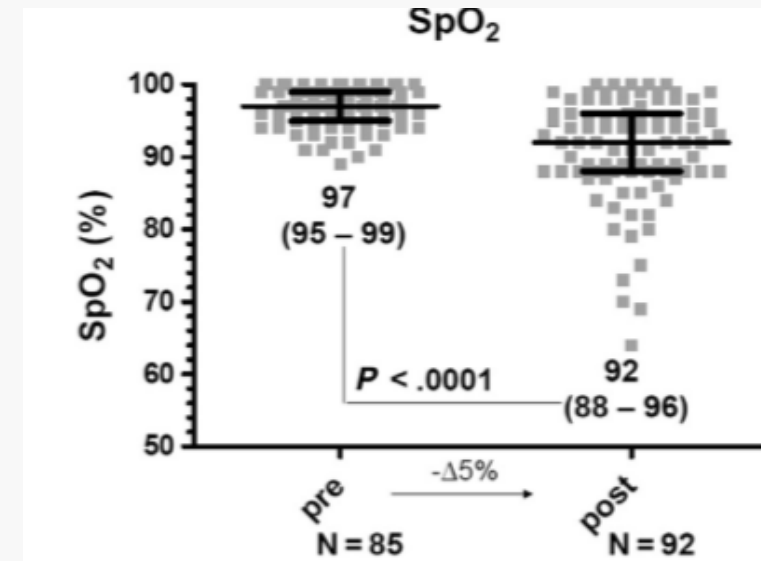
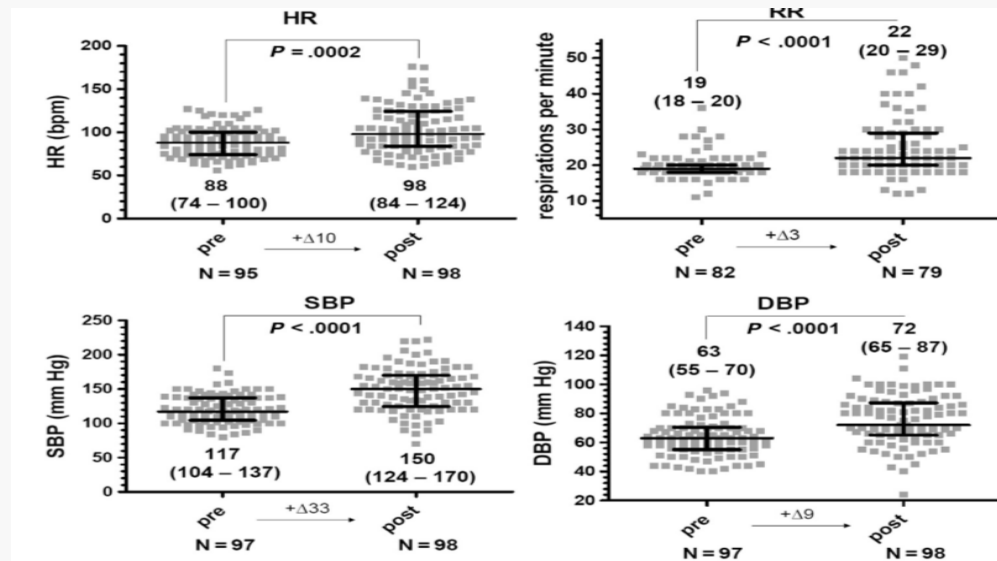
1. *Nefes darlığı, dispne, ortopne*
2. *Takipne*
3. *Kuru öksürük*
4. *Boyun venöz dolgunluğu*
5. *Taşikardi*
6. *Hipertansiyon*
7. *Siyanoz*
8. *Bilateral raller*



Transfüzyon sırasında  
VEYA  
İlk 6 saat içinde

## A Retrospective Review of Patient Factors, Transfusion Practices, and Outcomes in Patients With Transfusion-Associated Circulatory Overload

Lani Lieberman <sup>a,b</sup>, Carolyn Maskens <sup>c</sup>, Christine Cserti-Gazdewich <sup>a,b</sup>, Mark Hansen <sup>d</sup>, Yulia Lin <sup>b,e</sup>, Jacob Pendergrast <sup>a,b</sup>, Qi Long Yi <sup>f</sup>, Jeannie Callum <sup>a,e,\*</sup>



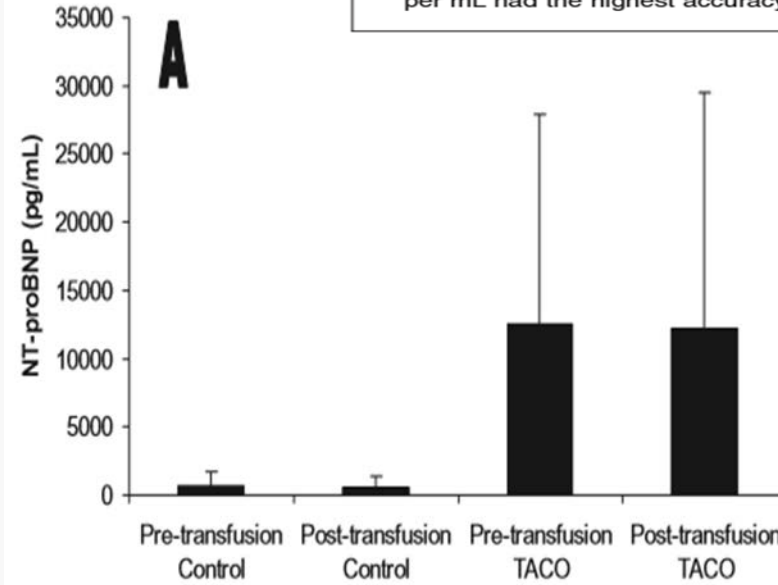
# Tanı :

- Laboratuvar :
  - *BNP, Pro- BNP*
  - *Sekonder dispne nedenlerinin ekartasyonu*
- Özellikle transfüzyon öncesi yüksek pro-BNP olan hastalarda TACO riski yüksek
- Transfüzyon sonrası yüksek pro – BNP değerleri tanıda kullanılabilir

**TABLE 2. Sensitivity, specificity, and accuracy for various posttransfusion NT-proBNP levels**

NT-proBNP (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
100	100.0	8.3	45.0
200	93.8	29.2	52.5
300	93.8	45.8	65.0
400	93.8	58.3	72.5
500	93.8	66.7	77.5
600	93.8	75.0	82.5
800	93.8	79.2	85.0
1000	93.8	83.3	87.5
1250	93.8	83.3	87.5
1500	93.8	87.8	90.0
1750	87.5	91.7	90.0
1923*	87.5	95.8	92.5
2000	81.3	95.8	90.0
3000	68.8	95.8	85.0
4000	68.8	100.0	87.5
5000	50.0	100.0	80.0

\* The posttransfusion NT-proBNP level of greater than 1923 pg per mL had the highest accuracy.



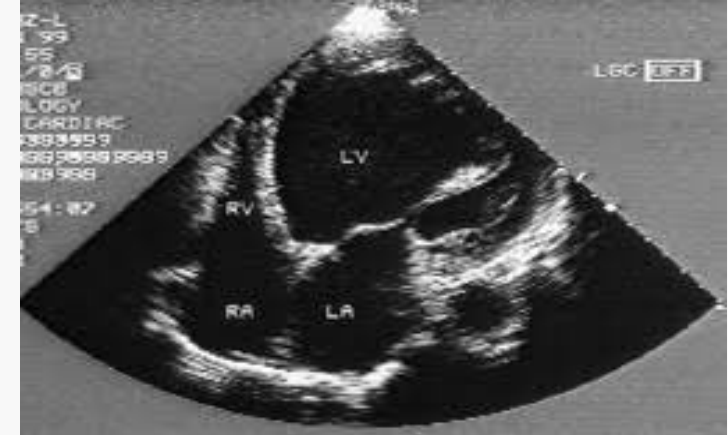
# Tanı :

- Görüntüleme:
  - *Akciğer grafisi*
- Pulmoner arter kama basıncı ve santral venöz basınç




# Tanı:

- EKO:
  - *Diastolik ve/veya sistolik disfonksiyon*
  - *Azalmış ejeksiyon fraksiyonu*
  - *Sol ventrikül dilatasyonu*
  - *Eşlik eden kapak sorunları*



# Tedavi


- Spesifik tedavisi yok
- Destek tedavisi
  - *Sıvı replasmanını/transfüzyonu durdur*
  - *Hastayı oturur pozisyona getir*
  - *Oksijen ve solunum desteği*
  - *Diüretik tedavisi*



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

# Transfusion Medicine Reviews

journal homepage: [www.tmreviews.com](http://www.tmreviews.com)



## A Retrospective Review of Patient Factors, Transfusion Practices, and Outcomes in Patients With Transfusion-Associated Circulatory Overload

Lani Lieberman <sup>a,b</sup>, Carolyn Maskens <sup>c</sup>, Christine Cserti-Gazdewich <sup>a,b</sup>, Mark Hansen <sup>d</sup>, Yulia Lin <sup>b,e</sup>, Jacob Pendergrast <sup>a,b</sup>, Qi Long Yi <sup>f</sup>, Jeannie Callum <sup>a,e,\*</sup>

Medication and treatment	Diuretics	70 (71.4)
	Nitroglycerin	15 (15.3)
	Morphine	12 (12.2)
	Bronchodilator	28 (28.6)
	O <sub>2</sub>	73 (74.5)
	ICU transfer	18 (18.4)
	Noninvasive vent	12 (12.2)
	Intubated	10 (10.2)

# Prognoz:

- Mekanik ventilasyon gerekliliği ▲
- Yoğun bakımda kalış süresi ▲
- Hastanede kalış süresi ▲
- Hastanede mortalite ▲
- Uzun süreli survi ( 1 yıllık ) ▼



# Önleme:

- ÖNCE ZARAR VERME
  - *Transfüzyon kararı tekrar gözden geçirilmeli*
  - *Doğru kan, doğru hasta, doğru zamanda .....*
- Kardiyak, renal ve ek hastalıklarını içeren ayrıntılı hikaye alınması
- Son 24-48 saatteki sıvı dengesi?
- Sözel order verilmesinin engellenmesi
- Tek seferde tek ünite transfüzyon kararı
- Transfüzyon hızı: 1 Ü RBC/1-2 SAAT ???
  - *Acil olmayan transfüzyonlar <120ml/saat*

# Önleme

## ■ KKY:

- *Semptomatik hastalarda transfüzyonu geciktir*
- *Çocuklar için hazırlanmış bölünmüş ürünlerin kullanımı: YAVAŞ TRANSFÜZYON*
- *Plazması uzaklaştırılmış trombosit süspansiyonu kullanımı : KURU TROMBOSİT*

## ■ Diyaliz hastalarında diyaliz sırasında transfüzyon

# Önleme- diüretik tedavi

- Furosemid:
  - *Etki: oral 30-60 dk, IV: 5 dk*
  - *Etki süresi : ~ 6 saat*

**Table**

A comparison of intravenous or oral furosemide utilization before blood transfusion; features of each patient

Route	Onset	Duration	Classification of patient	Features of patient
Intravenous	5-30 min	2 h	Reserve for higher risk	Previous history of TACO Previous history of CHF Suggestion of diastolic/systolic LV dysfunction by ECHO Positive fluid balance >2 L in 24-h period Renal dysfunction Prior AMI (<4 wk) Patients requiring plasma transfusion
Oral	30-60 min	4-6 h	Reserve for lower risk patients	None of the above features but age >60 y

# Sonuç olarak

## ■ TACO ;

- *Mortalite ve morbidite ile ilişkili akut pulmoner transfüzyon reaksiyonudur*
- *Tanı için kesin kriterler mevcut değildir*
- *Transfüzyon sonrası dispne gelişen hastada akılda tutulmalı ve transfüzyon durdurularak en kısa zamanda destek tedavisi başlanmalıdır*
- *BİLDİRİMİNİN YAPILMASI UNUTULMAMALIDIR!!!!!!*

TRALI

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı

*(transfusion related acute lung injury)*

# TRALI-Tanım

- Transfüzyon sırasında veya takip eden ilk 6 saat içinde gelişen **akut akciğer hasarı**
  - *Başka nedenle AÇIKLANAMAMALI*
- Akut akciğer hasarı:
  - *(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) <300 mmHg : AKUT HİPOKSEMI*
  - *PAAC: Bilateral infiltrasyon*
  - *Yüklenme OLMAYACAK*

# TRALI

- İlk olarak 1951 de Barnard tarafından ilk olarak literatürde belirtilmiş
- Popovsky 1983 de vakaların tanımı yapmış.

# Tanım

## ■ TRALI

### 1. ALI

- Akut başlangıç
- Hipoksemi :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  veya  $\text{SpO}_2 < 90\%$  (ODA HAVASI)
- Akciğer filminde bilateral infiltrasyon
- Sol yetmezlik bulgularının olmaması

### 2. *Transfüzyon öncesi ALI olmaması*

### 3. *Transfüzyon sırasında veya ilk 6 saat içinde gelişmiş*

### 4. *ALI'ye neden olabilecek başka risk faktörü olmayacak*

## ■ Olası TRALI

### 1. *1+2+3*

### 2. *ALI'ye neden olabilecek başka risk faktörlerinin varlığı*

## ■ Gecikmiş TRALI

### 1. *1+2*

### 2. *Transfüzyondan sonra 6-72. saatlerde*

Kleinman S, Transfusion 2004; 44:1774–178  
Otrock Z.K. Vox Sanguinis (2017)  
Vlaar AP, Lancet, 2013;382:984-94



# İnsidans

	Study type and inclusion	Population	Country	Study year	Incidence of TRALI	
					Per patient transfused	Per product transfused
Popovsky et al <sup>34</sup>	Retrospective, active	Hospital	USA	1983	..	0.02%*
Henderson et al <sup>32</sup>	Retrospective, passive	Regional	Australia	1981-89	..	0.001%
Clarke <sup>53</sup>	Retrospective, passive	Hospital	USA	1994	..	0.33%†
Silliman et al <sup>22</sup>	Retrospective, active	Hospital	Canada	1991-95	0.08%	0.22%†
Wallis et al <sup>54</sup>	Retrospective, passive	Hospital	UK	1991-2003	..	0.01%*
Wiersum-Osselton et al <sup>54</sup>	Retrospective, passive	National	The Netherlands	2002-05	..	0.002%
Rana et al <sup>55</sup>	Retrospective, active	ICU	USA	2003	1.8%	0.26%
Vlaar et al <sup>18</sup>	Retrospective, active	ICU	The Netherlands	2004-07	5.1%	0.9%
Gajic et al <sup>19</sup>	Prospective, active	ICU	USA	2005-07	8.0%	1.12%
Benson et al <sup>56</sup>	Retrospective, active	ICU	USA	2002-08	15.0%	..
Vlaar et al <sup>15</sup>	Prospective, active	ICU	The Netherlands	2006-09	3.3%	0.61%
Toy et al <sup>8</sup>	Prospective, active	Regional	USA	2006-09	..	0.02%

TRALI=transfusion-related acute lung injury. ICU=intensive-care unit. \*Incidence identified only in plasma products transfused. †Incidence identified only in products of platelet concentrates transfused.

**Table 1: Incidence of TRALI**

- Tanımdaki karışıklık
- Çalışmanın yapıldığı grup
- Tanı koyulması zor
- Klinik değişken
- Data toplama şekli
- Hangi ürünün kullanıldığı

- İnsidans %0.08-%15
- YBÜ'nde 100 x
- Yoğun plazma içeren ürünler ile sıklık

# Patogenez



# İnsan nötrofil antijenleri (HNA)

Table 2 Human neutrophil alloantigens

Antigen groups	Carrier glycoproteins	CD	Antigens	Former names	Alleles
HNA-1	Fcγ Receptor IIIb	CD16b	HNA-1a	NA1	FCGR3B*01
			HNA-1b	NA2	FCGR3B*02
			HNA-1c	SH	FCGR3B*03
HNA-2	NB1 glycoprotein	CD177	HNA-2	NB1	— <sup>a</sup>
HNA-3	unknown (GP 70–95)		HNA-3a	5b	unknown
HNA-4	MAC-1; CR3; α <sub>1</sub> β <sub>2</sub> -integrin	CD11b	HNA-4a	MART	ITGAM*01 (Z306)
HNA-5	LFA-1; α <sub>1</sub> β <sub>2</sub> -integrin	CD11a	HNA-5a	OND	ITGAL*01 (Z3726)

<sup>a</sup>Since HNA-2 is defined by isoantibodies formed by individuals whose neutrophils lack the glycoprotein, it is not possible to give a certain allele.

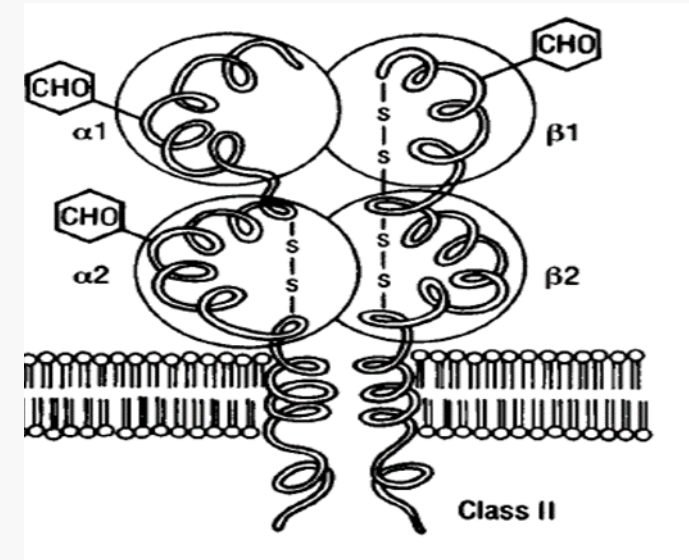
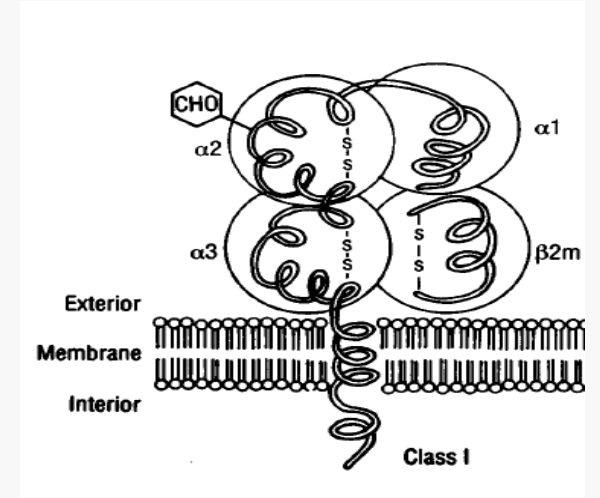
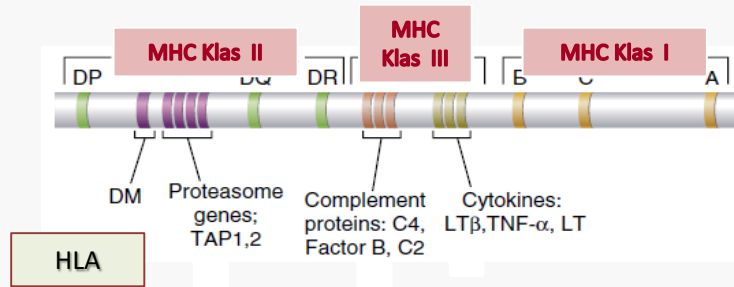
Table 1 Clinical conditions caused by granulocyte antibodies

Alloimmune diseases	Autoimmune diseases
Neonatal immune neutropenia (NIN)	Primary autoimmune neutropenia (AIN)
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	Secondary autoimmune neutropenia (SAIN)
Refractoriness to granulocyte transfusions	Drug-induced immune neutropenia
Alloimmune neutropenia after bone marrow transplantation	Autoimmune neutropenia after bone marrow transplantation
Febrile transfusion reactions	

- HÜCRE MEMBRANINA GPI İLE BAĞLANAN POLİMORFİK İMMUNOJENİK PROTEİNLER
- ANTİJEN NEGATİF BİREYLER SPESİFİK BİR ANTİJEN İLE KARŞILAŞIRSA ANTİ HNA ANTİKOR ÜRETİRLER
  - Transplantasyon
  - Transfüzyon
  - Gebelik

# İnsan Lökosit Antijenleri (HLA)

- HLA kompleksi antijenlerin T lenfositlere sunulması ve T lenfositlerin kendine ait olan ve olmayanı ayırt etmesinde görev alır
- T lenfositler antijen ile direk olarak değil ancak MHC ile birleşmiş antijenleri taşıyan hücreler ile temasa geçebilir.
- Anti- HLA antikorları:
  - *FNHTR*
  - *TRALI*
  - *Trombosit refrakterliği*

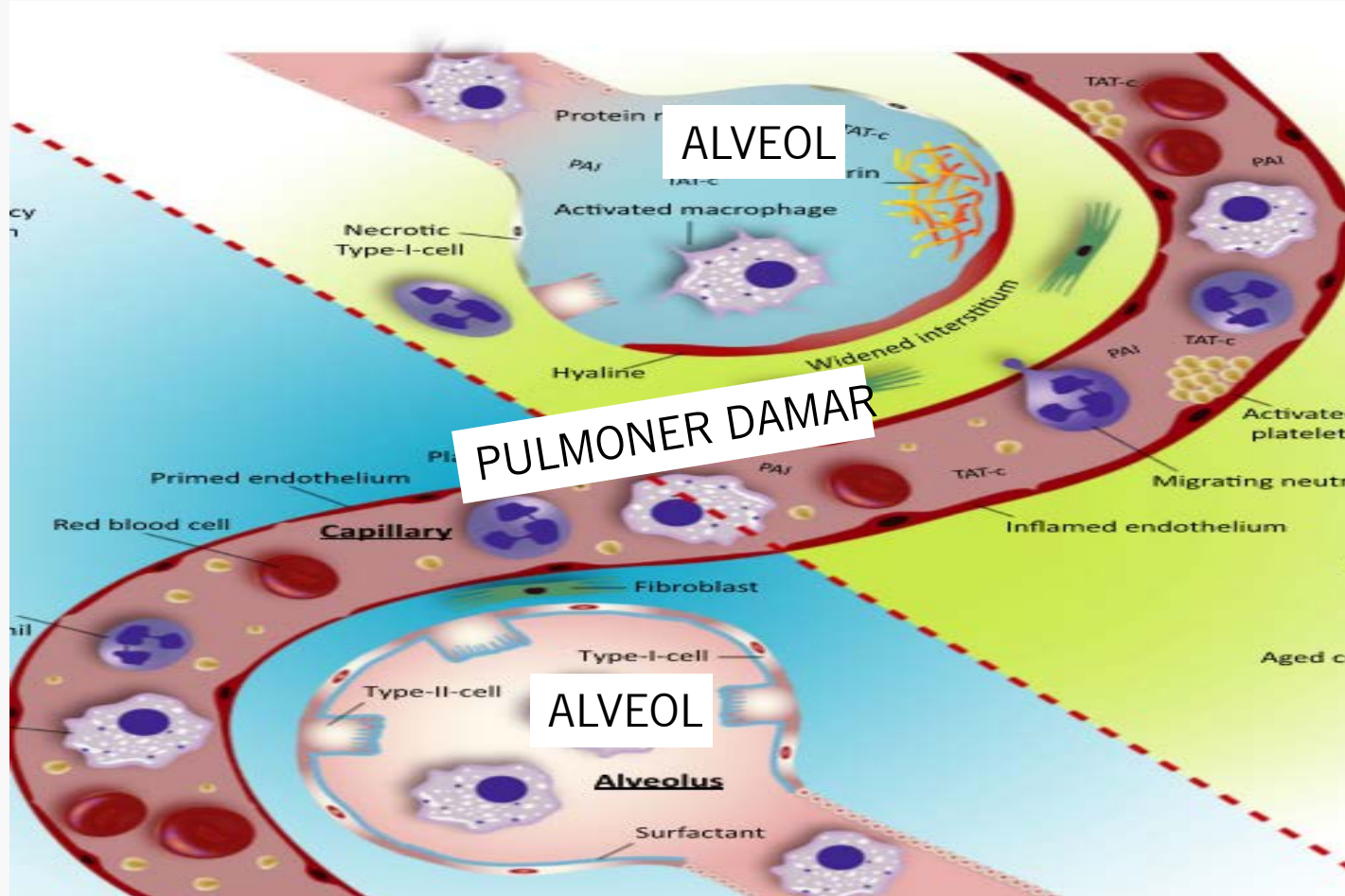


# Patogenezi- Çift Vuruş ‘Two Hit’ Model

## İLK VURUŞ

### HASTA FAKTÖRLERİ

Sepsis  
Malignite  
Travma  
Yaşlı hasta  
Cerrahi  
Mekanik ventilasyon  
Şok  
Böbrek yetmezliği  
Karaciğer yetmezliği



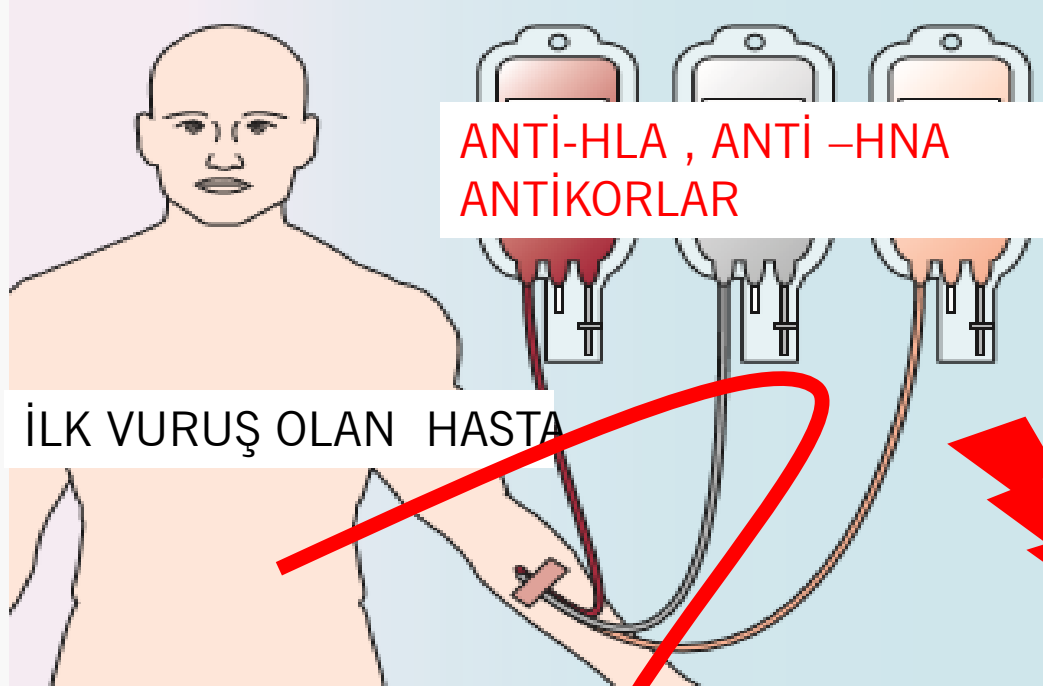
## İKİNCİ VURUŞ

### VERİCİ FAKTÖRLERİ

Anti-HLA antikorları  
Anti- HNA antikorları  
Biyoaktif lipidler

# Patogenez

## Antikor bağımlı mekanizma



### ■ Dönerdeki

- *Anti-HNA antikorları-----  
alıcı nötrofilleri*
- *Anti -HLA 1 antikorları-----  
alıcı endotel hücreleri*
- *Anti- HLA 2antikorları -----  
- alıcı monositleri*

Antikor titresi / antikor içeren  
ürün miktarı

SONUÇ : NÖTROFİL AKTİVASYONU

# Patogenez

## Antikor bağımsız mekanizma

- Antikordan bağımsız kan ürününün beklemesi süresinde ortaya çıkan proinflatuar mediyatörler
  - *Biyoaktif lipidler*
  - *Çözünür CD 40 ligand*
  - *Kan ürünlerindeki yaşlanmış hücreler*

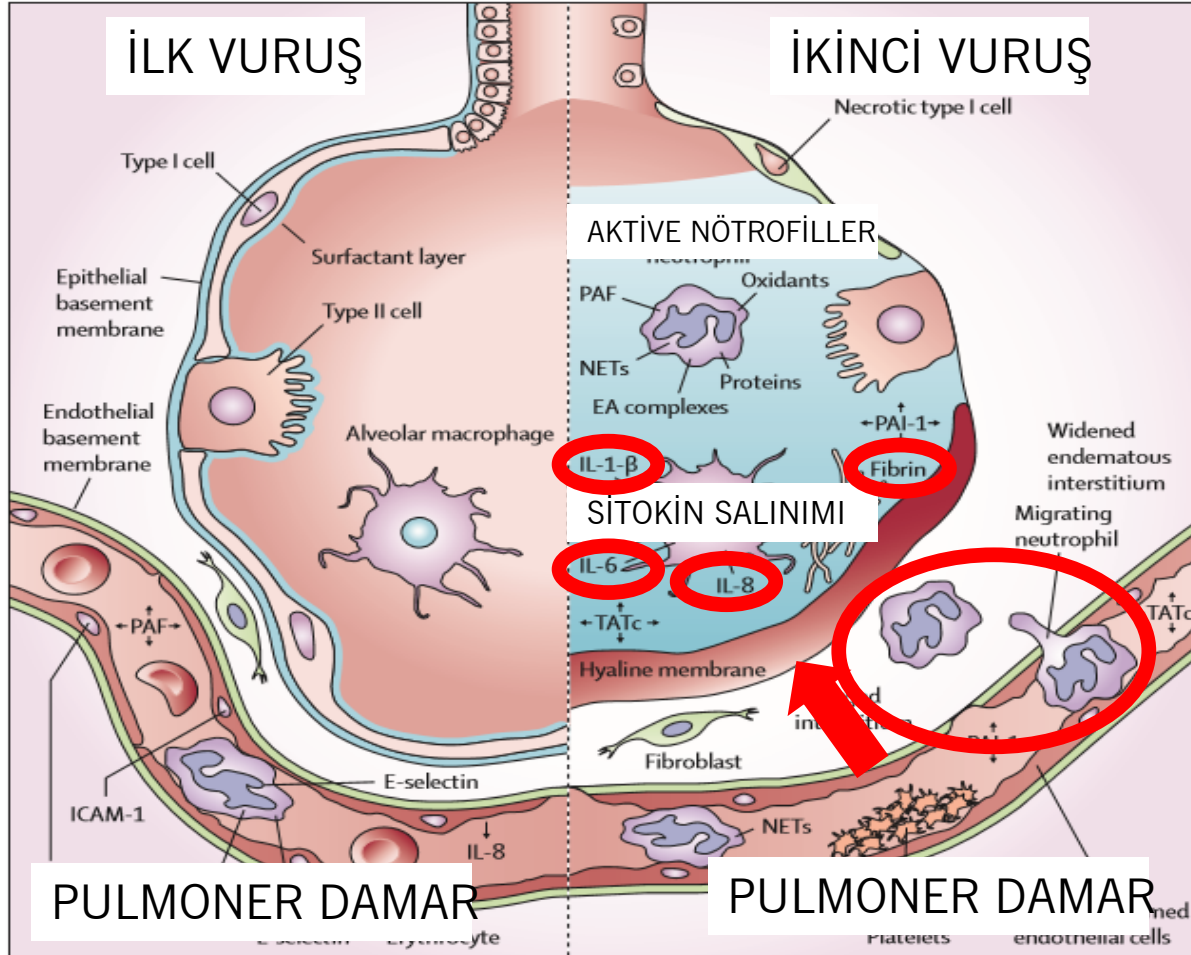


Vlaar AP, Lancet, 2013;382:984-94

Bayat B, Current Pharmaceutical Design, 2012, 18, 3236-3240



# Çift vuruş hipotezi



## 1. vuruş:

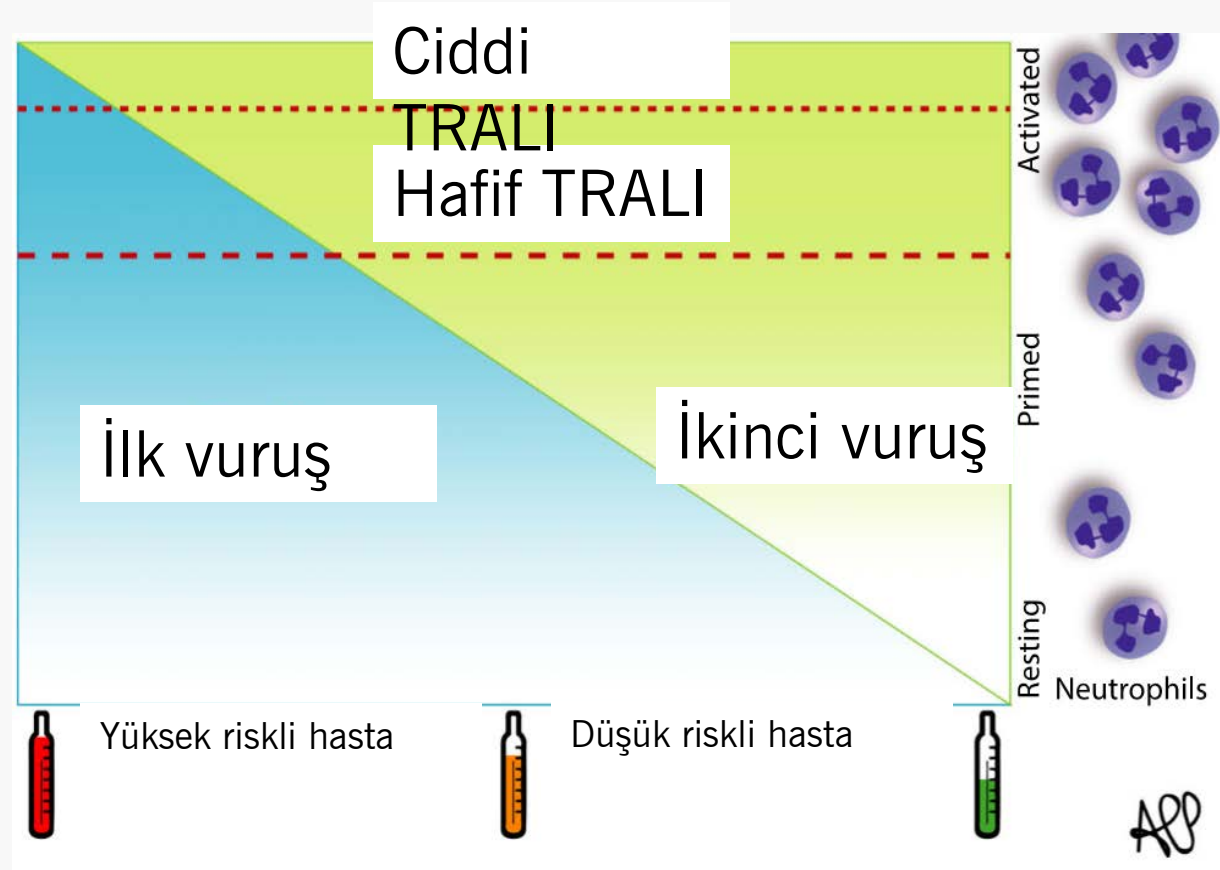
- Sistemik
- Hasta ile ilişkili- altta yatan hastalık
- Sitokin ve kemokin salınımı
- Nötrofilleri akciğer kapiller yatağına çeker

## 2. vuruş:

- Transfüze edilen kan komponenti ile ilişkili
- Sitokin salınımı
- Pulmoner yatakta inflamasyon artışı
- Endotel hasarı
- Hava keseciklerine nötrofil ve proteinden zengin sıvı geçişi
- Nötrofil agregatları



# Patogenez - Eşik Değer Hipotezi



# Risk faktörleri

Çalışma	Çalışma dizaynı	Risk faktörleri
Silliman, 2003	Retrospektif	Hematolojik kanser Kardiyovasküler hastalık
Rana, 2006	Retrospektif, YBÜ	Sıvı dengesi sepsis
Vlaar, 2010	Retrospektif, YBÜ	Acil kardiyak cerrahi Hematolojik kanser Masif transfüzyon Sepsis Mekanik ventilasyon
Gajic, 2007	Prospektif, YBÜ	Kronik alkol kullanımı sepsis
Vlaar, 2011	Prospektif , YBÜ	Yaş Kalp akciğer makinesi desteği
Toy, 2012	Prospektif	Masif transfüzyon + sıvı dengesi Kronik alkol kullanımı Ciddi karaciğer hastalığı İnflamasyon varlığı ( Artmış IL8)
Benson, 2010	Retrospektif ,YBÜ	Son dönem karaciğer hastalığı

Silliman CC, Blood 2003; 101: 454–62  
Rana R, Transfusion 2006; 46: 1478–83  
Vlaar AP. Crit Care Med 2010; 38: 771–78  
Gajic O. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 886–91.  
Vlaar AP, Blood 2011; 117: 4218–25.  
Toy P Blood 2012; 119: 1757–67  
Benson AB. Intensive Care Med 2010; 36: 1710–17.

# Risk faktörleri

## Birincil vuruş

- Sepsis
- Hematolojik kanser
- Mekanik ventilasyon
- Masif transfüzyon
- Kronik alkol kullanımı
- Yaşlı hasta
- Akut böbrek yetmezliği
- Karaciğer hastalığı
- Şok
- Karaciğer/kardiyovasküler cerrahi

## İkincil vuruş

- ERİTROSİT SÜSPANSİYONU
  - *HLA/HNA antikor varlığı*
  - *Biyoaktif lipidler*
  - *Ürünün bekleme süresi*
  - *sCD40L*
- TAZE DONMUŞ PLAZMA
  - *HLA /HNA antikorları*
- TROMBOSİT SÜSPANSİYONU
  - *HLA / HNA antikorları*
  - *Biyoaktif lipidler*
  - *sCD40L*

# Risk faktörleri- ürün bekleme süresi

Reference	Type of study and inclusion	Population	Country	Study year	Relation between storage time and onset TRALI		Role for bio-active lipids
					Red blood cells	Platelets	
Silliman et al. [13]	Prospective Active	Hospital	US	1991–1995	no	yes	yes
Vlaar et al. [7]	Retrospective Active	Intensive care unit	Netherlands	2004–2007	no	no	N/A
Gajic et al. [6]	Prospective Active	Intensive care unit	US	2005–2007	no	no	yes
Vlaar et al. [8]	Prospective Active	Surgery	Netherlands	2006–2009	yes	no	no
Middelburg et al. [78]	Retrospective Passive	National	Netherlands	2005–2007	no	yes	N/A
Toy et al. [38]	Prospective Active	Hospital	US	2006–2009	no	no	no

Bio-active lipids: lysophosphatidylcholines; N/A: data not available.

# Tanı

- Transfüzyon hikayesi olan hastada
  - *Yeni gelişen ve/veya artan solunum sıkıntısı*
  - *Diğer nedenlerin ekartasyonu*



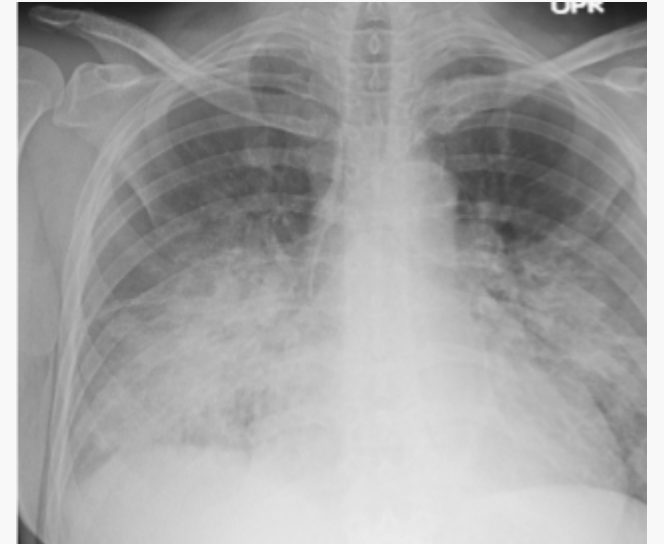
# Tanı

- KLİNİK
  - Ateş
  - Titreme
  - Taşikardi
  - Hipotansiyon ( nadir hipertansiyon)
  - Dispne
  - Takipne
- Yoğun bakım hastasında:
  - Ani gelişen arteryal oksijen basıncında düşme

# Tanı

## ■ KESİN TANI TESTİ YOK

- *Lökopeni*
- *Trombositopeni*
- *Vericideki antikor varlığının gösterilmesi*
- *PA Akciğer grafisinde infiltrasyon*
- *Normal pro-BNP değerleri,*
- *Normal pulmoner kapillar basınç*
- *Normal sol ventrikül fonksiyonu*



# Tanı : Dışlama

- Diğer nedenlere bağlı ARDS,
  - *Sepsis*
  - *Pnömoni*
  - *Travma*
  - *yanık*
- Diğer transfüzyon reaksiyonları,
  - *Hemolitik transfüzyon reaksiyonları*
  - *Anafilaksi*
  - *TAD*
  - *Transfüzyon ilişkili sepsis*
- TACO

Hemogram  
DAT  
TİT  
Kan grubu tekrarı  
Çapraz karşılaştırma  
Üründen ve hastadan kültür



# TACO/TRALI ayırıcı tanısı

	TRALI	TACO
Beden ısısı	Ateş ortaya çıkabilir	Değişmez
Kan basıncı	Hipotansiyon görülebilir	Hipertansiyon görülebilir
Solunum bulgusu	Akut dispne	Akut dispne
Boyun venleri	Değişmez	Şişer
Oskültasyon	Raller duyulur	Raller ve S3 (3.kalp sesi) duyulabilir
Göğüs radyografisi	Diffüz bilateral infiltrasyon	Diffüz bilateral infiltrasyon
Ejeksiyon fraksiyonu	Normal	Azalmış
Pulmoner arter oklüzyon basıncı	$\leq 18$ mmHg	$>18$ mmHg
Pulmoner ödem sıvısı	Eksuda	Transuda
Diüretik yanıtı	Kötüleşebilir	Anlamlı düzelme
Lökosit sayısı	Geçici lökopeni gözlenebilir	Değişmez
Beyin natriüretik peptidi (BNP)	$<250$ pg/ml	$>1200$ pg/ml

# TACO/TRALI ayırıcı tanısı

## **Differentiating pulmonary transfusion reactions using recipient and transfusion factors**

*Nareg H. Roubinian,<sup>1,2</sup> Mark R. Looney,<sup>2</sup> Sheila Keating,<sup>1</sup> Daryl J. Kor,<sup>3</sup> Clifford A. Lowell,<sup>1</sup> Ognjen Gajic,<sup>3</sup> Rolf Hubmayr,<sup>3</sup> Michael Gropper,<sup>2</sup> Monique Koenigsberg,<sup>2</sup> Gregory A. Wilson,<sup>3</sup> Michael A. Matthay,<sup>2</sup> Pearl Toy,<sup>2</sup> Edward L. Murphy,<sup>1,2</sup> and the TRALI Study Group*

TACO	TRALI
Yaş>70 Sıvı dengesinin (+) olması Altta yatan kalp yetmezliği hikayesi	Kadın vericiden transfüze edilmiş tam kan / TDP

# Tedavi

- Spesifik tedavi : YOK
- Tedavinin temeli: DESTEK
  - *Transfüzyonu DURDUR*
  - *Mekanik ventilasyon: %70-80*
  - *Oksijen desteği*
  - *Sıvı desteği*
- Antiaggregan tedaviler: ASA???
- Kortikosteroid ????
- STATİNler ????
- Pozitif sıvı dengesi olan özellikle hipertansif hastalarda : Diüretik !!!!!

# Prognoz

- Mortalite : %5-10
- Destek tedavi ile ortalama 48- 72 saatte klinik düzelmekte
  - *Bazı vakalarda süre uzayabiliyor*
  - *Sekel kalmıyor*

Table 1. Morbidity of transfusion-related acute lung injury

Condition	Cases	
	n	%
Required oxygen support	36	100
Required mechanical ventilation	26	72
Pulmonary infiltrates		
Rapid resolution (< 96 hr)	29	81
Slow resolution (≥ 7 days)	6	17
Mortality	2	6
Long-term sequelae	0	

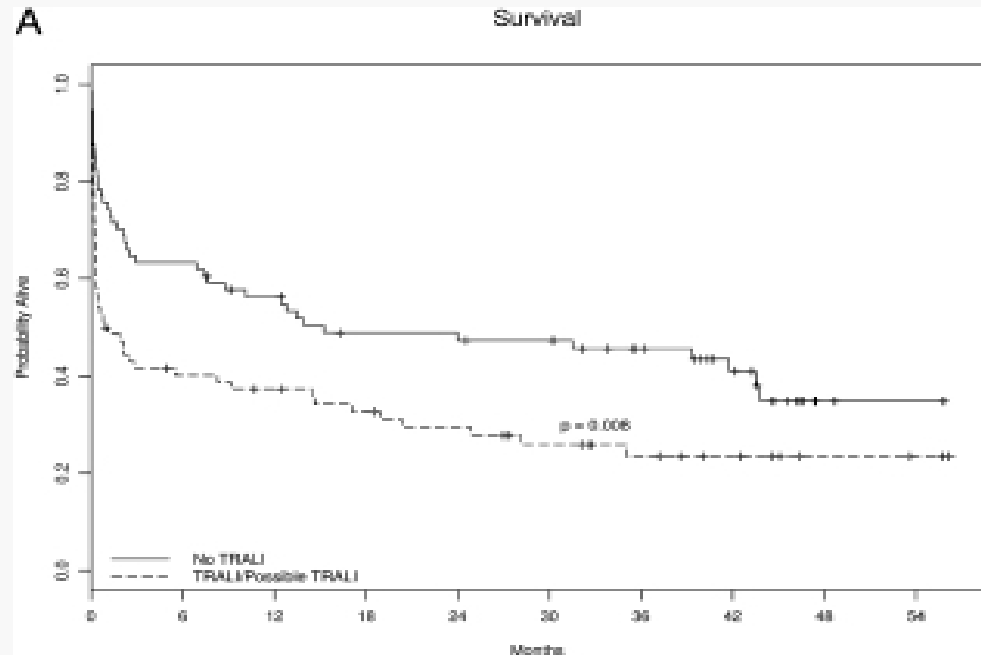
Popovsky MA, Transfusion 1985;25: 573-7.

# Prognoz

Chest. 2010 Apr;137(4):783-9. doi: 10.1378/chest.09-0841. Epub 2009 Oct 16.

## Long-term survival and quality of life after transfusion-associated pulmonary edema in critically ill medical patients.

Li G<sup>1</sup>, Kojicic M, Reriani MK, Fernández Pérez ER, Thakur L, Kashyap R, Van Buskirk CM, Gajic O.



TRALI / olası TRALI vakaları uzun dönem sağkalım kontrollere göre anlamlı oranda düşük

Li G, Chest. 2010;137:783-9

# Önleme:

- EN İYİ ÖNLEM: TRANSFÜZYON YAPMA
- Hastada transfüzyon bekletilebilir ise hastada risk faktörleri azaltılana kadar transfüzyon YAPMA
  - *Pozitif sıvı dengesi*
  - *Şok*
  - *Mekanik ventilasyon basınçlarının transfüzyon öncesi mümkün olan hastada düşürülmesi*
  - *Düşük tidal volüm ventilasyonun seçilmesi*
- TRALI vakalarının bildirilmesi:
  - *Öncesinde TRALI ile ilişkili donörlerin donör olarak kabul edilmesinin engellenmesi*
  - *Bu vakalara allo-antikör taraması yapılması*

# Önleme

Allo-antikör maruziyet riskinin azaltılması

## Anti – HLA antikörleri

Study
Densmore <i>et al</i> (1999) <sup>‡</sup>
Maslanka <i>et al</i> (2007)
Powers <i>et al</i> (2008)
Reil <i>et al</i> (2008)
Triulzi <i>et al</i> (2009)
Middelburg <i>et al</i> (2011)
Gottschall <i>et al</i> (2011)
Porretti <i>et al</i> (2012)
Sachs <i>et al</i> (2008)
Sigle <i>et al</i> (2013)

HLA-class I and II	
Women	
Pregnancy history	
None	Any
7.8%	20.8%
–	9.8%
5.9%	42.4%
–	8.9%
1.7%	24.4%
6.8%	33%
–	–
29.0%	24.4%
–	–
28.5%	39.7%

Men		
Transfusion history		
Unknown	No	Yes
–	–	–
0%	–	–
–	–	12%
0%	–	–
–	1.0%	1.7%
–	7.1%	–
–	–	–
5.2%	–	–
–	0%	–
20.3%	–	33.3%

## Anti – HNA antikörleri

Men		
Transfusion history		
Unknown	No	Yes
–	–	–
0%	–	–
–	–	–
–	–	–
–	1.9%	–
–	–	0.8%
2.2%	–	–
–	0%	–

Peters AL, British Journal of Haematology, 2015, 170, 597–614

# Önleme

## Allo-antikor maruziyet riskinin azaltılması

- Alloantikor gelişme riski olan vericilerin kabul edilmemesi

1. Çoklu gebeliği olanlar
2. Transfüzyon hikayesi olanlar

### Antibody-mediated transfusion-related acute lung injury; from discovery to prevention

Anna L. Peters,<sup>1</sup> Danielle Van Stein<sup>2</sup> and Alexander P. J. Vlaar<sup>1</sup>

Study	HLA-class I and II					
	Women					
	Pregnancy history					
	None	Any	Parity			
			1	2	3	≥4
Densmore <i>et al</i> (1999) <sup>‡</sup>	7.8%	20.8%	15.2%	14.3%	25.9%	30.3% <sup>†</sup>
Maslanka <i>et al</i> (2007)	–	9.8%	3.8%	13.5%	24.1%*	–
Powers <i>et al</i> (2008)	5.9%	42.4%	24.2%	41.3%	48.5%	58.3%
Reil <i>et al</i> (2008)	–	8.9%	4.5%	8.6%	12.1%	16.3%
Triulzi <i>et al</i> (2009)	1.7%	24.4%	11.2%	22.3%	27.5%	32.3%
Middelburg <i>et al</i> (2011)	6.8%	33%	–	–	38%*	–
Gottschall <i>et al</i> (2011)	–	–	–	–	–	–
Porretti <i>et al</i> (2012)	29.0%	24.4%	–	–	–	–
Sachs <i>et al</i> (2008)	–	–	–	–	28.4%*	–

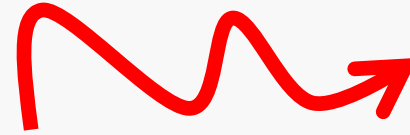
Peters AL, British Journal of Haematology, 2015, 170, 597–614



# Önleme

## Allo-antikör maruziyet riskinin azaltılması

- Yüksek plazma volümlü ürünlerin
  - *Taze donmuş plazma*
  - *Aferez trombosit süspansiyonu*



Erkek vericilerden kabul edilmesi



**Table 3. Overview of Results of Male only Donor Strategies**

Reference	Type of Study and Inclusion	Population	Country	Study Year	Endpoint	Effect Size	Effective
Palfi [55]	RCT active	ICU	Sweden	1995-1997	P/F	N/A	yes
Wright [62]	retrospective active	Surgery	UK	1998-2006	onset TRALI	OR (95% CI) 0.39 (0.16-0.90)	yes
SHOT [28]	retrospective passive	National	UK	2002-2005	onset TRALI	N/A	yes
Vlaar [7]	retrospective active	ICU	Netherlands	2004-2007	onset TRALI	RR (95% CI) 0.35 (0.14-0.88)	yes
Eder [78]	retrospective passive	National	US	2006-2008	onset TRALI	OR (95% CI) 0.21 (0.08-0.45)	yes
Wiersum [61]	retrospective passive	National	Netherlands	2002-2009	onset TRALI	PAR (95% CI) 0.33 (0.09-0.51)	yes
Vlaar [93]	prospective active	Surgery	Netherlands	2006-2009	onset TRALI	N/A	no
Nakazawa [94]	prospective active	Surgery	Japan	2008-2008	P/F < 300	N/A	yes
Toy [95]	prospective active	General hospital population	US	2006-2009	onset TRALI	Incidence (95% CI) before 2.57 (1.72-3.86), after 0.81 (0.44-1.49)*	yes

# Önleme

## Allo - antikor maruziyet riskinin azaltılması

- Tüm vericilerin antikor açısından taranması

- *Para*
- *Zaman*
- *Anti –HLA çalışılabilir ancak anti- HNA ?????*
- *Antikor negatif verici ürünlerinde de TRALI görülebilir*
- *Antikor + vericilerle TRALI görülmeyebilir*



TRALI İNSİDANSINI AZALTMAKTA



### **ANCAK :**

Maliyet fayda oranı yüksek değil

Anti – HNA bakılması ülkemiz koşullarına uygun değil

Verici sayısını azaltmakta

# Önleme

## Allo-antikör maruziyet riskinin azaltılması

- Tek donör yerine havuzlanmış plazma kullanımı ( solvent/detergen ile işlenmiş ürün) → TRALI vakaları azalmakta
  - *Avantajı:*
    - Plazma içerisinde antikor varsa dilue olur
    - Diğer vericilerdeki antijenlere bağlanarak ortamdan uzaklaştırılır
    - Solvent / deterjan işlenmesi: protozoa / virüsleri inaktive edebilir
  - *Dezavantajı*
    - Çok sayıda donör maruziyeti
    - Creutzfeldt-Jacob disease: prion filtreleri

# Önleme

- Yıkanmış ürün:
  - *Veri çok kısıtlı*
  - *Yıkanmış ve lökosit azaltma uygulanmış ürünlerde TRALI daha düşük*
- Üniversal lökosit azaltılması TRALI sıklığını azaltmakta
  - *Depolama öncesi lökosit azaltma ile*
    - Antikor
    - Lökosit
    - Lipidler uzaklaştırılabilmekte

[Transfusion](#). 2010 Dec;50(12):2738-44. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02748.x.

**An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions.**

[Blumberg N<sup>1</sup>](#), [Heal JM](#), [Gettings KF](#), [Phipps RP](#), [Masel D](#), [Refaai MA](#), [Kirkley SA](#), [Fialkow LB](#).

	Üniversal lökosit azaltma öncesi	Üniversal lökosit azaltma sonrası	Net düşüş	P değeri
TRALI vakaları	10 (2.8*)	2 (0.48*)	–83%	0.01



KLİNİK ÖNEMİ ????

Sowemimo-Coker, SO 2014 Transfusion, 54, 592–601.  
Blumberg, N 2010 Transfusion, 50, 2738–2744

# Önlem:

## Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case–control study\*

Alexander P. J. Vlaar, MD; Jan M. Binnekade, PhD; David Prins, MSc; Danielle van Stein, MD; Jorrit J. Hofstra, MD; Marcus J. Schultz, MD, PhD; Nicole P. Juffermans, MD, PhD

	TRALI (n = 109)	No ALI (n = 109)	<i>p</i> Value
Amount of transfusions			
RBC, units	1.8 ± 0.3	1.9 ± 0.2	.7
FFP, units	1.3 ± 0.2	0.9 ± 0.2	.2
Platelets, units	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1	.03
<b>RBC</b>			
Storage time >14 days, units	1.6 ± 0.2	2.0 ± 1.9	.09
Average storage time, days	20 ± 0.9	20 ± 0.7	.3
<b>PLT</b>			
Storage time >5 days, units	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	.4
Average storage time, days	5.2 ± 0.3	4.8 ± 0.4	.6
<b>Plasma</b>			
Total plasma transfused, mL	506 ± 83	308 ± 52	.006
Number of female donors	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.2	.6

Reference	Type of study and inclusion	Population	Country	Study year	Relation between storage time and onset TRALI		Role for bio-active lipids
					Red blood cells	Platelets	
Silliman et al. [13]	Prospective Active	Hospital	US	1991–1995	no	yes	yes
Vlaar et al. [7]	Retrospective Active	Intensive care unit	Netherlands	2004–2007	no	no	N/A
Gajic et al. [6]	Prospective Active	Intensive care unit	US	2005–2007	no	no	yes
Vlaar et al. [8]	Prospective Active	Surgery	Netherlands	2006–2009	yes	no	no
Middelburg et al. [78]	Retrospective Passive	National	Netherlands	2005–2007	no	yes	N/A
Toy et al. [38]	Prospective Active	Hospital	US	2006–2009	no	no	no

Bio-active lipids: lysophosphatidylcholines; N/A: data not available.

# Sonuç olarak

- TACO ve TRALI mortalite ve morbiditesi yüksek çoğu zaman tanımlanması zor transfüzyon reaksiyonlarıdır
- Riskli hasta grubunun ve riskli ürün transfüzyonun önceden belirlenmesi gerekmektedir
- Uygun hastaya uygun anda ve uygun transfüzyonun yapılması önlemede birinci adımı oluşturur
- Erken tanı ve erken tedavi önemlidir.
- Vakaların bildirilmesi önlem alınması açısından çok önemlidir.

***Teşekkür ederim.....***