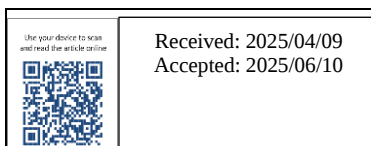




Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO): Pathophysiology, Prevention and Management

Mohammad Reza Jafarpoury¹, Yashar Shiri¹, Ehsan Yazdandoust¹

¹Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran



Received: 2025/04/09
Accepted: 2025/06/10

<https://doi.org/10.18502/avr.v34i2.18052>

Citation:

Jafarpoury MR, Shiri Y, Yazdandoust E. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO): Pathophysiology, Prevention and Management. J Iran Blood Transfus. 2025; 22 (2): 248-263

Correspondence:

Yazdandoust E.,
Blood Transfusion Research Center,
High Institute for Research and
Education in Transfusion Medicine
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran.
Tel: (+9821) 88601573

E-mail:

yazdandoust@gmail.com

ABSTRACT

Background and Objectives

Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) are among the leading causes of serious complications and mortality resulting from blood product transfusions. These reactions primarily occur within the first six hours post-transfusion and are classified as acute transfusion reactions. The aim of this review is to explore epidemiology of TRALI and TACO, along with their risk factors, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic approaches, management, and preventive strategies.

Materials and Methods

A comprehensive literature search was conducted using reputable databases, including Google Scholar, PubMed, and MEDLINE. A total of 104 studies published between 1996 and 2025 were analyzed and cited.

Results

TRALI is typically characterized by non-cardiogenic pulmonary edema, hypoxia, and respiratory distress. The immune mechanisms involved include the presence of anti-HLA and anti-HNA antibodies, as well as factors such as cytokines and active lipids that contribute to its development. In contrast, TACO primarily results from excessive volume or rapid infusion in high-risk patients such as elderly and patients with cardiac-renal impairment. Clinically, TACO presents with pulmonary edema, elevated venous pressure, and a favorable response to diuretics. The finding also highlights advancements in diagnostic approaches for TRALI and TACO driven by a deeper understanding of their pathophysiology. Preventive measures for TRALI, include the use of washed blood components and solvent-detergent plasma. For TACO, strategies such as reducing the blood product infusion volume or speed and administering diuretics prior to infusion could be effective in preventing.

Conclusions

The present review demonstrated that implementing male-only plasma policies and donors screening for anti-HLA/HNA antibodies in centers that have adopted these measures has been associated with a decreased incidence of TRALI. From an epidemiological perspective, TACO is more frequently observed among elderly patients and those with underlying cardiac or renal diseases. Pathophysiologically, immune-mediated mechanisms play a central role in TRALI, whereas volume overload and pressure-related factors are predominant in TACO. The use of biomarkers such as BNP and NT-proBNP can may facilitate more accurate differentiation between these two complications. Continued progress in understanding their pathophysiology, developing diagnostic biomarkers, and implementing preventive strategies can contribute to reducing their incidence and enhancing transfusion safety.

Key words: Blood Transfusion, Transfusion Reaction, Risk Factor, Transfusion-Related Acute Lung Injury, Transfusion-Associated Circulatory Overload



Copyright © 2025 Journal of Iranian Blood Transfusion, Published by Blood Transfusion Research Center.
This work is licensed under a Creative Common Attribution-Non Commercial 4.0 International license.



آسیب حاد ریوی ناشی از انتقال خون و گرانباری گردشی مرتبط با تزریق خون: پاتوفیزیولوژی، پیشگیری و مدیریت

محمدرضا جعفرپوری^۱، یاشار شیر^۱، احسان یزدان دوست^۲

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی و بانک خون - مرکز تحقیقات فرآورده‌های بیولوژیک و سلامت خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران
۲- PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و علوم انتقال خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

چکیده

سابقه و هدف

آسیب حاد ریوی مرتبط با انتقال خون (TRALI) و گرانباری گردش مرتبط با تزریق خون (TACO) از مهم‌ترین علل عوارض شدید و مرگ‌ومیر ناشی از تزریق فرآورده‌های خونی به شمار می‌روند. این واکنش‌ها عمدتاً در طی شش ساعت نخست پس از تزریق رخ می‌دهند و در گروه واکنش‌های حاد انتقال خون طبقه‌بندی می‌شوند. هدف این مرور، بررسی تاریخچه و اپیدمیولوژی، عوامل خطر، پاتوفیزیولوژی، تظاهرات بالینی، روش‌های تشخیصی، مدیریت و راهکارهای پیشگیری از این عوارض است.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مروری، برای دسترسی به مطالعه‌های پیرامون TRALI و TACO در پژوهش‌های معتبر منتشر شده و پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google scholar، MEDLINE جستجو صورت گرفت و یافته‌های ۱۰۴ مقاله از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۲۵ مورد استناد قرار گرفت.

یافته‌ها

TRALI معمولاً با ادم ریوی غیرقلبی، هیپوکسی و دیسترس تنفسی مشخص می‌شود. مکانیسم‌های ایمنی شامل وجود آنتی‌بادی‌های ضد HLA و HNA و نیز عواملی مانند سیتوکاین‌ها و لیپیدهای فعال در ایجاد آن نقش دارند. TACO بیشتر ناشی از حجم یا سرعت زیاد تزریق در بیماران پرخطر (سالمندان، بیماران قلبی-کلیوی) رخ می‌دهد و با ادم قلبی - ریوی، افزایش فشار وریدی و پاسخ مطلوب به دیورتیک‌ها همراه است. مطالعه پیش رو هم‌چنین نشان داد که راهکارهای تشخیصی TRALI و TACO با توجه به شناخت پاتوفیزیولوژی آن‌ها امروزه بهبود یافته و به کارگیری اقدامات پیشگیرانه از جمله استفاده از فرآورده خون شسته شده و استفاده از Solvent-detergent plasma در پیشگیری از رخداد TRALI و کاهش حجم یا سرعت تزریق فرآورده‌های خونی و استفاده از داروهای مدر (دیورتیک) قبل از تزریق ممکن است در پیشگیری از TACO مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری

مرور حاضر نشان داد که اجرای سیاست استفاده از پلاسمای اهداکنندگان مرد و غربالگری آنتی‌بادی‌های ضد HLA/HNA در مراکزی که این اقدامات انجام شده‌اند، موجب کاهش بروز TRALI گردیده است. از نظر اپیدمیولوژیک، TACO در بیماران سالمند و مبتلایان به بیماری‌های قلبی یا کلیوی شایع‌تر است و در سطح پاتوفیزیولوژیک، مکانیسم‌های ایمنی در TRALI و فاکتورهای حجم و فشار در TACO نقش اصلی را دارند. به کارگیری بیومارکرهایی مانند BNP و NT-proBNP می‌تواند در افتراق دقیق‌تر این دو عارضه مؤثر باشد. پیشرفت در شناخت پاتوفیزیولوژی، توسعه بیومارکرهای تشخیصی و اجرای راهکارهای پیشگیرانه می‌تواند به کاهش بروز این عوارض و ارتقای ایمنی انتقال خون کمک کند.

کلمات کلیدی: تزریق خون، واکنش‌های انتقال خون، عوامل خطر، آسیب حاد ریوی مرتبط با انتقال خون، گرانباری گردشی ناشی از تزریق خون



تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۲۰



<https://doi.org/10.18502/avr.v34i2.18052>

Citation:

Jafarpoury MR, Shiri Y, Yazdandoust E. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO): Pathophysiology, Prevention and Management. J Iran Blood Transfus. 2025; 22 (2): 248-263

نویسنده مسئول:

دکتر احسان یزدان دوست. مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران

صندوق پستی: ۱۴۶۶۵-۱۱۵۷

E-mail: yazdandoust@gmail.com

مقدمه

به طور کلی تزریق خون بدون بروز عوارض جانبی و ایمن می باشد اما در برخی مواقع می تواند باعث ایجاد واکنش های متعددی در فرد گیرنده شود؛ پس با وجود این که تزریق خون می تواند زندگی بخشی باشد اما در برخی موارد با آسیب های جبران ناپذیری همراه بوده و زندگی گیرندگان خون را به خطر می اندازد؛ این واکنش ها می توانند به دنبال تزریق هر کدام از محصولات خونی (گلبول قرمز، پلاسما، پلاکت و...) ایجاد شوند و تهدید کننده حیات باشند. این واکنش ها اگر در طی ۲۴ ساعت از تزریق خون و فرآورده های خونی رخ دهند، در دسته واکنش های حاد جای می گیرند و اگر روزها تا هفته ها بعد رخ دهند جزو واکنش های تأخیری در نظر گرفته می شوند (۱). آسیب حاد ریه مرتبط با تزریق خون (TRALI) و گرانباری گردش مرتبط با تزریق خون (TACO) یکی از عوامل اصلی عوارض و مرگ و میر بعد از تزریق خون و فرآورده های خونی می باشد. این واکنش ها عموماً در عرض ۶ ساعت پس از تزریق خون نمایان می شود و از آن جایی که تا ۲۴ ساعت از تزریق خون و فرآورده های خونی رخ می دهند، در دسته واکنش های حاد جای می گیرند (۲). در این مقاله مروری به پاتوفیزیولوژی، فاکتورهای خطر رخداد، روش های تشخیصی و راه کارهای کاهش رخداد این ۲ عارضه، مدیریت بیماری و ویژگی های آزمایشگاهی این عوارض پرداخته شده است.

مواد و روش ها

بدین منظور از پژوهش های معتبر منتشر شده و پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Google scholar و MEDLINE با استفاده از کلید واژه های تزریق خون، واکنش های تزریق خون، عوامل خطر، آسیب حاد ریوی مرتبط با انتقال خون (TRALI) و گرانباری گردش ناشی از تزریق خون (TACO) جستجو صورت گرفت و یافته های ۱۰۴ مقاله از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۲۵ مورد استناد قرار گرفت.

یافته ها

آسیب حاد ریوی مرتبط با انتقال خون (TRALI) (Transfusion Related Acute Lung Injury):

آسیب حاد ریوی یک عارضه ناشایع و شدید تزریق خون می باشد که به عنوان یک عامل مهم مرگ و میر

ناشی از تزریق خون در نظر گرفته می شود. وقوع TRALI می تواند هم در حین تزریق خون و هم بعد از تزریق (معمولاً در طی ۶ ساعت) باشد که با ادم ریوی و هیپوکسی تشخیص داده می شود (۱).

تاریخچه و اپیدمیولوژی:

اولین مورد TRALI در سال ۱۹۵۷ گزارش شد؛ در آن زمان به اشتباه تصور می شد که انتقال غیر فعال لکواگلوتینین های با عیار بالا علت این عارضه است (۲). در سال ۲۰۰۴ اولین تعریف واحد و معیار استاندارد برای TRALI توسط مؤسسه ملی قلب، ریه و خون (NHBLI): (National Heart, Lung and Blood Institute) و کنفرانس اجماع کانادا (CCC: Central Carolina Community) منتشر شد که در آن TRALI به عنوان یک آسیب حاد ریوی/ سندرم دیسترس تنفسی حاد شناخته شد که در حین تزریق خون یا ۶ ساعت پس از آن ایجاد می گردد (۴). طبق این تعریف معیارهای تشخیصی برای TRALI عبارتند از:

- شروع ناگهانی (در حین تزریق خون یا ۶ ساعت پس از آن)
- هیپوکسی ($SpO_2 < 90\%$)
- ارتشاح دو طرفه در تصویربرداری ریه
- شواهدی از گرانباری گردشی و افزایش فشار خون دهلیز چپ وجود نداشته باشد
- قبل از تزریق خون شواهدی از آسیب حاد ریه یا ARDS (Acute respiratory distress syndrome) در فرد دیده نشود.

در سال ۲۰۱۹ موارد TRALI را در دو زیر مجموعه جدید تعریف کردند؛ TRALI نوع یک که درغیاب ریسک فاکتورهای سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) رخ می دهد و نوع دوم که در بیمارانی که دارای ریسک فاکتورهای این سندرم هستند یا با سندرم حاد تنفسی خفیف همراه می باشند دیده می شود (تصور می شود که بدتر شدن وضعیت تنفسی آن ها به دلیل انتقال خون به وقوع پیوسته است) (۵).

شیوع:

آمار و ارقام متفاوتی در مورد میزان بروز TRALI وجود دارد؛ به علت تنوع علایم بالینی، فقدان مارکرهای خاص

جدول ۱: تعاریف طبقه‌بندی جدید TRALI (۵)

تعریف	طبقه‌بندی جدید TRALI
بدون ریسک فاکتورهای ARDS و وجود معیارهای زیر: ۱- شروع حاد، هیپوکسی (فشار اکسیژن کمتر از ۹۰ درصد یا نسبت $\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ کمتر از ۳۰۰ میلی‌متر جیوه)، شواهد واضح ادم ریوی دوطرفه در تصویربرداری، عدم وجود افزایش فشار دهلیز چپ (LAH*) (اگر هم افزایش فشار دهلیز چپ وجود داشت نباید به عنوان عامل اصلی هیپوکسی تلقی گردد) ۲- شروع در حین تزریق خون یا ۶ ساعت پس از آن ۳- عامل ARDS دیگری وجود نداشته باشد	TRALI نوع یک
ریسک فاکتورهای ARDS وجود دارد (اما ARDS تشخیص داده نشده است) یا ARDS خفیف زمینه‌ای وجود داشته اما با تزریق خون و وخیم شدن وضعیت تنفسی مواجه هستیم، که در همراهی با معیارهای زیر می‌باشد: ۱- یافته‌هایی که در قسمت ۱ و ۲ TRALI نوع یک در بالا توضیح داده شده است. ۲- وضعیت تنفسی پایدار در ۱۲ ساعت قبل از تزریق خون	TRALI نوع دو

^Δ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: PaO_2 / Fraction of inspired oxygen:

رنج طبیعی آن ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌متر جیوه می‌باشد موارد با ARDS خفیف نسبت ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌متر جیوه دارند. در صورتی که ارتفاع محل زندگی بیشتر از ۱۰۰۰ متر باشد، فاکتور تصحیح نیز باید به صورت زیر محاسبه گردد(۵).

$[(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) \times (\text{barometric pressure}/760)]$

*LAH: left atrial hypertension

مورد در هر ۵۰۰۰ واحد تزریقی (۹، ۸). علاوه بر موارد بیان شده، لازم به ذکر است که میزان بروز TRALI به وضعیت بیماران نیز بستگی دارد؛ به عنوان مثال برآوردها نشان می‌دهند که میزان رخداد TRALI در بیماران بدحال (بیماران بستری که وضعیت سلامتی آن‌ها به شدت وخیم است و نیاز به مراقبت‌های فوری و تخصصی دارند) ممکن است به ۵ تا ۸ درصد نیز برسد (۱۱، ۱۰).

پیش‌آگهی:

به طور کلی افراد مبتلا به TRALI پیش‌آگهی نسبتاً خوبی دارند و عمده بیماران معمولاً در طی ۴۸ تا ۹۶ ساعت بعد از واکنش بهبود می‌یابند؛ با این حال TRALI یک واکنش جدی انتقال خون است. میزان مرگ و میر آن بسته به جمعیت بیماران متفاوت است؛ به طور کلی در ۵ تا ۱۰ درصد موارد باعث مرگ می‌شود (۱۴-۱۲)؛ این میزان در بیماران تحت مراقبت شدید و جراحی حتی تا ۴۷ درصد هم می‌رسد (۱۰).

علائم بالینی:

تظاهرات بالینی TRALI عمدتاً در طی ۶ ساعت اول

بیماری و آزمایش‌های تشخیصی و تعاریف متعدد در مورد TRALI، آمار مربوط به TRALI دقیق و کامل نیست (۶). یک مطالعه متاآنالیز در سال ۲۰۲۴ با غربالگری صدها مقاله منتشر شده و انتخاب ۸۰ مطالعه (شامل ۱۷۶ میلیون واحد خونی تزریق شده) آمار و ارقام مربوط به بروز TRALI را مورد پایش قرار داد. این مطالعه نشان داد میزان بروز TRALI بر اساس محصولات خونی به این صورت بود: تزریق در فرآورده گلبول قرمز به میزان ۰/۱۷ در هر ۱۰،۰۰۰ واحد گلبول قرمز که معادل ۰/۰۰۱۷ درصد یا یک در هر ۵۸۸۲۴ واحد RBC موارد می‌باشد. فرآورده پلاکت به میزان ۰/۳۱ در هر ۱۰،۰۰۰ واحد که معادل ۰/۰۰۳۱ درصد یا یک در هر ۳۲۲۵۸ واحد پلاکت است و در مورد فرآورده پلاسما ۳/۱۹ در هر ۱۰،۰۰۰ واحد (معادل ۰/۰۳۲ درصد یا یک در ۳۱۳۴ واحد پلاسما) تزریق شده می‌باشد (۷).

مطالعه‌های قبلی میزان بروز TRALI را بالاتر گزارش کرده بودند؛ به عنوان مثال قبل از اجرای راه‌کارهای کاهش TRALI بروز آن تقریباً ۰/۴ تا ۰/۱ درصد به ازای هر بیماری که تزریق فرآورده خون انجام داده یا تقریباً در ۰/۲ درصد از واحدهای تزریق شده، گزارش شده بود (یک

۱۰ میلی لیتر) هم ممکن است باعث القای TRALI گردد (۲۲).

چندین مکانیسم مختلف برای ایجاد TRALI گزارش شده است؛ اولین و شاید مهم ترین مکانیسم، حضور آلوآنتی بادی علیه آنتی ژن های لکوسیتی ۱ و ۲ (HLA 1,2) و آنتی ژن های نوتروفیلی (HNA) در پلاسما می باشد. این آنتی بادی ها مسئول ۸۰-۵۰ درصد موارد TRALI هستند (۲۳). در اکثر موارد منشا این آنتی بادی ها پلاسمای فرد اهداکننده است؛ در کمتر از ۱۰ درصد موارد ممکن است آنتی بادی ها در فرد گیرنده وجود داشته باشد (۲۴، ۸).

اتصال آنتی بادی به گرانولیت ها باعث تثبیت کمپلمان شده و متعاقب آن محصولات کمپلمان مانند C5a باعث ورود و تجمع نوتروفیل ها در عروق ریه گردیده و در نتیجه نوتروفیل های فعال شده، پروتئاز و رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) تولید می کنند که باعث تخریب اندوتلیال عروق ریوی می گردند. به دنبال این اتفاقات پروتئین ها و مایعات از فضای عروقی وارد آلئول ها و فضای بینابینی ریه شده و در نهایت ادم ریوی رخ می دهد (۲۵).

یکی دیگر از عواملی که می تواند باعث ایجاد TRALI شود، لیپیدهای فعال می باشند؛ این لیپیدها که از غشای سلول های خونی منشا می گیرند در حین ذخیره سازی محصولات خونی در بانک خون، مقادیرشان افزایش یافته و موجب فعال شدن نوتروفیل ها و آسیب عروق ریوی می گردند (۲۶، ۲۷). مکانیسم دیگری که در پاتوژنز TRALI نقش دارد، اصلاح کننده های پاسخ بیولوژیک (BRM: Biologic response modifiers) مانند CD40L و سیتوکاین های التهابی (IL1, 6 و TNF α) هستند که در حین ذخیره سازی تولید می شوند؛ ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد TRALI مرتبط با این BRMs ها می باشد؛ بنابراین وقوع TRALI در تزریق محصولات فاقد آنتی بادی هم امکان پذیر است (۲۸، ۲۹). این سیتوکاین های التهابی بیان ICAM1 روی سلول های اندوتلیال را افزایش می دهند و نوتروفیل ها از طریق β_2 اینتگرین خود به آن ها متصل شده و باعث پیشبرد TRALI می گردند (۳۰). به نظر می رسد ماکروفاژها و نوتروفیل ها نقش اساسی در شروع TRALI دارند و سلول هایی مانند T تنظیمی و دندریتیک سل نقش محافظتی در برابر TRALI ایفا می کنند (۳۱، ۱۹).

پاتوژنز TRALI را در دو تئوری می توان توصیف نمود؛ در تئوری اول شرایط بالینی زمینه ای فرد و در تئوری دوم عوامل خطر ساز موجود در کیسه خون با یکدیگر می توانند

بعد از تزریق خون مشاهده می شود (تا ۲۴ ساعت بعد از تزریق خون هم ممکن است رخ دهد)؛ شدت علائم بسته به شرایط فرد متغیر خواهد بود. اختلالات تنفسی مانند تنگی نفس (Dyspnea)، افزایش تعداد تنفس (Tachypnea) و هیپوکسی از علائم اصلی TRALI هستند؛ این عوارض به علت افزایش نفوذپذیری عروق ریوی و متعاقب آن ادم ریوی می باشد. از علائم شایع دیگر در TRALI می توان به تب، افت یا افزایش فشار خون و سیانوز اشاره کرد (۱۵، ۶). کاهش گذرای نوتروفیل خون محیطی به علت تجمع آن ها در ریه، نیز گزارش شده است (۱۶).

علائم TRALI بسیار شبیه به گرانباری گردش ناشی از تزریق خون (TACO: Transfusion-Associated Circulatory Overload) است؛ به همین دلیل تشخیص و تمایز TRALI از TACO مشکل می باشد؛ چون هر دو با دیسترس تنفسی موقت بعد از انتقال خون همراه هستند؛ با این تفاوت که در TACO ادم قلبی- ریوی بوده ولی در TRALI ادم غیر قلبی است (۱۷، ۱۸).

عوامل خطر (Risk factors)

یک مطالعه کوهورت آینده نگر چند مرکزی با استفاده از استراتژی های نظارتی فعال برای تشخیص TRALI، عوامل خطر گیرنده را شناسایی کرد. طبق این مطالعه عوامل خطر TRALI قبل از تزریق خون شامل موارد جراحی پیوند کبد، مصرف مزمن الکل، مصرف سیگار، مقادیر بالای اینترلوکین ۸، فشار بالای راه هوایی در هنگام تهویه مکانیکی با ونتیلاتور و تعادل مثبت مایعات می باشد. همچنین مشاهده شده است که کاهش سطح اینترلوکین ۱۰ (ضد التهابی) و افزایش پروتئین C واکنشی (CRP) با افزایش خطر بروز TRALI مرتبط هستند (۱۹).

پاتوفیزیولوژی

علی رغم مطالعه ها و اطلاعات فراوان به دست آمده در سال های اخیر، مکانیسم دقیق وقوع TRALI هم چنان به طور کامل مشخص نشده است اما عوامل مختلف ایمنولوژیک و غیر ایمنولوژیک می توانند در ایجاد TRALI نقش داشته باشند (۲۰). همه فرآورده هایی که حاوی پلاسما هستند (مانند خون کامل، پلاسمای منجمد تازه، رسوب کرایو و پلاکت آفرزیس) ممکن است این واکنش را ایجاد کنند (۲۱)؛ حتی مقادیر کم پلاسما (۱۵-

باعث آسیب مستقیم به اندوتلیال عروق ریوی و در نهایت ادم ریوی می گردند (۲۹).

مدیریت و درمان:

در سال های اخیر با روش هایی که شامل مدیریت خون اهداکننده (donor vigilance)، پردازش اجزای خون (blood component processing) و مدیریت خون بیمار (patient blood management) است، توانسته اند عوارض مربوط به TRALI را کاهش دهند؛ با این وجود تاکنون درمان خاص و کاملی برای TRALI در دسترس نیست (۳۷، ۳۶، ۲۹)؛ بنابراین مدیریت و انتخاب های درمانی TRALI بیشتر اقدامات حمایتی مانند اکسیژناسیون، لوله گذاری نایی و تهویه مکانیکی است (۳۸، ۲۹).

در زمان افت شدید فشار خون، استفاده از داروهای افزایش دهنده فشار خون (وازوپرسور) می تواند کمک کننده باشد. در یک آزمایش بالینی مشخص شد که با تزریق داخل وریدی دوز بالای آسکوربیک اسید، افراد بد حال TRALI بقای بهتری نشان می دهند؛ به دلیل این که آسکوربیک اسید می تواند آسیب ROS ها را محدود کند (۳۹). لازم به ذکر است که اگر در حین تزریق این عارضه رخ دهد همانند واکنش های دیگر، اولین اقدام قطع فوری تزریق خون است (۴۰).

در رویکردهای درمانی جدید به کاهش التهاب مرتبط با TRALI توجه زیادی نموده اند؛ اهدافی مانند فاکتورهای ضد التهابی و تنظیم کننده های ایمنی مورد بررسی قرار گرفته اند؛ بلاک کردن گیرنده اینترلوکین ۸، ایجاد اختلال در تشکیل NET، مهارکننده های کمپلمان، القاء کاهش سطح CRP و.. از جمله این رویکردهای درمانی جدید هستند (۴۱، ۱۸).

پیشگیری:

همان طور که ذکر کردیم آنتی بادی ها و عوامل خطر ساز موجود در محصولات خونی می توانند باعث بروز TRALI شوند؛ بنابراین باید اقدامات پیشگیرانه در ارتباط با این عوامل انجام دهیم. از جمله اقدامات پیشگیرانه می توان موارد زیر را نام برد:

۱- استفاده از فرآورده خون شسته شده؛ از مهم ترین مؤثرترین راه های پیشگیری از TRALI می باشد؛ در خون شسته شده پلاسما و آنتی بادی های همراه آن حذف گردیده و از بروز TRALI جلوگیری می گردد (۴۲).

نقش بسیار مهمی در ایجاد TRALI ایفا کنند (۳۲)؛ در تئوری اول وضعیت زمینه ای فرد عامل بسیار مهمی در نظر گرفته شده که در آن سلول های اندوتلیال ریوی و سلول های نوتروفیل (PMN) ها فعال شده و باعث بروز آسیب می گردند (۲۹). بیماری و شرایط زمینه ای افراد مانند سپسیس، مصرف مزمن الکل، پیوند کبد، بدخیمی های خونی، مصرف سیگار و شرایط میکروآنژیوپاتیک با افزایش خطر TRALI مرتبط است (۳۳). در تئوری دوم عوامل موجود در محصولات خونی تزریق شده، سلول های مختلفی از جمله نوتروفیل ها، ماکروفاژها، منوسیت ها، سلول های اندوتلیال ریوی و حتی پلاکت ها را تحریک می کنند که منجر به آزادسازی فاکتورهای پاتوژنتیک گردیده و در نهایت القا تجمع لکوسیتی و آسیب ریوی ایجاد می شود. تئوری دوم بر اساس شناسایی عوامل موجود در کیسه تزریق شده به دو دسته وابسته به آنتی بادی و مستقل از آنتی بادی (BRM) تقسیم می گردد (۲۹).

به طور کلی پاتوژنز TRALI را می توان در ۳ مرحله ۱- فاز اولیه ۲- واکنش ریوی ۳- فاز عملکردی (Effector) که با یکدیگر هم پوشانی دارند توصیف نمود: در فاز اول عوامل فاکتورهای خطر گیرنده و بیماری های زمینه ای آن ها مانند التهاب سیستمیک، نارسایی کبدی، جراحی، بیماری های قلبی و.. منجر به تحریک سلول های اندوتلیال و ماکروفاژها شده که باعث جذب سلول های نوتروفیل (PMN) به سمت ریه و شروع فاز اولیه TRALI می گردند؛ بنابراین عوامل بالینی زمینه ای افراد نقش بسیار مهمی در شروع TRALI ایفا می کند؛ غربالگری این عوامل در گیرندگان خون می تواند نتایج بالینی را بهبود ببخشد (۲۹).

در فاز دوم به دنبال فعال شدن سلول های اندوتلیال و PMN ها (به علت عوامل زمینه ای گیرنده)، عوامل پاتوژنیک موجود در اجزای خون فرد اهداکننده مانند آنتی بادی ها و BRM ها سلول های مختلفی از میزبان (اعم از هماتوپوئیتیک و غیر هماتوپوئیتیک) را مورد هدف قرار می دهند و بدین ترتیب این عوامل نقش به سزایی در پاسخ میزبان و پیشرفت TRALI دارند (۳۵، ۳۴).

در فاز سوم سلول های فعال شده مانند سلول های اندوتلیال، منوسیت ها، ماکروفاژها و به خصوص نوتروفیل ها با تولید رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) و ایجاد دام خارج سلولی (NETs; neutrophil extracellular traps)

(solvent/detergent-treated plasma) هر واحد پلاسما S/D از چندین اهداکننده تهیه شده تا آنتی‌بادی‌های ضد لکوسیت که منجر به TRALI می‌شود توسط آنتی‌ژن‌های محلول HLA موجود در سایر پلاسماها خنثی‌سازی شده و همچنین این مخلوط کردن پلاسماها باعث رقیق‌سازی آنتی‌بادی‌های ضد HLA موجود در پلاسما خواهد شد. رخداد TRALI از طریق S/D-Plasma به شدت نادر است به طوری که در مرکز داده‌های هموویژیلانس فرانسه در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸، هیچ گزارشی از وقوع TRALI در پی تزریق ۲۱۲۰۰ واحد S/D-Plasma مشاهده نشد در حالی که رخداد TRALI در تزریق FFP شیوع ۱ در هر ۳۱۰۰۰ واحد دارد (۴۸، ۴۹). استفاده از پلاسما S/D در سال ۲۰۱۳ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تایید شده و به طور گسترده در بسیاری از کشورهای اروپایی استفاده می‌گردد (۴۹).

اپیدمیولوژی:

گرانباری گردشی مرتبط با تزریق خون (TACO):

TACO (Transfusion-associated circulatory overload) که به عنوان یک عارضه حاد ناشی از تزریق خون تلقی گردیده، مجموعه‌ای از علائم و نشانه‌های ادم ریوی در حین تزریق خون یا ۶ تا ۱۲ ساعت پس از آن

۲- معافیت اهداکنندگانی که آنتی‌بادی‌های مسئول ایجاد TRALI در آن‌ها شناسایی شده است و این افراد برای همیشه از اهدای خون معاف خواهند شد (۸).

۳- معافیت بانوان با زایمان‌های متعدد از اهدای پلاسما و استفاده از پلاسما مردان، از دیگر اقدامات پیشگیرانه است؛ چون در زنان میزان آنتی‌بادی‌های ضد HLA با افزایش تعداد دفعات زایمان افزایش می‌یابد (۴۳).

۴- غربالگری آنتی‌بادی‌های آنتی‌لکوسیتی تمام افراد دهنده؛ این راه به علت هزینه‌های گزاف آن به طور روتین انجام نمی‌گردد (۴۴).

۵- فرآیند فیلترکردن گلبول‌های سفید در مراکز انتقال خون (Leukofiltration) از دیگر راه‌های مؤثر پیشگیری از TRALI است؛ این فرآیند باعث کاهش لکوسیت‌ها و به دنبال آن کاهش عوامل پیش التهابی مشتق از آن (مانند IL1، IL6 و TNF α) می‌شود (۴۵).

۶- استفاده از محلول‌های افزودنی پلاکت به جای پلاسما موجود در فرآورده پلاکت می‌تواند عوارض مرتبط با TRALI را کاهش دهد، این راهکار به خصوص در مورد فرآورده پلاکتی اهداکنندگان خانم که میزان و شیوع آنتی‌بادی علیه HLA در آن‌ها بیشتر از اهداکنندگان مرد می‌باشد، اهمیت بیشتری دارد (۴۶، ۴۷).

۷- استفاده از پلاسما تیمار شده با حلال شوینده

جدول ۲: تعاریف گرانباری گردشی مرتبط با تزریق خون (TACO) (۵۲)

تعاریف طبق ISBT/AABB/IHN	تعاریف طبق CDC
TACO به عنوان اختلال تنفسی حاد و/یا شواهد ادم ریوی (موارد ۱ و ۲ زیر) در حین تزریق خون یا تا ۱۲ ساعت پس از آن تعریف می‌شود (۳) مورد یا بیشتر از معیارهای زیر):	TACO به عنوان شروع جدید یا تشدید ۳ مورد یا بیشتر از موارد زیر تعریف می‌شود:
۱- اختلال تنفسی حاد یا شدید	۱- شواهدی از دیسترس تنفسی حاد مانند دیس پنه، تاکی پنه و سیانوز
۲- شواهد ادم ریوی حاد یا شدید براساس معاینه فیزیکی بالینی و یا تصویربرداری قفسه سینه و ارزیابی غیر تهاجمی عملکرد قلب	۲- شواهد بالینی از ادم ریوی حاد مانند تنگی نفس (orthopnea)، سرفه، صدای سوم قلب و خلط کف آلود مایل به صورتی درموارد شدید
۳- شواهدی از تغییرات سیستم قلبی - عروقی که به علت وضعیت پزشکی زمینه ای بیمار نیست مانند افزایش ضربان قلب، فشارخون بالا، فشار نبض گسترده، اتساع سیاهرگ گردن (jugular vein)	۳- افزایش پپتید ناتریورتیک مغزی (BNP)
۴- شواهدی از گرانباری مایعات که این شواهد عبارتند از تعادل مثبت مایعات، پاسخ به درمان با داروهای مدر و تغییر در وزن بیمار در حین تزریق خون	۴- شواهدی از تغییرات سیستم قلبی - عروقی بدون علت زمینه ای مانند افزایش فشار سیاهرگ مرکزی، شواهد نارسایی قلبی شامل افزایش ضربان قلب، اتساع ورید گردنی، فشار نبض گسترده، افزایش فشار خون و ادم محیطی
	۵- شواهدی از افزایش بیش از حد مایعات

*ISBT: International Society of Blood Transfusion/ AABB: Association for the Advancement of Blood & Biotherapies/ CDC: Centers for Disease Control and Prevention/ IHN: International Hemovigilance Network/ BNP: Brain natriuretic peptide.

جدول ۳: درصد بروز TACO در بیماری‌های زمینه‌ای مختلف

منبع	درصد بروز TACO	جمعیت بیماران
(۶۰)	۵/۸٪	بیماران ICU
(۶۱)	۱٪	بیماران پذیرش شده
(۶۱)	۵/۵٪	بیماران حین عمل
(۶۲)	بزرگسالان: ۱-۸٪ کودکان: ۱/۵-۷۶٪	بزرگسالان و کودکان در شرایط بالینی بحرانی
(۶۴)، (۶۳)	۱/۰۳٪	بیمارانی که در حین بیهوشی، خون دریافت کرده‌اند
(۵۶)	۱۲/۳٪	بیماران گوارشی

از دیگر تغییرات علائم حیاتی در TACO می‌توان به افزایش تعداد تنفس (Tachypnea)، افزایش ضربان قلب (Tachycardia)، تنگی نفس (Dyspnea)، کاهش اشباع اکسیژن شریانی به زیر ۹۰ درصد و اتساع سیاهرگ گردنی (jugular vein) اشاره کرد (۶۵). همچنین سیانوز، خلط صورتی و کف آلود، سرفه و کاهش برون‌ده ادرار در TACO دیده شده است (۶۵). جالب توجه است که یک سوم افراد با عارضه TACO تب دارند؛ علت این که چرا تب در برخی از افراد با عارضه TACO وجود دارد و در برخی وجود ندارد، مشخص نیست (۶۷، ۶۵). در تصویربرداری اشعه ایکس ممکن است علائم بزرگی قلب وجود داشته باشد؛ همچنین در بررسی ریه صدای غیر طبیعی ریوی (Crackles on auscultation) ممکن است شنیده شود (۶۵).

عوامل خطر (Risk factors):

TACO می‌تواند در هر فردی رخ دهد اما احتمال بروز آن در افرادی که عوامل خطر را دارند، بیشتر است؛ شناسایی این عوامل می‌تواند در تشخیص زودتر، درمان بهتر و کاهش شدت عوارض کمک کند. چندین عامل خطر بالینی برای بروز و پیشرفت TACO شناسایی شده است:

۱- سن: افراد مسن در معرض خطر بیشتری برای بروز TACO قرار دارند (۶۸، ۶۹). بر اساس SHOT DATA (Serious Hazards of Transfusion) تقریباً ۶۰ درصد افراد با عارضه TACO بالای ۷۰ سال سن داشتند؛ همچنین کودکان کمتر از ۳ سال هم در معرض خطر زیادی قرار

توصیف می‌شود. برای توضیح ساده‌تر این واکنش، TACO زمانی رخ می‌دهد که حجم محصول خونی تزریقی، سیستم قلبی - عروقی فرد گیرنده را تحت تاثیر قرار داده و منجر به ادم ریوی گردد (۵۰). در حال حاضر تعاریف متعددی برای TACO استفاده می‌شود که در جدول ارائه شده است (۵۱) (جدول ۲).

در طول دهه ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، TACO به عنوان یک واکنش جدی انتقال خون با مرگ و میر بالا شناخته شد. به مرور افزایش آگاهی در مورد TACO منجر به افزایش گزارش بروز TACO گردید (۵۳)؛ اما همچنان به علت عدم وجود یک تست آزمایشگاهی بسیار حساس و اختصاصی، میزان دقیق بروز TACO نامشخص است (۵۴). هم چنین ارزیابی TACO به دلیل گزارش ناکافی و فقدان یک تعریف واحد برای آن دشوار می‌باشد. طبق مطالعه‌ها و گزارش‌های منتشر شده، وقوع TACO بین ۱ تا ۱۲/۳ درصد متفاوت است. (بسته به جمعیت مورد مطالعه که می‌تواند افراد با بیماری خفیف تا شدید باشد) (۵۶، ۵۵). در یک مطالعه انجام شده در بین ۵۶۲۰۸ نفر از افرادی که تزریق خون انجام دادند، TACO در ۱۰۲ نفر از آن‌ها مشاهده شد (۰/۱۸ درصد) (۵۷).

TACO می‌تواند پس از تزریق هر فرآورده خونی رخ دهد، اما در بین فرآورده‌های خونی، بیشتر با انتقال گلبول‌های قرمز مرتبط می‌باشد و علت آن حجم تزریق شده در مورد واحد گلبول قرمز از آن جایی می‌باشد که هر واحد گلبول قرمز ۳۰۰-۳۵۰ میلی‌لیتر حجم دارد (۵۶).

TACO از واکنش‌های تب‌زای غیر همولیتیک (FNHTR) (Febrile non-hemolytic transfusion reaction) و آلرژی کمتر شایع بوده ولی از واکنش آنافیلاکسی ناشی از انتقال خون، GVHD ناشی از انتقال خون (Transfusion - associated graft - versus - host disease) (TA-GVHD) و TRALI شایع‌تر است (۵۸، ۵۹).

علائم بالینی:

تغییرات علائم حیاتی در طول پیشرفت TACO مشاهده می‌گردد؛ این علائم می‌تواند در چند دقیقه اول پس از تزریق خون تا ۱۲ ساعت پس از قطع تزریق، رخ دهد (۶۵). اولین و شاید مهم‌ترین تغییر، افزایش فشار خون سیستمی/دیاستولی و فشار خون ورید مرکزی است (۶۶، ۶۰).

(دیورتیک) است (۸۰). هیچ آزمایش یا روش آزمایشگاهی وجود ندارد که به طور قطعی بتواند TACO را تشخیص دهد (۸۱، ۶۵)؛ بنابراین در بیمارانی که علایم و نشانه‌های TACO دارند، علایم حیاتی مانند وضعیت اکسیژن‌رسانی (با آنالیز گازهای خون شریانی)، ضربان قلب، تعداد تنفس و فشار خون باید ارزیابی شوند (۸۱). تصویربرداری از قفسه سینه می‌تواند کمک‌کننده و مفید باشد و باید برای تأیید ادم ریوی و از بین بردن سایر علل دیسترس تنفسی (مانند TRALI) انجام شود (۸۲).

همان طور که پیشتر ذکر کردیم، آزمایش تشخیصی که بتواند TACO را به طور قطع تشخیص دهد وجود ندارد اما با این حال امروزه یک تست آزمایشگاهی وجود دارد که می‌تواند در تشخیص TACO بسیار کمک‌کننده باشد. این آزمایش میزان BNP (B-type natriuretic peptide) و NT-proBNP (N-terminal proBNP) را اندازه‌گیری می‌کند (۸۳). این دو هورمون‌هایی هستند که توسط میوکارد دهلیزی و بطنی در پاسخ به افزایش فشار و کشش میوسیت‌های قلبی ترشح شده و باعث کاهش جذب کلیوی، افزایش برون‌دهی ادرار و اتساع عروق می‌گردند؛ سطح BNP معمولاً در موارد نارسایی احتقانی قلب افزایش می‌یابد. چندین مطالعه نشان داده‌اند که میزان BNP در افراد با عارضه TACO در قبل و بعد از تزریق خون افزایش یافته است؛ بنابراین بررسی سطح این هورمون‌ها در تشخیص TACO کمک‌کننده بوده و مارکر تشخیصی خوبی برای TACO می‌باشد (۸۴-۸۶).

NT-proBNP به علت پایدار بودن و طول عمر بیشتر در شرایط *In vivo* و *In vitro* مارکر بهتر و حساس‌تری از BNP است (۵۰). با این حال هیچ شواهد قطعی برای تایید این که چه میزان BNP نشان‌دهنده TACO است، وجود ندارد. یک بررسی سیستماتیک اخیر نشان داد که تعیین یک حد تصمیم‌گیری (cutoff) برای BNP و NT-proBNP بعد از تزریق خون به ترتیب کمتر از ۳۰۰ pg/mL و ۲۰۰۰ pg/mL است (۸۳). هم‌چنین نسبت بعد از تزریق به قبل از تزریق مقدار NT-proBNP باید از ۱/۵ بیشتر باشد (۱.۵) $\frac{NT-proBNP \text{ بعد از تزریق}}{NT-proBNP \text{ قبل از تزریق}} > 1.5$ (۸۳).

اخیراً مارکر تازه‌ای برای تشخیص TACO شناخته شده که این مارکر مرتبط با قلب و عروق است؛ این مارکر سرکوب تومورزایی محلول ۲ (ST-2) (soluble suppression

دارند؛ به خصوص اگر کودک عوامل خطر دیگری نیز داشته باشد (۷۰).

۲- تعادل مثبت مایعات (Positive Fluid Balance): داشتن تعادل مثبت مایعات در ۲۴ ساعت قبل از تزریق، احتمال بروز TACO را افزایش می‌دهد (۵۳). در یک مطالعه اخیر که بر روی ۹۰۱ بیمار انجام شد، افرادی که TACO در آن‌ها ایجاد شده بود، تعادل مثبت مایع بیشتری در مقایسه با افراد کنترل داشتند (۷۱).

۳- نارسایی کلیه: اختلال در عملکرد کلیه می‌تواند بروز TACO در افراد را افزایش دهد. نارسایی کلیه در افراد با عارضه TACO بیشتر از افراد TRALI گزارش شده است (۷۲). هم‌چنین احتمال ایجاد TACO در افراد دیالیزی نیز زیاد است (۷۳، ۷۴).

۴- سکته قلبی (Acute myocardial infarction): مشاهدات نشان داده‌اند که بیمارانی که بعد از سکته قلبی حاد تزریق گلبول قرمز انجام داده‌اند، در خطر بیشتری برای TACO هستند (۷۵، ۷۶).

۵- داروهای مسدود کننده گیرنده‌های بتا (β -Blockers): استفاده از این داروها قبل از تزریق خون، می‌تواند احتمال ایجاد TACO را در فرد افزایش دهد (۷۷).

۶- اختلال عملکرد بطن چپ: این اختلال که منجر به نارسایی احتقانی قلب در افراد سالمند شده، یک عامل خطر مهم برای پیشرفت TACO است (۷۸). علت آن این است که بطن چپ سرکوب شده و قادر نیست به طور مؤثر در هنگام افزایش حجم خون، عمل کند؛ نارسایی قلبی هم‌چنین با کاهش پرفیوژن کلیه و احتباس مایعات مرتبط است که بیماران را مستعد گرانباری مایعات می‌کند (۶۱). بنابراین تشخیص هرگونه سابقه نارسایی قلبی در بیماران قبل از تزریق خون، برای کاهش احتمال بروز TACO بسیار مهم است (۷۶).

۷- جنس و نژاد: طبق تحقیقات انجام شده احتمال بروز TACO در جنس مؤنث بیشتر از جنس مذکر و در نژاد سفید پوست بیشتر از نژاد سیاه پوست مشاهده شده است (۶۵، ۶۱، ۶۹).

تشخیص:

تشخیص TACO ممکن است چالش برانگیز باشد. در بیشتر موارد تشخیص بالینی TACO بر اساس معاینه فیزیکی، سابقه پزشکی و پاسخ به داروهای مدر

بالینی فشار خون افزایش یافته را توضیح دهد و اختلال عملکرد سد اندوتلیال همان طور که پیشتر ذکر شد، می‌تواند منجر به ادم بینابینی شود (۹۷، ۹۶).

درمان و مدیریت:

اولین اقدام به محض دیدن علائم TACO قطع فوری تزریق خون است. درمان TACO بر اساس شدت واکنش می‌باشد و عمدتاً بر روی حمایت‌های درمانی مانند اکسیژناسیون و تهویه مکانیکی (در موارد شدید) متمرکز است (۷۷). به هنگام رخ دادن TACO پزشک مربوطه و پرسنل بانک خون باید مطلع شوند. پرستار بایستی یک نمونه خون از بیمار بگیرد و به بانک خون برای انجام آزمایش‌های لازم، ارسال نماید (۶۵). هم‌چنین پرستار باید بیمار را در حالت خوابیده به پشت بر روی تخت قرار دهد (۸۰). در برخی موارد، درمان با فشار مثبت مداوم راه هوایی و تهویه مکانیکی برای حفظ اشباع اکسیژن مورد نیاز است و ممکن است توسط پزشک تجویز شود (۶۵).

کلید اصلی در درمان TACO استفاده از داروهای مدر (دیورتیک) است. برخلاف TRALI که به دیورتیک‌ها پاسخ نمی‌دهد، استفاده از این داروها برای درمان TACO مؤثر است (۹۸). رایج‌ترین دارویی که برای این هدف استفاده می‌شود، فوروزماید نام دارد؛ تزریق داخل وریدی آن به علت اثر سریع‌تر ارجح است (۹۹، ۶۵). اثر گشادکنندگی فوروزماید منجر به کاهش فشار هیدرواستاتیک در مویرگ‌های ریه می‌گردد (۱۰۰).

هم‌چنین نیتروگلیسرین نیز ممکن است در کاهش گرانباری و کاهش فشار دیاستولیک انتهای بطن چپ نقش داشته باشد (۹۰، ۷۷). پیشگیری:

اولین قدم برای پیشگیری از TACO ارزیابی فرد قبل از تزریق است که شامل ارزیابی قلبی-ریوی و تعیین عملکرد کلیه می‌باشد. این ارزیابی‌ها قبل از تزریق خون در پیشگیری از TACO مثرتر هستند و همان طور که قبل‌تر توضیح داده شد، شناسایی افرادی که در آن‌ها عوامل خطر وجود دارد، در پیشگیری از TACO بسیار سودمند است (۷۶).

میزان سرعت تزریق فرآورده خونی یک عامل بسیار تاثیرگذار در ایجاد و پیشگیری از TACO است (۱۰۱). شواهد نشان می‌دهند که افزایش سرعت تزریق مرتبط با

of tumorigenicity-2 نام دارد (۸۳). این مارکر از خانواده گیرنده اینترلوکین ۱ بوده و همانند BNP در پاسخ به کشش میوکارد آزاد می‌گردد. گفتنی است که این مارکر فرآیندهای التهابی در نارسایی مزمن قلبی را تنظیم می‌کند (۸۷).

پاتوفیزیولوژی:

دلیل و علت اصلی ایجاد TACO هنوز به طور کامل مشخص نشده است؛ به نظر می‌رسد علت TACO چند عاملی باشد. یکی از مکانیسم‌هایی که برای ایجاد TACO شناخته شده این است که افزایش فشار هیدرواستاتیک به دنبال تزریق خون باعث ادم ریوی می‌گردد (۸۸)؛ به عبارتی تجمع مایع در مویرگ‌های ریوی منجر به افزایش فشار هیدرواستاتیک گردیده و در نتیجه مایعات از رگ‌ها خارج و وارد فضای بینابینی ریوی می‌گردند (۷۷). هم‌چنین افزایش بیشتر فشار ورید ریوی به ۲۵ میلی‌متر جیوه یا بالاتر ممکن است منجر به عبور مایع از اپیتلیوم ریه به فضای آلئولی شود (۸۹).

مکانیسم دیگری که برای پیشرفت TACO فرض شده است، یک پاسخ TRALI مانند است (۹۰، ۴۵)؛ این مکانیسم یک فرآیند التهابی است که شامل فعال شدن نوتروفیل‌ها و متعاقب آن نشت مویرگی و در نهایت ادم ریوی می‌باشد. در راستای آن مکانیسم شروع سندرم دیسترس حاد تنفسی مرتبط با افزایش فشار ریوی است که نشان می‌دهد گرانباری گردشی در حضور نشت مویرگی، منجر به ادم بینابینی ریوی خواهد شد (۹۱، ۷۷). مکانیسم احتمالی بعدی مرتبط با شکستن عملکرد سد اندوتلیال است؛ گلیکوکالیس اندوتلیال نقش بسیار مهمی در رابطه با تبادل مایعات، غلظت پروتئین‌های پلاسما و فشار مویرگی دارد. گلیکوکالیس تسهیل‌کننده فشار ناشی از افزایش نفوذپذیری، با انتقال مکانیکی و سد تنظیمی در عروق ریز ریه است (۹۳، ۹۲، ۷۷). وقتی این سد اندوتلیال یا گلیکوکالیس به علت عواملی مانند التهاب حاد یا تزریق مختل شود، نفوذ (فیلتراسیون) مایعات به فضای بینابینی ریه می‌تواند ده برابر یا حتی بیشتر افزایش یابد (۹۵، ۹۴). مکانیسم فرض شده بعدی اثر ضایعات ذخیره‌سازی شامل همولیز، تشکیل میکروپارتیکل‌ها، هموگلوبین آزاد و متعاقب آن از بین رفتن نیتریک اکساید (NO) است. کاهش زیستی NO باعث انقباض عروق و اختلال عملکرد سد اندوتلیال می‌گردد. انقباض عروق می‌تواند مشاهدات

افزایش احتمال بروز TACO است (۱۰۲، ۷۱). درحقیقت حجم خون فرآورده تزریق شده با افزایش فشار مویرگ‌های ریوی مرتبط می‌باشد (۱۰۲). در حال حاضر کتاب‌های پزشکی انتقال خون، میزان ۲-۴ mL/min را سرعت مناسب تزریق برای واحدهای گلبول قرمز دانسته‌اند و برای فرآورده پلاسمایی و پلاکتی سرعت بالاتری پیشنهاد کرده‌اند (۸۰). میزان سرعت تزریق تقریباً ۲-۲/۵ mL/kg در هر ساعت برای تزریق روتین فرآورده‌های خونی معقول است که البته این میزان به وضعیت بالینی فرد و توانایی آن در تحمل حجم اضافه

شده بستگی دارد (۸۰).

واحد گلبول قرمز فشرده (Packed RBC) با حجم ۳۵۰ میلی‌لیتر باید با سرعت ۱-۲ mL/min در ۱۵ دقیقه اول تزریق شود؛ سپس مابقی آن معمولاً در طی ۱/۵ تا ۲ ساعت تزریق گردد. پلاکت‌های مشتق از ۴ تا ۶ واحد خون کامل یا یک واحد آفرزیس با حجم ۲۰۰-۳۰۰ میلی‌لیتر باید با سرعت ۲-۵ mL/min در ۱۵ دقیقه اول تزریق شده و تزریق باقی‌مانده آن در طی یک تا ۲ ساعت در صورت تحمل انجام گیرد.

جدول ۴. مقایسه کلی بین TACO و TRALI

عارضه	TACO	TRALI
تعریف	ادم ریوی کاردیوژنیک ناشی از حجم بیش از حد مایع در گردش خون در عرض ۱۲ ساعت پس از تزریق خون	ادم ریوی غیرکاردیوژنیک ناشی از واکنش ایمنی یا عوامل التهابی در عرض ۶ ساعت پس از تزریق خون
پاتوفیزیولوژی	افزایش فشار هیدرواستاتیک در گردش خون به دلیل حجم بالای مایع یا اختلال عملکرد قلبی/کلیوی	آسیب اندوتلیال ریوی ناشی از فعالسازی نوتروفیل‌ها (واکنش آنتی‌بادی‌های اهداکننده به آنتی‌ژن‌های گیرنده یا سایر عوامل بیولوژیک)
علائم بالینی	تنگی نفس، ادم محیطی فشار خون بالا تاکی کاردی افزایش فشار ورید ژوگولار (JVD)	تنگی نفس هیپوکسی کاهش فشار خون تب خفیف
تشخیص افتراقی	BNP یا NT-proBNP بالا پاسخ به دیورتیک‌ها اختلال عملکرد قلبی	عدم وجود علائمی مثل ادم محیطی BNP طبیعی عملکرد طبیعی قلب
عوامل خطر	نارسایی قلبی/کلیوی سن بالا یا پایین انتقال حجم زیاد خون در زمان کوتاه	استفاده از پلاسمای اهداکنندگان خانم‌های مولتی‌پار (Multiparous) (چندزا) انتقال پلاکت یا پلاسما بیماران بستری در ICU (بیماران بدحال)
مدیریت	قطع تزریق خون تجویز دیورتیک (مثل فوروزماید) کاهش حجم مایع وریدی	قطع تزریق خون حمایت تنفسی (ونتیلیسیون مکانیکی) عدم استفاده از دیورتیک
پیشگیری	کاهش حجم یا سرعت تزریق فرآورده خونی پایش دقیق تعادل مایعات در بیماران پرخطر اجتناب از انتقال خون غیر ضروری	استفاده از پلاسمای اهداکنندگان مرد یا زنان بدون سابقه بارداری غربالگری اهداکنندگان از نظر آنتی‌بادی‌های HLA/HNA

فاقد آنتی‌بادی‌های HLA/HNA در مطالعه‌های حیوانی مؤثر گزارش شده و مطالعه‌های انسانی در این زمینه توصیه شده است (۱۰۵).

۴- ارزیابی درمان‌های هدفمند مانند آنتی‌اکسیدان‌ها و ایمنی‌درمانی:

مطالعه‌های بالینی اولیه با آسکوربیک اسید و مداخلات ایمنی نشان‌دهنده اثرات امیدوارکننده‌ای بوده‌اند که نیازمند تایید در کارآزمایی‌های بزرگ‌تر است (۳۹).

۵- طراحی دستورالعمل‌های پیشگیرانه شخصی‌سازی شده برای بیماران پرخطر:

استفاده از الگوریتم‌های تصمیم‌گیری مبتنی بر هوش مصنوعی و پرونده سلامت الکترونیک در شناسایی بیماران در معرض TACO و TRALI می‌تواند گام مهمی در کاهش بروز این عوارض باشد (۵۷).

نتیجه‌گیری

مرور نتایج مطالعه‌ها نشان داد آسیب حاد ریوی مرتبط با تزریق خون (TRALI) و گرانباری گردش مرتبط با تزریق خون (TACO) که در دسته واکنش‌های حاد ناشی از انتقال خون قرار می‌گیرند، یکی از علل اصلی عوارض و مرگ و میر بعد از تزریق خون و فرآورده‌های خونی می‌باشند و یافته‌های این مطالعه نشان داد که راه‌کارهای تشخیصی TRALI و TACO با توجه به شناخت پاتوفیزیولوژی آن‌ها امروزه بهبود یافته و به کارگیری اقدامات پیشگیرانه می‌تواند بروز این عوارض را کاهش دهد. از جمله این اقدامات پیشگیرانه می‌توان به استفاده از فرآورده خون شسته شده و استفاده از Solvent/detergent plasma در پیشگیری از رخداد TRALI و کاهش حجم یا سرعت تزریق فرآورده خونی و استفاده از داروهای مدر قبل از تزریق فرآورده خونی اشاره کرد که می‌تواند در پیشگیری از TACO مؤثر باشد.

این نتایج می‌توانند در تدوین دستورالعمل‌های بالینی برای انتخاب نوع فرآورده و روش تزریق در بیماران پرخطر بسیار کاربردی باشند و به عنوان پایه‌ای برای طراحی مطالعه‌های آینده‌نگر و سیاست‌های هموویژیلانس در سیستم‌های انتقال خون به کار روند.

عدم تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌کنند هیچ‌گونه تعارض منافعی در این مطالعه وجود نداشته است.

فرآورده پلاسمایی (مانند FFP) با حجم ۲۵۰-۲۰۰ میلی‌لیتر باید با سرعت ۵-۲ mL/min در طی ۱۵ دقیقه اول تزریق گردد و ادامه آن در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه (در صورت تحمل) تزریق شود (۸۰).

از دیگر راه‌های پیشگیری، کاهش حجم فرآورده‌ها با سانتریفیوژ کردن واحدهای گلبول قرمز و پلاکت قبل از تزریق به منظور حذف پلاسمای اضافی می‌باشد. برای بیمارانی که در معرض خطر بالاتری برای TACO هستند، استفاده از داروهای مدر قبل از تزریق ممکن است در پیشگیری از TACO مؤثر باشد؛ با این حال این رویکرد پیشگیرانه هنوز در مراحل اولیه بررسی است (۱۰۴). در حال حاضر، هم‌چنین یک کارآزمایی بالینی برای بررسی تأثیر فرآورده‌های خونی سلولی شسته شده برای جلوگیری از TACO در حال انجام است (۷۷). به طور خلاصه مقایسه TACO و TRALI با توجه به مطالب ارائه شده در این مقاله در جدول آورده شده است (جدول ۴).

بحث

با وجود پیشرفت‌های اخیر در شناخت پاتوفیزیولوژی TRALI و TACO، هنوز چالش‌های مهمی در زمینه تشخیص دقیق، پیشگیری مؤثر و درمان هدفمند این عوارض وجود دارد. بر اساس تازه‌ترین شواهد پژوهشی، اهداف آینده مطالعه‌ها در این حوزه با توجه به مطالعه‌هایی که در این مقاله بررسی شده شامل موارد زیر است:

۱- توسعه بیومارکرهای جدید برای افتراق TRALI از TACO:

مطالعه‌های اخیر پیشنهاد داده‌اند که استفاده ترکیبی از مارکرهایی مانند BNP، ST2 و سایر سیتوکاین‌ها می‌تواند به تمایز دقیق‌تر این دو عارضه کمک کند، به ویژه در بیماران با شرایط جسمانی وخیم و بحرانی (۸۳).

۲- استفاده از مدل‌های حیوانی و بالینی برای بررسی مکانیسم‌های ایمنی و التهابی:

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تنظیم پاسخ نوتروفیلی و نقش سلول‌های Treg و IL-10 می‌تواند در کاهش شدت TRALI مؤثر باشد و باید در مطالعه‌های آینده بررسی شود (۱۹).

۳- بررسی کارآیی محصولات خونی کاهش‌یافته از نظر حجم و آنتی‌بادی:

استفاده از پلاسما یا پلاکت‌های کاهش حجم یافته یا

نقش نویسندگان

محمدرضا جعفرپوری: جمع‌آوری اطلاعات و نگارش نسخه اولیه مقاله
یاشار شیرینی: جمع‌آوری اطلاعات و نگارش نسخه اولیه

مقاله

دکتر احسان یزدان‌دوست: ایده مقاله، اصلاح و تهیه نسخه نهایی مقاله، نظارت بر تحقیق و نگارش مقاله

References:

- Guo K, Ma S. The Immune System in Transfusion-Related Acute Lung Injury Prevention and Therapy: Update and Perspective. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 639976.
- Brittingham TE. Immunologic studies on leukocytes. *Vox Sang* 1957; 2(4): 242-8.
- Toy P, Looney MR, Popovsky M, Palfi M, Berlin G, Chapman CE, *et al.* Transfusion-related Acute Lung Injury: 36 Years of Progress (1985-2021). *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(5): 705-12.
- Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, *et al.* Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44(12): 1774-89.
- Vlaar APJ, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, *et al.* A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019; 59(7): 2465-76.
- Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013; 382(9896): 984-94.
- White SK, Walker BS, Schmidt RL, Metcalf RA. The incidence of transfusion-related acute lung injury using active surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2024; 64(2): 289-300.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25(6): 573-7.
- Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)--under-diagnosed and under-reported. *Br J Anaesth* 2003; 90(5): 573-6.
- Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, van Stein D, Hofstra JJ, Schultz MJ, *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(3): 771-8.
- Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, *et al.* Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(9): 886-91.
- Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. *Transfusion* 2003; 43(8): 1053-9.
- Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* 2006; 34(5 Suppl): S114-7.
- Popovsky MA. Transfusion and lung injury. *Transfus Clin Biol* 2001; 8(3): 272-7.
- Kopko PM, Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 1999; 105(2): 322-9.
- Nakagawa M, Toy P. Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases at one hospital. *Transfusion* 2004; 44(12): 1689-94.
- Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts and misconceptions. *Blood Rev* 2009; 23(6): 245-55.
- Tung JP, Chiaretti S, Dean MM, Sultana AJ, Reade MC, Fung YL. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Rev* 2022; 53: 100926.
- Kapur R, Kim M, Aslam R, McVey MJ, Tabuchi A, Luo A, *et al.* T regulatory cells and dendritic cells protect against transfusion-related acute lung injury via IL-10. *Blood* 2017; 129(18): 2557-69.
- Lenahan SE, Domen RE, Silliman CC, Kingsley CP, Romano PJ. Transfusion-related acute lung injury secondary to biologically active mediators. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(4): 523-6.
- Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol* 2009; 147(4): 431-43.
- Win N, Chapman C, Bowles K, Green A, Bradley S, Edmondson D, *et al.* How much residual plasma may cause TRALI? *Transfus Med* 2008; 18(5): 276-80.
- Bayat B, Nielsen KR, Bein G, Traum A, Burg-Roderfeld M, Sachs UJ. Transfusion of target antigens to preimmunized recipients: a new mechanism in transfusion-related acute lung injury. *Blood Adv* 2021; 5(20): 3975-85.
- Ausley MB, Jr. Fatal transfusion reactions caused by donor antibodies to recipient leukocytes. *Am J Forensic Med Pathol* 1987; 8(4): 287-90.
- Popovsky MA. Transfusion Reactions. USA: AABB; 1996. p. 237.
- van Bommel J, Trouwborst A, Schwarte L, Siegemund M, Ince C, Henny Ch P. Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. *Anesthesiology* 2002; 97(3): 660-70.
- Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wölkhammer S, Habler OP. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004; 100(1): 70-6.
- Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale? *Transfusion* 2001; 41(3): 312-5.
- Yu Y, Lian Z. Update on transfusion-related acute lung injury: an overview of its pathogenesis and management. *Front Immunol* 2023; 14: 1175387.
- Gilliss BM, Looney MR. Experimental models of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2011; 25(1): 1-11.
- Yazdandoust E, Hajifathali A, Roshandel E, Zarif MN, Pourfathollah AA, Parkhideh S, *et al.* Gut microbiota intervention by pre and probiotics can induce regulatory T cells and reduce the risk of severe acute

- GVHD following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Immunol* 2023; 78: 101836.
- 32- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, *et al.* Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101(2): 454-62.
 - 33- Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, *et al.* Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119(7): 1757-67.
 - 34- Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2019; 133(17): 1840-53.
 - 35- Peters AL, van Hezel ME, Juffermans NP, Vlaar AP. Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev* 2015; 29(1): 51-61.
 - 36- Yazdandoust E, Maghsudlu M. The critical significance of hematopoietic stem cell donor vigilance and recruitment. *J Iran Blood Transfus* 2024; 21(4): 269-72. [Article in Farsi]
 - 37- Yazdandoust E, Hajifathali A, Teimourpour A, Amini-Kafiabad S, Roshandel E. The impact of ABO compatibility/incompatibility between donor and recipient of allogeneic bone marrow transplant on transplant outcomes. *Transplant Immunol* 2025; 91: 102231.
 - 38- Cho MS, Modi P, Sharma S. Transfusion-Related Acute Lung Injury. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507846/>.
 - 39- Kassem AB, Ahmed I, Omran G, Megahed M, Habib T. Role of ascorbic acid infusion in critically ill patients with transfusion-related acute lung injury. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(5): 2327-39.
 - 40- Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 2008; 36(11): 3080-4.
 - 41- Semple JW, McVey MJ, Kim M, Rebetz J, Kuebler WM, Kapur R. Targeting Transfusion-Related Acute Lung Injury: The Journey From Basic Science to Novel Therapies. *Crit Care Med* 2018; 46(5): e452-e8.
 - 42- Reesink H, Lee J, Keller A, Dennington P, Pink J, Holdsworth R, *et al.* Measures to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2012; 3(103): 231-59.
 - 43- Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41(3): 317-22.
 - 44- Schönbacher M, Aichinger N, Weidner L, Jungbauer C, Grabmer C, Schuha B, *et al.* Leukocyte-Reactive Antibodies in Female Blood Donors: The Austrian Experience. *Transfus Med Hemother* 2021; 48(2): 99-108.
 - 45- Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, Phipps RP, Masel D, Refaai MA, *et al.* An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 2010; 50(12): 2738-44.
 - 46- Kuldanek SA, Kelher M, Silliman CC. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update. *Expert Rev Hematol* 2019; 12(9): 773-85.
 - 47- van der Meer PF, de Korte D. Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and Their Clinical Implications. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(2): 98-102.
 - 48- Ozier Y, Muller JY, Mertes PM, Renaudier P, Aguilon P, Canivet N, *et al.* Transfusion-related acute lung injury: reports to the French Hemovigilance Network 2007 through 2008. *Transfusion* 2011; 51(10): 2102-10.
 - 49- Sinnott P, Bodger S, Gupta A, Brophy M. Presence of HLA antibodies in single-donor-derived fresh frozen plasma compared with pooled, solvent detergent-treated plasma (Octaplas). *Eur J Immunogenet* 2004; 31(6): 271-4.
 - 50- Tobian AA, Sokoll LJ, Tisch DJ, Ness PM, Shan H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* 2008; 48(6): 1143-50.
 - 51- Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; 152(8): 784-91.
 - 52- Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, *et al.* Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; 152(8): 784-91.
 - 53- Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C, Jr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology* 1996; 12(2): 87-9.
 - 54- Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, Brambilla D, Murphy EL, Wu Y, *et al.* Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. *Transfusion* 2016; 56(10): 2587-96.
 - 55- Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, Hollmann MW, Veelo DP, Binnekade JM, *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion* 2018; 58(2): 498-506.
 - 56- Piccin A, Cronin M, Brady R, Sweeney J, Marcheselli L, Lawlor E. Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. *Transfusion* 2015; 55(6): 1223-30.
 - 57- Wang M, Goldgof GM, Patel A, Whitaker B, Belov A, Chan B, *et al.* Novel computational methods on electronic health record yields new estimates of transfusion-associated circulatory overload in populations enriched with high-risk patients. *Transfusion* 2023; 63(7): 1298-309.
 - 58- Piccin A, Cronin M, Brady R, Sweeney J, Marcheselli L, Lawlor E. Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. *Transfusion* 2015; 55(6): 1223-30.
 - 59- Yazdandoust E, Amini-Kafiabad S. Transfusion-associated graft-versus-host disease: pathophysiology, complications, prevention. *J Iran Blood Transfus* 2024; 21(1): 82-95. [Article in Farsi]
 - 60- Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, Hollmann MW, Veelo DP, Binnekade JM, *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion* 2018; 58(2): 498-506.

- 61- Bulle EB, Klanderman RB, Pendergrast J, Cserti-Gazdewich C, Callum J, Vlaar APJ. The recipe for TACO: A narrative review on the pathophysiology and potential mitigation strategies of transfusion-associated circulatory overload. *Blood Rev* 2022; 52: 100891.
- 62- Gauvin F, Robitaille N. Diagnosis and management of transfusion-associated circulatory overload in adults and children. *ISBT Science Series* 2020; 15(1): 23-30.
- 63- Kim KN, Kim DW, Jeong MA. The usefulness of a classification and regression tree algorithm for detecting perioperative transfusion-related pulmonary complications. *Transfusion* 2015; 55(11): 2582-9.
- 64- Kim KN, Kim DW, Jeong MA. The usefulness of a classification and regression tree algorithm for detecting perioperative transfusion-related pulmonary complications. *Transfusion* 2015; 55(11): 2582-9.
- 65- Carman M, Uhlenbrock JS, McClintock SM. CE: A Review of Current Practice in Transfusion Therapy. *Am J Nurs* 2018; 118(5): 36-44.
- 66- Andrzejewski C Jr, Popovsky MA, Stec TC, Provencher J, O'Hearn L, Visintainer P, *et al.* Hemotherapy bedside biovigilance involving vital sign values and characteristics of patients with suspected transfusion reactions associated with fluid challenges: can some cases of transfusion-associated circulatory overload have proinflammatory aspects? *Transfusion* 2012; 52(11): 2310-20.
- 67- van den Akker TA, Grimes ZM, Friedman MT. Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Am J Clin Pathol* 2021; 156(4): 529-39.
- 68- Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(1): 2-10.
- 69- Popovsky MA. Pulmonary consequences of transfusion: TRALI and TACO. *Transfus Apher Sci* 2006; 34(3): 243-4.
- 70- Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(6): 682-7.
- 71- Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, *et al.* Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion* 2011; 51(2): 338-43.
- 72- Li G, Daniels CE, Kojicic M, Krpata T, Wilson GA, Winters JL, *et al.* The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion* 2009; 49(1): 13-20.
- 73- Daurat A, Grenie J, Roger C, Daurat G, Cuvillon P, Muller L, *et al.* Outcomes and risk factors of transfusion-associated circulatory overload: a case control study. *Transfusion* 2019; 59(1): 191-5.
- 74- Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, Gottschall JL, Michalkiewicz M, Chowdhury D, *et al.* Contemporary Risk Factors and Outcomes of Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Crit Care Med* 2018; 46(4): 577-85.
- 75- Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, *et al.* Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011; 108(8): 1108-11.
- 76- Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev* 2013; 27(2): 105-12.
- 77- Bosboom JJ, Klanderman RB, Migdady Y, Bolhuis B, Veelo DP, Geerts BF, *et al.* Transfusion-Associated Circulatory Overload: A Clinical Perspective. *Transfus Med Rev* 2019; 33(2): 69-77.
- 78- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, *et al.* Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1628-37.
- 79- Menis M, Anderson SA, Forshee RA, McKean S, Johnson C, Holness L, *et al.* Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang* 2014; 106(2): 144-52.
- 80- Association Bulletin #15-02. Transfusion-associated circulatory overload (TACO). USA: AABB; 2023. Available from: <https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab15-02-revised.pdf>.
- 81- Roney JK, Whitley BE, Johnston L, Deleon M, Robnett JC. Should adding pain, oxygen saturation and physical assessment to vital signs become the new standard of care for detecting blood transfusion reactions? *Vox Sang* 2023; 118(2): 109-20.
- 82- Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018(1): 585-94.
- 83- Klanderman RB, Bosboom JJ, Migdady Y, Veelo DP, Geerts BF, Murphy MF, *et al.* Transfusion-associated circulatory overload-a systematic review of diagnostic biomarkers. *Transfusion* 2019; 59(2): 795-805.
- 84- Roubinian NH, Looney MR, Keating S, Kor DJ, Lowell CA, Gajic O, *et al.* Differentiating pulmonary transfusion reactions using recipient and transfusion factors. *Transfusion* 2017; 57(7): 1684-90.
- 85- Callum JL, Cohen R, Cressman AM, Strauss R, Armali C, Lin Y, *et al.* Cardiac stress biomarkers after red blood cell transfusion in patients at risk for transfusion-associated circulatory overload: a prospective observational study. *Transfusion* 2018; 58(9): 2139-48.
- 86- Zhou L, Giacherio D, Cooling L, Davenport RD. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* 2005; 45(7): 1056-63.
- 87- Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(2): 145-52.
- 88- Bulle EB, Klanderman RB, de Wissel MB, Roelofs JJ, Veelo DP, van den Brom CE, *et al.* Can volume-reduced plasma products prevent transfusion-associated circulatory overload in a two-hit animal model? *Vox Sang* 2023; 118(3): 185-92.
- 89- Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005; 353(26): 2788-96.
- 90- Andrzejewski C, Jr., Casey MA, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion* 2013; 53(12): 3037-47.
- 91- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2564-75.

- 92- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108(3): 384-94.
- 93- Dull RO, Cluff M, Kingston J, Hill D, Chen H, Hoehne S, *et al.* Lung heparan sulfates modulate K(fc) during increased vascular pressure: evidence for glycocalyx-mediated mechanotransduction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302(9): L816-28.
- 94- Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87(2): 198-210.
- 95- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109(4): 723-40.
- 96- Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12): Cd010801.
- 97- Donadee C, Raat NJ, Kanas T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, *et al.* Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation* 2011; 124(4): 465-76.
- 98- Piccin A, Spizzo G, Popovski MA, Russo FP, Armanaschi L, Vecchiato C, *et al.* Transfusion-associated circulatory overload in gastroenterology. *Blood Transfus* 2021; 19(3): 197-204.
- 99- Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, Hansen M, Lin Y, Pendergrast J, *et al.* A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev* 2013; 27(4): 206-12.
- 100- Sarai M, Tejani AM. Loop diuretics for patients receiving blood transfusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(2): Cd010138.
- 101- Rygård SL, Holst LB, Permer A. Blood Product Administration in the Critical Care and Perioperative Settings. *Crit Care Clin* 2018; 34(2): 299-311.
- 102- Gupta SP, Nand N, Gupta MS. Left ventricular filling pressures after rapid blood transfusion in cases of chronic severe anemia. *Angiology* 1982; 33(5): 343-8.
- 103- Pendergrast J, Armali C, Cserti-Gazdewich C, Hansen M, Kiss A, Lieberman L, *et al.* Can furosemide prevent transfusion-associated circulatory overload? Results of a pilot, double-blind, randomized controlled trial. *Transfusion* 2019; 59(6): 1997-2006.
- 104- Klanderman RB, Bosboom JJ, Veelo DP, Roelofs JJ, de Korte D, van Bruggen R, *et al.* Prophylactic furosemide to prevent transfusion-associated circulatory overload: a randomized controlled study in rats. *Sci Rep* 2022; 12(1): 12127.