

Lek. Bożena Andrys

**Analiza częstości występowania objawów niepożądanych i ich związku
z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi otrzymanymi
z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach
2011-2018**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Korybalska

Katedra i Zakład Patofizjologii

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Bręborowicz



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2020

Słowa kluczowe: niepożądane reakcje poprzetoczeniowe, przyczynowość, dawca, biorca, składniki krwi

Keywords: adverse transfusion reactions, causality, donor, recipient, blood components

**Najserdeczniejsze podziękowania składam
mojemu Promotorowi prof. dr hab. n. med. Katarzynie Korybalskiej
za umożliwienie rozwoju naukowego, wsparcie i ogromne zaangażowanie w proces
tworzenia mojej pracy doktorskiej.**

Część wyników pracy przedstawiono jako przypadek kazuistyczny w publikacji:
„Retrospektywna analiza przypadku wzmożonej hemolizy u pacjentki z opóźnioną hemolityczną
reakcją poprzetoczeniową spowodowaną przeciwciałami anty-K”

Bożena Andrys, Katarzyna Korybalska
Med Rodz. 2018;21(2):133-138

*„Vita brevis, ars longa, tempus praeceps,
experimentum periculosum, indicium difficile”*

Hipokrates (460-370 r. p.n.e.)

Spis treści	Strona
WYKAZ RYCIN	5-6
WYKAZ TABEL	7-8
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	9-13
1. WSTĘP	14-36
1.1. Charakterystyka składników krwi	15
1.1.1. Koncentrat krwinek czerwonych	15
1.1.2. Koncentrat krwinek płytkowych	16
1.1.3. Osocze świeżo mrożone	17
1.1.4. Krioprecypitat	17
1.1.5. Koncentrat granulocytarny	17
1.2. Wskazania do stosowania składników krwi	17
1.3. Definicja niepożądanych reakcji i zdarzeń	18
1.4. Klasyfikacja niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych	18
1.5. Zapalenie, jako podłoże niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych	20
1.6. Charakterystyka poszczególnych reakcji poprzetoczeniowych	23
1.6.1. Reakcje hemolityczne	23
1.6.1.1. Ostra reakcja hemolityczna	26
1.6.1.2. Opóźniona reakcja hemolityczna	27
1.6.1.3. Hiperhemoliza	27
1.6.2. Niehemolityczna reakcja gorączkowa	28
1.6.3. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc	28
1.6.4. Reakcja alergiczna	30
1.6.5. Reakcja anafilaktyczna	30
1.6.6. Posocznica poprzetoczeniowa	31
1.6.7. Przeciążenie krążenia związane z transfuzją	32
1.6.8. Hipotensja poprzetoczeniowa	32
1.6.9. Ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa	33
1.6.10. Dusznność poprzetoczeniowa	33
1.6.11. Zator powietrzny	33
1.6.12. Hemoliza nieimmunologiczna	33
1.6.13. Hipotermia	33
1.6.14. Hiperkaliemia	34
1.6.15. Hipokalcemia	34
1.6.16. Alloimmunizacja	34
1.6.17. Poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa	34
1.6.18. Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	35
1.6.19. Immunomodulacja	35
1.6.20. Mikrochimeryzm poprzetoczeniowy	36

1.6.21. Potransfuzyjne przeciążenie żelazem	36
1.6.22. Przeniesienie czynników zakaźnych	36
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	37
3. MATERIAŁ I METODYKA	38-49
3.1. Pacjenci	41
3.2. Metody	42-48
3.2.1 Definicje i podziały	42
3.2.2 Parametry analizowane w pracy	43
3.2.3 Analiza związku z transfuzjami	48
3.3. Zgoda Komisji Bioetycznej	49
3.4. Analiza statystyczna	49
4. WYNIKI	50-97
4.1. Częstość występowania niepożądanych reakcji w badanej populacji	51
4.2. Rozkład niepożądanych reakcji w grupie dorosłych i dzieci	55
4.3. Rozkład niepożądanych reakcji w zależności od przetoczonego składnika	57
4.4. Analiza zgłaszanych objawów związanych z reakcjami poprzetoczeniowymi	70
4.5. Analiza czasu pojawienia się niepożądanych reakcji	77
4.6. Ocena nasilenia niepożądanych reakcji	80
4.7. Związek niepożądanych reakcji ze stanem klinicznym pacjenta i transfuzjami w przeszłości	81
4.8. Związek występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w zależności od wieku i płci biorców oraz dawców	85
4.9. Analiza związku z transfuzjami niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych	90
5. DYSKUSJA	98-121
6. WNIOSKI	122
7. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	123-124
8. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	125-126
9. PIŚMIENNICTWO	127-149
10. ANEKS – Opinia Komisji Bioetycznej UMP	150

WYKAZ RYCIN

Rycina	Tytuł	Strona
Rycina 1.	Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej organizmu na działanie czynników uszkodzających i/lub transfuzji	20
Rycina 2.	Indukcja stanu zapalnego podczas transfuzji (TAI, <i>transfusion-associated inflammation</i>)	22
Rycina 3.	Mechanizm działania i regulacji klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza	25
Rycina 4.	Populacja wszystkich analizowanych pacjentów leczonych składnikami krwi, u których wystąpiły objawy niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011-2018	42
Rycina 5.	Badana grupa z podziałem na kwartyle: dorośli (panel A), dzieci (panel B)	50
Rycina 6	Procentowy udział modyfikacji poszczególnych składników krwi stosowanych w krwiolecznictwie w latach 2011-2018 na terenie objętym działalnością RCKiK w Poznaniu	53
Rycina 7.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w poszczególnych kwartylach w grupie dzieci	55
Rycina 8.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w poszczególnych kwartylach w grupie dorosłych	56
Rycina 9.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od przetoczonego składnika w grupie dorosłych (panel A) i dzieci (panel B)	57
Rycina 10.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe u dorosłych w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcja po KKCz (panel A), reakcja po FFP (panel B), reakcja po KKP (panel C)	57
Rycina 11.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe u dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcja po KKCz (panel A), reakcja po FFP (panel B), reakcja po KKP (panel C), reakcja po krioprecypitacie (panel D)	58
Rycina 12.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz ubogoleukocytarnym (UKKCz): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	61
Rycina 13.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz napromieniowanym (NKKCz): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	62
Rycina 14.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przemysłowym (PKKCz): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	62
Rycina 15.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przechowywanym przed transfuzją do 14 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	63
Rycina 16.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przechowywanym przed transfuzją 14-28 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	63
Rycina 17.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przechowywanym przed transfuzją powyżej 28 dni w grupie dorosłych	64
Rycina 18.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP ubogoleukocytarnym (UKKP): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	64
Rycina 19.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP rekonstruowanym: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	65
Rycina 20.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP z aferezy: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	65
Rycina 21.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 1 dzień: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	66
Rycina 22.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 2 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	66
Rycina 23.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 3 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	67

Rycina	Tytuł	Strona
Rycina 24.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 4 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	67
Rycina 25.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 5 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	67
Rycina 26.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe u dzieci po zastosowaniu FFP poddanego inaktywacji patogenów	68
Rycina 27.	Niepokój – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	74
Rycina 28.	Dreszcze – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	74
Rycina 29.	Świąd – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	75
Rycina 30.	Wysypka – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	75
Rycina 31.	Mdłości – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	76
Rycina 32.	Bóle w okolicy klatki piersiowej - objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	76
Rycina 33.	Wstrząs – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	77
Rycina 34.	Inne objawy niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C)	77
Rycina 35.	Czas wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych u dorosłych (panel A) i dzieci (panel B) z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika	78
Rycina 36.	Niepożądane reakcje w trakcie transfuzji w grupie dorosłych i dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcje po KKCz (panel A), reakcje po FFP (panel B), reakcje po KKP (panel C)	79
Rycina 37.	Niepożądane reakcje występujące do 6 godzin po transfuzji w grupie dorosłych i dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcje po KKCz (panel A), reakcje po FFP (panel B), reakcje po KKP (panel C)	79
Rycina 38.	Niepożądane reakcje występujące powyżej 24 godzin po transfuzji w grupie dorosłych i dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcje po KKCz (panel A), reakcje po FFP (panel B), reakcje po KKP (panel C)	80
Rycina 39.	Nasilenie reakcji poprzetoczeniowej według oceny lekarza odpowiedzialnego za transfuzję w grupie dorosłych i dzieci	80

WYKAZ TABEL

Tabela	Tytuł	Strona
Tabela 1.	Orientacyjne, roczne zużycie składników krwi w Polsce i innych krajach	14
Tabela 2.	Klasyfikacja niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych	19
Tabela 3.	Kryteria rozpoznania ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI)	29
Tabela 4.	Formularz zgłoszenia niepożądanego reakcji lub zdarzenia	39
Tabela 5.	Skala oceny nasilenia reakcji poprzetoczeniowej	43
Tabela 6.	Ocena związku występujących objawów z transfuzją (przyczynowość)	48
Tabela 7.	Rozkład demograficzny badanej populacji w zależności od miejsca hospitalizacji z uwzględnieniem wieku i płci chorego	50
Tabela 8.	Składniki krwi wydane/przetoczone w latach 2011 – 2018 na terenie objętym działalnością Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu	51
Tabela 9.	Ogólna częstość występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011 – 2018 w zależności od rodzaju przetoczonego składnika	54
Tabela 10.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od terminu przechowywania przed transfuzją i modyfikacji składnika krwi (n=650)	59
Tabela 11.	Występowanie niepożądanych reakcji w zależności od modyfikacji przetoczonych składników krwi oraz czasu przechowywania koncentratów krwinek czerwonych i koncentratów krwinek płytkowych przed transfuzją	60
Tabela 12.	Częstość występowania poszczególnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych do RCKiK w Poznaniu w latach 2011-2018 u dorosłych i dzieci, z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika	69
Tabela 13.	Niepożądane objawy poprzetoczeniowe u dzieci (n) i dorosłych (N)	70
Tabela 14.	Nasilenie niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w grupie dorosłych i dzieci w zależności od stanu klinicznego pacjenta przed transfuzją z uwzględnieniem rodzaju podanego składnika	81
Tabela 15.	Zgony u pacjentów w ciężkim stanie przed transfuzją (n=98) w zależności od nasilenia reakcji poprzetoczeniowej	82
Tabela 16.	Zgony u pacjentów w stanie dość dobrym przed transfuzją (n=441) w zależności od nasilenia reakcji poprzetoczeniowej	83
Tabela 17.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w grupie dorosłych i dzieci z uwzględnieniem rodzaju podanego składnika i wcześniejszych transfuzji	84
Tabela 18.	Zróznicowanie występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w poszczególnych kwartylach w zależności od transfuzji w przeszłości w grupie dzieci i dorosłych	85
Tabela 19.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od płci biorców	85
Tabela 20.	Zróznicowanie występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych u kobiet i mężczyzn w zależności od wieku	87
Tabela 21.	Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od płci dawców	87
Tabela 22.	Związek występowania niepożądanych reakcji w zależności od zgodności lub niezgodności płci dawcy i biorcy.	89
Tabela 23.	Zróznicowanie występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w zależności od płci i wieku dawców	89
Tabela 24.	Poważne niepożądane reakcje w grupie dorosłych i dzieci poddane konsultacji Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHiT)	90
Tabela 25.	Wyniki badań konsultacyjnych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w grupie dzieci	90

Tabela	Tytuł	Strona
Tabela 26.	Wyniki badań konsultacyjnych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w grupie dorosłych	91
Tabela 27.	Zestawienie wykrytych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii przeciwciał z uwzględnieniem wieku i płci dawcy	92
Tabela 28.	Przeciwciała/składniki dopełniacza wykryte w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w grupie dorosłych i dzieci w związku ze zgłoszeniem niepożądaney reakcji poprzetoczeniowej	93
Tabela 29.	Badania bakteriologiczne pozostałości po transfuzjach	95
Tabela 30.	Przyczynowość niepożądanych reakcji w badanej populacji (n=650)	95
Tabela 31.	Przyczynowość niepożądanych reakcji w grupie dorosłych (n=525)	96
Tabela 32.	Przyczynowość niepożądanych reakcji w grupie dzieci (n=125)	96

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Skrót/pojęcie	Pojęcie w języku angielskim	Pojęcie w języku polskim
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>	Enzym konwertazy angiotensyny
ADAMTS13	<i>A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13</i>	Dezintegryna i metaloproteaza 13 z motywem trombospondyny typu 1
ADCC	<i>Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AHTR	<i>Acute haemolytic transfusion reaction</i>	Ostra reakcja hemolityczna
ANSM	<i>French National Agency for Medicines and Health Products Safety</i>	Francuska Narodowa Agencja ds Leków I Bezpieczeństwa Produktów Zdrowotnych
APC	<i>Antigen presenting cell</i>	Komórka prezentująca antygen
APTR	<i>Acute pain transfusion reaction</i>	Ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>	Adenozynotrójfosforan
BCR	<i>B cell receptors</i>	Receptory limfocytów B
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>	Mózgowy peptyd natriuretyczny
BPM	<i>Beats per minute</i>	Uderzenia na minutę (tętno)
BRM	<i>Biological response modifiers</i>	Modyfikatory odpowiedzi biologicznej
BTA	<i>Direct antiglobulin test (abbrev.DAT)</i>	Bezpośredni test antyglobulinowy
C1 - C9	<i>Complement factors</i>	Składniki dopełniacza
CARS	<i>Compensatory anti-inflammatory response syndrome</i>	Kompensujący zespół odpowiedzi przeciwzapalnej
CASP3	<i>Caspase apoptosis-related cysteine peptidase 3</i>	Peptydaza cysteinowa związana z apoptozą kaspazową 3
CD	<i>Cluster of differentiation</i>	Kompleks różnicowania
CD40L (sCD40L)	<i>CD40 ligand</i>	Ligand CD40 (sCD40L-forma rozpuszczalna)
CDC	<i>Complement dependent cytotoxicity</i>	Test cytotoksyczności zależnej od komplementu
cfDNA	<i>Cell free DNA</i>	Wolne DNA pozakomórkowe
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>	Wirus cytomegalii
CRP	<i>C-reactive protein</i>	Białko C-reaktywne
CR1, CR2, CR3	<i>Complement receptor</i>	Receptor dla dopełniacza
CTL-2	<i>Choline transporter like protein-2</i>	Białko przenoszące cholinę
DAF	<i>Decay accelerating factor</i>	Czynnik przyspieszający rozkład
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i>	Wzory molekularne związane z uszkodzeniem komórek
DARC	<i>Duffy antigen receptor for chemokines</i>	Antygen Duffy receptor dla chemokin
DHTR	<i>Delayed hemolytic transfusion reaction</i>	Opóźniona reakcja hemolityczna
DIC	<i>Disseminated intravascular coagulation</i>	Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care</i>	Europejski Dyrektoriat do Spraw Jakości Leków i Ochrony Zdrowia

Skrót/pojęcie	Pojęcie w języku angielskim	Pojęcie w języku polskim
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>	Śródbłonkowa izoforma syntazy tlenu azotu
EVs	<i>Extracellular vesicles</i>	Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe
FFP	<i>Fresh frozen plasma</i>	Osocze świeżo mrożone
FiO ₂	<i>Fraction of inspired oxygen</i>	Stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej
FNHTR	<i>Febrile nonhemolytic transfusion reaction</i>	Niehemolityczna reakcja gorączkowa
G6PD	<i>Glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>	Dehydrogenaza glukozy-6- fosforanowa
G-CSF	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
GMP	<i>Good manufacturing practice</i>	Dobra praktyka produkcyjna
GRO- α	<i>Growth-related oncogene</i>	Onkogen związany ze wzrostem
GSH	<i>Reduced glutathione</i>	Zredukowany glutation
Gy	<i>Gray</i>	Grej – jednostka dawki pochłoniętej (układ SI)
HHTR	<i>Hyperhaemolytic transfusion reaction</i>	Hiperhemolityczna reakcja potransfuzyjna
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>	Ludzkie antygeny leukocytarne
HMGB 1	<i>High mobility group box 1</i>	Białko grupy wysokiej mobilności-1
HNA	<i>Human neutrophil antigen</i>	Ludzkie antygeny neutrofilowe
Hp	<i>Haptoglobin</i>	Haptoglobina
HPA	<i>Human platelet antigen</i>	Ludzkie antygeny płytkowe
HS	<i>Hyperhaemolysis syndrome</i>	Hiperhemoliza
HSP	<i>Heat – shock protein</i>	Białko szoku cieplnego
Ht	<i>Haematocrit</i>	Hematokryt
HTR	<i>Hypotensive transfusion reaction</i>	Hipotensja poprzetoczeniowa
Hx	<i>Hemopexin</i>	Hemopeksyna
ICAM-1	<i>Intracellular adhesion molecule-1</i>	Cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1
Ig	<i>Immunoglobulins</i>	Immunoglobuliny
IgA	<i>Immunoglobulin A</i>	Immunoglobulina A
IgE	<i>Immunoglobulin E</i>	Immunoglobulina E
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>	Immunoglobulina G
IgM	<i>Immunoglobulin M</i>	Immunoglobulina M
IHiT	<i>Institute of Hematology and Transfusion Medicine (abbrev. IHTM)</i>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IL	<i>Interleukin</i>	Intrleukina
IL-1RA	<i>Interleukin 1 receptor antagonist</i>	Antagonista receptora dla IL-1
IU	<i>International unit</i>	Jednostka międzynarodowa
KG	-----	Koncentrat granulocytarny
KKCz	-----	Koncentrat krwinek czerwonych
KKCz bez KLP	-----	Koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocyarno-płytkowego

Skrót/pojęcie	Pojęcie w języku angielskim	Pojęcie w języku polskim
KKP	-----	Koncentrat krwinek płytkowych
KKP-Af	-----	Koncentrat krwinek płytkowych otrzymany metodą automatycznej aferezy
KPK	-----	Krew pełna konserwowana
LCT	<i>Lymphocytotoxicity test</i>	Test limfocytotoksyczny
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i>	Dehydrogenaza mleczanowa
LFA-1	<i>Lymphocyte function-associated antigen-1</i>	Antygen związany z czynnością limfocytów
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>	Lipopolisacharyd
MAC	<i>Membrane attack complex</i>	Kompleks atakujący błonę
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>	Białko chemotaktyczne dla monocytów
M-CSF	<i>Macrophage colony stimulating factor</i>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>	Główny układ zgodności tkankowej
MMP-2, MMP-9	<i>Matrix metalloproteinases</i>	Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej
MP	<i>Microparticles</i>	Mikrocząstki
MPS	<i>Mononuclear phagocyte system</i>	Układ makrofagów jednojądrzastych
NaCl 0.9%	-----	0,9% roztwór chlorku sodowego
NADPH	<i>Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>	Zredukowany dinukleotyd nikotynamidoadeninowy ⁺
NAP-2	<i>Neutrophil activating peptide</i>	Peptyd aktywujący neutrofile
NET	<i>Neutrophil extracellular trap</i>	Zewnątrzkomórkowe pułapki neutrofilii
NFκB	<i>Nuclear factor κ-light chain-enhancer of activated B cells</i>	Jądrowy czynnik κB
NK	<i>Natural killer cells</i>	Komórki naturalnie cytotoksyczne
NKKCz	-----	Napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych
NKKP	-----	Napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych
NO	<i>Nitric oxide</i>	Tlenek azotu
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>	N-końcowy propeptyd mózgowego peptydu natriuretycznego
NZK	-----	Nagłe zatrzymanie krążenia
OIOM	-----	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
OUN	-----	Ośrodkowy układ nerwowy
PAF	<i>Platelet activating factor</i>	Czynnik aktywujący płytki krwi
PAMP	<i>Pathogen associated molecular patterns</i>	Molekularne wzorce związane z patogenami
PaO ₂	<i>Partial pressure of oxygen</i>	Ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej
PaO ₂ /FiO ₂	-----	Wskaźnik oksigenacji (iloraz ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej i zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej)
PAS	<i>Platelet additive solutions</i>	Roztwory wzbogacające do przechowywania płytek krwi
PBM	<i>Patient blood management</i>	Zarządzanie krwią pacjenta

Skrót/pojęcie	Pojęcie w języku angielskim	Pojęcie w języku polskim
PCC	<i>Prothrombin complex concentrate</i>	Koncentrat czynników zespołu protrombiny
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>	Płytkowy czynnik wzrostu
PECAM-1	<i>Platelet endothelial cell adhesion molecule</i>	Płytkowo-śródłonkowa cząsteczka adhezyjna
PF4	<i>Platelet factor 4</i>	Czynnik płytkowy 4
PKKCz	-----	Przemywany koncentrat krwinek czerwonych
PKKP	-----	Przemywany koncentrat krwinek płytkowych
Priony	<i>Proteinaceous infections particle</i>	Białkowe cząsteczki infekcyjne
PS	<i>Phosphatidylserine</i>	Fosfatydyloseryna
PSGL-1	<i>P selectin glycoprotein ligand 1</i>	Glikoproteinowy ligand dla selektyny P
PTP	<i>Post-transfusion purpura</i>	Poprztoczeniowa plamica małopłytkowa
QT	-----	Odcinek w badaniu elektrokardiograficznym serca
RANTES (CCL5)	<i>Regulated on activation normal T cells expressed and secreted</i>	Regulowany aktywacją, ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T
RCKiK	<i>Regional Blood Center</i>	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
RES	<i>Reticuloendothelial system/ mononuclear phagocyte system/ macrophage system</i>	Układ siateczkowo-śródłonkowy
RKKP	-----	Rekonstruowany koncentrat krwinek płytkowych
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i>	Wolne rodniki azotowe
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>	Wolne rodniki tlenowe
RS	<i>Reactive species</i>	Wolne rodniki
RW	-----	Roztwór wzbogacający
SAR	<i>Serious adverse reaction</i>	Poważna niepożądana reakcja
SCD	<i>Sickle cell disease</i>	Anemia sierpowata
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>	Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej
SpO ₂	-----	Saturacja (wysycenie hemoglobiny tlenem)
sTNFR	<i>Tumor necrosis factor soluble receptor</i>	Rozpuszczalny receptor TNF
STR	<i>Septic transfusion reaction</i>	Posocznica poprztoczeniowa
TAAR	<i>Transfusion-associated adverse reaction</i>	Niepożądana reakcja związana z transfuzją
TACO	<i>Transfusion-associated circulatory overload</i>	Przeciążenie krążenia związane z transfuzją
TAD	<i>Transfusion-associated dyspnea</i>	Duszność poprztoczeniowa
TA-GvHD	<i>Transfusion-associated graft-vs-host disease</i>	Poprztoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
TAI	<i>Transfusion-associated inflammation</i>	Zapalenie związane z transfuzją
TA-MC	<i>Transfusion-associated microchimerism</i>	Mikrochimeryzm poprztoczeniowy
TAS	<i>Transfusion-associated sepsis</i>	Posocznica poprztoczeniowa
TCR	<i>T cell receptors</i>	Receptor y limfocytów T
TF	<i>Tissue factor</i>	Czynnik tkankowy
TGF	<i>Transforming growth factor</i>	Transformujący czynnik wzrostu

Skrót/pojęcie	Pojęcie w języku angielskim	Pojęcie w języku polskim
Th	<i>T helper</i>	Limfocyty T pomocnicze
TIO	<i>Transfusional iron overload</i>	Potransfuzyjne przeciążenie żelazem
TLR	<i>Toll-like receptors</i>	Receptory Toll-podobne
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor - α</i>	Czynnik martwicy nowotworów - α
TRALI	<i>Transfusion related acute lung injury</i>	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc
Treg	<i>Regulatory lymphocytes T</i>	Regulatorowe limfocyty T
TRIM	<i>Transfusion related immunomodulation</i>	Immunomodulacja poprzetoczeniowa
TRPC-6	<i>Transient receptor potential cation -6</i>	Przejściowy receptor potencjału kationowego
TSP-1	<i>Thrombospondin</i>	Trombospondyna 1
TTI	<i>Transfusion transmitted infection</i>	Przeniesienie czynników zakaźnych związane z transfuzją
TTP	<i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Zakrzepowa plamica małopłytkowa
UKKCz	-----	Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych
UKKP	-----	Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek płytkowych
UNKKP	-----	Ubogoleukocytarny, napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych
WHO	<i>World Health Organisation</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i>	Naczyniowa cząstka adhezyjna
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyń
VLA-4	<i>Very late antigen - 4</i>	Bardzo późny antygen - 4
VWF	<i>Von Willebrand factor</i>	Czynnik von Willebranda
2,3-DPG	<i>2,3-diphosphoglycerate</i>	2,3-dwufosfoglicerynian

1. WSTĘP

Leczenie chorych składnikami krwi jest powszechnie stosowaną terapią. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*), każdego roku na świecie przetaczane są różnego rodzaju składniki krwi pobrane i przetworzone ze 112,5 miliona donacji [1,2]. Szacuje się, że 90 milionów jednostek to transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz), a koncentraty krwinek płytkowych (KKP) stanowią 10 milionów tej liczby [3,4]. W tabeli 1 przedstawiono porównanie wartości liczbowych najczęściej przetaczanych składników krwi w Polsce (38 mln ludności) z krajem europejskim – Francją (67 mln ludności) oraz z USA (328 mln ludności).

Tab. 1 Orientacyjne, roczne zużycie składników krwi w Polsce i innych krajach [5-12].

KRAJ	LICZBA TRANSFUZJI	KKCz	FFP (<i>fresh frozen plasma</i>)	KKP
POLSKA, jednostki w mln	1,5 – 1,7	1,2	0,3	0,12 – 0,13
FRANCJA, jednostki w mln	3,2	2,5	0,4	0,3
USA, jednostki w mln	21	15	4	2

Niewątpliwie transfuzje, w wielu sytuacjach, ratują życie pacjentów, ale są również terapią obciążoną ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji, często zagrażających życiu chorego. Procent niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych, opisywany w literaturze, bardzo się różni. Pojawiają się wartości niskie, rzędu 0,2% [1], jak i wyższe do 10% [13-16]. Śmiertelność związana z transfuzjami oceniono na ok. 0,26/100 000 przetoczeń [15,17]. Rozwaga w stosowaniu terapii składnikami krwi, wynikająca ze znajomości wskazań opartych na klinice, wdrażanie zasad zarządzania krwią pacjenta (PBM, *patient blood management*), zmierzające do wykorzystywania własnej krwi chorego oraz stosowanie metod leczenia, pozwalających zrezygnować z transfuzji, ma olbrzymie znaczenie dla bezpieczeństwa pacjentów [18-23]. Wiele niepożądanych reakcji jest skutkiem popełnionego błędu ludzkiego [24]. Te niepożądane reakcje można wyeliminować. Często jednak są one wynikiem odpowiedzi układu immunologicznego, która jest związana z różnicą genetyczną między przetaczanym składnikiem, a tkankami ustroju biorcy, bądź z reakcją o charakterze zapalnym, będącą najprawdopodobniej kombinacją czynników pochodzących od dawcy, składnika krwi oraz biorcy [25]. Na szczególną uwagę zasługują pacjenci w stanie krytycznym, u których współistniejące zapalenie powoduje większą podatność na wystąpienie

niepożądaną reakcją poprzetoczeniową, a ustalenie związku przyczynowo - skutkowego między transfuzją i niepożądanymi objawami okazuje się bardzo trudne [26]. Reakcji wynikających z odpowiedzi układu immunologicznego nie uda się uniknąć w prosty sposób. Najlepszym postępowaniem w takiej sytuacji jest oparte na aktualnej wiedzy stałe doskonalenie jakości otrzymywanych składników krwi oraz świadome ich stosowanie. Najważniejszym zatem zadaniem dla lekarzy, którzy podejmują decyzję dotyczącą transfuzji jest dokonanie właściwego wyboru w zakresie terapii, a więc rozważenie czy korzyści wynikające z przetoczenia określonego składnika przewyższą ryzyko, na które jest narażony pacjent w związku z jego podaniem. Aby takiego wyboru dokonać niezbędna jest wiedza dotycząca dostępnych składników krwi, wskazań do ich stosowania oraz możliwych niepożądanych następstw transfuzji.

1.1. Charakterystyka składników krwi

Służba krwi w Polsce funkcjonuje w oparciu o Ustawę z dnia 22 sierpnia 1997r. o publicznej służbie krwi (Dz.U.2020 poz.1777) [27]. W Polsce krew pobiera się od zdrowych, zwykle honorowych, dawców w wieku 18-65 lat, którzy są kwalifikowani przez lekarzy zgodnie z obowiązującymi przepisami [28]. Pozyskane składniki mogą zostać wydane do użytku klinicznego po spełnieniu wymaganych kryteriów [29]. Współczesna transfuzjologia zakłada stosowanie tego składnika krwi, którego niedobór aktualnie występuje u pacjenta. W związku z powyższym założeniem, pobrana od dawcy krew pełna (z wyjątkiem autotransfuzji) jest zwykle rozdzielana na poszczególne składniki i stosowana, jako koncentrat krwinek czerwonych (KKCz), koncentrat krwinek płytkowych (KKP) i osocze świeżo mrożone (FFP, *fresh frozen plasma*).

1.1.1. Koncentrat krwinek czerwonych (KKCz)

Otrzymywany z krwi pełnej konserwowanej (KPK) i technikami aferezy. Jest składnikiem zawierającym erytrocyty, w którym znajduje się, zależna od sposobu pobierania i parametrów wirowania, różna liczba leukocytów i płytek krwi. Jedna jednostka (1j.) o objętości 300–400 ml zawiera 40-45 gramów hemoglobiny [30]. Celem stosowania jest zapobieganie niedotlenieniu tkanek obwodowych. Podanie 1j. KKCz powinno u pacjenta bez krwawienia i hemolizy spowodować wzrost stężenia hemoglobiny (Hb) o 1 g/dl i hematokrytu (Ht) o 3% [19].

Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych (UKKCz; <10⁶ leukocytów/j.) otrzymuje się przez zastosowanie specjalnych filtrów. Obniża ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji potransfuzyjnych, takich jak: niehemolityczne reakcje gorączkowe (FNHTR, *febrile*

nonhemolytic transfusion reaction), alloimmunizacja antygenami ludzkich leukocytów (HLA, *human leukocyte antigen*), przeniesienie wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) [19,29].

Napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych (NKKCz) został poddany działaniu promieni γ lub X w dawce 25-50 Gy. Celem napromienienia jest zniszczenie zdolności podziałowej immunokompetentnych limfocytów dawcy, aby zapobiec potransfuzyjnej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD, *transfusion-associated graft versus host disease*) [19,31]. W NKKCz wzrasta zawartość potasu, wolnej hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz spada żywotność erytrocytów w trakcie dalszego przechowywania [29,32,33]. Napromieniowanie nie zapobiega alloimmunizacji antygenami HLA. Przechowywanie KKCz po napromieniowaniu wiąże się ze wzrostem występowania niepożądanych reakcji [32].

Przemywany koncentrat krwinek czerwonych (PKKCz) uzyskuje się usuwając większość białek osocza, elektrolitów czy przeciwciał i zawieszenie erytrocytów w 0,9% NaCl lub innym roztworze izotonicznym. Stosowany jest w anafilaksji i ciężkich reakcjach alergicznych [19].

Deglicerolizowane krwinki czerwone to erytrocyty rozmrożone, kilkukrotnie przemyle i zawieszone w 0,9% NaCl lub innym roztworze izotonicznym [34]. Stosowane u pacjentów z obecnymi alloprzeciwciałami i w sytuacji braku odpowiedniego, świeżego koncentratu erytrocytów [35].

1.1.2. Koncentrat krwinek płytkowych (KKP)

Otrzymywany od pojedynczego dawcy technikami aferezy lub z kożuszków leukocytno – płytkowych pochodzących od 4-6 dawców. Zawiera płytki krwi oraz różną liczbę leukocytów i erytrocytów zależną od sposobu preparatyki. Przetaczany w leczeniu krwawień u chorych z obniżoną liczbą płytek krwi lub ich dysfunkcją, a także profilaktycznie u pacjentów z małopłytkowością [36-38]. Podanie jednej dawki terapeutycznej ($3-5 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych) powoduje wzrost liczby płytek o $30-50 \times 10^9/l$ [19]. Modyfikacja KKP (przemywanie, filtrowanie, napromieniowanie, rozmrażanie) służy tym samym celom, dla których stosuje się modyfikacje koncentratów krwinek czerwonych [29]. Ze względu na zmniejszenie skuteczności przetoczonych płytek krwi napromieniowanych powyżej 24 godzin przed transfuzją, zaleca się podawanie w/w składnika przed upływem doby od napromienienia [39]. Redukcja patogenów w KKP (metoda z ryboflawiną lub chlorowodorkiem amotosalenu) zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia i chroni przed wystąpieniem TA-GvHD [29, 30], ale zwiększa oporność na transfuzje KKP [40-44].

1.1.3. Osocze świeżo mrożone (FFP)

Jest labilnym składnikiem krwi zawierającym białka układu hemostazy, immunoglobuliny i albuminę, który w zależności od sposobu pozyskania (techniki aferezy, krew pełna), został zamrożony w czasie do 6 lub 8 godzin. Do użytku klinicznego stosuje się FFP po karencji lub po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych. FFP w najczęściej stosowanej dawce 20-30 ml/ kg masy ciała może maksymalnie podnieść aktywność czynników krzepnięcia o 30–50%. Przetaczając inaktywowane FFP, aby uzyskać podobny efekt należy zwiększyć dawkę o 10-15% [30]. FFP i krioprecypitat jest zalecany w leczeniu osoczowych zaburzeń krzepnięcia. Nie należy stosować składnika inaktywowanego błękitem metylenowym, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6- fosforanowej (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) [19,29].

1.1.4. Krioprecypitat

Jest to frakcja osocza o objętości 20-30ml, zawierająca fibrynogen (≥ 140 mg/j), czynnik VIII (>70 IU/j), czynnik von Willebranda (>100 IU/j), czynnik XIII i fibronektynę. Może być stosowany u pacjentów z niedoborem w/w czynników oraz krwawieniem, ale głównym wskazaniem do jego podania jest niedobór lub zmiany jakościowe fibrynogenu (np. po leczeniu fibrynolitycznym) [19,45,46]. Zalecana dawka 1-3 j./ 10 kg masy ciała [30].

1.1.5. Koncentrat granulocytarny (KG)

Zawiera granulocyty w dawce nie mniejszej niż $1,2 \times 10^{10}$ zawieszone w osoczu, pobrane metodą aferezy komórkowej od jednego dawcy, najlepiej stymulowanego kortykosteroidami lub czynnikami pobudzającymi tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) [47]. Koncentrat granulocytarny zawiera również pozostałe krwinki białe, krwinki czerwone oraz $3-7 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych. Stosuje się wspomagająco w leczeniu infekcji bakteriami opornymi na antybiotyki u chorych z agranulocytozą. Dawka terapeutyczna u dorosłych i dzieci wynosi $1,5-3 \times 10^8$ granulocytów/ kg masy ciała, a u noworodków powyżej 1×10^9 . Koncentrat granulocytarny przetacza się po wykonaniu próby zgodności serologicznej (zanieczyszczenie erytrocytami >50 ml) i po napromienieniu (ryzyko TA-GvHD) [19,30].

1.2. Wskazania do stosowania składników krwi

Założenia współczesnej transfuzjologii, oparte na obserwacjach klinicznych, promują stosowanie niedoborowego składnika krwi, tylko w takiej sytuacji, kiedy mechanizmy

kompensujące organizmu nie są zdolne do zrównoważenia skutków jego braku. Najlepszą zatem praktyką transfuzjologiczną jest ograniczenie przetoczeń do niezbędnego minimum, a więc wdrażanie restrykcyjnych zasad krwiolecznictwa. Podejmując decyzję o leczeniu pacjenta składnikami krwi, należy pamiętać, że żadna transfuzja nie jest pozbawiona ryzyka, a każda niepotrzebnie przetoczona jednostka, jest potencjalnie szkodliwa. Wskazania do stosowania składników krwi znajdują się w wytycznych dotyczących krwiolecznictwa [48,49].

1.3. Definicja niepożądanych reakcji i zdarzeń

Niepożądana reakcja to niezamierzona i niekorzystna reakcja u dawcy krwi lub biorcy krwi, związana czasowo z przetoczeniem lub pobraniem krwi lub jej składników [27].

Niepożądane zdarzenie to niezamierzone i niekorzystne zdarzenie związane z pobieraniem, badaniem, preparatyką, przechowywaniem, wydawaniem i transportem krwi lub jej składników, mające miejsce przed, w trakcie lub po przetoczeniu krwi lub jej składnika, mogące prowadzić do wystąpienia niepożądanej reakcji [27].

Poważna niepożądana reakcja to niezamierzona reakcja organizmu dawcy krwi lub biorcy krwi, związana z oddawaniem krwi lub jej składników lub ich przetoczeniem, prowadząca do śmierci, zagrożenia życia, utraty sprawności, pogorszenia stanu zdrowia lub powodująca hospitalizację, lub chorobę, albo ich przedłużenie [27].

Poważne niepożądane zdarzenie to zdarzenie związane z pobieraniem, badaniem, preparatyką, przechowywaniem, wydawaniem i transportem krwi lub jej składników lub ich przetoczeniem, które mogłoby doprowadzić do śmierci, stanowić zagrożenie życia, spowodować utratę sprawności, pogorszenie stanu zdrowia lub hospitalizację, lub chorobę, albo ich przedłużenie [27].

1.4. Klasyfikacja niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych

Istnieją różne sposoby klasyfikacji niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych:

- 1.4.1.** uwzględniające czas pojawienia się objawów (wczesne, późne)
- 1.4.2.** uwzględniające patomechanizm (immunologiczne, nieimmunologiczne)
- 1.4.3.** uwzględniające ryzyko wystąpienia hemolizy (hemolityczne, niehemolityczne)
- 1.4.4.** uwzględniające nasilenie reakcji (lekkie/łagodne i ciężkie/poważne) [50].

Najczęściej publikowaną klasyfikację niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych przedstawiono poniżej, w Tab. 2.

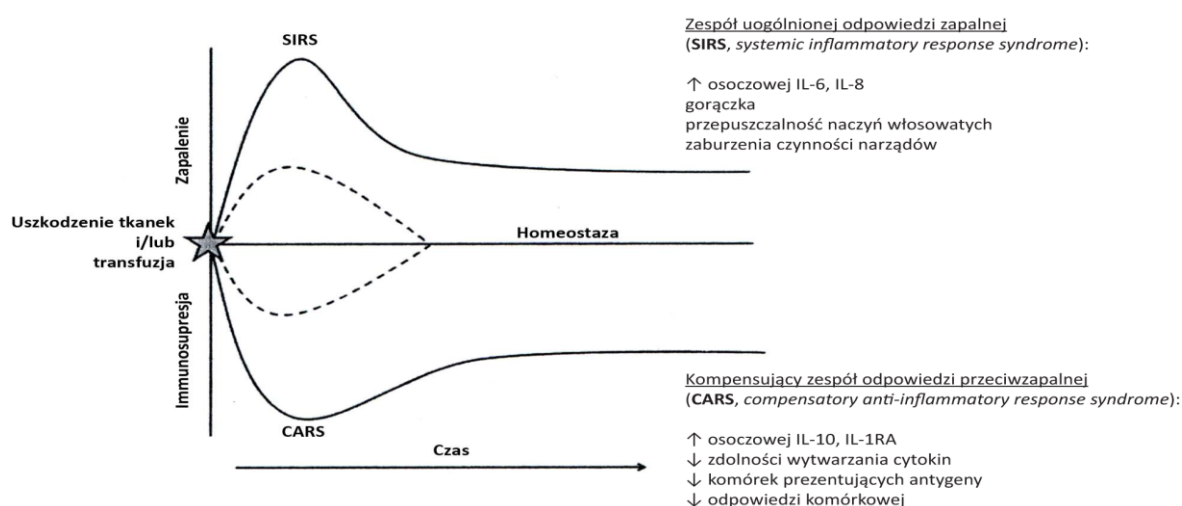
Tab. 2 Klasyfikacja niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych [50-52].

WCZESNE (występują w czasie transfuzji lub do 24 godzin po jej zakończeniu)	
IMMUNOLOGICZNE	Ostra reakcja hemolityczna AHTR – <i>acute haemolytic transfusion reaction</i>
	Niehemolityczna reakcja gorączkowa FNHTR – <i>febrile nonhemolytic transfusion reaction</i>
	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc TRALI – <i>transfusion related acute lung injury</i>
	Reakcja alergiczna
	Reakcja anafilaktyczna
NIEIMMUNOLOGICZNE	Posocznica poprzetoczeniowa TAS – <i>transfusion associated sepsis</i>
	Przeciążenie krążenia TACO – <i>transfusion-associated circulatory overload</i>
	Hipotensja poprzetoczeniowa HTR – <i>hypotensive transfusion reaction</i>
	Ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa APTR – <i>acute pain transfusion reaction</i>
	Duszność poprzetoczeniowa TAD – <i>transfusion-associated dyspnoea</i>
	Zator powietrzny
	Hemoliza nieimmunologiczna
	Hipotermia
	Hiperkaliemia
	Hipokalcemia
PÓŹNE (występują po upływie 24 godzin od zakończenia transfuzji)	
IMMUNOLOGICZNE	Opóźniona reakcja hemolityczna DHTR* – <i>delayed hemolytic transfusion reaction</i>
	Alloimmunizacja
	Poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa PTP – <i>post-transfusion purpura</i>
	Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi TA-GvHD – <i>transfusion-associated graft-vs-host disease</i>
	Immunomodulacja TRIM – <i>transfusion related immunomodulation</i>
	Mikrochimeryzm poprzetoczeniowy TA-MC – <i>transfusion-associated microchimerism</i>
NIEIMMUNOLOGICZNE	Potransfuzyjne przeciążenie żelazem TIO – <i>transfusional iron overload</i>
	Przeniesienie czynników zakaźnych TTI – <i>transfusion transmitted infection</i>

* może przebiegać z hiperhemolizą (**HHTR**–*hyperhemolytic transfusion reaction*; **HS**–*hyperhemolysis syndrome*)

1.5. Zapalenie, jako podłoże niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych

Zapalenie, które powstaje w odpowiedzi na działanie czynników uszkodzających, jest złożonym, dynamicznym i uporządkowanym procesem zachodzącym w organizmach żywych. Czynniki zewnątrz- lub wewnątrzpochodne, powodując uszkodzenie tkanek, uruchamiają wrodzone (niespecyficzne) i nabyte (adaptacyjne) mechanizmy immunologiczne gospodarza, aby doprowadzić do neutralizacji i usunięcia czynnika sprawczego oraz naprawić uszkodzenie [53]. Do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego niezbędne są sprawne mechanizmy negatywnej regulacji odpowiedzi immunologicznej, które pozwalają powstrzymać (wyhamować) układ immunologiczny przed atakowaniem własnego organizmu. Przebieg i nasilenie odpowiedzi organizmu zależy od stanu klinicznego, stosowanej terapii oraz sprawności układu immunologicznego pacjenta [54]. Uszkodzenie tkanek i/lub transfuzja ma znamiona zarówno zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), jak i zespołu odpowiedzi przeciwzapalnej, który go kompensuje (CARS, *compensatory anti-inflammatory response syndrome*). Jeżeli SIRS i CARS są zrównoważone, krótko trwające, to dochodzi do immunologicznej równowagi i powrotu do zdrowia bez komplikacji. Nadmiernie wyrażona lub przedłużająca się odpowiedź SIRS/CARS związana z rozregulowaniem układu immunologicznego prowadzi do negatywnych dla organizmu konsekwencji, takich jak skrajna niewydolność narządowa, zakażenia, śmierć [7]. Procesy te obrazuje rycina 1.

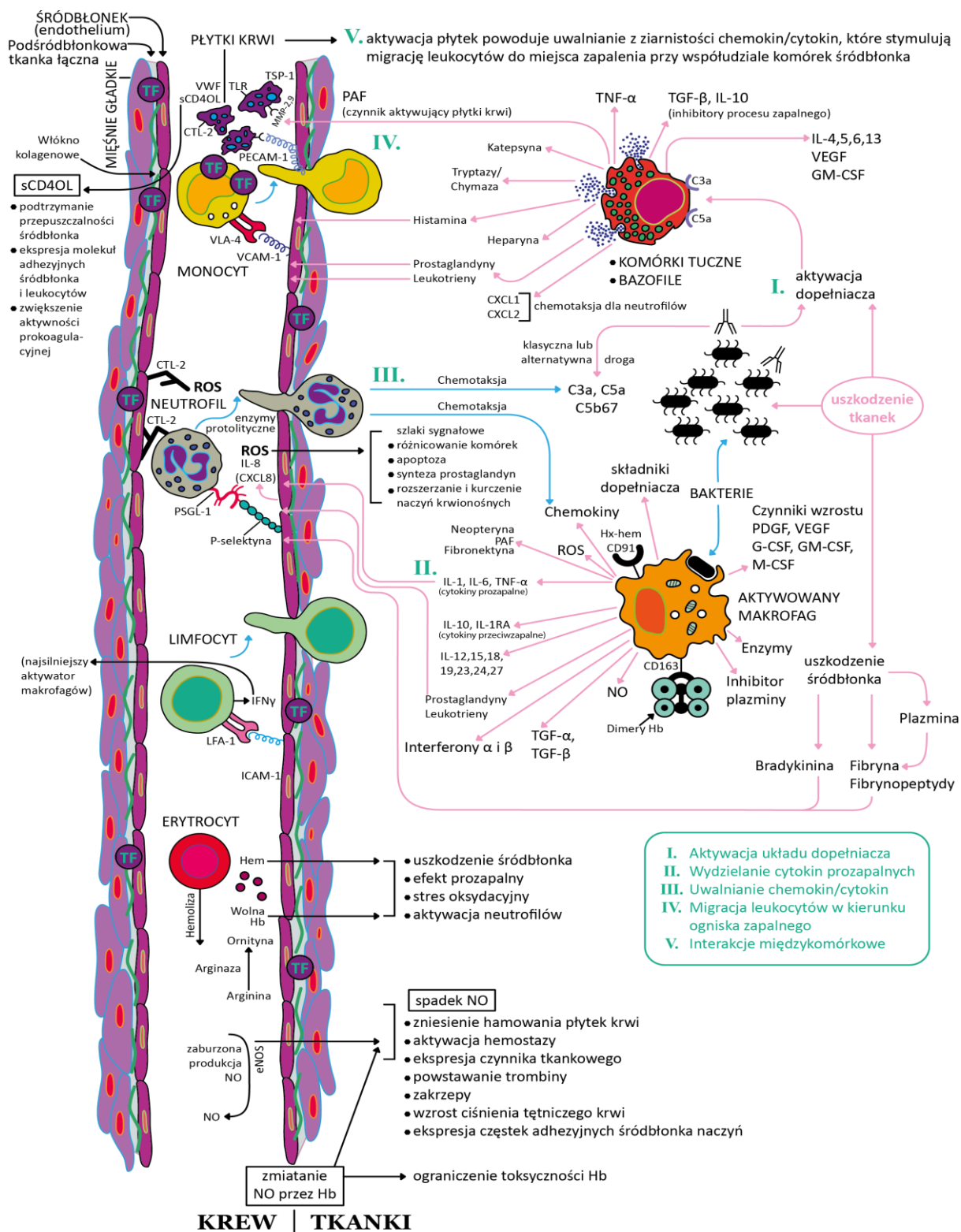


Ryc. 1 Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej organizmu na działanie czynników uszkodzających i/lub transfuzji [7]. Modyfikacja własna. ↑ - wzrost; ↓ - spadek; IL-6, IL-8, IL-10 - interleukiny 6, 8, 10; IL-1RA – antagonist receptoru dla interleukiny 1

Zapalenie i odporność wrodzona są ze sobą ściśle powiązane. W proces zapalny zaangażowane są leukocyty oraz inne komórki i tkanki (płytki krwi, śródbłonek, komórki tuczne). W/w oddziałują na siebie bezpośrednio (poprzez molekuly adhezyjne), jak i pośrednio na drodze wydzielania różnego rodzaju mediatorów czy modulatorów uczestniczących w tym procesie opisywanych jako biologicznie aktywne związki (BRM, *biological response modifiers*). Częsteczki adhezyjne określają miejsce, w których poszczególne komórki mają się znajdować, a BRM zadania do wykonania. Wśród BRM są cytokiny, chemokiny, enzymy, mikropęcherzyki, cząsteczki rozpoznające wzorce molekularne związane z uszkodzeniem komórek/tkanek (DAMP, *damage-associated molecular patterns*). Do DAMP zalicza się: (i) adenozynotrójfosforan (ATP, *adenosine triphosphate*), (ii) hem (iii) białko grupy wysokiej mobilności 1 (HMGB1, *high mobility group box 1*), (iv) kryształki kwasu moczowego, (v) mitochondria oraz (vi) białka szoku cieplnego (HSP, *heat-shock protein*), które są produkowane przez komórki w odpowiedzi na czynniki stresowe (temperatura, zapalenie, promieniowanie, toksyny) [55]. Receptory podobne do białka toll (TLR, *toll-like receptor*) pojawiające się głównie na powierzchni komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cell*) ale także płytek krwi, rozpoznają antygeny związane z zapaleniem [25,55]. Rodzaj receptora TLR i ligandu ma wpływ na nasilenie i typ odpowiedzi immunologicznej [55].

Omawiając niepożądane reakcje poprzetoczeniowe nie sposób nie odnieść się do reakcji antygeny z przeciwciałem, najważniejszego mechanizmu swoistej odpowiedzi na transfuzję. Każdy człowiek posiada naturalne, regularne przeciwciała (klasy IgM) skierowane do innych niż własne antygenów z układu ABO [56]. Za wytwarzanie naturalnych przeciwciał odpowiada subpopulacja limfocytów B1 (CD5+) niezależna od limfocytów T i wcześniejszej stymulacji antygenowej [56]. Przeciwciała odpornościowe (głównie klasy IgG) są wytwarzane przez subpopulację limfocytów B2 (CD5-), a do odpowiedzi immunologicznej niezbędna jest współpraca pomocniczych limfocytów T (Th, *T helper*), których receptory TCR (*T cell receptor*) wiążą się w obecności koreceptorów z antygenem prezentowanym przez cząsteczkę głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) [56]. W następstwie tego połączenia, poprzez bezpośredni kontakt oraz wydzielane cytokiny, Th pobudzają odpowiedź limfocytów B [56]. Receptory limfocytów B (BCR, *B cell receptor*), TCR oraz wolne immunoglobuliny łączą się z antygenami swoiście, to znaczy wybiórczo (selektywnie). Pierwszy kontakt z antygenem powoduje odpowiedź pierwotną, a ponowny odpowiedź wtórną (anamnestyczną). Immunologiczna reakcja na kontakt z antygenem może mieć charakter odpowiedzi humoralnej (nabytej) i komórkowej (wrodzonej).

Przebieg niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w środowisku zapalnym, w uproszczeniu przedstawia rycina 2.



Ryc. 2 Indukcja stanu zapalnego podczas transfuzji (TAI, *transfusion-associated inflammation*) [9,57-64]. Modyfikacja własna.

Skróty: **CTL-2** (*choline transporter like protein-2*) - białko przenoszące cholinę; **eNOS** (*endothelial nitric oxide synthase*) - śródbłonkowa izoforma syntazy tlenku azotu; **G-CSF** (*granulocyte colony stimulating factor*) - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; **GM-CSF** (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; **Hx** (*hemopexin*) – hemopeksyna; **ICAM-1** (*intracellular adhesion molecule*) - cząsteczka adhezji międzykomórkowej – 1; **IL** – interleukina, **IL-1RA** - antagonist receptor dla IL-1; **LFA-1** (*lymphocyte function-associated antigen 1*) - antygen związany z czynnością limfocytów; **M-CSF** (*macrophage colony stimulating factor*) - czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów; **MMP-2, MMP-9** (*matrix metalloproteinases*) - enzymy proteolityczne – metaloproteinazy; **NO** (*nitric oxide*) – tlenek azotu; **PAF** (*platelet activating factor*) - czynnik aktywujący płytki krwi; **PDGF** (*platelet-derived growth factor*) – płytkowy czynnik wzrostu i różnicowania monocytów; **PECAM-1** (*platelet endothelial cell adhesion molecule 1*) – płytkowo – śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna 1; **PSGL-1** (*P selectin glycoprotein ligand 1*) - glikoproteinowy ligand dla selektyny P; **ROS** (*reactive oxygen species*) – wolne rodniki tlenowe; **sCD40L** (*soluble ligand CD40*) - rozpuszczalny ligand CD40; **TF** (*tissue factor*) – czynnik tkankowy; **TGF** (*transforming growth factor*) - transformujący czynnik wzrostu; **TLR** (*Toll-like receptors*) - receptory Toll-podobne; **TNF-α** (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów α; **TSP-1** (*thrombospondin*) – trombospondyna; **VCAM** (*vascular cell adhesion molecule*) – naczyniowa cząsteczka adhezyjna; **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) - czynnik wzrostu śródbłonka naczyń; **VLA-4** (*very late antigen 4*) - bardzo późny antygen 4; **VWF** (*von Willebrand factor*) - czynnik von Willebranda

1.6. Charakterystyka poszczególnych reakcji poprzetoczeniowych

Zakwalifikowanie objawów występujących u chorego w związku z leczeniem składnikami krwi do określonej niepożądaney reakcji poprzetoczeniowej może stanowić dość duży problem wynikający z faktu, że często określone objawy pojawiające się w trakcie i/lub po transfuzji występują w wielu rodzajach niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych, jak również w wielu stanach klinicznych niezwiązanych z transfuzjami. Trudno, zatem w sposób jednoznaczny przypisać objawy ściśle określonej reakcji poprzetoczeniowej lub chorobie [15]. Dla rzetelnie przeprowadzonej oceny niezbędna jest zatem dobra współpraca lekarza leczącego pacjenta w szpitalu i lekarza przyjmującego zgłoszenie o niepożądaney reakcji poprzetoczeniowej. Niekiedy wymagana jest również pomoc bardziej doświadczonych konsultantów. Lekarz leczący musi z należytą starannością przekazać wiedzę dotyczącą chorego, u którego wystąpiła reakcja związana z transfuzją, a lekarz służby krwi przyjmujący zgłoszenie z założenia bardziej biegły w dziedzinie transfuzjologii klinicznej, winien służyć radą i pomocą mniej doświadczonym kolegom, zwłaszcza w trudnych sytuacjach klinicznych [65].

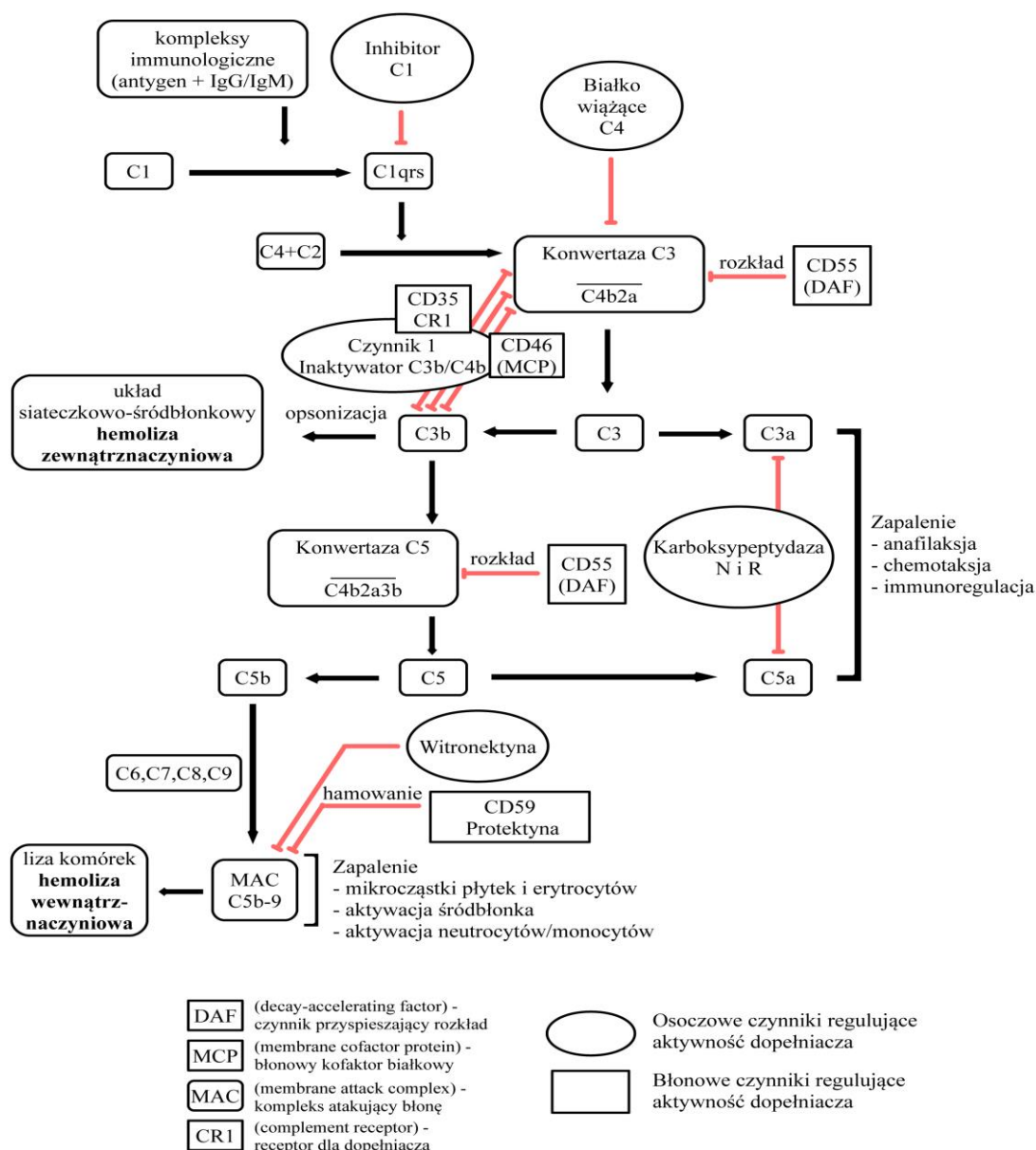
1.6.1. Reakcje hemolityczne

Do reakcji hemolitycznych po przetoczeniu składników krwi dochodzi w wyniku przyspieszonego, immunologicznego niszczenia niezgodnych antygenowo krwinek czerwonych. Ze względu na to, że praktycznie każda transfuzja (z wyłączeniem autotransfuzji) jest związana z podaniem pacjentowi odmiennych antygenowo składników oraz, że obecne u chorego w przeszłości alloprzeciwciała, u około 50% osób mogą być niewykrywalne już po 6 miesiącach od ich stwierdzenia, podejmując decyzję o leczeniu krwią należy wziąć pod uwagę możliwość

wystąpienia reakcji hemolitycznej, która jak szacują statystyki najczęściej spośród wszystkich niepożądanych reakcji może doprowadzić do zgonu [66,67].

Każda reakcja hemolityczna przebiega z hemolizą wewnątrznacyniową i hemolizą zewnątrznacyniową, ale zwykle jedna z nich zdecydowanie dominuje nad drugą. W wyniku przetoczenia niezgodnego składnika krwi obecne w surowicy przeciwciała klasy IgM, IgG wiążąc się z antygenem na powierzchni krwinek czerwonych mogą uruchomić klasyczną drogę aktywacji dopełniacza i spowodować hemolizę [68]. Od odmienności regionu Fc w poszczególnych klasach i podklasach immunoglobulin zależy wpływ przeciwciał na uruchomienie kaskady dopełniacza [5]. Immunoglobulina M wykazuje największy potencjał w tym zakresie. Wynika on z możliwości zainicjowania kaskady dopełniacza przez jedną molekułę IgM związaną z antygenem oraz dostępności epitopów czyli determinant antygenowych, które łączą się z przeciwciałem. Dla uzyskania tego samego efektu potrzeba co najmniej kilkaset cząsteczek IgG. Jest to skutkiem miana IgG we krwi i gęstości odpowiadającego im antygeny na erytrocytach oraz wynika z faktu, że w sąsiedztwie muszą znajdować się regiony Fc dwóch IgG (wg ostatnich badań nawet sześciu) aby składowa C1q mogła doprowadzić do zmian konformacyjnych i powstania kompleksu C1qrs [5]. Układ dopełniacza ma bardzo dużą zdolność niszczenia komórek, ale nie działa swoiście. Komórki, aby zapobiec niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, prezentują na swojej powierzchni szereg regulatorów (np. CD46, CD55, CD59) [69]. Innym mechanizmem ograniczającym hemolizę, związanym z dopełniaczem, jest gwałtownie przebiegające enzymatyczne rozszczepienie składnika C3b na C3c i C3dg. Składnik C3dg pozostaje trwale związany z błoną erytrocytów i ze względu na to, że makrofagi nie posiadają odpowiedniego receptora (CR2 znajduje się na limfocytach B i folikularnych komórkach dendrytycznych) krwinki opłaszczane C3dg nie są dalej niszczone [5]. Dodatkowo składniki C3dg blokują miejsca wiązania dla nowych C3b oraz C4 [5]. Sprawność mechanizmów regulujących układ dopełniacza gwarantuje bezpieczeństwo komórkom biorcy i jednocześnie wpływa na zmniejszenie nasilenia hemolizy [5].

Przebieg i regulację klasycznej drogi aktywacji dopełniacza przedstawia Ryc. 3.



Ryc. 3 Mechanizm działania i regulacji klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza [70-72]. Modyfikacja własna.

To, czy dojdzie do reakcji hemolitycznej oraz jaki będzie jej przebieg zależy od uwarunkowań genetycznych zarówno dawcy, jak i biorcy składnika krwi. Ze względu na to, że zależności te są mało poznane nie można przewidzieć zakresu hemolizy u pacjenta. Czasami mimo uaktywnienia układu dopełniacza przez reakcję antygenu z przeciwciałem może nie dojść do hemolizy wewnątrznaczyniowej, a znajdujące się w krążeniu erytrocyty z fragmentem C3b ulegają fagocytozie przez komórki Kupffera [73]. Innym razem występuje hemoliza bez udziału dopełniacza spowodowana cytotoksycznym działaniem makrofagów skierowanym przeciwko

opłaszczonym przeciwciałami erytrocytom (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) [73]. Niekiedy krwinki czerwone są hemolizowane na zasadzie „przypadkowego świadka” w sytuacji, kiedy przy udziale dopełniacza, przeciwciała skierowane przeciwko antygenom obecnym na leukocytach i/lub płytkach krwi jakby „przy okazji” eliminują z krążenia erytrocyty [48]. Niszczenie erytrocytów, zarówno przetoczonych jak i własnych, w mechanizmie niewinnego świadka (*bystander hemolysis*) opisywane jest w hiperhemolizie (HS, *hyperhemolysis syndrome*) [74]. Na niszczenie krwinek czerwonych po przetoczeniu składników krwi ma wpływ (i) kondycja układu immunologicznego chorego, (ii) rodzaj antygeny i (iii) przeciwciała inicjującego odpowiedź a także (iv) środowisko, w którym przebiegają reakcje [5]. Najbardziej burzliwe są reakcje z udziałem antygeny A lub B i przeciwciał klasy IgM [73].

1.6.1.1 Ostra reakcja hemolityczna (AHTR, *acute haemolytic transfusion reaction*) to kliniczne konsekwencje immunologicznego niszczenia krwinek czerwonych występujące do 24 godzin po transfuzji. Pojawia się najczęściej po przetoczeniu erytrocytów niezgodnych w układzie ABO (1:38 000) [66]. Rzadko wywołują ją przeciwciała anty-Jk^a, anty-Jk^b, anty-Vel, anty-P, anty-Le^a [73,75]. Częstość oceniana jest na 1:76 000 podanych jednostek [66]. Przetoczenie składników innych niż koncentraty krwinek czerwonych nie wyklucza wystąpienia AHTR i zdarza się po podaniu osocza czy płytek krwi grupy O chorym grupy A, B lub AB [76,77]. Transfuzja niezgodnych składników krwi może mieć bardzo różne konsekwencje kliniczne: od braku reakcji do śmierci włącznie (1:1 800 000 przetoczeń). Najwięcej zgonów związanych jest z przetoczeniem koncentratów krwinek czerwonych grupy A lub B chorym grupy O [66]. AHTR powodowana jest niszczeniem erytrocytów przez przeciwciała klasy IgM z udziałem dopełniacza i przebiega z przewagą hemolizy wewnątrznaczyniowej. Układ dopełniacza jest aktywowany w pełni, tzn. aż do wytworzenia kompleksu C5b,6,7,8,9 atakującego błonę krwinek czerwonych (MAC, *membrane attacking complex*) czego skutkiem jest „przeziurawienie” powłoki erytrocytów, hemoglobinemia i hemoglobinuria. Jednocześnie dochodzi do aktywacji układu makrofagów jednojądrzastych (MPS, *mononuclear phagocyte system*), aktywacji kaskady krzepnięcia oraz uogólnionej reakcji zapalnej – komórkowej i humoralnej. Zjawiska te zostały przedstawione powyżej (Ryc.2). Objawy i ich nasilenie są różne u różnych osób. W początkowej fazie AHTR, podobnie jak w niehemolitycznej reakcji gorączkowej, pojawia się gorączka, dreszcze, a dopiero w następnej kolejności, symptomy oraz objawy reakcji hemolitycznej: ból i zaczerwienienie w miejscu wkłucia, ból klatki piersiowej, grzbietu i w okolicy lędźwiowej, uczucie niepokoju, duszność, niedociśnienie, nudności, wymioty,

hemoglobinuria i wstrząs [67,78]. Klinicznymi konsekwencjami ciężkiego przebiegu AHTR może być rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) i ostra niewydolność nerek. Diagnostyka obejmuje stwierdzenie wykładników hemolizy w badaniach laboratoryjnych oraz ustalenie immunologicznej przyczyny ostrej reakcji hemolitycznej [67].

1.6.1.2. Opóźniona reakcja hemolityczna (DHTR, *delayed hemolytic transfusion reaction*) to kliniczne konsekwencje immunologicznego niszczenia krwinek czerwonych występujące po 24 godzinach od transfuzji. Opisywana z częstością 1:2 500 (40/ 100 000) przetaczanych jednostek [66]. Przebiega z przewagą hemolizy pozanaczyniowej. Pojawia się 7-10 dni po transfuzji KKCz u pacjenta, który w przeszłości wytworzył przeciwciała do antygenów krwinek czerwonych [79]. Przeciwciała powodujące DHTR należą do klasy IgG. Niektóre z nich aktywują składniki dopełniacza, a inne nie. DHTR zwykle ze względu na brak skutecznej aktywacji dopełniacza ma łagodny przebieg. U pacjenta występuje osłabienie, gorączka, anemia, żółtaczka [51]. Czasami DHTR przebiega burzliwie z objawami hiperhemolizy [67,78]. Diagnostyka polega na wykryciu i identyfikacji przeciwciał związanych z DHTR.

1.6.1.3. Hiperhemoliza (HHTR, *hyperhemolytic transfusion reaction*; HS, *hyperhemolysis syndrome*) jest ostrą (zwykle wewnątrznaczyniową) zagrażającą życiu hemolizą krwinek czerwonych. Charakteryzuje się obniżeniem stężenia hemoglobiny i hematokrytu poniżej wartości sprzed transfuzji co sugeruje niszczenie przetoczonych, jak i własnych erytrocytów (*bystander hemolysis*) [67,80,81]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się także retikulocytopenię i wzrost stężenia ferrytyny. Hiperhemoliza jest opisywana u ok. 1% pacjentów z hemoglobinopatiami [82]. Sporadycznie występuje u chorych bez hemoglobinopatii i wtedy może towarzyszyć opóźnionej reakcji hemolitycznej [82]. Śmiertelność nie jest znana [82]. Patomechanizm nie jest wyjaśniony ale prawdopodobnie wiąże się z aktywacją dopełniacza i makrofagów oraz zahamowaniem erytropoezy [74]. „Uczulenie” składnikami komplementu własnych krwinek chorego prowadzi do hemolizy, a nadmierny ich rozpad może mieć związek z ekspozycją fosfatydyloseryny (PS, *phosphatidylserine*) na błonie komórkowej erytrocytów [80]. Podejrzewa się również udział przeciwciał anty-HLA aktywujących dopełniacz [82]. Wzmocniona hemoliza doprowadza do wystąpienia zagrażającej życiu niedokrwistości, a przetoczenie pacjentowi koncentratów krwinek czerwonych zgodnie z zasadami immunologii transfuzjologicznej daje

zwykle krótkotrwały efekt doprowadzając w konsekwencji do nasilenia anemii [67]. W przypadku hiperhemolizy bardzo ważne jest szybkie postawienie rozpoznania ze względu na zmianę strategii leczenia [81-83].

1.6.2. Niehemolityczna reakcja gorączkowa (FNHTR, *febrile nonhemolytic transfusion reaction*) jest to gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub wzrost temperatury ciała $\geq 1^{\circ}\text{C}$ w porównaniu do wartości przed transfuzją i/lub dreszcze obserwowane w trakcie transfuzji lub do 4 godzin po jej zakończeniu [25,67]. Stanowi ok. 60% wszystkich niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych [17]. Częstość występowania 1-3% przetoczonych składników krwi [84]. Spowodowana jest interakcją między przeciwciałami obecnymi w surowicy (biorcy lub dawcy) i antygenami na leukocytach czy płytkach, lub przetoczeniem cytokin (IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF- α) uwolnionych z leukocytów w trakcie przechowywania składnika krwi, albo uwolnieniem cytokin biorcy w odpowiedzi na transfuzję. Wysokie stężenie rozpuszczalnego ligandu CD40 (sCD40L, *soluble ligand CD40*) w przetaczanym składniku jest również związane z FNHTR. W przypadku infekcji i neutropenii za wystąpienie gorączki po przetoczeniu KKP mogą odpowiadać swoiste antygeny płytkowe HPA-2 (*human platelet antigen 2*) reagujące z przeciwciałami [85]. Wśród objawów pojawiają się także bóle głowy, mdłości, wymioty, duszność i spadek ciśnienia tętniczego krwi [17,55]. Metodą zapobiegania jest leukoredukcja przed przechowywaniem KKCz i KKP, która jednak nie eliminuje FNHTR [67]. Wynika to z faktu, że filtracja powoduje zmniejszenie niektórych cytokin znajdujących się w składnikach (IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF- α) nie wpływając na redukcję innych: VEGF (*vascular endothelial growth factor* – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń), TGF- β 1 (*transforming growth factor* – transformujący czynnik wzrostu), RANTES (*regulated on activation normal T cells expressed and secreted* – regulowany aktywacją, ekspresja i wydzielanie przez prawidłowe limfocyty T) [86].

1.6.3. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, *transfusion related acute lung injury*) definiowane jest według kryteriów umieszczonych w tabeli 3.

Od 2019 r. przestał obowiązywać termin „prawdopodobne TRALI” dotyczący tych pacjentów, u których występował wyraźny związek czasowy z alternatywnymi czynnikami ostrego uszkodzenia płuc np. ciężka posocznica, ostre zapalenie trzustki, oparzenia, uraz wielonarządowy.

Tab. 3 Kryteria rozpoznania ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI) [87].

TRALI typ I	TRALI typ II
pacjenci bez czynników ryzyka zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, <i>acute respiratory distress syndrome</i>)	pacjenci z czynnikami ryzyka ARDS (bez zdiagnozowanego ARDS) lub z łagodnymi objawami ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^* 200\text{-}300\text{mmHg}$)
1. (i) gwałtowny początek, (ii) niedotlenienie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^* \leq 300\text{mmHg}$ lub $\text{SpO}_2^{**} < 90\%$), (iii) jasne dowody obustronnego obrzęku płuc przedstawione w badaniach diagnostycznych (badanie radiologiczne, tomografia komputerowa lub badanie ultrasonograficzne), (iv) brak dowodów podwyższonego ciśnienia w lewym przedsionku serca lub jeśli w/w jest stwierdzone to wykazanie, że nie odpowiada za powstałe niedotlenienie	1. jak w TRALI typ I
2. objawy pojawiają się w trakcie transfuzji lub w ciągu 6 godzin od jej zakończenia	2. jak w TRALI typ I
3. brak związku czasowego z alternatywnymi czynnikami ryzyka ARDS (zapalenie płuc, zachłyśnięcie, inhalacja toksyn, uraz płuc, zapalenie naczyń krwionośnych płuc, podtopienie, sepsa, uraz wielonarządowy, zapalenie trzustki, ciężkie oparzenia, wstrząs niekardiogeny, przedawkowanie leków)	3. Stabilny stan układu oddechowego przez 12 godzin przed transfuzją

* $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ —wskaźnik oksygenacji: PaO_2 ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej; FiO_2 stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej; ** SpO_2 —wysycenie hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej; **TRALI**—ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **ARDS**—zespół ostrej niewydolności oddechowej

Jeśli nie jest spełnione kryterium zawarte w punkcie 3 TRALI typ II u chorego należy rozpoznać zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*). Niepożądaną reakcję kwalifikuje się, jako duszność spowodowaną transfuzją (TAD, *transfusion-associated dyspnoea*) w sytuacji (i) braku udokumentowanego wskaźnika oksygenacji poniżej 300 mmHg oraz (ii) gdy obrzęk płuc, który pojawił się ponad 12 godzin po toczeniu składnika krwi został uznany za związany z transfuzją [87]. TRALI może wystąpić po przetoczeniu każdego składnika krwi z równą częstością dla obu płci i w każdej grupie wiekowej. Osocze pobrane od kobiet, które głównie w wyniku ciąży wytworzyły przeciwciała do antygenów obecnych na leukocytach jest czynnikiem ryzyka TRALI [87]. Rozpoznanie opiera się na kryteriach klinicznych i nie jest wymagane wykrycie przeciwciał anti-HLA, czy anti-HNA (*human neutrophil antigen*) [87]. TRALI występuje z częstością 0,4-1,0/100 000 przetoczonych jednostek i stanowi 7% wszystkich niepożądanych reakcji [84]. Obecnie, w krajach rozwiniętych TRALI znajduje się wśród wiodących powodów zgonów związanych z reakcjami potransfuzyjnymi (6-23%) [51,88]. Mechanizmy TRALI nie są w pełni poznane. Współcześnie przyjmuje się model dwóch uderzeń (ang. *two hits* lub *two events*) i model progowy (ang. *threshold*) [89]. Według niektórych autorów

udział dopełniacza w TRALI stanowi istotny element patomechanizmu [19,90]. Limfocyty T regulatorowe (Treg) i IL-10 chronią gospodarza przeciw różnym formom uszkodzenia płuc, w tym TRALI [88]. Postać zagrażająca życiu manifestuje się zwykle obrzękiem płuc. Charakterystyczne objawy/ symptomy to nagła duszność, tachypnoe, tachykardia, hipotensja, gorączka, bardzo ciężki stan chorego. W badaniu przedmiotowym ściszony szmer pęcherzykowy oraz liczne trzeszczenia u podstawy płuc. Na zdjęciu RTG obustronne rozlane zaciemnienia płuc, a w surowicy wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [91,92]. Leczenie: tlenoterapia, leki wazopresyjne, nawodnienie. Zapobieganie polega na: (i) nie przetaczaniu osocza od dawców z wykrytymi przeciwciałami antyleukocytarnymi, (ii) zastąpieniu w KKP 60-70% osocza roztworem wzbogacającym, (iii) stosowaniu osocza tylko od dawców płci męskiej [93].

1.6.4. Reakcja alergiczna to reakcja zapalna pojawiająca się u 1-3% biorców w trakcie transfuzji lub w ciągu 4 godzin od jej zakończenia. Zwykle występuje po podaniu składników zawierających najwięcej osocza [67]. Związana jest z obecnością u biorcy przeciwciał do białek znajdujących się w osoczu dawcy [13]. Częstość występowania 112,2/100 000 przetoczonych jednostek [84]. Głównie pojawia się u pacjentów z atopią (10-30% w populacji) lub z predyspozycją do niej (kolejne 15-20%) [94]. Udział alergenów dawcy lub BMR w składniku ma niewielkie znaczenie w reakcji potransfuzyjnej [82]. Mediatorem reakcji jest histamina uwalniana z komórek tucznych i/lub bazofoili w następstwie ich aktywacji, do której dochodzi w wyniku kontaktu z alergenem [94,95]. Większość potransfuzyjnych reakcji alergicznych ma łagodny charakter i przebiega z wysypką, świądem, pokrzywką, miejscowym obrzękiem naczyń ruchomym [84]. Niekiedy występują nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka. Objawy dobrze reagują na leki przeciwhistaminowe. U pacjentów, u których występuje alergia związana z transfuzjami należy stosować premedykację (leki przeciwhistaminowe, sterydy) lub składniki pozbawione osocza [48].

1.6.5. Reakcja anafilaktyczna (*anaphylaxis, anaphylactic shock*) jest zagrażającą życiu, uogólnioną ciężką postacią nadwrażliwości, która pojawia się po przetoczeniu kilku mililitrów składnika krwi. Częstość 0,002-0,005% osób otrzymujących transfuzje i 8/100 000 przetoczonych składników krwi [84,94]. W mniej niż 10% reakcja ma ciężki przebieg, a 2% kończy się zgonem [94,96]. Występuje u osób: (i) z wrodzonym niedoborem immunoglobuliny A (IgA, *immunoglobulin A*), które w wyniku immunizacji wytworzyły przeciwciała anti-IgA, (ii) z obecnymi przeciwciałami do białek osocza dawcy, (iii) wrażliwych na przetoczony alergen,

(iv) którym podano ze składnikiem krwi przeciwciała anti-IgE do posiadanego alergenu [25,52]. Oprócz objawów skórnych (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zaczerwienienie), mogą wystąpić: hipotensja i inne objawy wstrząsu (30%), kaszel, spazm oskrzelowy, stridor (50%), bóle brzucha, wymioty, biegunka (30%), utrata świadomości lub rzadziej zawroty, ból głowy, skurcze macicy, uczucie zagrożenia [25,51,94]. Postępowanie to natychmiastowe przerwanie transfuzji i podanie adrenaliny, 0,9% NaCl, oraz leczenie hipotensji [51]. Zimmunizowani chorzy z niedoborem IgA nie mogą otrzymywać składników krwi zawierających IgA. Przy wskazaniach do substytucji krwinek czerwonych i/lub płytkowych należy stosować składniki przemylwane [84].

1.6.6. Posocznica poprzetoczeniowa (TAS, *transfusin-associated sepsis* lub STR, *septic transfusion reaction*) jest spowodowana obecnością bakterii w przetaczanym składniku krwi i definiowana jako gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ lub wzrost temp. $\geq 2^{\circ}\text{C}$ z towarzyszącymi objawami: dreszcze, zaburzenia oddychania, nudności, wymioty, tachykardia, wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego krwi (≥ 30 mmHg), wstrząs [8,97,98]. Częstość zakażeń bakteryjnych jest zależna od rodzaju podanego składnika i oceniana na 0,03-3,3/100 000 przetoczonych jednostek [84]. Prawdopodobieństwo zgonu wynosi od 1:100 000 do 1:1 000 000 [99]. Transfuzja płytek krwi niesie ze sobą największe ryzyko zakażeń bakteryjnych oraz zgonu w następstwie sepsy [100,101]. W USA 17% wszystkich zgonów związanych z leczeniem składnikami krwi, spowodowanych jest reakcjami septycznymi po przetoczeniu KKP [102]. Objawy zwykle występują w trakcie lub do 6 godzin po transfuzji. Posocznica przebiega gwałtownie i może jej towarzyszyć DIC, niewydolność nerek lub/i niewydolność wielonarządowa. Nasilenie reakcji zależy od gatunku i zjadliwości bakterii, ich ilości w przetoczonym składniku, a także od stanu klinicznego i współistniejących schorzeń u biorcy [102]. Szczególnie narażeni na sepsę są pacjenci z chorobami hematologicznymi, chirurgicznymi i w ciężkim stanie [101]. Rozpoznanie opiera się na wykryciu tej samej bakterii w składniku i krwi pacjenta po transfuzji, u którego wystąpiły kliniczne objawy sepsy lub na stwierdzeniu bakterii w składniku, po przetoczeniu którego u co najmniej dwóch chorych wystąpiły objawy uogólnionego zakażenia, nawet jeśli posiewy krwi w/w okazały się ujemne [84,97]. Postępowanie to leczenie wstrząsu i zastosowanie antybiotyków. Metody redukcji patogenów w składnikach krwi znacząco zmniejszają ryzyko zakażeń potransfuzyjnych [101]. Stosowanie szybkich testów do wykrywania komponentów ściany bakterii i eliminowanie z użycia składników z dodatnim wynikiem, poprawiają bezpieczeństwo biorcy [103].

1.6.7. Przeciążenie krążenia związane z transfuzją (TACO, *transfusion-associated circulatory overload*) rozpoznaje się jeśli w ciągu transfuzji lub 12 godzin od jej zakończenia wystąpią przynajmniej 2 spośród niżej wymienionych kryteriów: (i) udowodniony ostry lub pogłębiający się obrzęk płuc (ii) objawy sercowo-naczyniowe (tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przepełnienie żył szyjnych, obrzęki obwodowe), (iii) oznaki przeciążenia płynami (dodatni bilans płynów, poprawa po zastosowaniu diuretyków, itp.), (iv) wzrost stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego lub jego pochodnych (BNP, *brain natriuretic peptide*; NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) powyżej 1,5 razy wartości sprzed transfuzji (BNP <300 pg/ml lub NT-proBNP <2000 pg/ml wyklucza TACO z wyjątkiem krytycznie chorych) [1,104]. Częstość występowania u dorosłych i dzieci 10-29/100 000 tj. 1-12% otrzymujących transfuzję [84,105,106]. Uważane obecnie na całym świecie za główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności poprzetoczeniowej [104]. Spowodowane jest niewydolnością serca związaną z niedostosowaniem możliwości adaptacyjnych organizmu biorcy do transfuzji. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na znaczenie mediatorów zapalenia w patomechanizmie TACO [1,104,106-109]. Objawy: duszność, tachykardia, sinica, wzrost ciśnienia tętniczego, obrzęk płuc, gorączka [110]. U niektórych pacjentów zróżnicowanie TRALI i TACO nie jest możliwe, a czasami oba zespoły pojawiają się w tym samym czasie [87]. U chorych z TACO w wywiadzie zasadne wydaje się stosowanie diuretyków przed lub w trakcie transfuzji, a u wszystkich pacjentów dostosowanie objętości i tempa toczenia do stopnia wydolności serca i układu moczowego [104,105,111]. Należy rozważyć przetaczanie ubogoleukocytarnych składników.

1.6.8. Hipotensja poprzetoczeniowa (HTR, *hypotensive transfusion reaction*) to obniżenie tętniczego ciśnienia skurczowego o wartość ≥ 30 mmHg lub do wartości ≤ 80 mmHg w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia transfuzji, jeśli nie stwierdza się innych powodów hipotensji [13,112]. Częstość występowania: 1,8-9/100 000 przetoczeń składników krwi [84]. Dwie trzecie przypadków dotyczy pacjentów chirurgicznych lub w stanie krytycznym [67]. Mediatorem reakcji jest bradykinina. Hipotensja może pojawiać się częściej u pacjentów przyjmujących inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*). Zahamowanie ACE obniża ciśnienie krwi (i) poprzez zmniejszenie angiotensyny II oraz (ii) zablokowanie rozkładu bradykininy [113]. Objawy/ symptomy: zaczerwienienie twarzy, spadek ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, bóle brzucha [51]. Zwykle pojawia się wcześniej po rozpoczęciu transfuzji, a objawy

szybko ustępują po przerwaniu przetoczenia [51]. Stosuje się tlenoterapię i dożylnie płyny [114]. Reakcja występuje w czasie kolejnych transfuzji [48].

1.6.9. Ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa (APTR, *acute pain transfusion reaction*) to nagły ból pojawiający się ok. 30 min od rozpoczęcia transfuzji i ustępujący samoistnie po około 30 minutach po jej zakończeniu [51]. Mechanizm nie jest znany. Objawy/ symptomy: ból klatki piersiowej, brzucha, pleców, duszność, dreszcze, wzrost ciśnienia tętniczego, niepokój, rumień, ból głowy [51]. Stosuje się leczenie objawowe [48].

1.6.10. Duszność poprzetoczeniowa (TAD, *transfusion-associated dyspnoea*) jest zwykle łagodnym zespołem występującym w ciągu 24 godzin po transfuzji, która nie odpowiada kryteriom: (i) TRALI, (ii) TACO, (iii) reakcji alergicznej, (iv) nie znajduje uzasadnienia w chorobie podstawowej pacjenta ani (v) w innych znanych przyczynach. Patomechanizm jest nieznany. Niektórzy kwalifikują objawy TAD do związanego z transfuzją odczynu zapalnego (TAI, *transfusion – associated inflammation*) [1]. Objawy: duszność, tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego i temperatury $>1,5^{\circ}\text{C}$ [115]. Leczenie: przerwanie przetoczenia, tlenoterapia.

1.6.11. Zator powietrzny (*air emboli*) związany jest z obecnością powietrza w zestawie do przetoczenia. Obserwowany w przypadku wykonywania masywnych transfuzji i błędów w technice zabiegu [51]. Objawy: nagłe zaburzenia oddychania, sinica, ból, kaszel, wstrząs, tachykardia lub bradykardia, arytmia [51]. Postępowanie: ułożenie pacjenta na lewym boku, uniesienie kończyn dolnych ponad poziom klatki piersiowej, tlenoterapia 100% tlenem, dobutamina [67].

1.6.12. Hemoliza nieimmunologiczna to niszczenie krwinek czerwonych na skutek działania czynników fizycznych lub chemicznych [48]. Objawy i leczenie charakterystyczne dla hemolizy [51]. Znajomość i bezwzględne przestrzeganie przez personel standardów dotyczących transfuzji składników krwi zapobiega wystąpieniu reakcji [48].

1.6.13. Hipotermia (*hypothermia*) jest komplikacją masywnej transfuzji, która wynika z przetaczania pacjentowi z zaburzoną produkcją ciepła i uszkodzeniem termoregulacji wielu jednostek koncentratów krwinek czerwonych przechowywanych w temperaturze lodówki. Łagodna hipotermia (do 33°C) jest dobrze tolerowaną, a nawet korzystną sytuacją szczególnie dla chorego

po zatrzymaniu akcji serca. Ciężka hipotermia ($<30^{\circ}\text{C}$) powoduje skurcz naczyń obwodowych, kwasicę metaboliczną, zaburzenia kardiologiczne, zaburzenia metabolizmu wątroby [114]. Postępowanie obejmuje ogrzanie chorego i składników krwi [29].

1.6.14. Hiperkaliemia to wzrost stężenia potasu $>5\text{ mmol/l}$ lub o więcej niż $1,5\text{ mmol/l}$ w ciągu godziny od przetoczenia. Spowodowana jest uwalnianiem jonów potasu ze starzejących się w czasie przechowywania erytrocytów. Napromieniowanie koncentratów krwinek czerwonych zwiększa zawartość potasu w składniku [33]. Powoduje zaburzenia rytmu serca, na które szczególnie narażone są noworodki oraz chorzy z urazami i niewydolnością nerek [48].

1.6.15. Hipokalcemia to obniżenie o 50% stężenia Ca^{2+} w osoczu związane z szybkim przetoczeniem składników zawierających cytrynian sodu. Objawy: parestezje, skurcze mięśni, drgawki, zaburzenia rytmu. W EKG – wydłużenie odcinka QT. Leczenie: preparaty wapnia [48,51].

1.6.16. Alloimmunizacja to niekorzystny wpływ transfuzji na układ immunologiczny objawiający się wytworzeniem przeciwciał przeciwko obcym antygenom znajdującym się w przetoczonych składnikach krwi [82]. Stwierdzana częściej u wielokrotnych biorców ($>30\%$ pacjentów z anemią sierpowatą – SCD, *sickle cell disease* vs. $3\% - 10\%$ ogólnej populacji; ok. 20% otrzymujących transfuzje płytek krwi) [116-119]. Dlaczego tylko niektórzy biorcy wytwarzają alloprzeciwciała nie zostało wyjaśnione. Wiele dowodów wspiera koncepcję, że pacjenci są albo „odpowiadaczami” i wytwarzają przeciwciała, albo „nieodpowiadaczami” i ich nie produkują. Zauważono związek obecności HLA-DRB1*15 z podatnością pacjenta do wytwarzania przeciwciał do antygenów erytrocytów [82,120]. Możliwymi czynnikami ryzyka alloimmunizacji są: (i) występujące schorzenia, (ii) polimorfizm HLA, (iii) współistniejące zapalenie oraz (iv) wiek chorego [120-122]. Również właściwości przetoczonych krwinek czerwonych, a także metody preparatyki poszczególnych składników wywierają wpływ na alloimmunizację [123-126]. W grupie pacjentów, którzy wytworzyli przeciwciała do antygenów krwinek czerwonych w porównaniu do chorych, u których ich nie stwierdzono, zauważono: (i) zmniejszenie stosunku limfocytów CD4/CD8, (ii) wzrost liczby limfocytów B oraz (iii) niedobór limfocytów Treg [127].

1.6.17. Poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa (PTP, *post-transfusion purpura*) jest samoograniczającą się trombocytopenią o gwałtownym początku, która pojawia się 5-12 dni po

transfuzji [51,52]. Płytki krwi obniżają się w ciągu 24 godzin do wartości $<10 \times 10^9/L$. Częstość występowania 1:100 000 transfuzji [67]. W surowicy pacjenta, głównie kobiet, które były w ciąży wykrywa się przeciwciała aktywujące komplement skierowane przeciwko antygenom obecnym na płytkach krwi (najczęściej anty-HPA1a) [128,129]. W PTP niszczone są zarówno płytki przetoczone, jak i własne [48]. Oprócz trombocytopenii występuje uogólniona lub miejscowa skaza krwotoczna, krwawienie ze śluzówek, w ciężkich przypadkach krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) a nawet śmierć. Leczenie: immunoglobuliny dożylnie [51]. U pacjentów krwawiących stosuje się transfuzje KKP bez antygeny, do którego skierowane są przeciwciała [67].

1.6.18. Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD, *transfusion-associated graft-vs-host disease*) występuje rzadko (0,01/100 000 przetoczonych jednostek) [84]. Pojawia się gdy biorca nie jest zdolny do reakcji immunologicznej na przetoczone limfocyty T z powodu: (i) upośledzonej odporności, (ii) podobieństwa w zakresie antygenów HLA z dawcą [31,130]. Wszystkie komórkowe składniki mogą powodować TA-GvHD, ale koncentrat granulocytarny stwarza największe ryzyko. Objawy występują ok. 10 dnia po transfuzji (u noworodków ok. 28 dnia) a po 21-30 dniach (u noworodków ok. 51 dnia) w 87-100% dochodzi do śmierci chorego [131,132]. Najpierw pojawia się gorączka, następnie objawy skórne, żołądkowo - jelitowe, zaburzenia czynności wątroby, powiększenie węzłów chłonnych. W badaniach laboratoryjnych: wzrost aktywności aminotransferaz i bilirubiny oraz pancytopenia [31,51]. W pobranych wycinkach występują charakterystyczne zmiany histologiczne, a rozpoznanie potwierdza obecność chimeryzmu u pacjenta z objawami TA-GvHD [31]. Leczenie jest mało skuteczne. Profilaktyką jest napromieniowanie komórkowych składników krwi lub metody inaktywacji patogenów (wg niektórych autorów bardziej polecane w zapobieganiu TA-GvHD [31,51,130,132,133]. W wybranych sytuacjach znajduje zastosowanie podwójna filtracja [134].

1.6.19. Immunomodulacja (TRIM, *transfusion related immunomodulation*) to przestrojenie układu immunologicznego biorcy związane ze zdolnością do reakcji na infekcje i antygeny nowotworów spowodowane transfuzją [51]. Przetoczone leukocyty, rozpuszczone molekuly obecne w osoczu dawcy (np. peptydy HLA klasy I) oraz biologicznie aktywne związki (BRM) wywierają wpływ na immunomodulację [135]. Częstość występowania nieznana. Na skutek przetoczeń w układzie immunologicznym biorcy dochodzi do: (i) przesunięcia subpopulacji limfocytów, (ii) spadku funkcji monocytów/ makrofagów, (iii) wzrostu CD8, (iv) spadku CD4 i komórek naturalnie

cytotoksycznych (NK, *natural killer*), (v) pojawienia się przeciwciał antyidiotypowych, (vi) zaburzenia wytwarzania interleukin. Kluczową rolę w tych zjawiskach odgrywają komórki prezentujące antygen posiadające na swojej powierzchni kompleks peptyd – główny układ zgodności tkankowej [135]. TRIM nie zależy od leukoredukcji [136,137].

1.6.20. Mikrochimeryzm poprzetoczeniowy (TA-MC, *transfusion-associated microchimerism*) to stan, w którym w organizmie biorcy stwierdza się obecność przetoczonych od dawcy leukocytów stanowiących do 5% jego obwodowych krwinek białych. Jest wykrywany u 10-50% chorych leczonych krwią po masywnych krwotokach [138,139]. Wydaje się, że na występowanie mają wpływ procedury preparatyki składników, jak również stopień zgodności HLA między biorcą i dawcą, ale dokładne mechanizmy tych zjawisk nie zostały poznane [139].

1.6.21. Potransfuzyjne przeciążenie żelazem (TIO, *transfusional iron overload*) dotyczy pacjentów, którzy otrzymują wielokrotne transfuzje koncentratów krwinek czerwonych. Przetoczenie 1 jednostki krwinek czerwonych dostarcza ok. 250 mg żelaza, które z czasem odkłada się w narządach mięsistych [140,141]. Hemosyderozę rozpoznaje się, wraz ze wzrostem stężenia ferrytyny w surowicy ($>1000 \mu\text{g/l}$), któremu mogą towarzyszyć zaburzenia czynności narządów wewnętrznych (cukrzyca, marskość wątroby, kardiomiopatia) [51,142-144]. Stosowanie leków chelatujących trójwartościowe jony żelaza może opóźnić występowanie lub zapobiec hemosyderozie u wielokrotnych biorców KKCz [51,140,145,146].

1.6.22. Przeniesienie czynników zakaźnych (TTI, *transfusion transmitted infection*) to niezamierzone przetoczenie czynników chorobotwórczych, które mogą spowodować u biorcy zakażenia wirusowe, bakteryjne lub schorzenia wywołane przez białkowe cząsteczki infekcyjne (priony, *proteinaceous infections particle*), pierwotniaki lub pasożyty. Objawy są charakterystyczne dla poszczególnych zakażeń [147]. Diagnostyka czynników zakaźnych opiera się na badaniach serologicznych obecności przeciwciał, ocenie genetycznej patogenu i badaniach mikroskopowych w rozmazach krwi [40,148,149]. Postępowaniem z wyboru jest dyskwalifikowanie dawców podejrzanych o zakażenie lub ich odraczenie do czasu wykluczenia choroby czy bezobjawowego nosicielstwa, a także stosowanie składników krwi ubogoleukocytarnych i poddawanych inaktywacji patogenów [28,51,150-156].

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Leczenie chorych składnikami krwi jest powszechnie stosowaną terapią, często ratującą życie, jednak obarczoną ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Pojawiają się one rzadko i najczęściej mają lekkie nasilenie, ale mogą też mieć ciężki przebieg, a nawet zagrażać życiu pacjenta. Niepożądane reakcje są wynikiem odpowiedzi układu immunologicznego związanej (i) z różnicą genetyczną między przetaczanym składnikiem a tkankami ustroju biorcy, bądź (ii) z reakcją o charakterze zapalnym będącą najprawdopodobniej kombinacją czynników pochodzących od dawcy, składnika krwi i biorcy. Ze względu na wieloczynnikową naturę niepożądanych reakcji bardzo trudno jednoznacznie określić wpływ transfuzji na występujące objawy i odróżnić je od choroby podstawowej pacjenta.

Celem pracy była analiza częstości występowania objawów niepożądanych i ich związku z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi.

Szczegółowe cele obejmowały:

1. Określenie częstości występowania niepożądanych reakcji i towarzyszących im objawów z uwzględnieniem rodzaju składnika
2. Określenie reakcji, dla których najczęściej związek z transfuzją można uznać za udowodniony, prawdopodobny lub możliwy
3. Analizę czynników sprzyjających występowaniu niepożądanych reakcji związanych z biorcą z uwzględnieniem wieku i płci, wcześniejszych przetoczeń składników krwi, stanu klinicznego przed transfuzją
4. Analizę czynników sprzyjających występowaniu niepożądanych reakcji związanych z dawcą z uwzględnieniem wieku i płci oraz wykrytych alloprzeciwciał
5. Określenie czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji związanych z przetoczonym składnikiem z uwzględnieniem rodzaju, czasu przechowywania przed transfuzją, wykonanych modyfikacji

3. MATERIAŁ I METODYKA

Badanie miało charakter retrospektywny i dotyczyło wszystkich pacjentów hospitalizowanych w latach 2011-2018 w szpitalach na terenie województwa wielkopolskiego, u których w związku z leczeniem składnikami krwi wystąpiły niepożądane reakcje poprzetoczeniowe zgłoszone do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) w Poznaniu. Badaną populację pacjentów stanowiło 650 osób (125 dzieci, 525 dorosłych). Wśród dorosłych było 296 kobiet (56%, wiek 55 ± 20 lat) i 229 mężczyzn (44%, wiek 61 ± 15 lat). Wśród dzieci były 54 dziewczynki (43%, wiek 7 ± 6 lat) i 71 chłopców (57%, wiek 6 ± 5 lat). Dane dotyczące pacjentów pochodziły z formularzy zgłoszenia niepożądanej reakcji lub zdarzenia (Tab.4) oraz wyników badań wykonanych w RCKiK, takich jak: (i) oznaczenie grupy krwi, (ii) test limfocytotoksyczny (LCT, *lymphocytotoxicity test*), (iii) badania bakteriologiczne pozostałości po transfuzji. W przypadku zgłoszenia niepożądanej reakcji związanej z transfuzją, zagrażającej życiu chorego, uzyskiwano w szpitalach w trakcie przeprowadzanej kontroli doraźnej więcej informacji dotyczących stanu klinicznego pacjenta, stosowanego leczenia i wykonanych badań. Uzyskane dane i/lub próbki krwi były dodatkowo przekazywane do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHiT) celem konsultacji.

Informacje na temat wydanych do szpitali i przetoczonych składników krwi uzyskano ze sprawozdań rocznych przygotowanych w poszczególnych latach przez Dział Ekonomiczny RCKiK w Poznaniu. Tabela 4 przedstawia formularz zgłoszenia niepożądanej reakcji lub zdarzenia wypełniany przez lekarza odpowiedzialnego za transfuzję w szpitalu oraz lekarza centrum krwiodawstwa. Formularz służy do zgłaszania przez szpitale wszelkich niepożądanych reakcji związanych z przetoczeniem występujących u pacjentów, jak i zdarzeń (błędów popełnionych przez personel), które mogłyby do nich doprowadzić. Szczegółowe definicje niepożądanych reakcji i zdarzeń znajdują się w rozdziale 1.3. Ze względu na objęcie nadzorem czuwania nad bezpieczeństwem krwi (ang. *hemovigilance*) zarówno biorców jak i dawców przedstawiłam definicje dotyczące obu grup.

Tab. 4 Formularz zgłoszenia niepożądaney reakcji lub zdarzenia [157].

Oznaczenie podmiotu leczniczego (zawierający nazwę albo firmę i adres)	
ZGŁOSZENIE NIEPOŻĄDANEJ REAKCJI POPRZETOCZENIOWEJ LUB ZDARZENIA	
do Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w	
Przetoczenie	Gdzie* ☐ sala operacyjna ☐ OAiT ☐ oddział ☐ inne.....
	Kiedy* ☐ w godzinach pracy regulaminowej ☐ dyżur ☐ sobota i święto (<i>dzień wolny od pracy</i>)
Nazwisko i imię pacjenta:	Płeć*: K ☐ M ☐ data urodzenia/numer PESEL ** numer księgi głównej
W przypadku pacjenta NN	Płeć*: K ☐ M ☐ numer księgi głównej niepowtarzalny numer identyfikacyjny pacjenta
Rozpoznanie Hb (<i>przed przetoczeniem</i>) (<i>po przetoczeniu</i>) Liczba płytek (<i>przed przetoczeniem</i>) (<i>po przetoczeniu</i>)	Grupa krwi pacjenta przeciwciała
Data i godzina rozpoczęcia przetoczenia ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ : ☐ ☐ Data i godzina zakończenia przetoczenia ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐ ☐ ☐ : ☐ ☐	Grupa krwi przetoczona objętość ml numer donacji (<i>składnika krwi</i>) data pobrania data ważności czas wystąpienia reakcji*: ☐ podczas przetoczenia min godzina ☐ po zakończeniu przetoczenia min godzin dni
Przetaczane składniki*: ☐ KPK ☐ KKCz ☐ KKP ☐ FFP ☐ KG ☐ inne (jakie).....	Preparatyka*: ☐ z krwi pełnej ☐ afereza ☐ ubogoleukocytarne ☐ napromieniowane ☐ inne.....
Próba zgodności serologicznej wykonana w Wynik	

Tab. 4 c.d.

Objawy kliniczne / Biologiczne oznaki reakcji niepożądaney*					
ciepłota RR tętno niewydolność krążenia hemoglobinuria inne	przed	po	☐ niepokój ☐ dreszcze ☐ świąd ☐ wysypka ☐ zaczerwienienie ☐ mdłości/wymioty ☐ niewydolność nerek ☐ żółtaczka ☐ inne	☐ bóle w okolicy lędźwiowej ☐ bóle w okolicy klatki piersiowej ☐ bóle brzucha ☐ duszność ☐ wstrząs ☐ utrata świadości	Wyniki: bilirubina LDH Haptoglobina Gazometria: pO ₂ pCO ₂ Płuca osłuchowo: RTG klatki piersiowej BNP..... CRP..... Inne.....
Zastosowane leczenie*: ☐ tlenoterapia ☐ intubacja					
Opis:					
Nasilenie powikłania*: 0. brak 1. natychmiastowe, niezagrożające życiu 2. natychmiastowe, zagrożające życiu 3. długotrwała choroba 4. zgon			Inne ważne informacje kliniczne stan pacjenta przed przetoczeniem*: ☐ ciężki ☐ dość dobry operacja: ☐ tak kiedy ☐ nie ☐ inne (jakie)		
Przetoczono nieprawidłowy składnik* TAK NIE Gdzie wystąpił błąd					
Czy pacjent był poprzednio leczony składnikami krwi* TAK NIE Podać nazwę i ilość składnika krwi oraz datę ostatniego przetoczenia					
Czy podczas poprzednich transfuzji obserwowano niepożądane reakcje* TAK NIE W celu wyjaśnienia przyczyny przesyłamy resztki przetoczonej krwi lub jej składnika, numer donacji (składnika krwi), zestaw do przetaczania, próbkę krwi pacjenta, z której wykonano badania serologiczne przed przetoczeniem, próbki pobrane po przetoczeniu w ilości 5 ml na skrzep i 5 ml na antykoagulant oraz próbki krwi dawców z pracowni immunologii transfuzjologicznej. Próbki do badań bakteriologicznych przesłano do					
Data i godzina pobrania krwi ☐ ☐ / ☐ ☐ / ☐ ☐ godzina ☐ ☐ : ☐ ☐ Czytelny podpis i pieczęć osoby pobierającej próbki krwi					
..... (Oznaczenie*** podpis lekarza zgłaszającego niepożądaną reakcję lub niepożądane zdarzenie)			 (Oznaczenie*** podpis lekarza odpowiedzialnego za przetoczenie)		

Tab. 4 c.d.

WYPEŁNIA TYLKO CENTRUM KRWIODAWSTWA I KRWIOLECZNICTWA

Nazwa Centrum:

Ocena związku z przetoczeniem (przyczynowość)*	☐ trudno ocenić (TO) ☐ wykluczona lub mało prawdopodobna (0) ☐ możliwa (1) ☐ prawdopodobna (2) ☐ pewna (3)
Wnioski lub stwierdzone zespoły*	☐ hemoliza – niezgodność w ABO ☐ hemoliza – obecność odpornościowych przeciwciał ☐ poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa ☐ alergja ☐ wstrząs anafilaktyczny ☐ TRALI ☐ duszność poprzetoczeniowa (TAD) ☐ zakażenie: ○ bakteryjne ○ szczep ○ HIV ○ HBV ○ HCV ○ CMV ☐ uodpornienie antygenami, swoistość przeciwciał ○ krwinek czerwonych..... ○ HLA..... ○ HPA..... ○ granulocytów..... ○ IgA ○ inne ○ niehemolityczny odczyn gorączkowy ○ choroba potransfuzyjna przeszczep przeciwko biorecy ○ obrzęk płuc (niewydolność krążenia, przeciążenie krążenia) ○ hemosyderoza ○ inne niewyszczególnione
Data wypełnienia:	Wypełnił: (oznaczenie*** i podpis wypełniającego)

* właściwie zaznaczyć znakiem X lub wypełnić

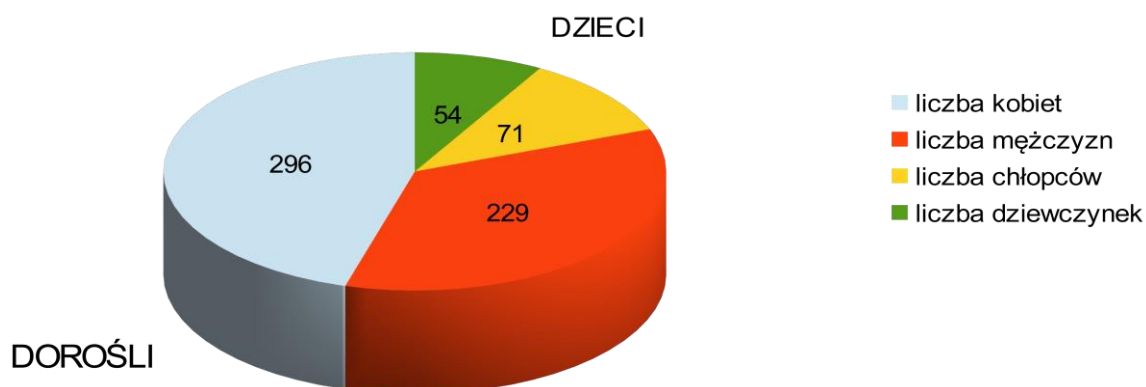
** w przypadku osoby nie posiadającej PESEL – nazwa i numer dokumentu stwierdzającego tożsamość

*** oznaczenie zawiera, imię i nazwisko, tytuł zawodowy i specjalizację oraz numer PWZ, jeżeli dotyczy, a w przypadku braku oznaczenia imienia i nazwiska – czytelny podpis zawierający imię i nazwisko

3/3

3.1. Pacjenci

Grupę badaną stanowiło 650 pacjentów, u których wystąpiły niepożądane reakcje związane z transfuzją składników krwi: 125 dzieci w wieku 2 dni do ukończenia 18 roku życia (54 dziewczynki: 25 dni do 18 lat, 71 chłopców: 2 dni do 18 lat), oraz 525 osób dorosłych w wieku od ukończenia 18 roku życia do 93 lat (296 kobiet: 18-93 lata, 229 mężczyzn: 18-92 lata). Wszystkie zgłoszenia zostały uwzględnione w pracy (Ryc.4). Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach dla osób dorosłych (n=525) oraz dla dzieci (n=125).



Ryc. 4 Populacja wszystkich analizowanych pacjentów leczonych składnikami krwi, u których wystąpiły objawy niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011-2018.

3.2. Metody

3.2.1. Definicje i podziały

Niepożądane reakcje/zdarzenia rozpoznawano zgodnie z definicjami zamieszczonymi w Ustawie o publicznej służbie krwi (Dz.U.2020 poz.1777) umieszczonymi w niniejszym opracowaniu w rozdziale 1.3

Pacjenci z niepożądanymi reakcjami poprzetoczeniowymi zostali podzieleni na podgrupy według (i) prezentowanych objawów, (ii) czasu ich pojawienia się oraz (iii) nasilenia.

- (i) Rodzaj niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej został szczegółowo omówiony w tabeli 2.
- (ii) Podział niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych według czasu ich pojawienia się:
 - wczesne/natychmiastowe (występują w czasie transfuzji lub do 24 godzin po jej zakończeniu)
 - opóźnione (występują po upływie 24 godzin od zakończenia transfuzji)
- (iii) Podział niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych według ich nasilenia (skala wg Tab. 5)
 - lekkie/łagodne (poziom 0, 1)
 - ciężkie/poważne (poziom 2, 3, 4)

Tab. 5 Skala oceny nasilenia reakcji poprzetoczeniowej [29,158].

POZIOM	NASILENIE REAKCJI
0	Brak
1	Objawy pojawiły się natychmiast, ale nie zagrażały życiu i całkowicie ustąpiły
2	Objawy pojawiły się natychmiast i zagrażały życiu
3	Długotrwała choroba
4	Zgon chorego

3.2.2. Parametry analizowane w pracy

Na podstawie danych uzyskanych z formularza zgłoszenia niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej lub zdarzenia (Tab.4) oraz wyników badań laboratoryjnych wykonanych w placówkach służby krwi, analizowano następujące parametry:

- wiek i płeć biorcy
- oddział/rozpoznanie
- rodzaj przetoczonego składnika krwi
- czas wystąpienia reakcji
- objawy kliniczne/biologiczne oznaki reakcji niepożądanego
- zastosowane leczenie
- nasilenie reakcji i stan pacjenta przed przetoczeniem
- transfuzje i niepożądane reakcje w przeszłości, obecność przeciwciał
- rodzaj przetoczonego składnika krwi, data pobrania składnika, data transfuzji
- numer donacji, na podstawie którego sprawdzono płeć i wiek dawcy.

Wiek i płeć

Z całej badanej populacji (n=650) wyodrębniono dwie grupy pacjentów: dzieci (n=125) oraz dorosłych (n=525). W celu określenia zależności występowania niepożądanych reakcji od płci biorców dokonano podziału na kobiety (n=350) i mężczyzn (n=300).

Oddział/rozpoznanie

Ze względu na dużą różnorodność występujących chorób pogrupowano pacjentów według hospitalizacji na poszczególnych oddziałach: oddzielnie dzieci i dorosłych. Dla lepszego zobrazowania badanej populacji, ze względu na specyfikę leczenia kobiet na oddziałach

przeznaczonych tylko dla nich (oddział położniczy i ginekologiczny) w grupie dorosłych wyodrębniono kobiety (n=296) i mężczyzn (n=229).

Rodzaj przetoczonego składnika

Badaną populację poddano analizie pod kątem przetoczonego składnika oceniając zależność występowania niepożądanego reakcji od rodzaju transfuzji. Zależności te ustalono dla dzieci i osób dorosłych. Rodzaj przetoczonego składnika uwzględniono przy ocenie związku niepożądanych reakcji z transfuzją. Ze względu na opisywaną w literaturze większą częstość występowania reakcji alergicznych po transfuzji składników krwi zawierających osocze ustalono, że przyczynowość każdej reakcji alergicznej po przetoczeniu osocza świeżo mrożonego i koncentratu krwinek płytkowych będzie uznana, jako prawdopodobna.

Czas wystąpienia reakcji

Oceniono czas pojawienia się niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej dla dzieci i osób dorosłych w przedziałach:

- (i) w trakcie transfuzji
- (ii) do 6 godzin po zakończeniu transfuzji (do 6h)
- (iii) do 24 godzin po zakończeniu transfuzji (do 24 h)
- (iv) powyżej 24 godzin od zakończenia transfuzji (>24 h).

Dla wczesnych/ natychmiastowych niepożądanych reakcji określono związek z transfuzją jako wykluczony lub mało prawdopodobny jeśli czas wystąpienia objawów był dłuższy niż zdefiniowany i wynosił:

- (i) powyżej 24 godzin dla ostrej reakcji hemolitycznej (AHTR), duszności poprzetoczeniowej (TAD), posocznicy poprzetoczeniowej (STR)
- (ii) powyżej 12 godzin dla przeciążenia krążenia związanego z transfuzją (TACO)
- (iii) powyżej 6 godzin dla ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI)
- (iv) powyżej 4 godzin dla niehemolitycznej reakcji gorączkowej (FNHTR), reakcji alergicznej i hipotensji poprzetoczeniowej
- (v) powyżej 30 minut od zakończenia transfuzji dla reakcji anafilaktycznej i bólu w czasie przetoczenia.

Objawy kliniczne/biologiczne oznaki reakcji niepożądanego

Każdego pacjenta z badanej populacji zakwalifikowano do jednego rodzaju niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej na podstawie określonych poniżej objawów klinicznych/biologicznych oznak reakcji niepożądanego wykorzystując również inne dane zawarte w formularzu lub uzyskane

wyniki. Analizując dostępne dane wybrano najbardziej prawdopodobny scenariusz mając na uwadze fakt, że nie wszystkie wymienione poniżej objawy/ symptomy pojawiają się razem a także, że występujące oznaki nie są charakterystyczne dla określonego rodzaju niepożądanego reakcji. Te same objawy mogą być zatem obserwowane w wielu reakcjach związanych z przetoczeniem a także w różnych chorobach występujących u pacjenta, u którego wykonano transfuzję. Poniżej przedstawiono informacje, które uwzględniono przy kwalifikowaniu niepożądanych reakcji:

- **Hemoliza**

ostra reakcja hemolityczna (AHTR): gorączka, dreszcze, ból i zaczerwienienie w miejscu wkłucia, ból klatki piersiowej, grzbietu i w okolicy lędźwiowej, niepokój, duszność, niedociśnienie, nudności, wymioty, wstrząs, ↓Hb, ↓Hp, ↑LDH, ↑bilirubiny pośredniej, ↑retikulocytów, hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosyderynuria, badania serologiczne stwierdzające transfuzję składnika krwi z antygenem, do którego pacjent wytworzył przeciwciała lub sytuację odwrotną: pacjent ma antygen, do którego skierowane są przeciwciała obecne w przetaczanym składniku

opóźniona reakcja hemolityczna (DHTR): osłabienie, gorączka, anemia, żółtaczka, ↓Hb, ↑bilirubiny, w ciężkich przypadkach niewydolność nerek, w badaniach serologicznych stwierdzenie niezgodnego przetoczenia

hiperhemoliza (HHTR): ↑bilirubiny pośredniej, ↑LDH, ↑wolnej Hb, ↓Hp, ↓Hb i Ht poniżej wartości sprzed transfuzji, ↓retikulocytów, ↑ferrytyny, w badaniach serologicznych stwierdzenie niezgodnego przetoczenia

- **niehemolityczna reakcja gorączkowa (FNHTR):** gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub $\uparrow \geq 1^{\circ}\text{C}$ w porównaniu do wartości sprzed transfuzji i/lub dreszcze, bóle głowy, mdłości, wymioty, duszność, ↓ciśnienia tętniczego krwi
- **ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI):** nagła duszność, tachypnoe, tachykardia, hipotensja, gorączka, obrzęk płuc, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ lub $\text{SpO}_2 < 90\%$, ↑CRP i stabilny stan układu oddechowego przez 12 godzin przed transfuzją, symetryczne zmiany o charakterze „mlecznej szyby” w obu płucach, zwykle bez powiększonej sylwetki serca
- **reakcja alergiczna:** wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk naczynioruchowy, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka
- **reakcja anafilaktyczna:** objawy skórne (jak w reakcji alergicznej), ciężka hipotensja, kaszel, spazm oskrzelowy, stridor, obrzęk naczynioruchowy, kurczowe bóle brzucha, wymioty, biegunka, wstrząs i/lub utrata świadomości

- **posocznica poprzetoczeniowa (TAS):** gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ lub wzrost temperatury ciała $\geq 2^{\circ}\text{C}$, dreszcze, zaburzenia oddychania, nudności, wymioty, tachykardia ≥ 120 uderzeń na minutę (bpm, *beats per minute*) lub wzrost o ≥ 40 bpm w porównaniu do wartości wyjściowej, $\uparrow$ lub $\downarrow$ ciśnienia tętniczego krwi ≥ 30 mmHg, wstrząs
- **Przeciążenie krążenia związane z transfuzją (TACO):** ostra niewydolność oddechowa, tachykardia, $\uparrow$ RR, obrzęk płuc, charakterystyczne dla obrzęku płuc zmiany radiologiczne w płucach z powiększoną sylwetką serca, dodatni bilans płynów, wartość NT-proBNP po transfuzji $>1,5$ razy w porównaniu do wartości sprzed toczenia (BNP <300 pg/ml lub NT-proBNP <2000 pg/ml wykluczało TACO jeśli pacjent nie był w ciężkim stanie)
- **hipotensja poprzetoczeniowa (HTR):** $\downarrow$ tętniczego ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 30 mmHg lub do wartości ≤ 80 mmHg
- **ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa (APTR):** ból klatki piersiowej, brzucha, pleców, duszność, dreszcze, $\uparrow$ ciśnienia tętniczego krwi, niepokój, rumień, ból głowy
- **duszność poprzetoczeniowa (TAD):** duszność pojawiająca się do 24 godzin po transfuzji, która nie odpowiada kryteriom TRALI, TACO, reakcji alergicznej i nie ma związku z chorobą pacjenta ani innymi znanymi przyczynami, tachykardia, $\uparrow$ ciśnienia tętniczego krwi, niekiedy $\uparrow$ temperatury ciała $>1,5^{\circ}\text{C}$
- **zator powietrzny:** nagłe zaburzenia oddychania, sinica, ból, kaszel, wstrząs, tachykardia lub bradykardia, arytmia
- **hipotermia** (łagodna do 33°C , ciężka $<30^{\circ}\text{C}$): zwykle związana z masywną transfuzją, zaburzenia kardiologiczne, zaburzenia metabolizmu wątroby, zakażenia, uszkodzenie funkcji płytek krwi, $\downarrow$ aktywności czynników krzepnięcia
- **hiperkaliemia:** zaburzenia rytmu serca, $\uparrow$ stężenia potasu >5 mmol/l lub wzrost $>1,5$ mmol/l w porównaniu do wartości sprzed transfuzji w ciągu godziny od przetoczenia
- **hipokalcemia** (Ca^{2+} całkowity $<2,25$ mmol/l; <9 mg/dl) parestezje, skurcze mięśni, drgawki, tężyczka, zaburzenia rytmu serca do migotania komór włącznie zwykle związana z masywną transfuzją
- **alloimmunizacja:** wykrycie przeciwciał do antygenów obecnych na erytrocytach, leukocytach, płytkach krwi związane z transfuzją
- **poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa (PTP):** trombocytopenia z liczbą płytek krwi $<10 \times 10^9/\text{l}$, uogólniona lub miejscowa skaza krwotoczna, krwawienie ze śluzówek, krwawienie do OUN, stwierdzenie niezgodnego przetoczenia najczęściej u pacjentki,

u której stwierdza się przeciwciała anti-HPA1a do powszechnego swoistego antygeny obecnego na płytkach krwi

- **poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD):** gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, objawy skórne (rumień, wysypka grudkowo-plamista, pęcherze, erythrodermia), żołądkowo-jelitowe (zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty, wodnisto-krwista biegunka), zaburzenia czynności wątroby, powiększenie węzłów chłonnych, $\uparrow$ aminotransferaz, $\uparrow$ bilirubiny, pancytopenia
- **potransfuzyjne przeciążenie żelazem TIO):** $\uparrow$ stężenia ferrytyny $>1000\text{ }\mu\text{g/l}$, zaburzenia czynności narządów wewnętrznych (wątroba, serce, trzustka, narządy endokrynne)
- **przeniesienie czynników zakaźnych:** objawy i badania charakterystyczne dla zakażenia określonym patogenem
- **inne:** nie zostały zakwalifikowane do żadnej z wyżej wymienionej grupy

Zastosowane leczenie

Przeanalizowano leczenie zastosowane w związku z wystąpieniem niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych jako element kwalifikacji do określonego rodzaju reakcji.

Nasilenie reakcji

Przeanalizowano badaną populację pod kątem nasilenia reakcji w celu określenia ciężkości niepożądanego reakcji związanej z transfuzją. Analizie poddano pacjentów z zaznaczonym w formularzu nasileniem powikłania, kwalifikując reakcję jako lekką - poziom 0,1 lub ciężką - poziom 2,3,4 (kryteria przedstawia Tab.5). Część ciężkich reakcji była konsultowana w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Stan pacjenta przed przetoczeniem

Poddano analizie badaną grupę pod kątem stanu klinicznego chorego stwierdzonego przed przetoczeniem, aby określić czy koreluje on z nasileniem niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych.

Transfuzje i niepożądane reakcje w przeszłości

Oceniono w badanej grupie leczenie składnikami krwi i występowanie niepożądanych reakcji w przeszłości. W przypadku stwierdzenia reakcji w przeszłości, której objawy były spójne ze stwierdzonymi w obecnym badaniu, określono przyczynowość jako 2 (prawdopodobna).

Obecność przeciwciał

Analizie poddano obecność przeciwciał do antygenów krwinek czerwonych i antygenów HLA klasy I wiążących dopełniacz (przeciwciała limfocytotoksyczne) lub innych wykrytych

w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. W przypadku stwierdzenia przeciwciał do antygenów krwinek czerwonych, które nie były wykrywane w badaniach serologicznych przed transfuzją i występowania objawów spójnych z niepożądaną reakcją poprzetoczeniową, związaną z w/w przeciwciałami, określono przyczynowość, jako 3 (kryteria przedstawia Tab. 6). W każdym przypadku stwierdzenia przeciwciał limfocytotoksycznych i objawów, niehemolitycznej reakcji gorączkowej (FNHTR), określono przyczynowość, jako 3. W przypadkach z przewagą objawów alergii nad objawami, FNHTR i wykrytymi przeciwciałami limfocytotoksycznym, kwalifikowano reakcję jako „alergia” z poziomem przyczynowości 3.

3.2.3. Analiza związku z transfuzjami

Każdą niepożądaną reakcję poprzetoczeniową oceniono finalnie pod kątem związku z transfuzjami korzystając z wyszczególnionych w Tab. 6 kryteriów. Związek niepożądanego odczynu poprzetoczeniowego z transfuzją wykluczano po konsultacji Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, na podstawie wyniku sekcji zwłok lub ewidentnych dowodów na inne, niż transfuzja, jej pochodzenie. Związek z transfuzją uznawano za pewny/udowodniony, jeśli wykryte przeciwciała dopełniały obraz niepożądanego odczynu poprzetoczeniowego lub taka była ocena po konsultacji w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii.

Tab. 6 Ocena związku występujących objawów z transfuzją (przyczynowość) [29].

PRZYZYCNOWOŚĆ		WYJAŚNIENIE
TO	TRUDNO OCENIĆ	W przypadku niewystarczających danych do oceny przyczynowości
0	WYKLUCZONA	W przypadku jednoznacznych dowodów na to, że niepożądany odczyn wystąpił z innych przyczyn
	MAŁO PRAWDOPODOBNA	W przypadku wyraźnych dowodów na to, że niepożądany odczyn można przypisać innym przyczynom, niż krew lub jej składniki
1	MOŻLIWA	Jeżeli na podstawie dowodów nie da się ustalić, czy niepożądany odczyn można przypisać krwi lub jej składnikom, czy innym przyczynom
2	PRAWDOPODOBNA	W przypadku jasnych dowodów na to, że niepożądany odczyn można przypisać krwi lub jej składnikom
3	PEWNA	W przypadku przekonujących dowodów na to, że niepożądany odczyn można przypisać krwi lub jej składnikom

3.3. Zgoda Komisji Bioetycznej

Badanie, jako analiza retrospektywna bez cech eksperymentu medycznego uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 05.12.2018 roku. (Dokument w Aneksie pracy).

3.4. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki były analizowane statystycznie przy użyciu programu GraphPad Prism v 6. Każdą grupę (dorośli oraz dzieci) podzielono na cztery kwartyle w zależności od wieku. Po wprowadzeniu do programu statystycznego wieku pacjentów, program podzielił pacjentów na 4 ćwiartki (kwartale):

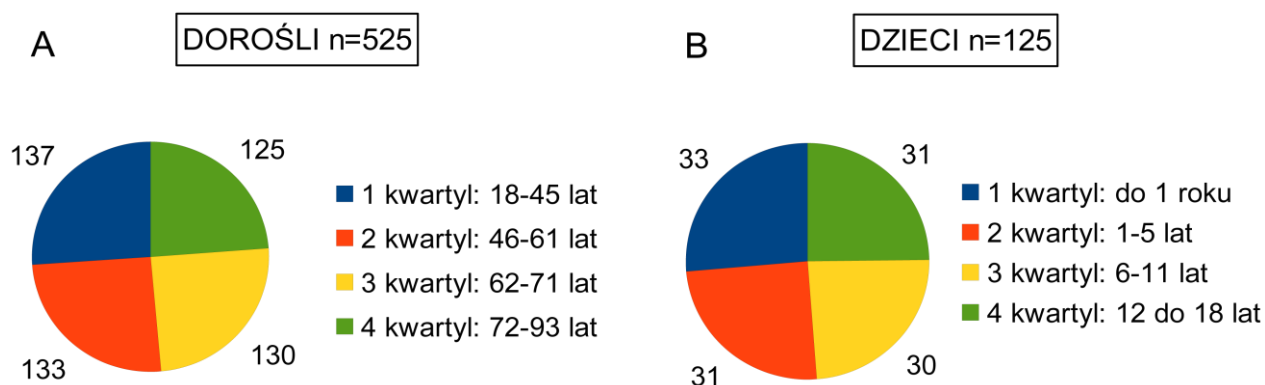
- 1 kwartył to wartość pomiędzy minimum, a 25 centylem
- 2 kwartył to wartość pomiędzy 25 centylem, a medianą
- 3 kwartył to wartość pomiędzy medianą, a 75 centylem
- 4 kwartył to wartość pomiędzy 75 centylem, a maksimum

Liczebność kwartyła u dzieci i u dorosłych różni się. U dorosłych to ok. 131 osób (1/4 z 525 osób), a u dzieci ok. 31 (1/4 ze 125 osób).

W analizie retrospektywnej wykorzystywano test Chi-kwadrat (χ^2). Na wykresach i w tabelach zamieszczono również wartość *p for trend* (pełna nazwa w programie statystycznym *Chi-square test for trend*). Wartość *p* pokazuje w tym przypadku nie tyle trend, co zróżnicowanie w występowaniu niepożądanych reakcji potransfuzyjnych w zależności od wieku osób dorosłych i dzieci. Mówiąc wprost pokazuje czy procent występowania niepożądanych reakcji w poszczególnych grupach wiekowych (kwartylach) bardzo się między sobą różni. Wartość *p* mniejszą od 0,05 uznawano za istotną statystycznie.

4. WYNIKI

Analizie poddano 650 pacjentów w wieku od 2 dni do 93 lat, u których wystąpiły niepożądane reakcje związane z transfuzjami składników krwi. W badaniu wyodrębniono dzieci (n=125; 19% całej grupy badanej; dziewczynki n=54, chłopcy n=71) i dorosłych (n=525; 81% całej grupy badanej; kobiety n=296, mężczyźni n=229). Udział badanych grup z podziałem na kwartyle (kryterium wieku) obrazuje Ryc.5.



Ryc.5 Badana grupa z podziałem na kwartyle: dorośli (panel A), dzieci (panel B). **n**–liczba niepożądanych reakcji

Z powodu różnych chorób, pacjenci tworzyli heterogenną grupę badaną. W celu usystematyzowania danych wyodrębniono oddziały specyficzne dla dzieci (neonatologia) oraz kobiet (ginekologia i położnictwo), a następnie pozostałych pacjentów przydzielono do jednego z oddziałów: intensywnej opieki medycznej (IOM), onkologii/hematologii, wewnętrznego lub zabiegowego. Rozkład demograficzny badanej populacji w zależności od miejsca hospitalizacji przedstawia tabela 7.

Tab. 7 Rozkład demograficzny badanej populacji w zależności od miejsca hospitalizacji z uwzględnieniem wieku i płci chorego.

PACJENCI	ODDZIAŁ					
	IOM	Neonatologii	Onkologii/ Hematologii	Wewnętrzny	Gin-Pol	Zabiegowy
DZIECI n, (%)	13 (10)	6 (5)	76 (61)	22 (18)	-	8 (6)
KOBIETY n, (%)	30 (10)	-	39 (13)	96 (32)	64 (22)	67 (23)
MĘŻCZYŹNI n, (%)	31 (14)	-	30 (13)	83 (36)	-	85 (37)

n–liczba niepożądanych reakcji; (%) procentowy udział niepożądanych reakcji w poszczególnych grupach w zależności od miejsca hospitalizacji; **IOM**–oddział intensywnej opieki medycznej; **Gin-Pol**–oddział ginekologiczno-położniczy

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe u dzieci (Tab.7) zdecydowanie częściej niż w innych grupach, występowały u pacjentów onkologicznych (61%), co świadczy o znacznym rozpowszechnieniu, wśród osób do 18 roku życia, chorób nowotworowych, głównie hematologicznych, wymagających substytucji składnikami krwi. Niepożądane reakcje związane z transfuzjami u kobiet najczęściej były zgłaszane u pacjentek hospitalizowanych na oddziałach zabiegowych (ginekologiczno-położniczy i zabiegowy), natomiast w grupie mężczyzn, z równą częstością, na oddziałach wewnętrznych i zabiegowych (Tab.7).

4.1. Częstość występowania niepożądanych reakcji w badanej populacji

Częstość występowania niepożądanych reakcji w badanej populacji określono, jako udział odsetkowy ilości wydanych składników krwi do użytku klinicznego i/lub składników przetoczonych. Ze względu na niedoskonałość obu parametrów (nie wszystkie wydane składniki były użyte, nie wszystkie szpitale raportują zużycie składników krwi, niektóre szpitale otrzymywały składniki krwi z innego, niż macierzyste, centrum bez jego wiedzy), wyliczono średnią arytmetyczną z obu wartości, uznając uzyskany wynik za ostateczny. W przypadku posiadania tylko jednego z w/w dwóch parametrów, był on wynikiem ostatecznym. W sytuacji braku danych dotyczących ilości wydanych lub przetoczonych składników, brakujące dane uzupełniano posiadanymi w danej grupie. Metodę zastosowano dla całej populacji na przestrzeni 8 lat i dla każdego roku oddzielnie, dla wszystkich przetoczonych składników oraz dla poszczególnych rodzajów. Dane przedstawiono poniżej.

Tab. 8 Składniki krwi wydane/przetoczone w latach 2011–2018 na terenie objętym działalnością Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu.

SKŁADNIKI KRWI		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	RAZEM	ŚREDNIA
Wszystkie	wydane	119850	123450	122044	114066	115786	120843	122855	121580	960474	951 837
	przetoczone	118908	121984	123219	98566	116227	120280	122610	121406	943200	
	Średnia/rok	119379	122717	122631	106316	116006	120562	122733	121493	951837	120 000
KKCz	wydane	80298	84892	82496	76120	77705	82535	85625	87033	656703	658 699
	przetoczone	79390	83516	83716	81024	78206	-	85450	86858	660694	
	Średnia/rok (%)	79844	84204	83106	78572	77955	82535	85537	86946	658699	82 000 (68)

Tab. 8 c.d.

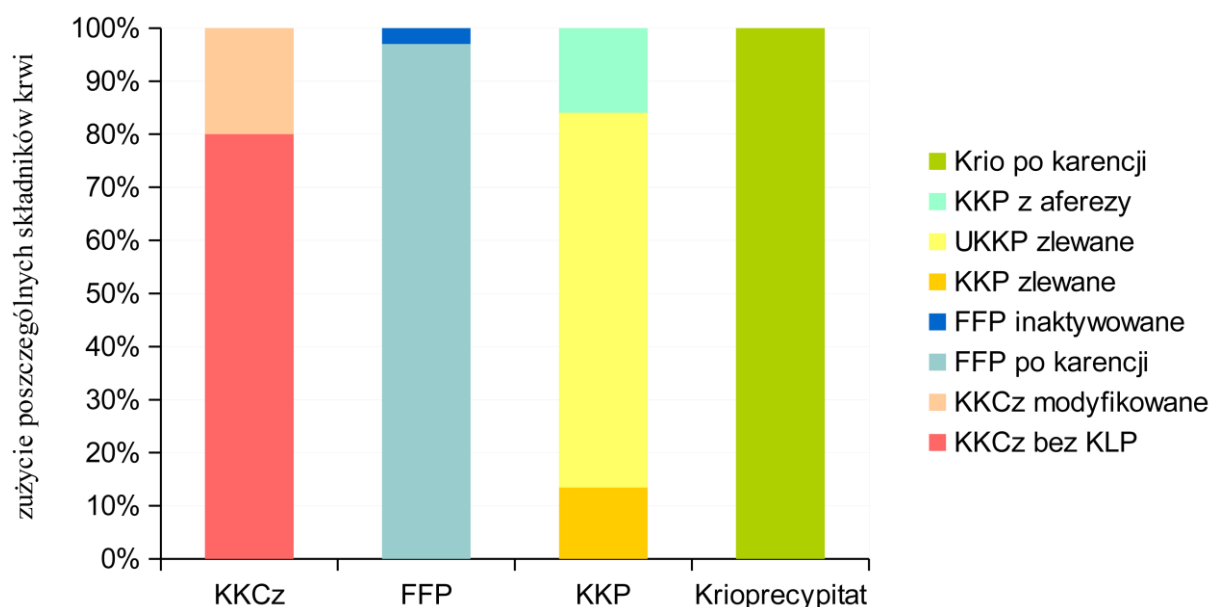
SKŁADNIKI KRWI		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	RAZEM	ŚREDNIA
FFP	wydane	27653	24755	24908	22050	21600	20993	19925	18769	180652	179749
	przetoczone	27619	-	24863	21014	21540	20430	19854	-	178845	
	Średnia/rok (%)	27636	24755	24885	21532	21570	20712	19889	18769	179749	22 000 (18)
KKP	wydane	44884*	51726*	48562*	13839	13441	13833	13582	56520*	101559	101 330
	przetoczone	10786	12064	12564	13381	-	-	-	11450	101101	
	Średnia/rok (%)	10786	12064	12564	13610	13441	13833	13582	11450	101330	13 000 (11)
KRIO	wydane	1113	1739	2076	2057	3040	3482	3724	4328	21559	21 515
	przetoczone	-	1650	-	-	-	-	-	-	21470	
	Średnia/rok (%)	1113	1695	2076	2057	3040	3482	3724	4328	21515	3 000 (3)

(%)–procentowy udział transfuzji poszczególnych składników krwi w odniesieniu do wszystkich przetoczeń w roku; **KKCz**-koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**-osocze świeżo mrożone; **KKP**-koncentrat krwinek płytkowych; **Krio**-krioprecypitat; ***KKP** podane w jednostkach, pozostałe KKP w opakowaniach; „-” brak danych w raporcie; **kolorem czerwonym zaznaczono średnie roczne zużycie składników krwi i ich procentowy udział w odniesieniu do wszystkich transfuzji w roku**

Najczęściej stosowanymi składnikami krwi w badanym okresie były koncentraty krwinek czerwonych (KKCz, 68%), następnie osocze świeżo mrożone (FFP, 18%) i koncentrat krwinek płytkowych (KKP, 11%), a najrzadziej krioprecypitat (3%). Analiza zużycia składników krwi na przestrzeni 8 lat (Tab.8) wykazała, że stosowanie KKCz, za wyjątkiem lat 2014-2015, miało tendencje wzrostowe, w przeciwieństwie do FFP, którego wykorzystanie do użytku klinicznego w latach 2011-2018 spadło o ponad 30%. Powodem zmniejszenia przetoczeń osocza świeżo mrożonego, najprawdopodobniej było zwiększenie w szpitalach dostępności do skuteczniej hamującego krwawienia, liofilizowanego koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*) oraz edukacja lekarzy dotycząca wskazań do przetaczenia FFP. Na przestrzeni 8 lat zużycie KKP systematycznie wzrastało aż do 2018 roku, w którym odnotowano zmniejszenie przetoczeń o ponad 2 tys. opakowań. W latach 2011-2018 nastąpił czterokrotny wzrost zużycia krioprecypitatu, który stał się powszechnie stosowanym składnikiem w przypadku masywnych krwotoków i niedoboru fibrynogenu.

Ze względu na raportowanie przez szpitale zużycia składników krwi w przedziałach wiekowych pacjentów: (i) poniżej 5 lat, (ii) 5-14 lat, (iii) 15-44 lata, (iv) 45-59 lat, (v) powyżej 60 lat, nie mogłam określić zużycia składników krwi oddzielnie w grupie dzieci (do 18 roku życia) i w grupie dorosłych (powyżej 18 roku życia).

Pacjenci leczeni koncentratami krwinek czerwonych, osoczem świeżo mrożonym czy koncentratami krwinek płytkowych otrzymywali w/w składniki krwi poddawane modyfikacjom. Modyfikowane składniki zwiększają bezpieczeństwo przetoczeń, minimalizując niepożądane reakcje. Na rycinie 6 przedstawiono średni procentowy udział, modyfikowanych i nie poddanych modyfikacji, poszczególnych składników krwi stosowanych w leczeniu w analizowanym okresie.



Ryc. 6 Procentowy udział modyfikacji poszczególnych składników krwi stosowanych w krwiolecznictwie w latach 2011–2018 na terenie objętym działalnością RCKiK w Poznaniu. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**–osocze świeżo mrożone; **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych; **UKKP**–ubogoleukocytny koncentrat krwinek płytkowych; **KLP**–kożuszek leukocytno-płytkowy

Składniki krwi stosowane w krwiolecznictwie w latach 2011–2018 na terenie objętym działalnością RCKiK w Poznaniu, w większości, nie były poddawane modyfikacjom, za wyjątkiem KKP (Ryc.6). Wszystkie przetoczone KKP z aferezy i 84% KKP zlewanych z kożuszków leukocytno – płytkowych były ubogoleukocytnarne oraz napromieniowane. Napromieniowanie

wykonywano bezpośrednio po uzyskaniu składnika (ostatni etap produkcji), a filtrowanie często w trakcie przechowywania płytek krwi.

Tab. 9 Ogólna częstość występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011–2018 w zależności od rodzaju przetoczonego składnika.

SKŁADNIK KRWI	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	RAZEM	CZĘSTOŚĆ NA 100 000 PRZETOCZONYCH SKŁADNIKÓW KRWI
KKCz n (%)	47 (0,06)	56 (0,07)	46 (0,06)	44 (0,06)	58 (0,07)	73 (0,09)	47 (0,05)	47 (0,05)	418 (0,06)	63
FFP n (%)	16 (0,06)	19 (0,08)	20 (0,08)	12 (0,06)	20 (0,09)	19 (0,09)	22 (0,11)	19 (0,10)	147 (0,08)	82
KKP n (%)	7 (0,06)	3 (0,02)	3 (0,02)	7 (0,05)	24 (0,18)	19 (0,14)	13 (0,10)	8 (0,07)	84 (0,08)	83
KRIO n (%)	0	0	0	0	1 (0,03)	0	0	0	1 (0,005)	4,6
RAZEM n (%)	70 (0,05)	78 (0,04)	69 (0,04)	63 (0,04)	103 (0,09)	111 (0,08)	82 (0,07)	74 (0,06)	650 (0,06)	68

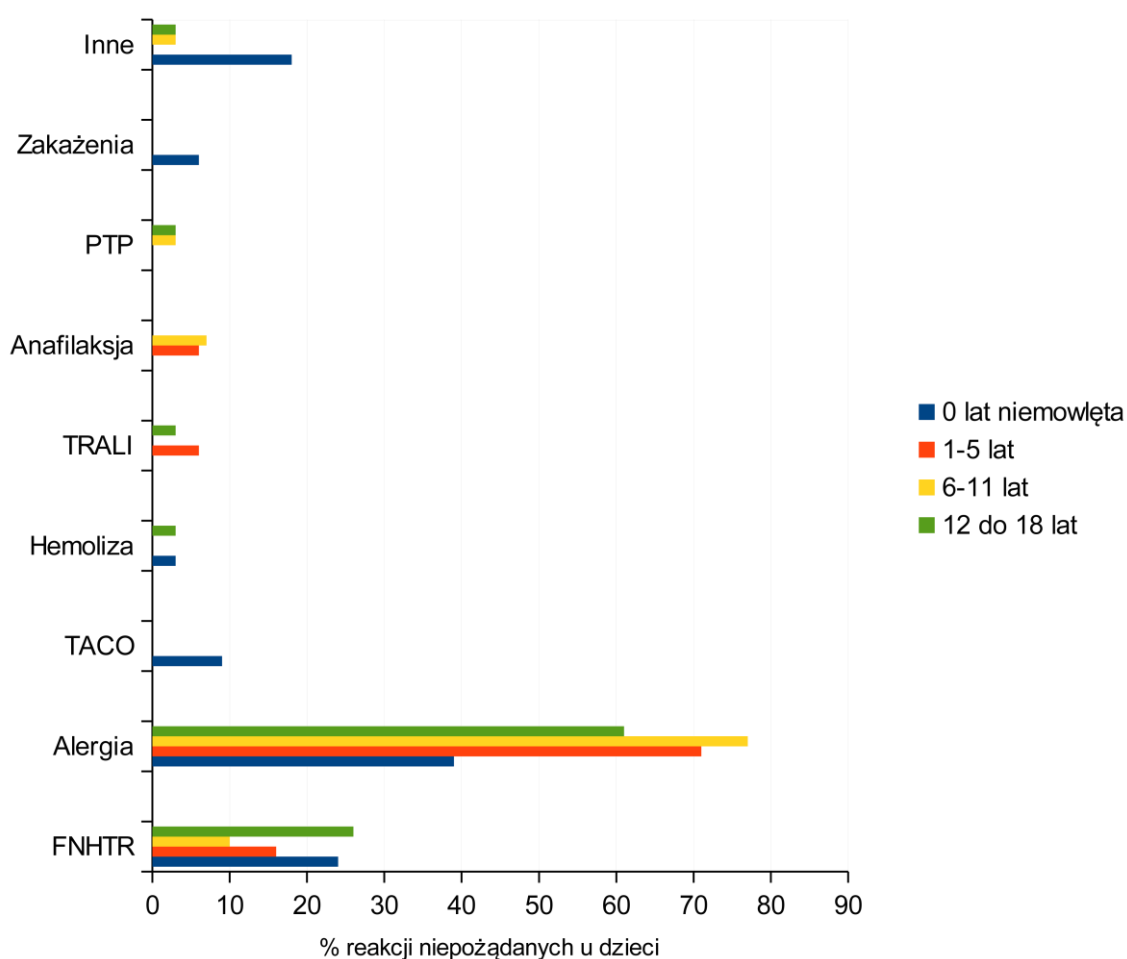
n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–procentowy udział niepożądanych reakcji w odniesieniu do przetoczonych składników krwi (Dane dotyczące ilości przetoczonych składników krwi znajdują się w Tab.8); **KKCz**-koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**-osocze świeżo mrożone; **KKP**-koncentrat krwinek płytkowych; **Krio**-krioprecypitat; **kolorem czerwonym zaznaczono największy procentowy udział niepożądanych reakcji w odniesieniu do przetoczonych składników krwi oraz największą częstość niepożądanych reakcji na 100 000 zastosowanych składników krwi**

Liczba niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w badanym okresie kształtowała się na podobnym poziomie (Tab.9) za wyjątkiem lat 2015-2016, kiedy obserwowany był wzrost zgłoszeń o ponad 25% w odniesieniu do pozostałych lat objętych analizą. W każdym roku najwięcej niepożądanych reakcji raportowano po transfuzji koncentratów krwinek czerwonych (KKCz), a najmniej po krioprecypitacie. Największy odsetek niepożądanych reakcji był związany z transfuzjami osocza świeżo mrożonego i koncentratu krwinek płytkowych (0,08%). Należy też zwrócić uwagę, że transfuzje płytek krwi i osocza świeżo mrożonego powodują najwięcej niepożądanych reakcji w przeliczeniu na 100 000 przetoczonych składników (Tab.9).

Ze względu na brak odrębnych danych dotyczących zużycia składników krwi u dzieci i dorosłych, nie można określić częstości występowania niepożądanych reakcji w badanych grupach.

4.2. Rozkład niepożądanych reakcji w grupie dorosłych i dzieci

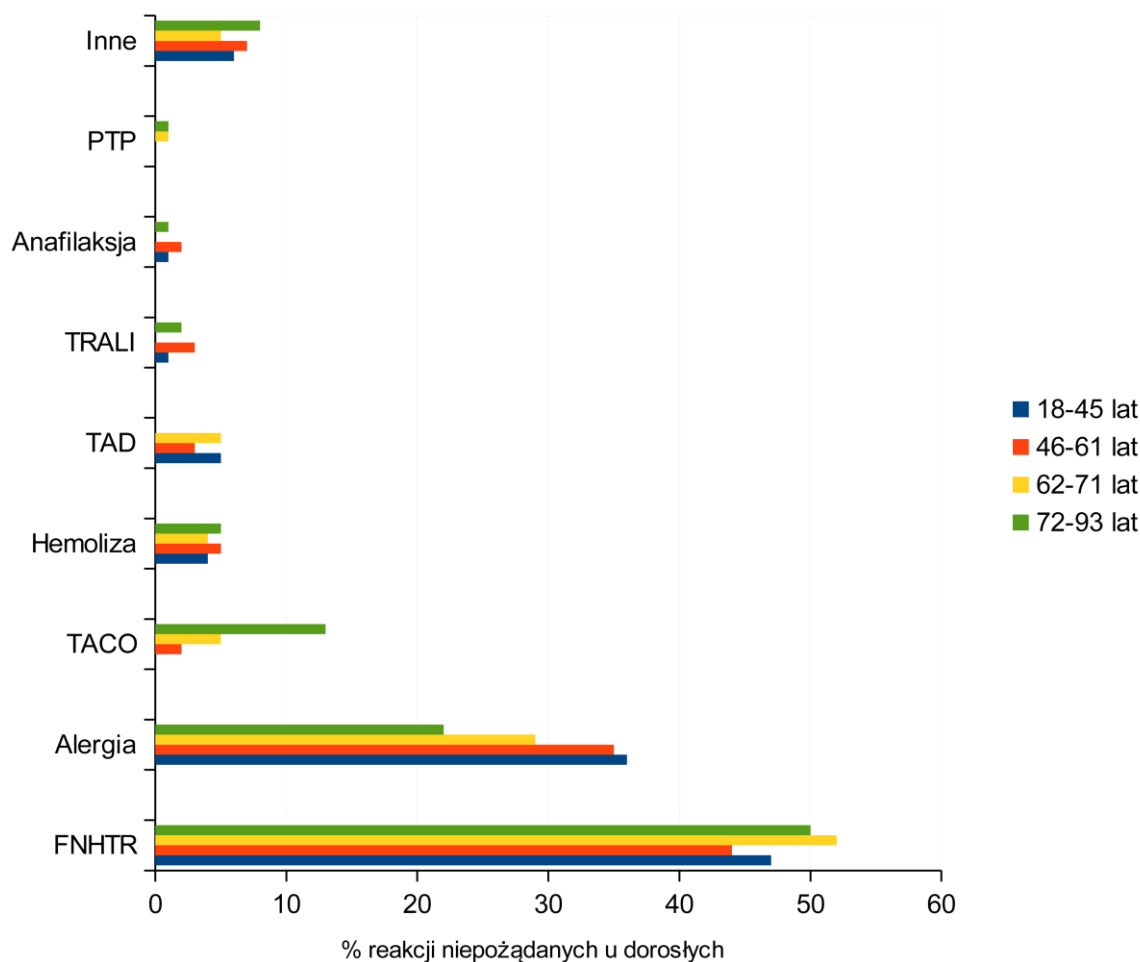
Przeanalizowano częstość występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w poszczególnych grupach wiekowych wśród dzieci i dorosłych (Ryc.7 i Ryc.8).



Ryc. 7 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w poszczególnych kwartylach w grupie dzieci. **PTP**–poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa

We wszystkich grupach wiekowych u dzieci alergia występowała najczęściej (Ryc.7). Zaobserwowano zróżnicowanie jej występowania w zależności od wieku. Najczęściej reakcję alergiczną obserwowano u 6-11 latków i różnica ta była istotna statystycznie w porównaniu do

najmłodszych dzieci ($p < 0,01$). Przeciążenie krążenia związane z transfuzją (TACO) i zakażenia obserwowano tylko wśród niemowląt. TACO występowało szczególnie często u niemowląt w porównaniu do pozostałych grup wiekowych (p for trend $< 0,05$).

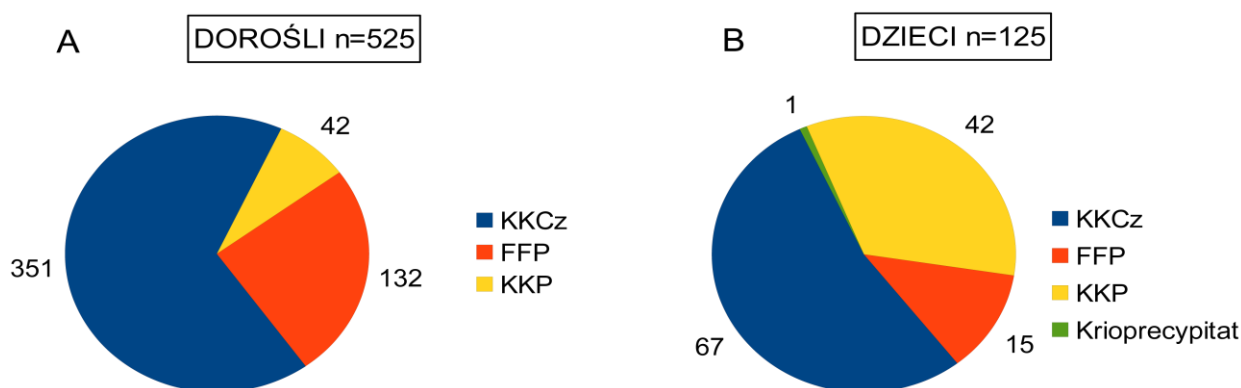


Ryc. 8 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w poszczególnych kwartylach w grupie dorosłych. **PTP**–poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa

Niehemolityczna reakcja gorączkowa (FNHTR), wśród dorosłych pacjentów leczonych składnikami krwi, występowała najczęściej (Ryc.8), jednak nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w poszczególnych grupach wiekowych. Zróźnicowanie reakcji poprzetoczeniowej w zależności od wieku dorosłych biorców zaobserwowano jedynie w przypadku reakcji alergicznej (p for trend $< 0,01$) i TACO (p for trend $< 0,0001$).

4.3. Rozkład niepożądanych reakcji w zależności od przetoczonego składnika

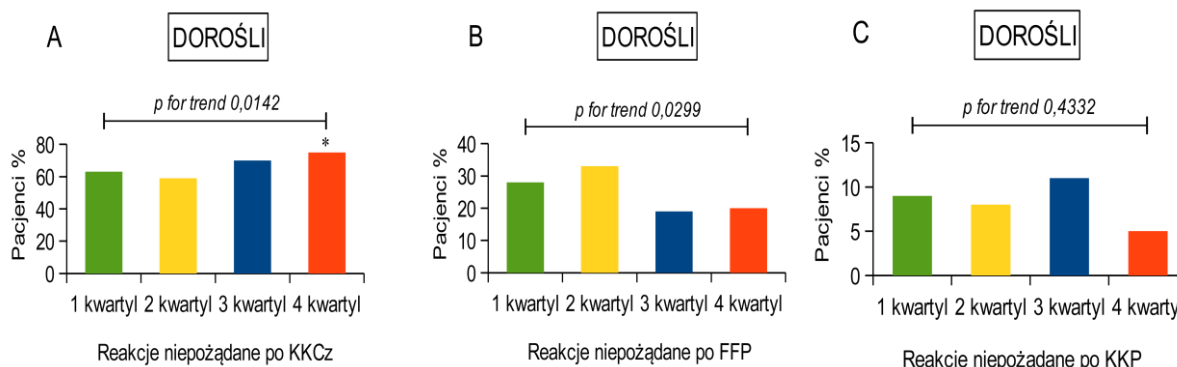
Uwzględniając rodzaj przetoczonego składnika, przeanalizowano zgłoszone niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w grupie dorosłych (n=525) i dzieci (n=125). Wyniki obrazują ryciny 9-11 zamieszczone poniżej.



Ryc. 9 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od przetoczonego składnika w grupie dorosłych (panel A) i dzieci (panel B). **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**–osocze świeżo mrożone; **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

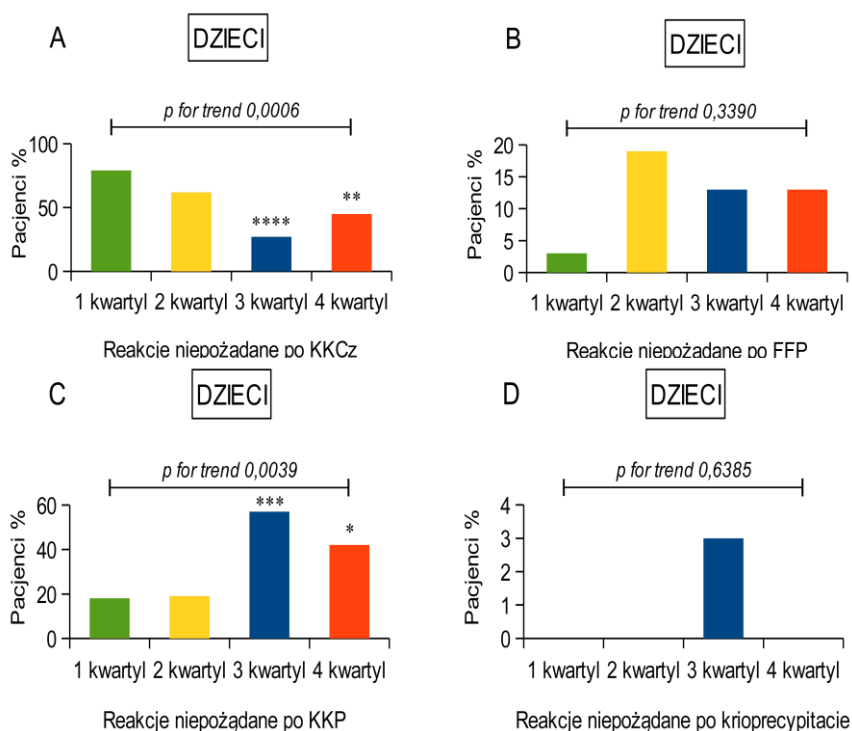
W grupie dorosłych i dzieci niepożądane reakcje najczęściej występowały po przetoczeniu koncentratów krwinek czerwonych (Ryc.9). Natomiast reakcje potransfuzyjne po podaniu osocza świeżo mrożonego i płytek krwi, w obu grupach kształtowały się odmiennie. U dorosłych częściej zgłaszano niepożądane objawy po FFP w porównaniu do KKP, natomiast u dzieci odwrotnie.

Ryc.10 i 11 przedstawia niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od rodzaju przetoczonego składnika, u dorosłych i dzieci uzależnione od ich wieku (podział wiekowy na kwartyle Ryc.5).



Ryc. 10 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe u dorosłych w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcja po KKCz (panel A), reakcja po FFP (panel B), reakcja po KKP (panel C). Istotność statystyczna vs. 1 kwartyl * $p < 0,05$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**–osocze świeżo mrożone; **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych
Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

U osób dorosłych, w zależności od wieku, stwierdzono zróżnicowanie występowania niepożądanych reakcji po podaniu KKCz i FFP (Ryc.10A, 10B). Niepożądane reakcje po transfuzji KKCz częściej pojawiały się u osób najstarszych (4 kwartył–72-93 lata panel A).



Ryc. 11 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe u dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcja po KKCz (panel A), reakcja po FFP (panel B), reakcja po KKP (panel C), reakcja po krioprecypitacie (panel D). Istotność statystyczna vs. 1 kwartył * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**–osocze świeżo mrożone; **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych
Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dzieci, w zależności od wieku, stwierdzono zróżnicowanie występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych szczególnie po podaniu KKCz i KKP (Ryc.11A, 11C). Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po transfuzji KKCz częściej występowały u najmłodszych pacjentów (do 5 lat; panel A), natomiast po KKP w grupie dzieci starszych (6 do 18 lat; panel C).

Do użytku klinicznego wydawane były składniki poddawane lub nie poddawane modyfikacjom o różnym terminie przechowywania przed transfuzją, które powodowały określony rodzaj niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych przedstawionych w Tab.10.

Tab. 10 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od terminu przechowywania przed transfuzją i modyfikacji składnika krwi (n=650).

	FNHTR n=278	Alergia n=236	TACO n=28	Hemoliza n=25	TAD n=18	TRALI n=10	Anafilaksja n=8	PTP n=4	Zakaż. n=2	Inne n=41	Razem n, (%)
KKCz	240 (%)	69 (%)	26 (%)	19 (%)	17 (%)	5 (%)	-	2 (%)	1 (%)	39 (%)	418 (100)
Bez KLP	185 (77)	32 (46)	20 (77)	16 (84)	14 (82)	1 (20)	-	-	-	28 (72)	296 (71)
NKKCz	22 (9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 (5)
UKKCz	-	-	1 (4)	2 (11)	2 (12)	1 (20)	-	1 (50)	-	3 (8)	10 (2)
NUKKCz	32 (13)	36 (52)	5 (19)	1 (5)	1 (6)	1 (20)	-	1 (50)	1 (100)	8 (20)	86 (21)
PKKCz	1 (1)	1(2)	-	-	-	2 (40)	-	-	-	-	4 (1)
KKCz do 14 dni	89	38	7	9	6	3	-	1	1	21	175 (42)
KKCz 14-28 dni	115	24	17	6	9	1	-	1	-	13	186 (44)
KKCz >28 dni	36	7	2	4	2	1	-	-	-	5	57 (14)
FFP	17 (%)	112 (%)	2 (%)	3 (%)	1 (%)	4 (%)	6 (%)	-	1 (%)	1 (%)	147 (100)
Karenc.	16 (94)	106 (95)	2 (100)	3 (100)	1 (100)	4 (100)	4 (67)	-	-	1 (100)	137 (93)
Inaktyw.	1 (6)	6 (5)	-	-	-	-	2 (33)	-	1 (100)	-	10 (7)
KKP	21 (%)	55 (%)	-	3 (%)	-	1 (%)	2 (%)	-	1 (%)	1 (%)	84 (100)
Zlewane	9 (43)	7 (13)		1 (33)	-	-	-	-	-	1	18 (21)
UKKP	8 (38)	19 (34)	-	2 (67)	-	1 (100)	-	-	-	-	30 (36)
RUKKP	1 (5)	17 (31)	-	-	-	-	1 (50)	-	1 (100)	-	20 (24)
UKKP-Af	3 (14)	12 (22)	-	-	-	-	1 (50)	-	-	-	16 (19)
KKP 1 dzień	2	8	-	-	-	-	-	-	1	1	12 (14)
KKP 2 dni	4	4	-	1	-	1	-	-	-	-	10 (12)
KKP 3 dni	1	9	-	1	-	-	2	-	-	-	13 (16)
KKP 4 dni	10	21	-	-	-	-	-	-	-	-	31 (37)
KKP 5 dni	4	13	-	1	-	-	-	-	-	-	18 (21)

n–liczba reakcji niepożądanych; (%)–procentowy udział niepożądanych reakcji w odniesieniu do (i) rodzaju przetoczonego składnika (kolor biały wierszy) oraz (ii) czasu przechowywania przed przetoczeniem (jasnoszary kolor wierszy), 100% stanowią dane zawarte w wierszach KKCz, FFP, KKP zaznaczonych ciemnoszarym kolorem; **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych; **KLP**–kożuszek leukocytno-płytkowy; **NKKCz**–napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych; **UKKCz**–ubogoleukocytny koncentrat krwinek czerwonych; **NUKKCz**–napromieniowany ubogoleukocytny koncentrat krwinek czerwonych; **PKKCz**–przemywany koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**–

osocze świeżo mrożone; **karenc.-FFP**-FFP karencjonowane; **inakt.-FFP**-FFP inaktywowane błękitem metylenowym; **KKP**-koncentrat krwinek płytkowych; **UKKP**-ubogoleukocytny koncentrat krwinek płytkowych; **RUKKP**-rekonstituowany ubogoleukocytny koncentrat krwinek płytkowych; **UKKP-Af**-koncentrat krwinek płytkowych otrzymany metodą automatycznej aferezy; **FNHTR**-niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**-przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**-duszność poprzetoczeniowa; **TRALI**-ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**-poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; **kolorem czerwonym wyróżniono niepożądane reakcje występujące najczęściej w poszczególnych grupach**

Niepożądane reakcje, które wystąpiły po transfuzji krwinek czerwonych częściej dotyczyły przetoczenia niemodyfikowanego składnika (Tab.10). Po podaniu modyfikowanych KKCz rzadziej obserwowano FNHTR, TACO, hemolizę, TAD oraz Inne, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w przypadku alergii. Najczęściej reakcje uboczne występowały po transfuzji KKCz, który był przechowywany do 28 dnia oraz po płytkach krwi (KKP) przetoczonych w 4 i 5 dniu przydatności do użycia. Niepożądane reakcje częściej występowały po ubogoleukocytnych KKP.

Częstość występowania niepożądanych reakcji w zależności od przetoczenia składników modyfikowanych i od czasu ich przechowywania przed transfuzją przedstawia Tab.11.

Tab. 11 Występowanie niepożądanych reakcji w zależności od modyfikacji przetoczonych składników krwi oraz czasu przechowywania koncentratów krwinek czerwonych i koncentratów krwinek płytkowych przed transfuzją.

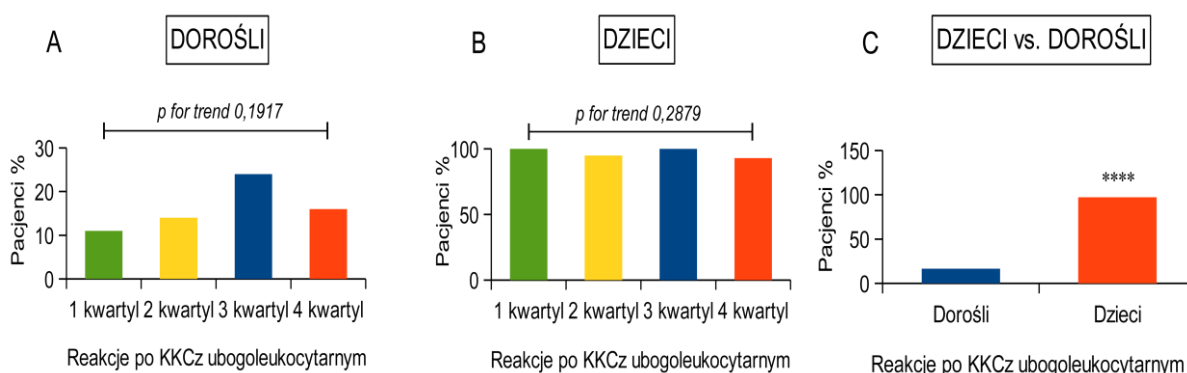
SKŁADNIK	TAK n, (%)	NIE n, (%)	p
KKCz			
KKCz bez KLP	296 (71)	122 (29)	p<0,0001
KKCz po modyfikacji	122 (29)	296 (71)	
KKCz w zależności od czasu przechowywania p for trend <0,0001			
<14 dni	175 (42)	243 (58)	<14 dni vs. 14-28 dni p=0,9966
14-28 dni	186 (44)	232 (56)	
>28 dni	57 (14)	361 (86)	
<14 dni vs. >28 dni p<0,0001			
FFP			
Po karencji	137 (93)	10 (7)	p<0,0001
Po inaktywacji	10 (7)	137 (93)	
KKP			
NKKP zlewane	18 (21)	66 (79)	p<0,0001
UNKKP	66 (79)	18 (21)	
KKP w zależności od czasu przechowywania			
Do 3 dni	35 (42)	49 (58)	p=0,5872
Powyżej 3 dni	49 (58)	35 (42)	

n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–udział procentowy niepożądanych reakcji w zależności od rodzaju składnika i czasu przechowywania przed transfuzją; **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych; **KKCz bez KLP**–koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocyarno-płytkowego; **FFP**–osocze świeżo mrożone; **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych; **NKKP**–napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych; **UNKKP**–ubogoleukocytny, napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych; **kolorem czerwonym wyróżniono wartości istotne statystycznie**

Stwierdzono częstsze występowanie niepożądanych reakcji po transfuzji:

- (i) KKCz, jeśli nie był poddany modyfikacji i był przechowywany do 28 dni
- (ii) KKP, jeśli były ubogoleukocytarne
- (iii) FFP, jeśli nie było poddane inaktywacji błękitem metylenowym

W badaniu sprawdzono czy transfuzja składników modyfikowanych oraz o różnym czasie przechowywania przed przetoczeniem ma wpływ na występowanie niepożądanych reakcji u pacjentów w zależności od wieku. Szczegółowe wyniki dla dorosłych i dzieci przedstawiono na panelowych rycinach 12–26.

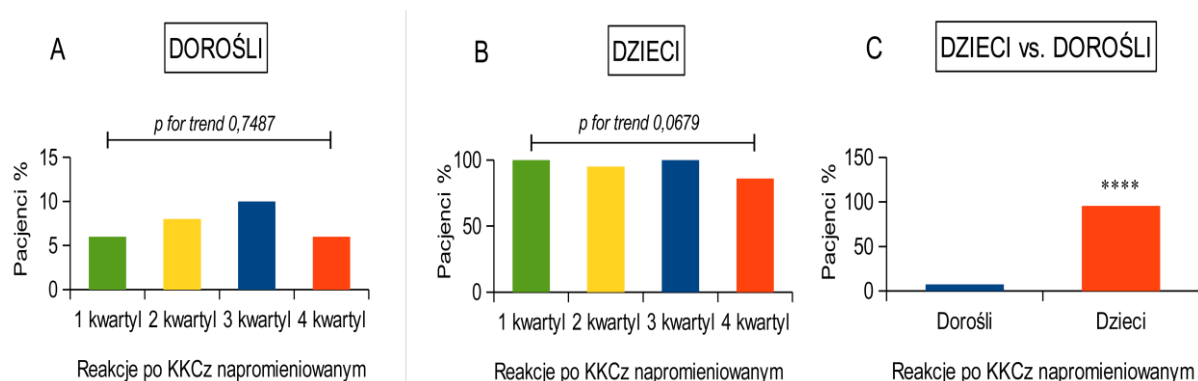


Ryc. 12 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz ubogoleukocytnym (UKKCz): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna **** $p < 0,0001$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie obserwowano istotnego statystycznie zróżnicowania w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu ubogoleukocytnego koncentratu krwinek czerwonych (UKKCz, Ryc.12). Porównanie obu grup wykazało, że niepożądane reakcje po podaniu UKKCz były częściej zgłaszane u dzieci (Ryc.12C).

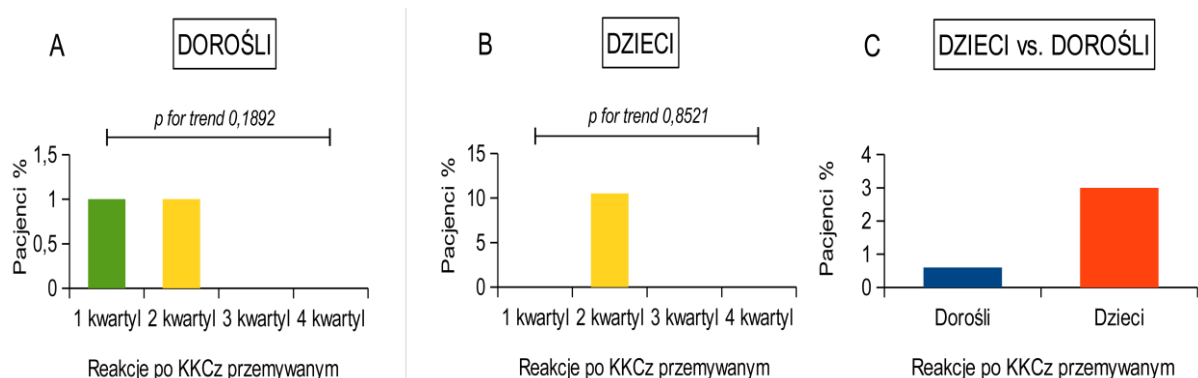


Ryc. 13 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz napromieniowanym (NKKCz): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna **** $p < 0,0001$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych

Kwartyle dorośli: 1 (18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1 (do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu napromieniowanego KKCz (Ryc.13). Porównanie obu grup wykazało, że niepożądane reakcje po podaniu NKKCz były częściej zgłaszane u dzieci (Ryc.13C).

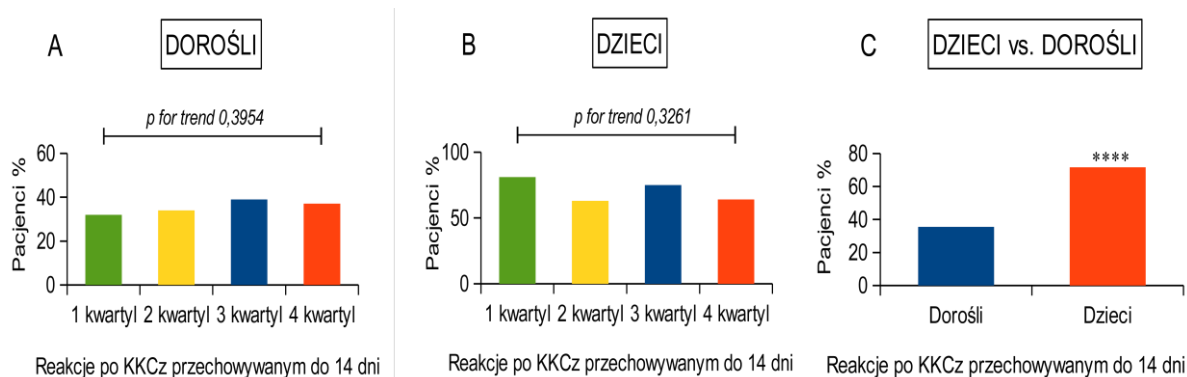


Ryc. 14 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przemywanym (PKKCz): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych

Kwartyle dorośli: 1 (18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1 (do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu przemywanego KKCz (Ryc.14).

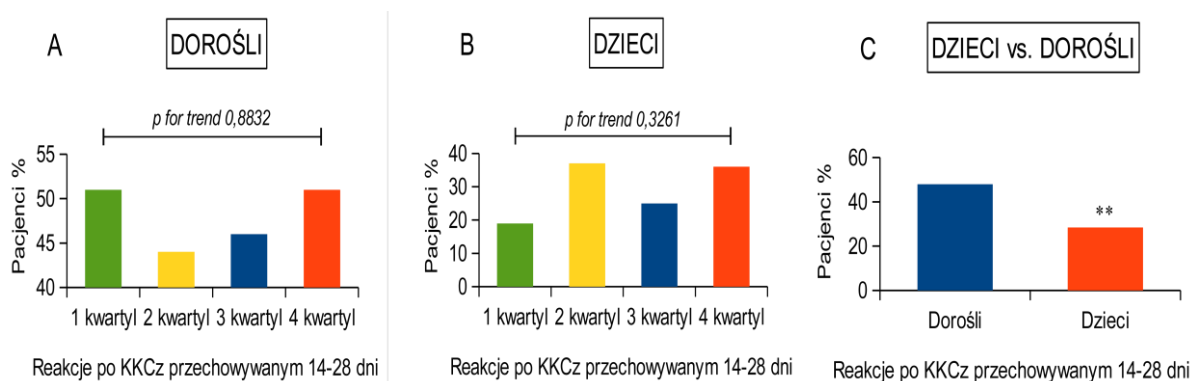


Ryc. 15 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przechowywanym przed transfuzją do 14 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna **** $p < 0,0001$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu koncentratu krwinek czerwonych przechowywanego przed transfuzją do 14 dni (Ryc.15), ale porównanie obu grup wykazało, że niepożądane reakcje po jego podaniu były częściej zgłaszane u dzieci (Ryc.15C).

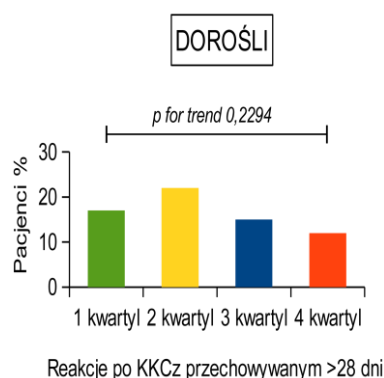


Ryc. 16 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przechowywanym przed transfuzją 14-28 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna ** $p < 0,01$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych oraz dzieci nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu KKCz przechowywanego przed transfuzją 14-28 dni (Ryc.16), ale porównanie obu grup wykazało, że niepożądane reakcje po jego podaniu były częściej zgłaszane u dorosłych (Ryc.16C).

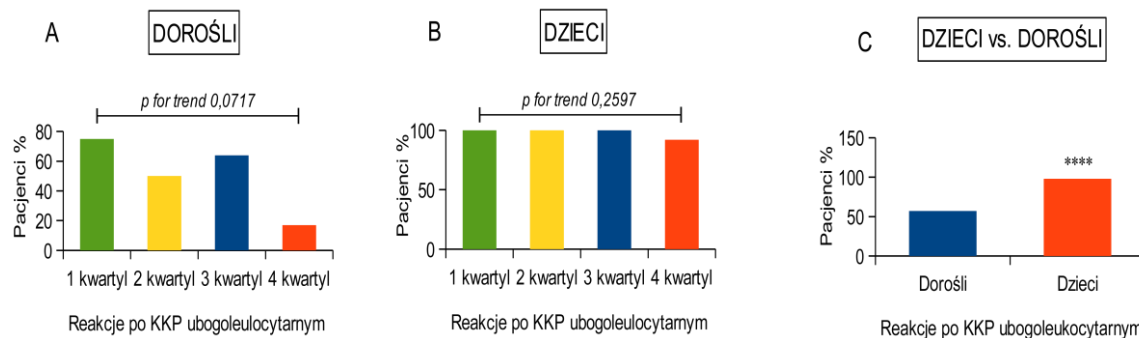


Ryc. 17 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKCz przechowywanym przed transfuzją powyżej 28 dni w grupie dorosłych. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych

Kwartyłe dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

W grupie dorosłych nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu KKCz przechowywanego powyżej 28 dni przed transfuzją (Ryc.17), natomiast w grupie dzieci nie był zgłoszony ani jeden przypadek niepożądanej reakcji po przetoczeniu w/w KKCz.

W grupie dorosłych oraz dzieci wiek nie był kryterium występowania niepożądanych reakcji po zastosowaniu KKCz poddanego modyfikacjom i przetoczonego w różnych terminach przydatności do użycia (Ryc.12-17). Porównując obie grupy stwierdzono, że niepożądane reakcje po przetoczeniu KKCz ubogoleukocytarnego, napromieniowanego oraz przechowywanego do 14 dni występują częściej u dzieci (Ryc.12C, Ryc.13C, Ryc.14C), a przechowywanego 14-28 dni, u dorosłych (Ryc.16C). Powyższe obserwacje wynikają z powszechnie przyjętej w RCKiK w Poznaniu praktyki stosowania do użytku pediatrycznego koncentratów krwinek czerwonych ubogoleukocytarnych, napromieniowanych, które były poddane działaniu promieni γ , w czasie 14 dni od daty pobrania krwi.

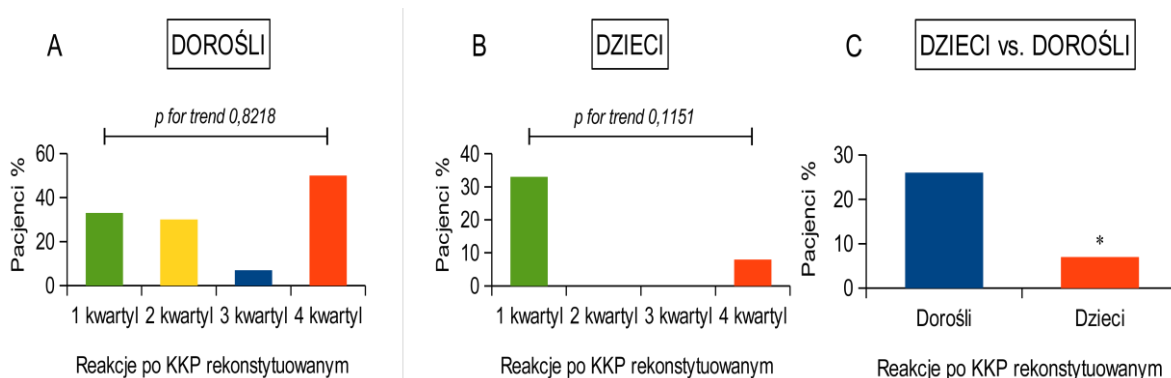


Ryc. 18 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP ubogoleukocytarnym (UKKP): w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna **** $p < 0,0001$. **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

Kwartyłe dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyłe dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu ubogoleukocytarnego KKP (Ryc.18) ale porównanie obu grup wykazało, że niepożądane reakcje po podaniu UKKP były częściej zgłaszane u dzieci (Ryc.18C).

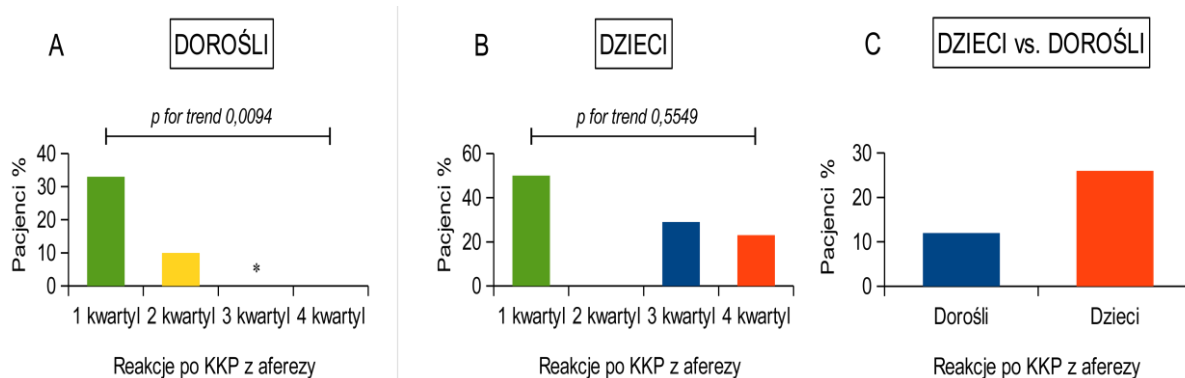


Ryc. 19 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP rekonstruowanym: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna *p<0,005. **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu rekonstruowanego KKP (Ryc.19). Porównanie obu grup wykazało, że niepożądane reakcje po podaniu KKP rekonstruowanego były częściej zgłaszane u dorosłych (Ryc.19C).

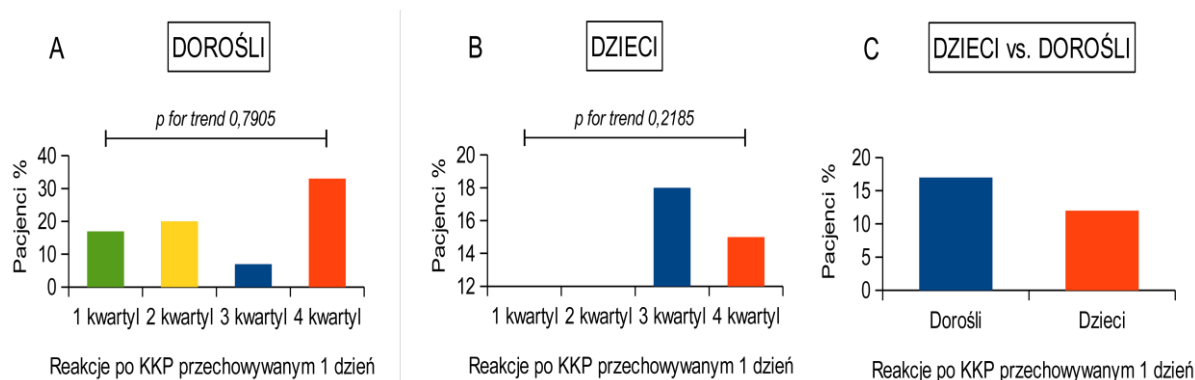


Ryc. 20 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP z aferezy: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Panel A - istotność statystyczna vs. pierwszy kwartyl *p<0,05. **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

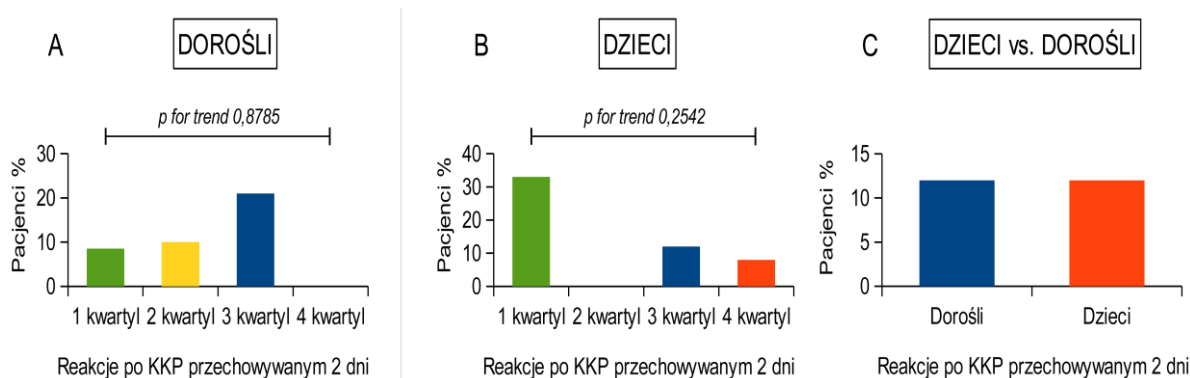
Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Jedynie u dorosłych zaobserwowano zróżnicowanie występowania niepożądanych reakcji po KKP z aferezy, uzależnione od wieku biorcy (Ryc.20A). Reakcje te najczęściej występowały u najmłodszych dorosłych (Ryc.20A).

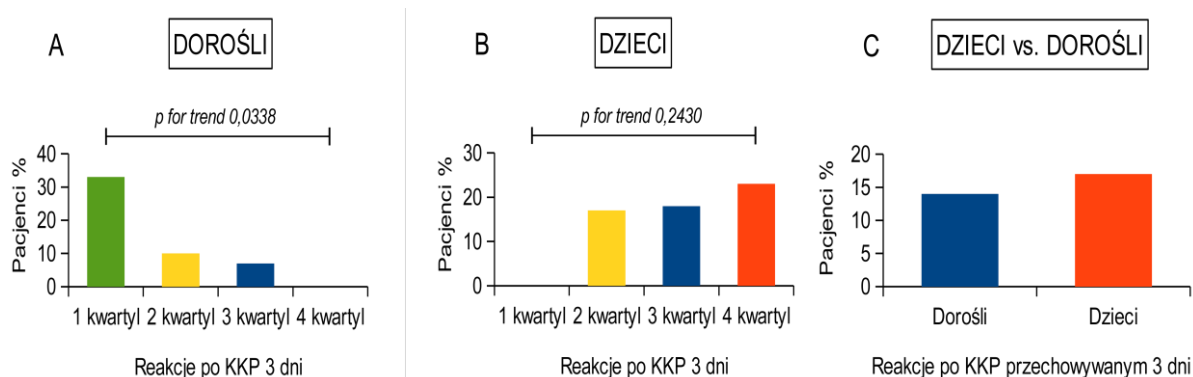


Ryc. 21 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 1 dzień: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych
Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)
Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)



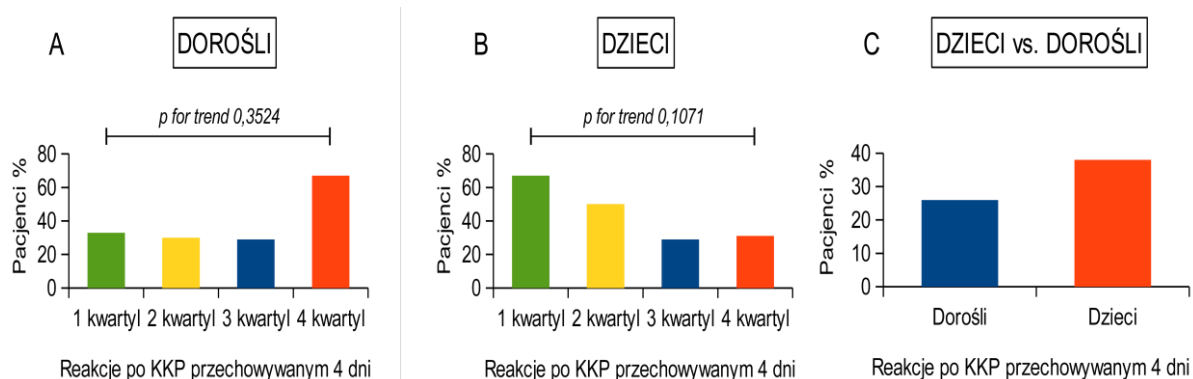
Ryc. 22 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 2 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych
Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)
Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w występowaniu niepożądanych reakcji po przetoczeniu KKP przechowywanego przed transfuzją 1 dzień (Ryc.21) oraz 2 dni (Ryc.22).

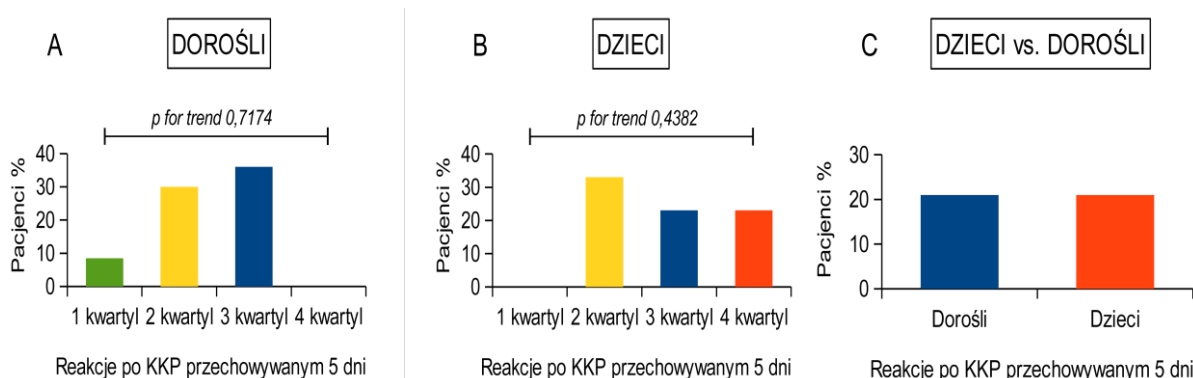


Ryc. 23 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 3 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych
Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)
Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

W grupie dorosłych zaobserwowano zróżnicowanie w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu KKP przechowywanego przed transfuzją 3 dni. Reakcje te częściej były zgłaszane u osób w wieku 18-45 lat, jednak wyniki nie różniły się statystycznie w porównaniu z osobami najmłodszymi (Ryc. 23A).



Ryc. 24 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 4 dni: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych
Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)
Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)



Ryc.25 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe po KKP przechowywanym przed transfuzją 5 dni: w grupie dorosłych

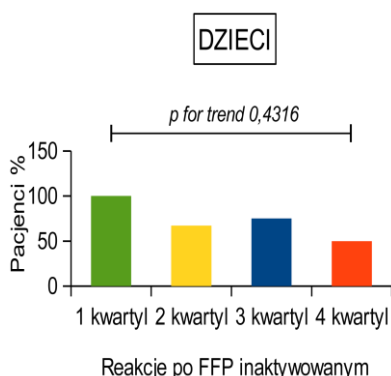
(panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). **KKP**-koncentrat krwinek płytkowych

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

U dorosłych i dzieci nie zaobserwowano zróżnicowania w występowaniu niepożądanych reakcji po zastosowaniu KKP przechowywanego przed transfuzją 4 dni (Ryc.24) oraz 5 dni (Ryc.25).

Niepożądane reakcje częściej występowały u młodych dorosłych do 45 roku życia po przetoczeniu KKP z aferezy (Ryc.20) oraz po KKP przechowywanych 3 dni (Ryc.23). W grupie dzieci nie wykazano zależności występowania niepożądanych reakcji od transfuzji KKP poddanych modyfikacjom oraz przetoczonych w różnym terminie przydatności do użycia (Ryc.18B, Ryc.19B, Ryc.21B, Ryc.22B, Ryc.23B, Ryc.24B, Ryc.25B). Porównując obie grupy stwierdzono, że u dzieci niepożądane reakcje poprzetoczeniowe występowały częściej po transfuzji ubogoleukocytarnych KKP (Ryc.18C), a u dorosłych po podaniu KKP rekonstruowanego (Ryc.19C). W przypadku pozostałych KKP nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Ryc.21, Ryc.22, Ryc.24, Ryc.25).



Ryc. 26 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe u dzieci po zastosowaniu FFP poddanego inaktywacji patogenów.

FFP-osocze świeżo mrożone. Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Niepożądane reakcje po transfuzji osocza świeżo mrożonego inaktywowanego (Ryc.26) występowały w badanym okresie tylko w grupie dzieci (obserwacja własna autora). U dzieci zgłoszono 15 niepożądanych reakcji po przetoczeniu FFP, z czego 10 dotyczyło transfuzji FFP poddanego inaktywacji. W latach 2011–2018 do użytku klinicznego zostało przekazanych z RCKiK w Poznaniu 6384 j. osocza świeżo mrożonego po inaktywacji czynników chorobotwórczych. W/w składnik był stosowany w grupie dorosłych i dzieci. Wszystkie zgłoszone niepożądane reakcje po FFP u osób dorosłych (n=132) były związane z transfuzją karencyjnego FFP.

Analizie poddano również częstość występowania poszczególnych niepożądanych reakcji u dorosłych i dzieci z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika (Tab.12).

Tab. 12 Częstość występowania poszczególnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych do RCKiK w Poznaniu w latach 2011-2018 u dorosłych i dzieci, z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika.

RODZAJ REAKCJI n (%)	DOROŚLI n (%)	DZIECI n (%)	REAKCJE PO KKCz n (%)		REAKCJE PO FFP n (%)		REAKCJE PO KKP n (%)	
			Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci
FNHTR n=278 (43)	254 (48)	24 (19)***	221 (63)	19 (28)****	16 (12)	1 (7)	17 (40)	4 (10)**
ALERGIA n=236 (36,3)	159 (30)	77 (62)****	36 (10)	33 (49)****	102 (77)	10 (66)	21 (50)	34 (81)**
TACO n=28 (4,3)	25 (5)	3 (2)	23 (7)	3 (4)	2 (2)	0	0	0
HEMOLIZA n=25 (3,8)	23 (4)	2 (2)	19 (5)	0	3 (2)	0	1 (2,5)	2 (4)
TAD n=18 (2,7)	18 (3)	0 *	17 (5)	0	1 (1)	0	0	0
TRALI n=10 (1,5)	7 (1)	3 (2)	3 (1)	2 (3)	4 (3)	0	0	1 (2,5)
ANAFILAKSJA n=8 (1,2)	4 (1)	4 (3)	0	0	3 (2)	3 (20)***	1 (2,5)	1 (2,5)
PTP ¹ n=4 (0,6)	2 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	0	0	1 (2,5)	0
ZAKAŻENIA n=2 (0,3)	0	2 (2) **	0	1 (2)*	0	1 (7)**	0	0
INNE n=41 (6,3)	33 (7)	8 (6)	31 (8)	8 (12)	1 (1)	0	1 (2,5)	0
RAZEM n (%)	525 (81)	125 (19)***	351(67)	67 (54)**	132 (25)	15 (12)**	42 (8)	42 (34)****
	650 (100)		418 (64)		147 (23)		84 (12,8) ²	

¹ W tabeli nie uwzględniono PTP po krioprecypitacie u dziecka; ² niepożądane reakcje po KKP 12,8%, po krioprecypitacie 0,2 %; Istotność statystyczna dzieci vs. dorośli *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001; n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–procentowy udział niepożądanych reakcji w odniesieniu do wszystkich zgłoszeń w grupie dorosłych oraz dzieci z uwzględnieniem rodzaju składnika; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**–duszność poprzetoczeniowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**–poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**–osocze świeżo mrożone; **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych; **kolorem czerwonym wyróżniono częściej występujące niepożądane reakcje, dla których zróżnicowanie w badanych grupach było istotne statystycznie**

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe występowały najczęściej po przetoczeniu KKCz (64%), następnie FFP (23%), KKP (12,8%), a najrzadziej po podaniu krioprecypitatu (0,2%)

(Tab.12). Niepożądane reakcje u dorosłych były najczęściej zgłaszane po podaniu KKCz (67%) i FFP (25%), a u dzieci po KKCz (54%) i KKP (34%). Wśród wszystkich zgłaszanych reakcji poprzetoczeniowych, niehemolityczna reakcja gorączkowa (FNHTR–43%) oraz alergia (36%) występowały najczęściej. FNHTR pojawiała się głównie u osób dorosłych (48%), natomiast alergia u dzieci (62%). FNHTR była związana głównie z transfuzjami KKCz zarówno w grupie osób dorosłych (63%), jak i dzieci (28%). Alergia u dzieci występowała najczęściej po przetoczeniu KKP (81%) i zdecydowanie częściej u dzieci, niż u dorosłych była zgłaszana po KKCz (49% vs. 10%). Z transfuzjami FFP u dzieci, częściej niż u dorosłych, były związane (i) anafilaksja (20% vs. 2%) i (ii) zakażenia, które występowały tylko w grupie najmłodszych pacjentów (7%).

4.4. Analiza zgłaszanych objawów związanych z reakcjami poprzetoczeniowymi

Zgłoszone objawy niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych wraz z częstością ich występowania w grupie dzieci i dorosłych przedstawia tabela 13. Kolorem czerwonym wyróżniono objawy występujące najczęściej w poszczególnych reakcjach.

Tab. 13 Niepożądane objawy poprzetoczeniowe u dzieci (n) i dorosłych (N).

Objawy (%) n= dzieci (%) N=dorośli (%)	FNHTR n=24 (19) N=254 (48)	Alergia n=77 (62) N=159 (30)	TACO n=3(2) N=25 (5)	Hemoliza n=2 (2) N=23 (4)	TAD n=0 N=18 (3)	TRALI n=3 (2) N=7 (1)	Anafilaksja n=4 (3) N=4 (1)	PTP n=2 (2) N=2(1)	Zakażenie n=2 (2) N=0	Inne n=8 (6) N=33 (7)
Gorączka (46) n=27 (22) N=270 (51)	n=20 (83) N=236 (93)	n=6 (8) N=21 (13)	n=1 (33) N=7 (28)	0 N=2 (9)	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (50)	0 0	0 N=3 (9)
Niepokój (32) n=28 (22) N=180 (34)	n=7 (29) N=108(43)	n=13 (17) N=24 (15)	n=2 (67) N=20(80)	0 N=2 (9)	0 N=13 (72)	n=2 (67) N=3 (43)	n=1 (25) N=1 (25)	0 0	0 0	n=3 (38) N=9(27)
Dreszcze (30) n=12 (10) N=182 (35)	n=9 (38) N=156(61)	n=3 (4) N=15 (9)	0 N=3 (12)	0 N=2 (9)	0 N=1 (6)	0 N=1 (14)	0 N=2 (50)	0 N=1 (50)	0 0	0 N=1 (3)
Świad (18) n=22 (18) N=93 (18)	0 N=1 (0,4)	n=22 (29) N=92 (58)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Wysypka (32) n=70 (56) N=139 (26)	0 N=2 (1)	n=67 (87) N=136(86)	0 0	0 N=1 (4)	0 0	0 0	n=3 (75) 0	0 0	0 0	0 0
Zaczerwienie (24) n=36 (29) N=118 (22)	n=1 (4) N=21 (8)	n=33 (43) N=92 (58)	0 N=1 (4)	0 N=1 (4)	0 N=2 (11)	0 0	n=1 (25) 0	0 0	0 0	n=1 (13) N=1 (3)
Mdłości (9) n=5 (4) N=55 (10)	n=2 (8) N=35 (14)	n=3 (4) N=6 (4)	0 N=5 (20)	0 0	0 N=3 (17)	0 0	0 N=1 (25)	0 0	0 0	0 N=5 (15)
Wymioty (7) n=4 (3) N=43 (8)	n=1 (4) N=28 (11)	n=2 (3) N=6 (4)	0 N=3 (12)	0 0	0 N=2 (11)	0 0	0 N=1 (25)	0 0	0 0	n=1 (13) N=3 (9)

Tab. 13 c.d.

<u>Objawy (%)</u> n= dzieci (%) N=dorośli (%)	<u>FNHTR</u> n=24 (19) N=254 (48)	<u>Alergia</u> n=77 (62) N=159 (30)	<u>TACO</u> n=3(2) N=25 (5)	<u>Hemoliza</u> n=2 (2) N=23 (4)	<u>TAD</u> n=0 N=18 (3)	<u>TRALI</u> n=3 (2) N=7 (1)	<u>Anafilaksja</u> n=4 (3) N=4 (1)	<u>PTP</u> n=2 (2) N=2(1)	<u>Zakażenie</u> n=2 (2) N=0	<u>Inne</u> n=8 (6) N=33 (7)
<u>Niewydolność nerek (1)</u> n=0 N=3 (1)	0 0	0 0	0 N=1 (4)	0 N=1 (4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Zółtaczką (2)</u> n=2 (2) N=10 (2)	0 N=1 (0,4)	n=1 (1) 0	0 N=1 (4)	0 N=5 (22)	0 0	0 N=1 (14)	0 0	0 0	n=1(50) 0	0 N=2 (6)
<u>Ból łędźwi (2)</u> n=0 N=12 (2)	0 N=6 (2)	0 N=2 (1)	0 N=2 (8)	0 N=1 (4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Bóle w klatce piersiowej (5)</u> n=1 (1) N=30 (6)	0 N=16 (6)	0 N=3 (2)	0 N=6 (24)	0 N=1 (4)	0 N=2 (11)	0 N=1 (14)	n=1 (25) 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Ból brzucha(3)</u> n=3 (2) N=14 (3)	n=2 (8) N=9 (4)	0 0	0 N=2 (8)	0 0	0 N=1 (6)	0 N=1 (14)	0 0	0 0	0 0	n=1 (13) N=1 (3)
<u>Duszność (18)</u> n=18 (14) N=100 (19)	n=2 (8) N=33 (13)	n=10 (13) N=19 (12)	n=2 (67) N=22(88)	0 N=2 (7)	0 N=18(100)	n=3 (100) N=4 (57)	n=1 (25) 0	0 0	0 0	0 N=2 (6)
<u>Wstrząs (3)</u> n=5 (4) N=13 (2)	0 N=2 (1)	0 0	n=1 (33) N=1 (4)	0 0	0 N=1 (6)	0 N=2 (29)	n=2 (50) N=4 (100)	0 0	n=1(50) 0	n=1 (13) N=3 (9)
<u>Utrata świadom (1)</u> n=0 N=8 (2)	0 N=3 (1)	0 0	0 N=1 (4)	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (25)	0 0	0 0	0 N=3 (9)
INNE										
<u>Bóle głowy (1)</u> n=2 (2) N=7 (1)	n=2 (8) N=5 (2)	0 N=1 (1)	0 0	0 0	0 N=1 (6)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Obrzęk (4)</u> n=10 (8) N=15 (3)	0 N=2 (1)	n=9 (12) N=12 (8)	0 0	0 0	0 0	0 0	n=1 (25) 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Oslabienie (1)</u> n=0 N=2 (0,4)	0 N=1 (0,4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Wzrost RR (1)</u> n=1 (1) N=9 (2)	n=1 (4) N=3 (1)	0 N=3 (2)	0 N=1 (4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=2 (6)
<u>Zawroty (1)</u> n=0 N=5 (1)	0 N=4 (2)	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (6)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Ból wtroby (1)</u> n=0 N=1 (0,2)	0 N=1 (0,4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Tachykard. (1)</u> n=3 (2) N=7 (1)	n=2 (8) N=5 (2)	0 0	n=1 (33) 0	0 0	0 N=1 (6)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Spadek RR (1)</u> n=2 (2) N=4 (0,8)	n=1 (4) N=2 (1)	n=1 (1) 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=2 (6)

Tab. 13 c.d.

Objawy (%) n= dzieci (%) N=dorośli (%)	FNHTR n=24 (19) N=254 (48)	Alergia n=77 (62) N=159 (30)	TACO n=3(2) N=25 (5)	Hemoliza n=2 (2) N=23 (4)	TAD n=0 N=18 (3)	TRALI n=3 (2) N=7 (1)	Anafilaksja n=4 (3) N=4 (1)	PTP n=2 (2) N=2(1)	Zakażenie n=2 (2) N=0	Inne n=8 (6) N=33 (7)
<u>Splątanie (1)</u> n=0 N=3 (0,6)	0 N=2 (1)	0 0	0 0	0 N=1 (4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Uczucie zimna</u> <u>gorąca (2)</u> n=0 N=13 (2)	0 N=10 (4)	0 0	0 0	0 0	0 N=3 (17)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Kaszel (1)</u> n=7 (6) N=2 (0,4)	n=1 (4) 0	n=6 (8) N=1 (1)	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (14)	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Sinica (1)</u> n=0 N=1 (0,2)	0 N=1 (0,4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Ból nóg (1)</u> n=0 N=8 (2)	0 N=1 (0,4)	0 N=4 (3)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=3 (9)
<u>Ból stawu (1)</u> n=0 N=1 (0,2)	0 N=1 (0,4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Niedowład (1)</u> n=0 N=1 (0,2)	0 N=1 (0,4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Zaburz.widz.</u> n=1 (1) N=6 (1)	0 0	0 N=2 (1)	0 0	0 0	0 N=2 (11)	0 0	0 0	0 0	0 0	n=1 (13) N=2 (6)
<u>Brak apetytu</u> n=1 (1) N=0	0 0	n=1 (1) 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Chrypka (1)</u> n=1 (1) N=0	0 0	n=1 (1) 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Błądź (1)</u> n=1 (1) N=0	0 0	0 0	n=1 (33) 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>Arytmia (1)</u> n=0 N=2 (0,4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (6)	0 N=1 (14)	0 0	0 0	0 0	0 0
<u>NZK (1)</u> n=0 N=4 (1)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (6)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=3 (9)
<u>Skaza (1)</u> n=0 N=1 (0,2)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (50)	0 0	0 0
<u>Spadek płytek</u> n=2 (2) N=1 (0,2)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	n=2(100) N=1 (50)	0 0	0 0
<u>Bradykard. (1)</u> n=2 (2) N=0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	n=2 (25) 0
<u>Drżenia</u> <u>kończyn (1)</u> n=0 N=2 (0,4)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=2 (6)

Tab. 13 c.d.

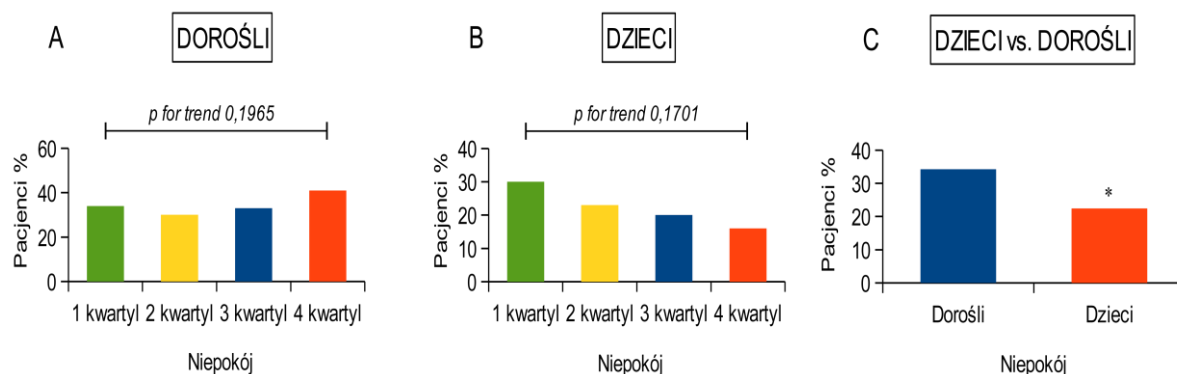
<u>Objawy (%)</u> n= dzieci (%) N=dorośli (%)	<u>FNHTR</u> n=24 (19) N=254 (48)	<u>Alergia</u> n=77 (62) N=159 (30)	<u>TACO</u> n=3(2) N=25 (5)	<u>Hemoliza</u> n=2 (2) N=23 (4)	<u>TAD</u> n=0 N=18 (3)	<u>TRALI</u> n=3 (2) N=7 (1)	<u>Anafilaksja</u> n=4 (3) N=4 (1)	<u>PTP</u> n=2 (2) N=2(1)	<u>Zakażenie</u> n=2 (2) N=0	<u>Inne</u> n=8 (6) N=33 (7)
<u>Krwimocz (1)</u> n=0 N=1 (0,2)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Hb w moczu</u> (1) n=0 N=1 (0,2)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 N=1 (3)
<u>Wzdęcia (1)</u> n=2 (2) N=0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	n=2 (25) 0
<u>Bezdech (1)</u> n=1 (1) N=0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	n=1 (13) 0

n–liczba niepożądanych objawów/reakcji u dzieci; N–liczba niepożądanych objawów/reakcji u dorosłych; (%)–procentowy udział niepożądanych objawów w poszczególnych reakcjach i badanych grupach; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**–duszność poprzetoczeniowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**–poprzetoczeniowa płamica małopłytkowa; **NZK**–nagle zatrzymanie krążenia; **Hb**–hemoglobina

Na podstawie występujących objawów, pacjentów zakwalifikowano do określonej reakcji związanej z transfuzją składników krwi. Wiele objawów było wspólnych dla różnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych (Tab.13). U dorosłych do często występujących objawów należały: gorączka (51%), dreszcze (35%), niepokój (34%), wysypka (26%), zaczerwienienie (22%) i duszność (19%). Wśród dzieci dominowała wysypka (56%), zaczerwienienie (29%), gorączka i niepokój (22%). Gorączka u dzieci i dorosłych najczęściej towarzyszyła FNHTR (83% vs. 93%), TACO (33% vs. 28%) oraz PTP u dorosłych (50%). Niepokój w obu badanych grupach oprócz FNHTR (29% vs. 43%) i TACO (67% vs. 80%) często występował w TRALI (67% vs. 43%) oraz anafilaksji (25%), a u dorosłych w TAD (72%). Wysypka i zaczerwienienie były obserwowane w obu grupach w reakcjach alergicznych (odpowiednio: 87% vs. 86% i 43% vs. 58%), a u dzieci również w anafilaksji (odpowiednio 75% i 25%). We wszystkich zgłoszonych TRALI u dzieci i TAD u dorosłych oraz w obu grupach z dużą częstością w TACO (67% vs. 88%) występowała duszność. Wśród zgłaszanych objawów, których nie udało zakwalifikować się do niepożądanych reakcji i zostały określone jako Inne, najczęściej obserwowano: niepokój (27% vs. 38%), bradykardię i wzdęcia u dzieci (25%).

Zgłaszane przez pacjentów objawy występujące po leczeniu składnikami krwi przedstawiono również w formie graficznej (Ryc.27-34). Dla objawów: gorączki, wymiotów,

niewydolności nerek, żółtaczki, bólu brzucha, duszności i utraty świadomości nie pokazano panelowych rycin, ponieważ nie stwierdzono zróżnicowania w badanych grupach.

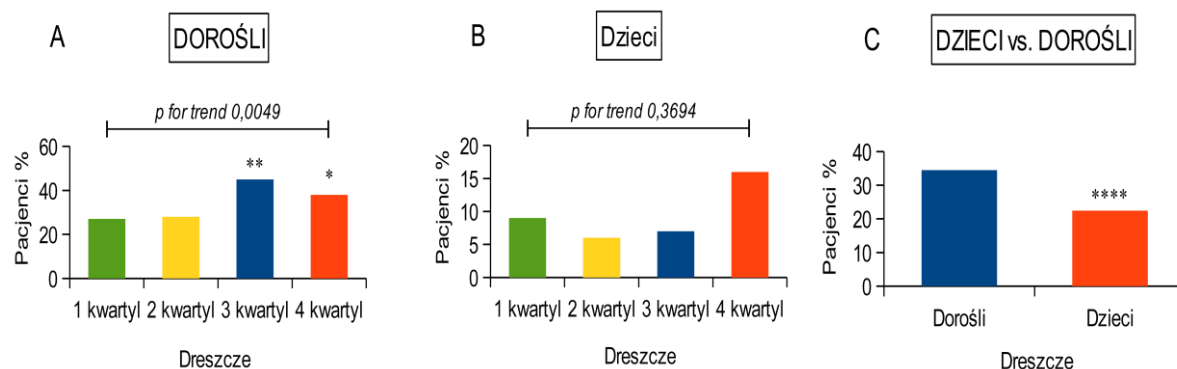


Ryc. 27 Niepokój – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna * $p < 0,05$

Kwartyły dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyły dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Wiek dorosłych oraz dzieci nie wpływał na odczuwanie niepokoju związanego z niepożądanymi reakcjami poprzetoczeniowymi (Ryc.27A, 27B). Objaw ten jednak znacznie częściej pojawiał się u osób dorosłych (Ryc.27C).

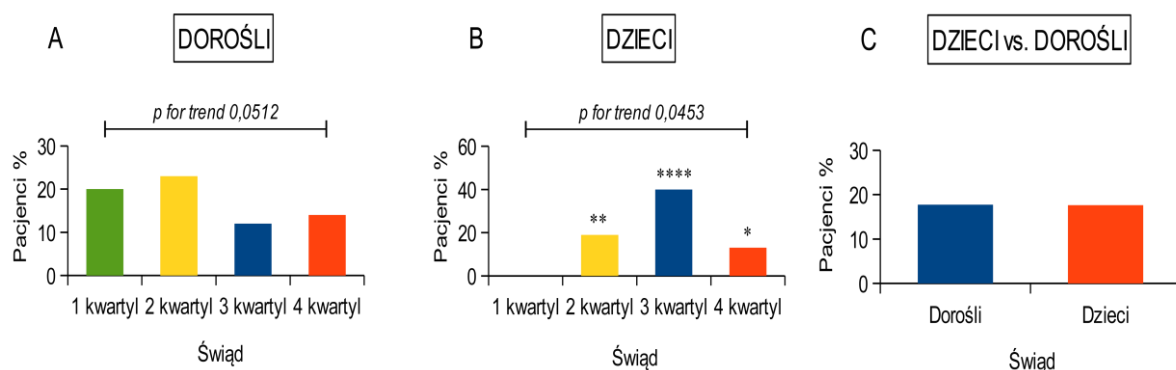


Ryc. 28 Dreszcze – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Panel A – istotność statystyczna vs. pierwszy kwartył * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$

Kwartyły dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyły dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Dreszcze towarzyszą niepożądanym reakcjom potransfuzyjnym zarówno u dorosłych (Ryc.28A) jak i u dzieci (Ryc.28B). Występują jednak częściej u dorosłych niż u dzieci (Ryc.28C), zwłaszcza u osób starszych (62-93 lata; Ryc.28A).

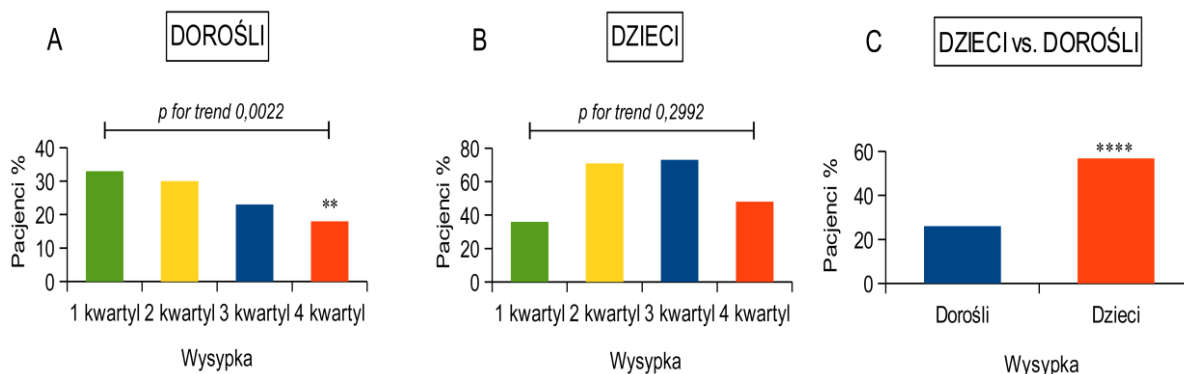


Ryc. 29 Świąd – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Panel B – istotność statystyczna vs. pierwszy kwartyl * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Świąd był zgłaszany zarówno u dzieci jak i u dorosłych (Ryc.29A, Ryc.29B), a częstość występowania w obydwu grupach była porównywalna (Ryc.29C). U dzieci zaobserwowano zróżnicowanie występowania świądu w zależności od wieku. Świąd najczęściej był zgłaszany u pacjentów w wieku 6-11 lat, natomiast nie był obserwowany u niemowląt.

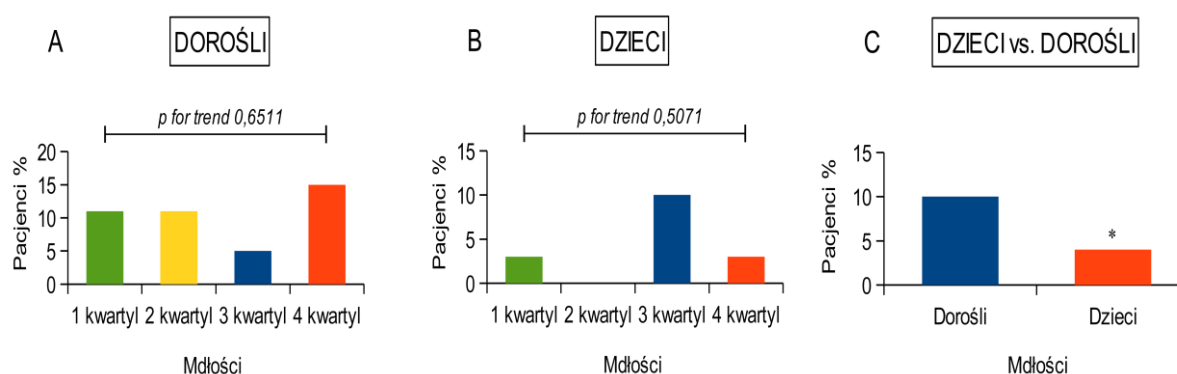


Ryc. 30 Wysypka – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Panel A-istotność statystyczna vs. pierwszy kwartyl ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Wysypka po transfuzji pojawia się u dorosłych i u dzieci (Ryc.30A, Ryc.30B), ale u dzieci występuje częściej (Ryc.30C). W grupie dorosłych najrzadziej jest obserwowana u osób najstarszych (72-93 lata; Ryc.30A).

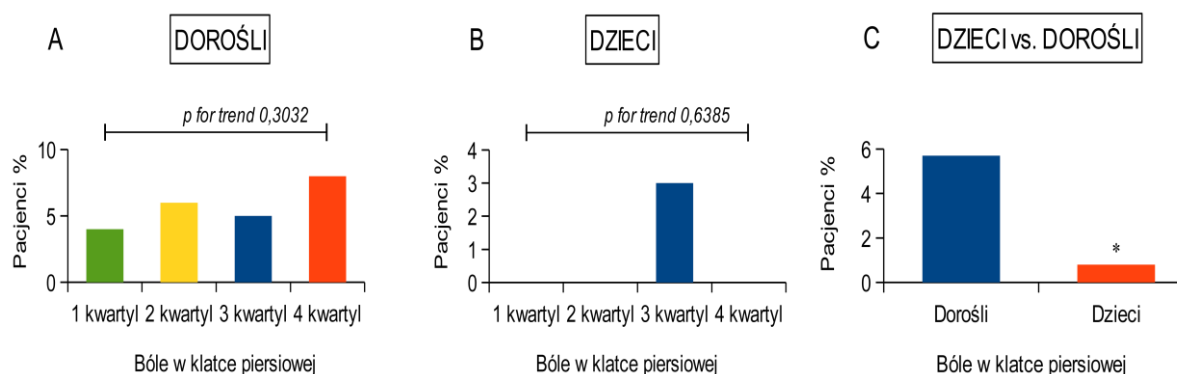


Ryc. 31 Mdłości – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna * $p < 0,05$

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Mdłości występowały u dorosłych z podobną częstotliwością w każdej grupie wiekowej (Ryc.31A). Pojawiały się również u dzieci za wyjątkiem grupy w wieku 1-5 lat (Ryc.31B). Ich częstość jest jednak większa u dorosłych (Ryc.31C).

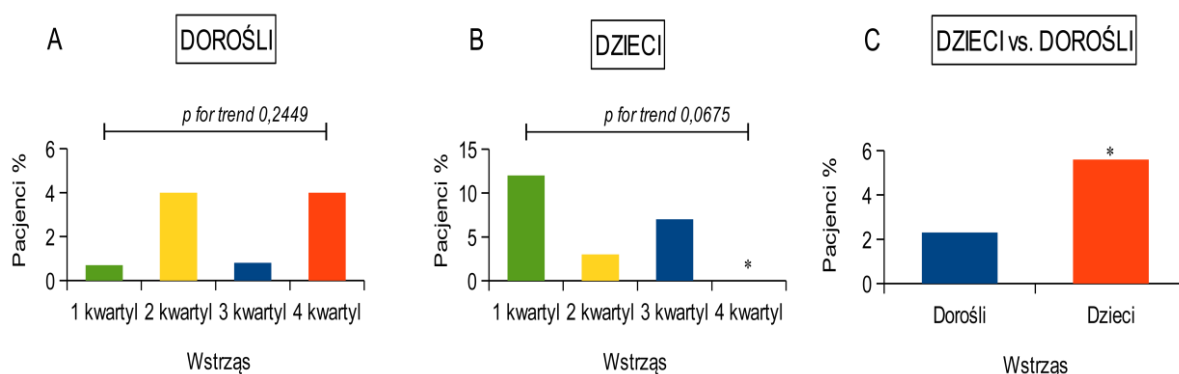


Ryc. 32 Bóle w okolicy klatki piersiowej - objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Istotność statystyczna * $p < 0,05$

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Bóle w okolicy klatki piersiowej występowały u dorosłych w każdej grupie wiekowej (Ryc.32A), a u dzieci jedynie w wieku 6-11 lat (Ryc.32B). Porównanie obu grup wykazało, że objaw ten jest częstszy u dorosłych (Ryc.32C).

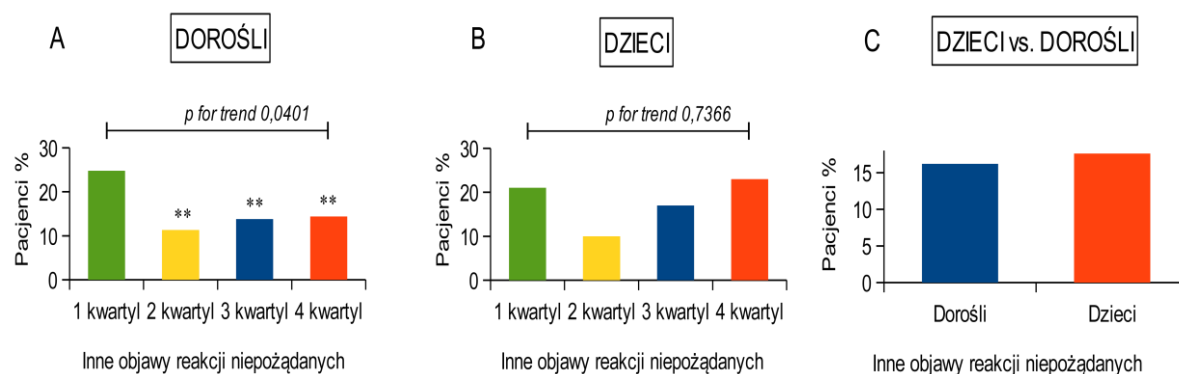


Ryc. 33 Wstrząs – objaw niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Panel B - istotność statystyczna vs. pierwszy kwartyl * $p < 0,05$

Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Wstrząs występował we wszystkich grupach wiekowych u dorosłych (Ryc.33A). Był obserwowany u najmłodszych dzieci (do 11 lat), natomiast nie występował u najstarszych w wieku 12-18 lat (Ryc.33B). Dorośli rzadziej reagowali wstrząsem na transfuzje niż dzieci (Ryc.33C).



Ryc. 34 Inne objawy niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami: w grupie dorosłych (panel A), w grupie dzieci (panel B), porównanie obu grup (panel C). Panel A - istotność statystyczna vs. pierwszy kwartyl ** $p < 0,01$

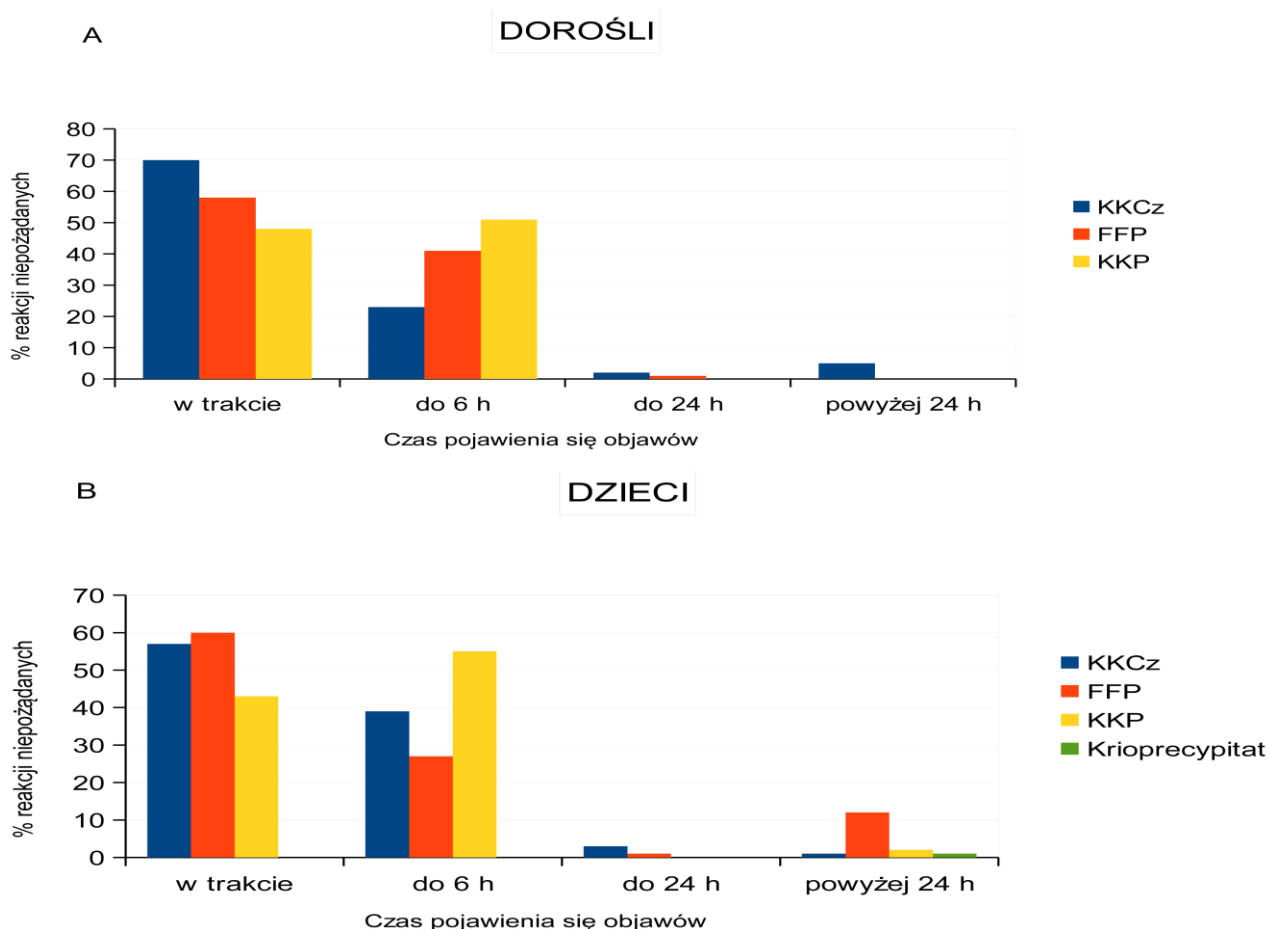
Kwartyle dorośli: 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata)

Kwartyle dzieci: 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Inne objawy niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami towarzyszyły dorosłym i dzieciom (Ryc.34A, Ryc.34B), ale tylko w grupie dorosłych zaobserwowano zróżnicowanie występowania innych objawów w zależności od wieku pokazując, że były one szczególnie zgłaszane przez osoby młode (18-45 lat; Ryc.34A).

4.5. Analiza czasu pojawienia się niepożądanych reakcji

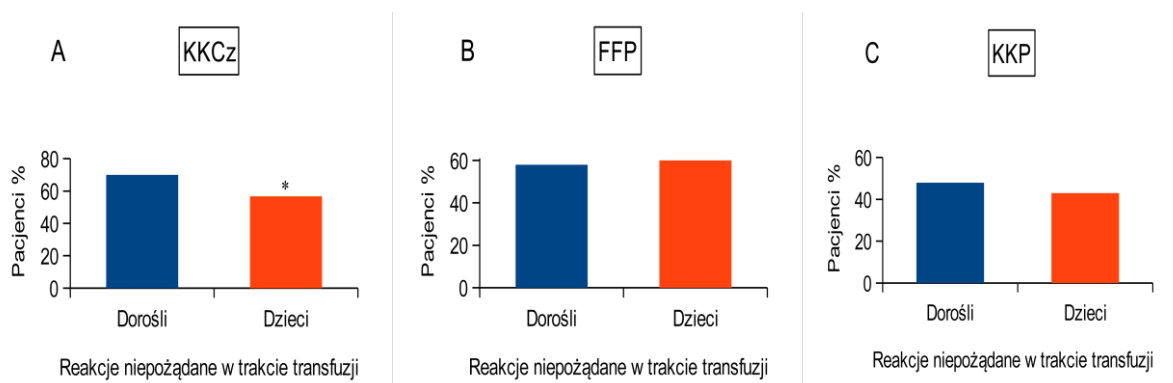
W grupie dorosłych i dzieci poddano analizie czas pojawienia się objawów niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika.



Ryc. 35 Czas wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych u dorosłych (panel A) i dzieci (panel B) z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych, **FFP**–osocze świeżo mrożone, **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

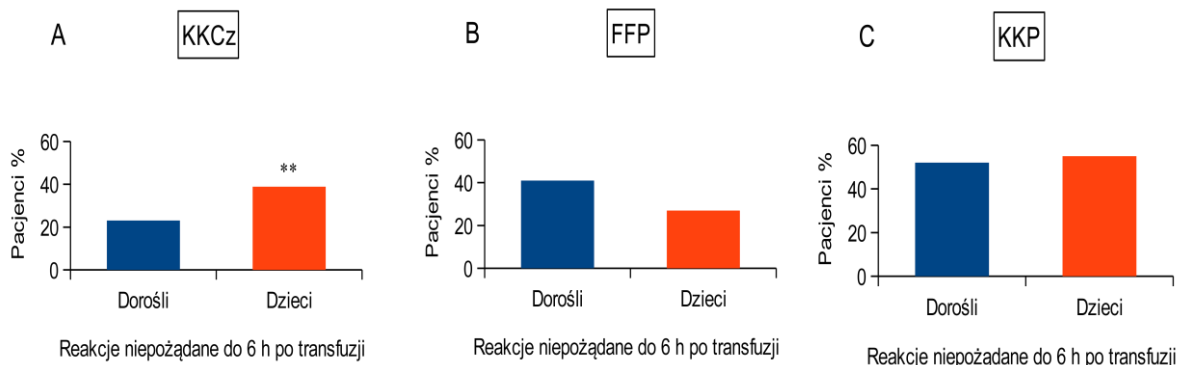
Niepożądane reakcje w grupie osób dorosłych (Ryc.35A) i dzieci (Ryc.35B) były najczęściej obserwowane w trakcie transfuzji i do 6 godzin od zakończenia przetoczenia, niezależnie od rodzaju podawanego składnika.

Porównano szczegółowo grupę dorosłych i dzieci w zależności od czasu wystąpienia niepożądanej reakcji potransfuzyjnej po przetoczeniu koncentratów krwinek czerwonych (KKCz), koncentratów krwinek płytkowych (KKP) i osocza świeżo mrożonego (FFP). Wyniki przedstawiają ryciny 36-38.



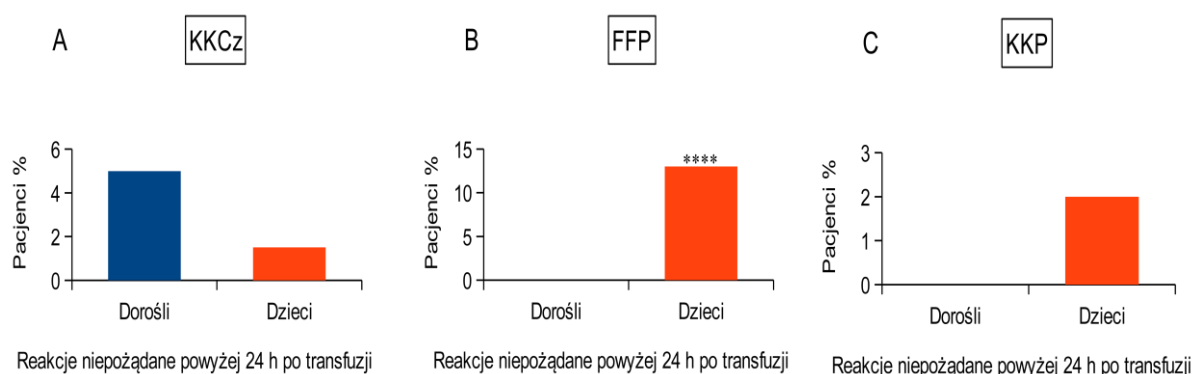
Ryc. 36 Niepożądane reakcje w trakcie transfuzji w grupie dorosłych i dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcje po KKCz (panel A), reakcje po FFP (panel B), reakcje po KKP (panel C). Istotność statystyczna * $p < 0,05$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych, **FFP**–osocze świeżo mrożone, **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

Objawy niepożądane w trakcie transfuzji u dorosłych i dzieci występują z podobną częstotliwością (Ryc.36), chociaż po przetoczeniu KKCz odsetek dorosłych z niepożądanymi reakcjami jest nieznacznie większy niż u dzieci (Ryc.36A).



Ryc. 37 Niepożądane reakcje występujące do 6 godzin po transfuzji w grupie dorosłych i dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcje po KKCz (panel A), reakcje po FFP (panel B), reakcje po KKP (panel C). Istotność statystyczna ** $p < 0,01$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych, **FFP**–osocze świeżo mrożone, **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

Objawy niepożądane do 6 godzin po transfuzji u dorosłych i dzieci występują z podobną częstotliwością tylko po przetoczeniu FFP i KKP (Ryc.37B,C). Przetoczenie KKCz daje częstsze objawy niepożądane do 6h po transfuzji u dzieci (Ryc.37A).



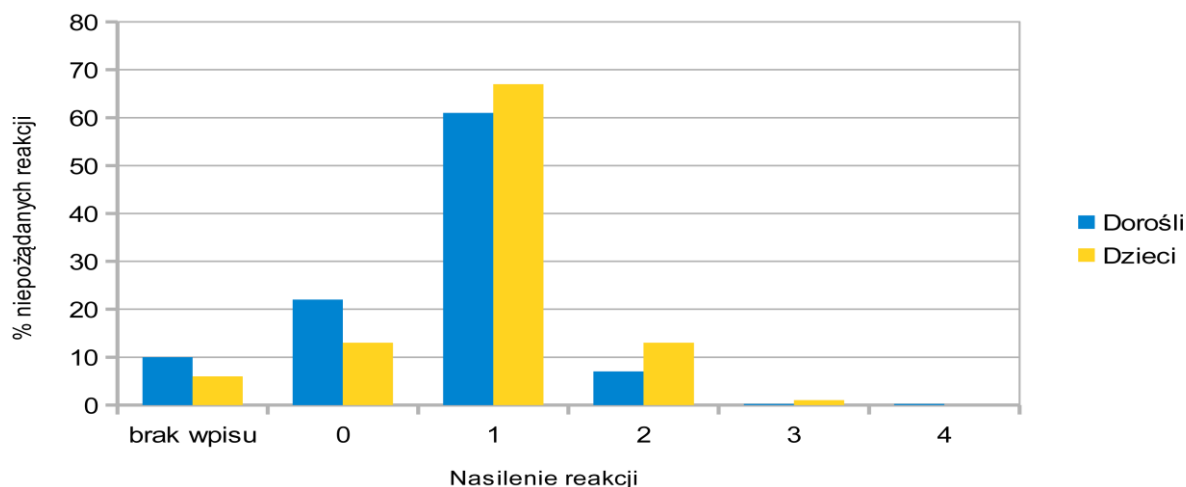
Ryc. 38 Niepożądane reakcje występujące powyżej 24 godzin po transfuzji w grupie dorosłych i dzieci w zależności od rodzaju przetoczonego składnika: reakcje po KKCz (panel A), reakcje po FFP (panel B), reakcje po KKP (panel C). Istotność statystyczna **** $p < 0,0001$. **KKCz**–koncentrat krwinek czerwonych, **FFP**–osocze świeżo mrożone, **KKP**–koncentrat krwinek płytkowych

Niepożądane reakcje powyżej 24 godzin po transfuzji KKCz częściej występowały w grupie dorosłych w porównaniu do dzieci (Ryc.38A). U osób dorosłych nie występowały reakcje opóźnione po transfuzji FFP i KKP, natomiast były one zgłaszane u dzieci (Ryc.38B, Ryc.38C).

W badaniu zwrócono uwagę na czas pojawienia się objawów u pacjentów z reakcjami ciężkimi i łagodnymi. W obu badanych grupach, objawy pojawiały się w pierwszych 30 minutach u większości chorych (62%-obserwacja własna autora).

4.6. Ocena nasilenia niepożądanych reakcji

Nasilenie zgłaszanych objawów (skala–Tab.5) zostało ocenione przez lekarza odpowiedzialnego za przetoczenie i wpisane w formularzu (Tab.4). Dane dla dorosłych i dzieci obrazuje Ryc.39.



Ryc. 39 Nasilenie reakcji poprzetoczeniowej według oceny lekarza odpowiedzialnego za transfuzję w grupie dorosłych i dzieci. Wyjaśnienie skali nasilenia reakcji w Tab. 5.

W każdej badanej grupie (Ryc.39), poniżej 10% reakcji poprzetoczeniowych nie zostało zakwalifikowanych do żadnego poziomu nasilenia (brak wpisu). Ponad 80% zgłaszanych reakcji było lekkich/łagodnych (poziom nasilenia 0, 1). Po otrzymaniu zgłoszenia nasilenie niepożądanych reakcji zostało ocenione powtórnie przez lekarza RCKiK. Wszystkie zgłoszenia zostały zakwalifikowane do określonego poziomu (Tab.5). W około 86%, w każdej badanej grupie (dorośli, dzieci), reakcje niepożądane zostały zakwalifikowane jako lekkie, natomiast jako ciężkie w 14%. Ocena nasilenia reakcji niepożądanej w RCKiK była w większości zbieżna z oceną lekarza odpowiedzialnego za transfuzję.

W całej badanej populacji, w okresie związanym ze zgłoszeniem niepożądanej reakcji, raportowano 15 zgonów (1 był wiadomy w momencie przesłania formularza, 14 nastąpiło w terminie późniejszym-informacja została przekazana do Działu Immunologii Transfuzjologicznej RCKiK w Poznaniu w związku z rezygnacją z wykonania próby zgodności). Analiza zgonów ujętych w badaniu znajduje się poniżej (podrozdział 4.7 w Tab.14, 15, 16).

4.7. Związek niepożądanych reakcji ze stanem klinicznym pacjenta i transfuzjami w przeszłości

Przeanalizowano częstość występowania i nasilenie niepożądanych reakcji w zależności od stanu klinicznego chorego przed transfuzją. Dane przedstawiono poniżej w Tab.14.

Tab. 14 Nasilenie niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w grupie dorosłych i dzieci w zależności od stanu klinicznego pacjenta przed transfuzją z uwzględnieniem rodzaju podanego składnika.

	Stan pacjenta przed transfuzją				Nasilenie reakcji niepożądaney		Zgony
	Brak wpisu	Ciężki	Dość dobry	Dobry	Poważna	Lekka	
Dorośli							
KKCz n=351	35	56	238	22	60	291	13
FFP n=132	9	20	88	15	11	121	1
KKP n=42	4	5	29	4	3	39	0
Razem n=525 (%)	48 (9)	81 (15)	355 (68)	41 (8)	74 (14)	451 (86)	14 (3)
Dzieci							

Tab. 14 c.d.

	Stan pacjenta przed transfuzją				Nasilenie reakcji niepożądaney		Zgony
	Brak wpisu	Ciężki	Dość dobry	Dobry	Poważna	Lekka	
KKCz n=67	5	12	44	6	10	57	0
FFP n=15	3	3	9	0	4	11	0
KKP n=42	4	2	32	4	2	40	0
Krio n=1	0	0	1	0	1	0	1
Razem n=125 (%)	12 (10)	17 (14)	86 (69)	10 (8)	17 (14)	108 (86)	1 (1)
Wszyscy n=650 (%)	60 (9)	98 (15)	441 (68)	51 (8)	91 (14)	559 (86)	15 (2)

n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–udział procentowy niepożądanych reakcji w odniesieniu do (i) stanu pacjenta przed transfuzją oraz (ii) nasilenia reakcji; **KKCz**-koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**-osocze świeżo mrożone; **KKP**-koncentrat krwinek płytkowych; **Krio**-krioprecypitat; **kolorem czerwonym wyróżniono najczęściej występujące reakcje**

Najczęściej zgłaszane niepożądane reakcje poprzetoczeniowe dotyczyły pacjentów w stanie dość dobrym przed transfuzją (68% dorośli, 69% dzieci; Tab.14). Nasilenie niepożądanych reakcji w większości przypadków było lekkie (86% u dorosłych i dzieci). Ze względu na wystąpienie w badaniu zgonów (3% u dorosłych, 1% u dzieci), sprawdzono czy istnieje zależność śmierci chorego i jego stanu klinicznego przed transfuzją z uwzględnieniem nasilenia reakcji poprzetoczeniowej. Zgony wystąpiły u pacjentów w stanie ciężkim przed transfuzją (n=9) i w stanie dość dobrym (n=6).

Tab. 15 Zgony u pacjentów w ciężkim stanie przed transfuzją (n=98) w zależności od nasilenia reakcji poprzetoczeniowej.

Nasilenie reakcji niepożądaney	Ciężki stan chorego przed transfuzją	Zgony N (%)	p
Poważna n (%)	29 (30)	7 (78)	p=0,0034
Lekka n (%)	69 (70)	2 (22)	

n (%)–liczba niepożądanych reakcji i procentowy udział w zależności od nasilenia reakcji; **N (%)**–liczba niepożądanych reakcji zakończonych zgonem i procentowy udział zgonów w zależności od nasilenia reakcji; **kolorem czerwonym zaznaczono wartości istotne statystycznie**

U pacjentów w ciężkim stanie przed transfuzją po przetoczeniu składników krwi wystąpiło 69 lekkich niepożądanych reakcji i 29 poważnych. W 9 przypadkach doszło do zgonu. Wszystkie zgony dotyczyły osób dorosłych. Wśród osób, które zmarły, jeden pacjent otrzymał FFP, a ośmiu chorych miało przetoczone KKCz. Czterech chorych otrzymało KKCz do 14 dnia od daty pobrania (w tym 1 ubogoleukocytarne), trzech w terminie 14-28 dni i jeden powyżej 28 dnia od pobrania. U pacjentów wystąpiły następujące objawy: niepokój (n=5), duszność (n=5), wstrząs (n=3), dreszcze (n=2) oraz pojedynczo zaczerwienienie, mdłości, wymioty, niewydolność nerek, bóle łędźwi, bóle w klatce piersiowej, utrata świadomości, nagłe zatrzymanie krążenia (NZK), tachykardia, hiperbilirubinemia, poty, zawroty głowy. Zgony występowały częściej u pacjentów w ciężkim stanie przed transfuzją, u których została stwierdzona poważna niepożądana reakcja związana z przetoczeniem składników krwi (Tab.15).

Tab. 16 Zgony u pacjentów w stanie dość dobrym przed transfuzją (n=441) w zależności od nasilenia reakcji poprzetoczeniowej.

Nasilenie reakcji niepożądaney	Dość dobry stan chorego przed transfuzją	Zgony N (%)	p
Poważna n (%)	51 (12)	6 (100)	p<0,0001
Lekka n (%)	390 (88)	0	

n (%)–liczba niepożądanych reakcji i procentowy udział w zależności od nasilenia reakcji; **N (%)**–liczba niepożądanych reakcji zakończonych zgonem i procentowy udział zgonów w zależności od nasilenia reakcji; **kolorem czerwonym zaznaczono wartości istotne statystycznie**

Wszystkie zgony u pacjentów w stanie dość dobrym przed transfuzją były związane z wystąpieniem poważnej niepożądaney reakcji (Tab.16). Jeden zgon wystąpił u dziecka, które miało wykonaną transfuzję krioprecypitatu, a pięć zgonów dotyczyło osób dorosłych, u których stosowano KKCz.

Zgony, które wystąpiły u chorych w ciężkim i dość dobrym stanie przed transfuzją częściej były obserwowane u pacjentów w przypadku stwierdzenia poważnej niepożądaney reakcji związanej z transfuzją.

W tabeli 17 przedstawiono występowanie niepożądanych reakcji z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika oraz wcześniejszych transfuzji w grupie dorosłych i dzieci.

Tab. 17 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w grupie dorosłych i dzieci z uwzględnieniem rodzaju podanego składnika i wcześniejszych transfuzji.

	Hemoliza n=25	PTP n=4	Alergia n=236	Anafilaksja n=8	TRALI n=10	TAD n=18	Zakażenia n=2	FNHTR n=278	TACO n=28	Inne n=41	Razem n=650 (%)
Biorcy wielokrotni różnych składników krwi											
KKCz	17	2	49	0	5	11	1	177	15	28	305 (47)
FFP	1	0	85	4	2	0	1	11	2	0	106 (16)
KKP	3	1	50	2	1	0	0	20	0	0	77 (12)
Krio	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
Dorośli	19	2	119	3	5	11	-	190	15	22	386 (74)
Dzieci	2	2	65	3	3	-	2	18	2	6	103 (82)
Biorcy pierwszorazowi poszczególnych składników krwi											
KKCz	2	0	20	0	0	6	0	63	11	11	113 (17)
FFP	2	0	27	2	2	1	0	6	0	1	41 (6)
KKP	0	0	5	0	0	0	0	1	0	1	7 (1)
Dorośli	4	0	40	1	2	7	0	64	10	11	139 (26)
Dzieci	0	0	12	1	0	0	0	6	1	2	22 (18)

n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–udział procentowy niepożądanych reakcji; **KKCz**-koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**-osocze świeżo mrożone; **KKP**-koncentrat krwinek płytkowych; **Krio**-krioprecypitat; **FNHTR**-niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**-przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**-duszność poprzetoczeniowa; **TRALI**-ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**-poprzetoczeniowa płamica małopłytkowa; **kolorem czerwonym wyróżniono reakcje występujące najczęściej w zależności od (i) rodzaju składnika oraz (ii) częstotliwości transfuzji**

Niepożądane reakcje występowały częściej u pacjentów leczonych w przeszłości składnikami krwi (74% dorośli, 82% dzieci; Tab.17). Zarówno u biorców wielokrotnych, jak i pierwszorazowych niepożądane reakcje były najczęściej związane z transfuzjami KKCz. U osób dorosłych najczęściej występowała FNHTR, a u dzieci alergia.

Sprawdzono czy istnieje w grupie dorosłych i dzieci, zależny od wieku, związek występowania niepożądanych reakcji z transfuzjami w przeszłości. W Tab.18 procent przedstawia odsetek osób, które w danym kwartylu u dzieci i dorosłych (rozkład Ryc.5) byli wielokrotnymi biorcami różnych składników krwi i wystąpiła u nich reakcja niepożądana.

Tab. 18 Zróznicowanie występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w poszczególnych kwartylach w zależności od transfuzji w przeszłości w grupie dzieci i dorosłych.

Kwartyle	Reakcja poprzetoczeniowa u dzieci (p for trend 0,0099)	Reakcja poprzetoczeniowa u dorosłych (p for trend 0,2041)
1 kwartył	70%	69%
2 kwartył	77%	72%
3 kwartył	93% *	81%
4 kwartył	90% *	73%

Istotność statystyczna vs. pierwszy kwartył * $p < 0,05$; **Kwartyle dzieci:** 1 (do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat); **Kwartyle dorośli:** 1 (18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata); **kolorem czerwonym zaznaczono wartości istotne statystycznie**

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe mają związek z transfuzjami w przeszłości tylko w grupie dzieci (Tab.18). Odsetek niekorzystnych reakcji jest wyższy u starszych dzieci (powyżej 6 lat) w porównaniu do najmłodszych (do 1 roku życia). W badaniu zwrócono uwagę, że nasilenie reakcji związanej z przetoczeniem składników krwi nie ma wpływu transfuzja w przeszłości. W badanej populacji, wśród 91 pacjentów z poważną niepożądaną reakcją, 10 osób otrzymało składniki krwi w przeszłości (11%), a wśród chorych z reakcją łagodną ($n=559$) takich osób było 56 (10%) - obserwacja własna autora.

4.8. Związek występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w zależności od wieku i płci biorców oraz dawców

W badaniu przeanalizowano wpływ wieku oraz płci biorców i dawców na pojawienie się niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych.

W Tab.19 przeanalizowano biorców dorosłych i dzieci, stosując płeć, jako kryterium podziału.

Tab. 19 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od płci biorców.

Biorcy n=650	Niepożądana reakcja		p
	Tak n (%)	Nie n (%)	
FNHTR n=278			
Mężczyźni n=300	116 (39)	184 (61)	p=0,0503
Kobiety n=350	162 (46)	188 (54)	

Tab. 19 c.d.

Biorcy n=650	Niepożądana reakcja		p
	Tak n (%)	Nie n (%)	
Reakcja alergiczna n=236			
Mężczyźni n=300	123 (41)	177 (59)	p=0,0213*
Kobiety n=350	113 (32)	237 (68)	
TACO n=28			
Mężczyźni n=300	13 (4)	287 (96)	p=0,9762
Kobiety n=350	15 (4)	335 (96)	
Reakcja hemolityczna n=25			
Mężczyźni n=300	10 (3)	290 (97)	p=0.9762
Kobiety n=350	15 (4)	335 (96)	
TAD n=18			
Mężczyźni n=300	7 (2)	293 (98)	p=0,5306
Kobiety n=350	11 (3)	339 (97)	
TRALI n=10			
Mężczyźni n=300	3 (1)	297 (99)	p=0,3018
Kobiety n=350	7 (2)	343 (98)	
Anafilaksja n=8			
Mężczyźni n=300	5 (2)	295 (98)	p=0,3507
Kobiety n=350	3 (1)	347 (99)	
PTP n=4			
Mężczyźni n=300	2 (1)	298 (99)	p=0,8770
Kobiety n=350	2 (1)	348 (99)	
Zakażenia n=2			
Mężczyźni n=300	1 (0,3)	299 (99,7)	p=0,9130
Kobiety=350	1 (0,3)	349 (99,7)	
Inne (niesklasyfikowane) n=41			
Mężczyźni n=300	20 (7)	280 (93)	P=0,7274
Kobiety n=350	21 (6)	329 (94)	

Istotność statystyczna *p<0,05; n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–udział procentowy niepożądanych reakcji w zależności od płci biorców; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**–dusznosc poprzetoczeniowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**–poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; kolorem czerwonym zaznaczono wartości istotne statystycznie

Generalnie płeć biorców nie jest czynnikiem, który decyduje o częstszym występowaniu niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych. Jedynie w przypadku reakcji alergicznej stwierdzono, że jest ona częściej zgłaszana u mężczyzn (41% M vs. 32% K; Tab.19).

Tab.20 przedstawia częstość występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych u wszystkich analizowanych biorców (dorośli i dzieci n=650) z podziałem na płeć i w zależności od ich wieku

Tab. 20 Zróznicowanie występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych u kobiet i mężczyzn w zależności od wieku.

Kwartyle	Reakcja poprzetoczeniowa u kobiet (<i>p for trend</i> 0,2286)	Reakcja poprzetoczeniowa u mężczyzn (<i>p for trend</i> 0,2286)
1 kwartył (0-27 lat)	52 %	48 %
2 kwartył (28-55 lat)	63 %	37 %
3 kwartył (56-68 lat)	49 %	51 %
4 kwartył (69-93 lata)	49 %	51 %

W całej badanej grupie nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem niepożądanych reakcji, a wiekiem biorców kobiet i biorców mężczyzn (Tab.20).

W tabeli 21 przeanalizowano również wpływ płci i wieku dawcy na występowanie niepożądanych reakcji potransfuzyjnych u biorecy.

Tab. 21 Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od płci dawców.

Dawcy n=650	Tak (%)	Nie (%)	p
FNHTR n=278			
Mężczyźni n=512	220 (43)	292 (57)	p=0,8430
Kobiety n=138	58 (42)	80 (58)	
Reakcja alergiczna n=236			
Mężczyźni n=512	190 (37)	322 (63)	P=0,4130
Kobiety n=138	46 (33)	92 (67)	
TACO n=28			
Mężczyźni n=512	24 (5)	488 (95)	p=0,3583
Kobiety n=138	4 (3)	134 (97)	

Tab. 21 c.d.

Dawcy n=650	Tak (%)	Nie (%)	p
Reakcja hemolityczna n=25			
Dawcy n=650	Tak (%)	Nie (%)	p
Mężczyźni n=512	15 (3)	497 (97)	p=0,0193*
Kobiety n=138	10 (7)	128 (93)	
TAD n=18			
Mężczyźni n=512	16 (3)	496 (97)	p=0,2870
Kobiety n=138	2 (1)	136 (99)	
TRALI n=10			
Mężczyźni n=512	5 (1)	507 (99)	p=0,0250*
Kobiety n=138	5 (4)	133 (96)	
Anafilaksja n=8			
Mężczyźni n=512	4 (1)	508 (99)	p=0,0453*
Kobiety n=138	4 (3)	134 (97)	
PTP n=4			
Mężczyźni n=512	4 (1)	508 (99)	p=0,2976
Kobiety n=138	0	138 (100)	
Zakażenia n=2			
Mężczyźni n=512	1 (0,2)	511 (99,8)	p=0,3190
Kobiety n=138	1 (1)	137 (99)	
Inne (niesklasyfikowane) n=41			
Mężczyźni n=512	33 (6)	479 (94)	p=0,7810
Kobiety n=138	8 (6)	130 (94)	

Istotność statystyczna * $p < 0,05$; n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–udział procentowy niepożądanych reakcji w zależności od płci dawców; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**–dusznosc poprzetoczeniowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**–poprzetoczeniowa płamica małopłytkowa; **kolorem czerwonym zaznaczono wartości istotne statystycznie**

Reakcje potransfuzyjne częściej zgłaszano po składnikach pochodzących od mężczyzn (Tab.21), co koreluje z ilością dawców tej płci. Mężczyźni stanowią aż 79% wszystkich dawców (obserwacja własna autora). Reakcje hemolityczne, TRALI i anafilaksja częściej występowały po składnikach krwi pochodzących od kobiet (Tab.21).

W badaniu sprawdzono również czy istnieje zależność występowania niepożądanych reakcji u kobiet i mężczyzn w przypadku otrzymania składnika od dawcy tej samej lub innej płci.

Tab. 22 Związek występowania niepożądanych reakcji w zależności od zgodności lub niezgodności płci dawcy i biorcy.

Dawca	Biorca męczyzna n=300 (%)	Biorca kobieta n=350 (%)	p=0,8207
Męczyzna n=512	234 (78)	278 (79)	
Kobieta n=138	66 (22)	72 (21)	

n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–procentowy udział niepożądanych reakcji w grupie biorców (męczyzn oraz kobiet) w zależności od płci dawców

Nie wykazano związku występowania niepożądanych reakcji w zależności od zgodności lub niezgodności płci między dawcą a biorcą (Tab.22).

Tab. 23 Zróznicowanie występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w zależności od płci i wieku dawców.

		Biorcy				p for trend
		1 kwartył (0-27)	2 kwartył (28-55)	3 kwartył (56-68)	4 kwartył (69-93)	
Wiek dawcy (kobieta)	18 - 21	24	32	23	21	0,5631
	22 - 27	30	33	23	27	0,5797
	28 - 36	37	16	17	21	0,1767
	37 - 56	9	19	37**	31*	0,0126
Wiek dawcy (męczyzna)	18 - 24	25	26	30	21	0,7738
	25 - 31	29	24	19	26	0,3728
	23 - 39	25	28	31	23	0,7841
	40 - 65	21	22	20	30	0,1343

Istotność statystyczna vs. pierwszy kwartył *p<0,05; **p<0,01; kolorem czerwonym zaznaczono wartości istotne statystycznie

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe występują częściej u pacjentów powyżej 56 lat po przetoczeniu składników krwi pobranych od kobiet w wieku 37–56 lat (Tab.23). W przypadku transfuzji składników krwi pobranych od męczyzn nie zaobserwowano zróznicowania występowania niepożądanych reakcji zależnego od wieku dawcy.

4.9. Analiza związku z transfuzjami niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych

Każdą niepożądaną reakcję oceniono finalnie (wg Tab.6) pod kątem związku z transfuzją. Do oceny przyczynowości oprócz danych zawartych w formularzu, wykorzystywano wyniki badań wykrywania przeciwciał do antygenów erytrocytów, leukocytów i płytek oraz wyniki konsultacji w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHiT). Uzyskane dane, wykorzystane do oceny związku z transfuzją niepożądanej reakcji, przedstawiają tabele 24-29.

Tab. 24 Poważne niepożądane reakcje w grupie dorosłych i dzieci poddane konsultacji Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHiT).

	Dorośli n=525	Dzieci n=125
Poważne reakcje n (%)	74 (14)	17 (14)
Konsultacje IHiT n (%)	21 (28)	9 (53)

n–liczba niepożądanych reakcji; (%)–procentowy udział niepożądanych reakcji

W IHiT częściej były konsultowane poważne niepożądane reakcje występujące u dzieci (53% vs. 28% u dorosłych; Tab.24), co szczegółowo przedstawia Tab.25.

Tab. 25 Wyniki badań konsultacyjnych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w grupie dzieci.

Lp.	Wykryte przeciwciała	Wynik	Poziom przyczynowości
1.	Nie wykryto	pTRALI	3
2.	Przeciwpłytkowe, skierowane przeciwko kompleksowi heparyna/czynnik płytkowy 4 (PF4) – przeciwciała obecne u chorego	Wykluczono PTP	0
3.	anty-HLA klasy I, anty-HNA-2 u dawcy	TRALI	3
4.	Nie wykryto	pTRALI	3
5.	anty-HLA klasy I u dawcy	Wykluczono związek z krwawieniem do wątroby i OUN	0
6.	Nie wykryto	TACO, niepożądaną reakcję należy wiązać przede wszystkim z ciężkim stanem pacjenta	2
7.	anty-B na krwinkach u pacjenta z grupą krwi B; BTA+	W surowicy nie wykryto autoprzeciwciał i odpornościowych alloprzeciwciał	TO
8.	Nie wykryto	Wstrząs anafilaktyczny	3
9.	Nie wykryto	Wstrząs anafilaktyczny	3

TRALI-ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **pTRALI**-prawdopodobne TRALI; **PF 4**-czynnik płytkowy 4; **PTP**-poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; **BTA**-bezpośredni test antyglobulinowy; **TACO**-przeciążenie krążenia

związane z transfuzją; **HLA**-ludzkie antygeny leukocytarne; **HNA**-ludzkie antygeny neutrofilowe; **OUN**-ośrodkowy układ nerwowy; **TO**-trudno ocenić

W wyniku badań konsultacyjnych u dzieci wykonanych w IHiT określono poziom przyczynowości poważnych niepożądanych reakcji (Tab.25). W 56 % określono związek objawów z transfuzją jako pewny, głównie w przypadku TRALI i wstrząsu anafilaktycznego.

Wyniki konsultacji IHiT dla osób dorosłych szczegółowo przedstawia Tab.26.

Tab. 26 Wyniki badań konsultacyjnych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w grupie dorosłych.

Lp.	Wykryte przeciwciała	Wynik	Poziom przyczynowości
1.	anty-K wykryte w RCKiK u biorcy	DHTR z hiperhemolizą	3
2.	anty-Rh E wykryte w RCKiK u biorcy	Niepożądane zdarzenie – brak objawów hemolizy	0
3.	Nie wykryto	pTRALI	3
4.	U pacjentki wykryto przeciwciała anty-HLA klasy I i niewiążące dopełniacza reagujące wyłącznie w teście enzymatycznym ELISA	TACO	3
5.	Nie wykryto	FNHTR z dusznością	2
6.	Nie wykryto	Związek NZK, a następnie zgon z przetoczeniem KKCz można uznać za mało prawdopodobny	0
7.	Nie wykryto	Odczyn alergiczny ze spazmem oskrzelowym u osoby z niewydolnością krążenia	2
8.	anty-HLA klasy I i klasy II	TRALI	3
9.	Nie wykryto	pTRALI	3
10.	Nie wykryto	Nie ma podstaw do stwierdzenia związku przyczynowego między przetoczeniem KKCz a zgonem	0
11.	Nie wykryto	Poważne niepożądane zdarzenie nie powodujące poważnej niepożądaney reakcji	0
12.	Nie wykryto	Nie wykryto przeciwciał przeciwpłytkowych i anty-HLA klasy I i wykluczono PTP	0
13.	Nie wykryto	TACO	3
14.	Nie wykryto	pTRALI u pacjenta w ciężkim stanie klinicznym	3
15.	Nie wykryto	TAD	2
16.	Nie wykryto	TACO	3
17.		Brak informacji zwrotnej z IHiT	
18.	Nie wykryto	Wstrząs anafilaktyczny	3

Tab. 26 c.d.

Lp.	Wykryte przeciwciała	Wynik	Poziom przyczynowości
19.	Nie wykryto	Poważne niepożądane zdarzenie (omyłkowa transfuzja FFP); reakcja nie miała charakteru reakcji ciężkiej	1
20.	anty-HLA klasy II nie wiążące dopełniacza	TACO/TRALI	3
21.	Nie wykryto	pTRALI	2

DHTR-opóźniona reakcja hemolityczna; **TRALI**-ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **pTRALI**-prawdopodobne TRALI; **TACO**-przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **FNHTR**-niehemolityczna reakcja gorączkowa; **NZK**-nagle zatrzymanie krążenia; **TAD**-duszość poprzetoczeniowa; **PTP**-poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; **HLA**-ludzkie antygeny leukocytarne; **KKCz**-koncentrat krwinek czerwonych; **FFP**-osocze świeżo mrożone

W wyniku badań konsultacyjnych u dorosłych, wykonanych w IHiT, określono poziom przyczynowości poważnych niepożądanych reakcji (Tab.26). W 48% określono związek objawów z transfuzją jako pewny (poziom przyczynowości 3), głównie w przypadku TRALI i TACO, ale także wstrząsu anafilaktycznego i DHTR z hiperhemolizą. W około 24% uznano związek niepożądanej reakcji z transfuzją za wykluczony lub mało prawdopodobny (poziom przyczynowości 0).

Tab. 27 Zestawienie wykrytych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii przeciwciał z uwzględnieniem wieku i płci dawcy.

Reakcja i przyczynowość	Wykryte przeciwciała	Płeć dawcy	Wiek dawcy (lata)
TRALI 3	anty-HLA klasy I	Kobieta	43
Wykluczono związek z krwawieniem do OUN i wątroby	anty-HLA klasy I	Mężczyzna	31
TRALI 3	anty-HLA klasy I i II	Kobieta	45
TACO/TRALI 3	anty-HLA klasy II nie wiążące dopełniacza	Kobieta	38

TRALI-ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **TACO**-przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **HLA**-ludzkie antygeny leukocytarne; **OUN**-ośrodkowy układ nerwowy

Wszystkie przeciwciała wykryte w przypadkach TRALI immunologicznego stwierdzono w składnikach krwi, pobranych od kobiet w wieku 38-45 lat (Tab.27).

Tab. 28 Przeciwciała/składniki dopełniacza wykryte w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w grupie dorosłych i dzieci w związku ze zgłoszeniem niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej.

	Dorośli n=525	Dzieci n=125
Obecność przeciwciał do antygenów krwinek czerwonych w badaniu PRZED TRANSFUZJĄ		
1 kwartyl n (%)	6 (4)	0
2 kwartyl n (%)	11 (8)	0
3 kwartyl n (%)	3 (2)	0
4 kwartyl n (%)	13(10)	0
<i>p for trend</i>	0,2134	-----
Razem n (%)	33 (6)	0
Obecność przeciwciał do antygenów krwinek czerwonych w badaniu PO TRANSFUZJI		
1 kwartyl (%)	3 (2)	1 (3)
2 kwartyl (%)	4 (3)	1 (3)
3 kwartyl (%)	2 (2)	2 (7)
4 kwartyl (%)	7 (6)	1 (3)
<i>p for trend</i>	0,2033	0,7957
Razem (%)	16 (3)	5 (4)
Obecność IgG/IgM PRZED TRANSFUZJĄ		
1 kwartyl (%)	0	0
2 kwartyl (%)	0	1 (3)
3 kwartyl (%)	3 (2)	0
4 kwartyl (%)	2 (2)	0
<i>p for trend</i>	0,0593	0,6745
Razem (%)	5 (1)	1 (1)
Obecność składników dopełniacza PRZED TRANSFUZJĄ		
1 kwartyl (%)	1 (1)	0
2 kwartyl (%)	0	0
3 kwartyl (%)	4 (3)	0
4 kwartyl (%)	1 (1)	0
<i>p for trend</i>	0,4137	-----
Razem (%)	6 (1)	0
Obecność IgG PO TRANSFUZJI		
1 kwartyl (%)	10 (7)	1 (3)
2 kwartyl (%)	15 (11)	3 (10)
3 kwartyl (%)	16 (12)	4 (13)

Tab. 28 c.d.

	Dorośli n=525	Dzieci n=125
4 kwartyl (%)	22 (18) *	5 (16)
<i>p for trend</i>	0,0122	0,0747
Razem (%)	63 (12)	13 (10)
Obecność IgM PO TRANSFUZJI		
1 kwartyl (%)	0	0
2 kwartyl (%)	0	0
3 kwartyl (%)	1 (1)	0
4 kwartyl (%)	2 (2)	0
<i>p for trend</i>	0,0611	-----
Razem (%)	3 (1)	0
Obecność składników dopełniacza PO TRANSFUZJI		
1 kwartyl (%)	1 (0,7)	0
2 kwartyl (%)	3 (2)	0
3 kwartyl (%)	8 (6) *	0
4 kwartyl (%)	6 (5) *	0
<i>p for trend</i>	0,0219	-----
Razem (%)	18 (3)	0
Obecność przeciwciał limfocytotoksycznych PO TRANSFUZJI		
1 kwartyl (%)	27 (20)	2 (6)
2 kwartyl (%)	23 (17)	1 (3)
3 kwartyl (%)	30 (23)	3 (10)
4 kwartyl (%)	21 (17)	2 (6)
<i>p for trend</i>	0,8623	0,6918
Razem (%)	101 (19)	8 (6)

*Istotność statystyczna vs. 1 kwartyl * $p < 0,05$; n–liczba niepożądanych reakcji; **Kwartyle dorośli:** 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata); **Kwartyle dzieci:** 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat); **kolorem czerwonym zaznaczono wartości istotne statystycznie**

W grupie osób dorosłych, u których wystąpiły reakcje niepożądane, IgG i składniki dopełniacza w badaniach serologicznych po transfuzji były stwierdzane częściej u pacjentów starszych (62–93 lata; Tab.28).

Tab. 29 Badania bakteriologiczne pozostałości po transfuzjach.

	Dorośli	Dzieci
Badania bakteriologiczne – nie wykonywano (bak materiału)		
1 kwartyl (%)	43 (31)	16 (48)
2 kwartyl (%)	44 (33)	12 (39)
3 kwartyl (%)	51(39)	17 (57)
4 kwartyl (%)	43 (34)	16 (52)
<i>p for trend</i>	0,4005	0,5046
Razem (%)	181 (34)	61 (49)
Badania bakteriologiczne dodatnie		
1 kwartyl (%)	0	0
2 kwartyl (%)	0	0
3 kwartyl (%)	1 (1)	0
4 kwartyl (%)	0	0
<i>p for trend</i>	0,6301	-----
Razem (%)	1 (0,2)	0

n–liczba niepożądanych reakcji; **Kwartyle dorośli:** 1(18-45 lat); 2 (46-61 lat); 3 (62-71 lat); 4 (72-93 lata); **Kwartyle dzieci:** 1(do 1 roku życia); 2 (1-5 lat); 3 (6-11 lat); 4 (12 do 18 lat)

Z powodu braku materiału, badania bakteriologiczne pozostałości po transfuzji nie były wykonywane prawie w połowie reakcji niepożądanych u dzieci i w 1/3 u dorosłych (Tab.29).

Określono przyczynowość niepożądanych reakcji w całej badanej populacji (Tab.30), u dorosłych (Tab.31) i u dzieci (Tab.32).

Tab. 30 Przyczynowość niepożądanych reakcji w badanej populacji (n=650). Wyjaśnienie skali przyczynowości niepożądanych reakcji w Tab.6.

Przyczynowość	FNHTR n=278	Alergia n=236	TACO n=28	Hemoliza n=25	TAD n=18	TRALI n=10	Anafilaksja n=8	PTP n=4	Zakaż. n=2	Inne n=41
TO n=2 (0,3%)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)	0
0 n=70 (10,7%)	8 (3)	4 (1)	1 (3)	11 (44)	9 (50)	0	0	3 (75)	1 (50)	33 (81)
1 n=293 (45%)	201 (72)	59 (25)	12 (43)	3 (12)	9 (50)	0	0	1 (25)	0	8 (19)
2 n=168 (26%)	3 (1)	148 (63)	10 (36)	0	0	2 (20)	5 (62)	0	0	0
3 n=117 (18%)	65 (23)	25 (11)	5 (18)	11 (44)	0	8 (80)	3 (38)	0	0	0

n–liczba niepożądanych reakcji; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**–dusznosc poprzetoczeniowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**–poprzetoczeniowa płamica małopłytkowa; **TO**–trudno ocenić; **0**–wykluczona, mało prawdopodobna; **1**–możliwa; **2**–prawdopodobna; **3**– pewna, udowodniona; **kolorem czerwonym zaznaczono najczęściej występujące niepożądane reakcje; w nawiasach podano procentowy udział poszczególnych niepożądanych reakcji**

Tab. 31 Przyczynowość niepożądanych reakcji w grupie dorosłych (n=525). Wyjaśnienie skali przyczynowości niepożądanych reakcji w Tab.6.

Przyczynowość	FNHTR n=254	Alergia n=159	TACO n=25	Hemoliza n=23	TAD n=18	TRALI n=7	Anafilaksja n=4	PTP n=2	Zakaż. n=0	Inne n=33
TO n=1 (0,2%)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	-	0
0 n=55 (10,8%)	6 (2)	2 (1)	0	10 (43)	9 (50)	0	0	1 (50)	-	27 (81)
1 n=245 (47%)	182 (72)	32 (20)	12 (48)	3 (14)	9 (50)	0	0	1 (50)	-	6 (19)
2 n=122 (23%)	2 (1)	106 (67)	9 (36)	0	0	2 (29)	3 (75)	0	-	0
3 n=102 (19%)	63 (24)	19 (12)	4 (16)	10 (43)	0	5 (71)	1 (25)	0	-	0

n–liczba niepożądanych reakcji; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**–dusznosc poprzetoczeniowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**–poprzetoczeniowa płamica małopłytkowa; **TO**–trudno ocenić; **0**–wykluczona, mało prawdopodobna; **1**– możliwa; **2**–prawdopodobna; **3**– pewna, udowodniona; **kolorem czerwonym zaznaczono najczęściej występujące niepożądane reakcje; w nawiasach podano procentowy udział poszczególnych niepożądanych reakcji**

Tab. 32 Przyczynowość niepożądanych reakcji w grupie dzieci (n=125). Wyjaśnienie skali przyczynowości niepożądanych reakcji w Tab.6.

Przyczynowość	FNHTR n=24	Alergia n=77	TACO n=3	Hemoliza n=2	TAD n=0	TRALI n=3	Anafilaksja n=4	PTP n=2	Zakaż. n=2	Inne n=8
TO n=1 (1%)	0	0	0	0	-	0	0	0	1 (50)	0
0 n=15 (12%)	2 (8)	2 (2)	1 (33)	1 (50)	-	0	0	2 (100)	1 (50)	6 (75)
1 n=48 (38%)	19 (80)	27 (35)	0	0	-	0	0	0	0	2 (25)
2 n=46 (37%)	1 (4)	42 (55)	1 (33)	0	-	0	2 (50)	0	0	0
3 n=15 (12%)	2 (8)	6 (8)	1 (34)	1 (50)	-	3 (100)	2 (50)	0	0	0

n–liczba niepożądanych reakcji; **FNHTR**–niehemolityczna reakcja gorączkowa; **TACO**–przeciążenie krążenia związane z transfuzją; **TAD**–dusznosc poprzetoczeniowa; **TRALI**–ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; **PTP**–poprzetoczeniowa płamica małopłytkowa; **TO**–trudno ocenić; **0**–wykluczona, mało prawdopodobna; **1**– możliwa; **2**–prawdopodobna; **3**– pewna, udowodniona; **kolorem czerwonym zaznaczono najczęściej występujące niepożądane reakcje; w nawiasach podano procentowy udział poszczególnych niepożądanych reakcji**

Jasne i przekonujące dowody na to, że niepożądane objawy mają związek z transfuzją (poziom przyczynowości 2 i 3) dotyczyły mniej niż połowy zgłoszonych reakcji poprzetoczeniowych. Udowodniony związek z transfuzją (poziom przyczynowości 3) nie

przekraczał 20% wszystkich reakcji (19% dorośli vs. 12% dzieci) i kształtował się różnie, w zależności od ich rodzaju (Tab.30, 31, 32). Najczęściej przekonywujące dowody na to, że niepożądaną reakcję można przypisać składnikom krwi dotyczyły TRALI (71% dorośli vs. 100% dzieci). Prawdopodobny związek transfuzji i występujących objawów, z największą częstością został określony dla reakcji alergicznej (67% dorośli vs. 55% dzieci) oraz anafilaksji (75% dorośli vs. 50% dzieci). Najczęściej, na podstawie posiadanych danych, nie udało się ustalić, czy niepożądana reakcja była spowodowana transfuzją, czy innymi przyczynami (przyczynowość 1) w przypadku niehemolitycznej reakcji gorączkowej (FNHTR). Reakcje trudne do oceny (TO) nie przekraczały 1%, a wykluczony lub mało prawdopodobny związek występujących objawów z transfuzją został oceniony na 11% u dorosłych i 12% u dzieci.

5. DYSKUSJA

Leczenie składnikami krwi jest powszechnie stosowaną terapią, uznawaną za ratującą życie chorego. Niestety, nie jest to leczenie pozbawione ryzyka.

Częstość występowania objawów niepożądanych

W Polsce i na świecie najczęściej przetacza się koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) [10,11,19,159-161]. Nie jest więc zaskoczeniem, że również po KKCz jest zgłaszanych najwięcej niepożądanych reakcji. W moim badaniu obejmującym 650 pacjentów, potransfuzyjne objawy uboczne były raportowane po podaniu KKCz (64%), osocza świeżo mrożonego (FFP; 23%), koncentratu krwinek płytkowych (KKP; 12,8%) i krioprecypitatu (0,2%, Tab.12). Dostępne w publikacjach dane są spójne z otrzymanymi wynikami [162,163].

Częstość występowania niepożądanych reakcji, prezentowana w piśmiennictwie, jest określana w odniesieniu do (i) liczby biorców, (ii) przetoczonych składników krwi, a także jako (iii) procentowy udział poszczególnych reakcji [162]. Ze względu na brak danych dotyczących liczby biorców, w moim badaniu określiłam częstość występowania niepożądanych reakcji na 100 000 wydanych składników krwi oraz ich udział procentowy zarówno w odniesieniu do przetoczonych jednostek, jak i zgłoszonych reakcji. Uzyskane wyniki pokazują, że reakcje niepożądane najczęściej były zgłaszane po transfuzji KKP i FFP (odpowiednio: 83/100 000 i 82/100 000), a rzadziej po KKCz i krioprecypitacie (odpowiednio: 64/100 000 i 4,6/100 000). Określona w badaniu ogólna częstość niepożądanych reakcji wynosiła 68/100 000 przetoczonych składników (Tab.9). Harvey i wsp. podaje częstość niepożądanych reakcji w USA i Kanadzie (Quebec) jako 240 i 348 na 100 000 przetoczonych składników, a reakcje po transfuzji KKP, KKCz, FFP, krioprecypitatu jako (odpowiednio) 422, 206, 128 oraz 6 na 100 000 podanych składników [162]. Większa częstość niepożądanych reakcji opisywana przez inne kraje wiąże się najprawdopodobniej z lepiej działającym systemem czuwania nad bezpieczeństwem krwi (większa standaryzacja usankcjonowana prawnie, wprowadzenie narzędzi informatycznych do przesyłania i analizowania danych) oraz świadomością i zaangażowaniem osób odpowiedzialnych za zgłaszanie wszelkich odchyleń związanych z transfuzjami [15,164]. W moim badaniu określiłam ogólną częstość występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w populacji osób zakwalifikowanych do terapii składnikami krwi jako 0,06% (Tab.9). Taki sam odsetek był związany z transfuzjami KKCz, natomiast dla przetoczeń FFP i KKP wynosił 0,08%. Uzyskane wyniki pokazują, że wśród powszechnie stosowanych składników, takich jak KKCz, FFP i KKP, niepożądane reakcje częściej występują po składnikach zawierających najwięcej osocza (FFP i KKP; Tab.9). Podobne dane były

publikowane przez RCKiK we Wrocławiu (reakcje po: KKCz 0,09%, FFP 0,1%, KKP 0,2%) [165]. Zestawienie dla całej Polski za lata 2006-2010, opracowane przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHiT), na podstawie rocznych raportów niepożądanych reakcji zgłaszanych przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK), pokazało, że objawy uboczne transfuzji wystąpiły u osób leczonych składnikami krwi po zastosowaniu KKP w 0,17%, KKCz 0,09% i FFP 0,04% [166]. W piśmiennictwie zagranicznym pojawiają się bardzo zróżnicowane dane dotyczące częstości występowania niepożądanych reakcji (od 0,2% do 10% podanych składników) [13-15,162,167,168]. Ze względu na publikowaną dość dużą rozbieżność, można przypuszczać, że przedstawione w moim badaniu wyniki są niedoszacowane, co najprawdopodobniej wiąże się z niepełnym zgłaszaniem. Trzeba również pamiętać, że wielu pacjentów odczuwa w czasie i/lub po transfuzji różne objawy, które towarzyszą chorobie zasadniczej czy schorzeniom współistniejącym, co utrudnia nie tylko rozpoznanie niepożądanych reakcji, ale również ustalenie przyczynowości. Harvey i wsp. przedstawił procentowy udział niepożądanych reakcji zgłoszonych w USA w latach 2010-2012. W jego pracy alergię stanowiła 46,8%; FNHTR 36,1%; alloimmunizacja 6,3%; TACO 3,8%; hypotensja 2,6%; DHTR 1,8%; TAD 1,4%; TRALI 0,5%; AHTR 0,5%; zakażenia 0,2% [162]. W Polsce (dane z prezentacji prof. Magdaleny Łętowskiej „Niepożądane reakcje u biorców” webinarium z dnia 09.06.2020r.), procentowy udział reakcji poprzetoczeniowych zgłaszanych w latach 2006-2017 przedstawiał się następująco (w nawiasach badania własne; Tab.12): FNHTR 28,34% (43%), alergię/anafilaksję 24,61% (alergia 36,3%; anafilaksja 1,2%), TACO 2,76% (4,3%), inne zaburzenia w układzie krążenia 2,88%, DHTR 3,57%, reakcje hemolityczne ABO 0,89%, reakcje hemolityczne związane z innymi alloprzeciwciałami 0,54%, hemoliza nieimmunologiczna 0,35% (wszystkie reakcje hemolityczne łącznie 3,8%), TRALI 0,68% (1,5%), inne zaburzenia oddechowe 6,85% (TAD 2,7%), (PTP 0,6%), zakażenia wirusowe 0,05% (0,3%) i bakteryjne 0,94%, inne 27,54% (6,3%). Zróżnicowanie wyników dla całej Polski oraz uzyskanych w moim badaniu może świadczyć o dużej dowolności w definiowaniu poszczególnych reakcji.

Jak wynika z przedstawionych powyżej informacji, najczęściej występującymi niepożądanymi reakcjami są FNHTR i alergię. W moim badaniu były one określone jako 0,029% i 0,024% przetoczonych składników krwi (odpowiednio dla FNHTR i alergii, badania własne autora). Podobne wyniki prezentował Khalid i wsp. (odpowiednio 0,03% i 0,02%) [13]. Inni autorzy przedstawiają odmienne dane, podając częstość występowania FNHTR w zakresie 0,2-6,8%, a nawet 0,09-27% [169,170]. Tak duże rozbieżności mogą wynikać z różnic w metodyce

badan (prospektywne vs. retrospektywne), różnorodności ocenianych parametrów (np. składniki filtrowane vs. niefiltrowane, z aferezy vs. Z krwi pełnej itp.) oraz zróżnicowania badanej populacji. Należy zwrócić również uwagę, że w prezentowanych przeze mnie wynikach, alergia występowała częściej w grupie dzieci (62% vs. 30%), natomiast FNHTR w grupie dorosłych (48% vs. 19%, Tab.13). W publikacjach pojawiają się też informacje, że ogólna częstość występowania niepożądanych reakcji jest wyższa u dzieci w porównaniu do osób dorosłych (620/100 000 vs. 240/100 000) [171-173]. Ze względu na brak danych dotyczących ilości przetoczonych składników krwi wyłącznie w grupie dzieci do 18 roku życia oraz w grupie dorosłych, w moim badaniu nie mogłam stwierdzić takiej zależności. Spośród wszystkich analizowanych w pracy niepożądanych reakcji, TRALI było raportowane z taką samą częstością, jaką podał Delaney i wsp. (1,0/100 000 przetoczonych składników krwi; obserwacja własna autora) [84]. Przyczynowość TRALI również najczęściej miała udowodniony związek objawów z przetoczeniem (Tab.30-32), co może świadczyć o dobrej znajomości tematyki TRALI wśród lekarzy zgłaszających niepożądane reakcje na terenie objętym nadzorem RCKiK w Poznaniu.

W przedstawionej pracy ustalono również częstość objawów towarzyszących niepożądanym reakcjom (Tab.13). Były one zróżnicowane u dzieci i dorosłych (Tab.13). W grupie dzieci, częściej obserwowano wysypkę (Ryc.30) i wstrząs (Ryc.33), natomiast u dorosłych niepokój (Ryc.27), dreszcze (Ryc.28), mdłości (Ryc.31) i bóle w klatce piersiowej (Ryc.32). Bóle w klatce piersiowej, które mogą mieć związek z zaostrzeniem schorzeń współistniejących, należą do rzadko zgłaszanych objawów potransfuzyjnych (0,7%) [174]. Hillis i wsp. w swojej pracy określił objawy najczęściej towarzyszące poszczególnym reakcjom [15]. Uzyskane wyniki w mojej analizie są spójne z publikowanymi, chociaż w moim badaniu objawem najczęściej zgłaszanym była gorączka (46%; Tab.13), natomiast w publikacji Hillis była to pokrzywka (23,3%), a gorączka (9,1%) znalazła się w pierwszej czwórce objawów. U niektórych chorych, objawów nie udaje się przypisać do żadnej niepożądanej reakcji. Zwykle wtedy reakcje te kwalifikuje się, jako „Inne”. Wynik uzyskany w badaniu (6,3% wszystkich reakcji i 5,9/100 000 przetoczonych KKCz – obserwacja własna autora) jest spójny z publikowanymi danymi (1,5-33,7/100 000 transfuzji KKCz) [175].

Najczęściej zgłaszane są objawy lekkich reakcji potransfuzyjnych [162,167]. Na szczególną uwagę zasługują jednak reakcje poważne, ponieważ wiążą się z zagrożeniem życia chorego. W moim badaniu 91 reakcji zostało zakwalifikowanych jako poważne (14%, Ryc.39). Wyższa częstość poważnych reakcji w porównaniu do danych z piśmiennictwa (Japonia 7%, USA 8%), najprawdopodobniej jest związana z niepełnym zgłaszaniem reakcji łagodnych. Częstość

występowania poważnych reakcji wśród analizowanych pacjentów została określona jako 9,6/100 000 podanych składników (obserwacja własna autora). Uzyskane dane różnią się od publikowanych (17,5/100 000 USA; 235,7/100 000 Francja) [162,176]. We Francji najmniej poważnych niepożądanych reakcji było związane z przetoczeniem FFP, a najwięcej z transfuzją KKP. Uzyskane przeze mnie wyniki pokazują, że reakcje poważne towarzyszą zwykle podaniu KKCz i FFP (10,6 i 8,3/100 000 jednostek), a najrzadziej KKP (4,9/100 000 opakowań; obserwacja własna autora). Najprawdopodobniej wynika to z niepełnej zgłaszalności reakcji po transfuzji KKP.

Kraje europejskie, w ramach programu czuwania nad bezpieczeństwem krwi, raportują poważne niepożądane reakcje (SAR, *serious adverse reaction*) do Europejskiego Dyrektoriatu do Spraw Jakości leków i Ochrony Zdrowia (EDQM, *European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care*). W 2014 roku częstość SAR wynosiła w Polsce 2,3/100 000 przetoczonych składników krwi, a we Francji 2,5/100 000 użytych składników [177]. Należy zaznaczyć, że przed przekazaniem danych do EDQM, wszystkie zgłoszenia reakcji poważnych są weryfikowane przez krajowe instytucje (w Polsce Instytut Hematologii i Transfuzjologii; we Francji ANSM – *French National Agency for Medicines and Health Products Safety*).

Rodzaj składnika krwi a objawy niepożądane

Rodzaj przetaczanego składnika ma związek z częstością występowania określonych niepożądanych reakcji. Reakcje hemolityczne najczęściej występują po transfuzji KKCz, chociaż podanie FFP i/lub KKP nie wyklucza ich wystąpienia [66,76,162]. Leczenie chorego FFP częściej powoduje reakcje alergiczne, natomiast FNHTR wiąże się przeważnie z przetoczeniem KKCz i KKP [96]. Transfuzja FFP może wpływać na zwiększone ryzyko zakażeń i immunomodulację oraz powodować anafilaksję i TRALI [178]. Wielu autorów zwraca uwagę na fakt częstszego występowania objawów ubocznych po transfuzji składników krwi zawierających osocze, co jest spowodowane zwiększoną zawartością białek, cytokin i mikropecherzyków w FFP i KKP [178,179]. W mojej pracy do najczęściej występujących niepożądanych reakcji należały: FNHTR po transfuzji KKCz i KKP oraz alergia po KKP i FFP (Tab.12). Wśród pacjentów pediatrycznych, reakcje alergiczne były częściej związane z transfuzjami KKP i KKCz niż u dorosłych (Tab.12). Dane te są spójne z publikowanymi [171,172,180]. Anafilaksja i zakażenia występowały częściej u dzieci po podaniu FFP (Tab.12).

Ocena związku z transfuzją

Dla analizowanych niepożądanych reakcji określono poziom przyczynowości, według pięciostopniowej skali (Tab.6). Kształtowała się ona różnie, w zależności od rodzaju reakcji

(Tab.30-32). Przekonywujące dowody na to, że niepożądane objawy były skutkiem transfuzji (poziom przyczynowości 3), najczęściej dotyczyły TRALI. Ocena ta wynikała z wykrycia alloprzeciwciał i/lub konsultacji przeprowadzonej w IHiT. Jako jasne dowody (poziom przyczynowości 2), że przetoczenie spowodowało niepożądane reakcje, uznano najczęściej występowanie reakcji alergicznej i anafilaksji (Tab.30-32). W reakcji gorączkowej (FNHTR), w największej liczbie zgłoszeń, nie udało się ustalić, czy niepożądana reakcja jest spowodowana transfuzją, czy innymi przyczynami (stan kliniczny pacjenta, stosowane leki, itp.). Określono związek objawów z transfuzją dla wszystkich reakcji, kwalifikując reakcję jako pewną w 18%, prawdopodobną w 26%, możliwą w 45%, wykluczoną/ mało prawdopodobną i trudną do oceny w 11% (Tab.30). Należy podkreślić, że uznano związek występujących objawów z transfuzją w 44% (poziom przyczynowości 3 i 2). Uzyskane wyniki różnią się od publikowanych. Harvey i wsp., stosując trójstopniową skalę, przypisał reakcje do grupy pewnej w 52%, prawdopodobnej w 30% lub możliwej w 18% [162]. W publikacjach Vidya Shree M.i wsp., opisujących głównie reakcje alergiczne, określono przyczynowość jako pewną w 11%, prawdopodobną w 63% i możliwą w 26% [181]. Wyniki dotyczące alergii, przedstawione w mojej pracy są spójne z danymi Vidya Shree M. i wsp. (odpowiednio: 11%, 63%, 25%; Tab.30).

Zróźnicowanie biorców i dawców

Biologiczne zróźnicowanie (niedopasowanie) dawców i biorców jest uważane za główny czynnik wywierający wpływ na skuteczność transfuzji [182]. Niejednorodność populacyjna wynika z odmienności genetycznej i uwarunkowań biologicznych każdego człowieka. Ideą mojego badania było znalezienie tych zmiennych u biorcy, dawcy oraz przypisanych do składnika, które oddziałują na leczenie krwią i można je skorygować w taki sposób, żeby transfuzja była jak najbardziej bezpieczna. W ostatnich latach następuje dynamiczny rozwój spersonalizowanego krwiolecznictwa. Ma ono na celu doprowadzić do tego, aby składnik pochodzący od określonego dawcy był najlepiej dopasowany do sytuacji klinicznej i wskazań do transfuzji u danego chorego [183,184]. Pozwoli to zwiększyć skuteczność zastosowanego składnika oraz zminimalizować występowanie ubocznych reakcji związanych z jego przetoczeniem.

Biorcy składników krwi

Leczenie składnikami krwi odbywa się w szpitalach, gdzie pacjenci trafiają z powodu bardzo różnych schorzeń. Chorzy, którzy wymagają transfuzji stanowią zatem heterogenną grupę. Wśród wszystkich hospitalizowanych pacjentów, 10% jest leczonych składnikami krwi [19]. Najwięcej przetoczeń związanych jest z zabiegowymi dziedzinami medycyny. Jak podają

publikacje, anesteziolodzy przetaczają 60% wszystkich składników krwi, a 37-60% pacjentów w ciężkim stanie otrzymuje transfuzje KKCz w trakcie hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej [137,185]. Płytki krwi podawane są praktycznie trzem grupom pacjentów: (i) z chorobami hematologicznymi (67%), (ii) leczonym kardiochirurgicznie (7-10%) i (iii) na oddziałach intensywnej opieki medycznej (5-9%) [12,186]. Dzieci otrzymujące transfuzje są przeważnie pacjentami oddziałów hemato-onkologicznych [180]. W moim badaniu dzieci z chorobami onkologicznymi stanowiły 61%, natomiast dorośli, u których wystąpiły niepożądane reakcje poprzetoczeniowe byli najczęściej leczeni na oddziałach wewnętrznych i zabiegowych (Tab.7). Wiele niepożądanych reakcji związanych z transfuzjami ma udowodniony zapalny patomechanizm [25,187]. Istnieje też wiele chorób o podłożu zapalnym, występujących u pacjentów otrzymujących przetoczenia. Należą do nich cukrzyca, otyłość, choroby nowotworowe czy przewlekłe choroby nerek [188,189]. W niektórych schorzeniach, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, nadciśnienie, hipercholesterolemia, udar stwierdza się w osoczu pacjentów podwyższone stężenie sCD40L (synonim CD154), co świadczy o ich zapalnym charakterze i aktywacji płytek [190]. U pacjentów z miażdżycą tętnic opisywana jest dysfunkcja komórek śródbłonna oraz cechy związane ze stresem oksydacyjnym [191]. Transfuzja również wywiera wpływ o charakterze zapalnym prowadząc do aktywacji komórek śródbłonna, a tym samym do nasilenia zmian w układzie sercowo-naczyniowym. [191,192]. W badaniach retrospektywnych wykazano korelację między wzrostem sCD40L w KKP, a wystąpieniem niepożądanych reakcji [193]. Trudno zatem ocenić, które zmiany u pacjenta są efektem zastosowania składnika krwi, a które są wynikiem pierwotnego uszkodzenia śródbłonna spowodowanego chorobą [191,194,195].

Posocznica i ogólnoustrojowe zapalenie powodują masywne uwolnienie hemoglobiny z erytrocytów (hemoliza), doprowadzając do zwiększonego zagrożenia życia pacjenta [159,196]. W patomechanizmie infekcji uczestniczą specyficzne struktury patogenów (PAMP, *pathogen – associated molecular patterns*), np. lipopolisacharydy ściany bakterii (LPS, *lipopolysaharide*), które są rozpoznawane i wiązane przez receptory toll-podobne (TLR, *Toll-like receptors*). Reakcje te prowadzą do aktywacji układu immunologicznego i układu krzepnięcia. Uszkodzenie tkanek w posocznicy uwalnia cząsteczki rozpoznające wzorce (DAMP, *damage-associated molecular patterns*), które podobnie jak PAMP wpływają na odpowiedź zapalną [197,198]. Hemoliza w posocznicy może wynikać (i) ze zdolności niektórych patogenów do toksycznego uszkodzenia erytrocytów, (ii) z generacji trombiny w wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym (DIC, *disseminated*

intravascular coagulation) i tworzeniu schistocytów, (iii) z aktywacji dopełniacza, (iv) z obecności LPS bakteryjnego i jego wpływu na właściwości mechaniczne błon erytrocytów, oraz (v) z indukowania śmierci erytrocytów (eryptozy) [198]. Szkodliwe działanie transfuzji KKCz w posocznicy polega na przetoczeniu wolnej hemoglobiny, nagromadzonej w czasie przechowywania składnika. Wolna hemoglobina prowadzi do zaburzenia funkcji narządów wewnętrznych poprzez nadmierne zużycie tlenku azotu (NO) produkowanego przez śródbłonek. To nadmierne zużycie NO skutkuje (i) wazokonstrykcją, (ii) uszkodzeniem lipidów i białek błonowych wywołanych stresem oksydacyjnym, (iii) aktywacją szlaku sygnałowego czynnika jądrowego NF-κB, (iv) uszkodzeniem komórek śródbłonna i (v) zahamowaniem przemian metabolicznych glukozy [198]. Hemoliza erytrocytów w przetaczanym KKCz może również powodować powstawanie mikropęcherzyków, które wpływają na odczyn zapalny i rozwój DIC [197]. Co więcej, hemolizę u pacjenta dodatkowo nasila stan zapalny, posocznica czy uraz [198]. Również żelazo obecne w krążeniu, katalizując powstawanie wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*), które modyfikują lipidy, białka, DNA, nasilają procesy zapalne [182,198,199]. Żelazo jest też niezbędne do namnażania się bakterii, a więc dodatkowo wpływa na zapalenie [198,200]. Na oddziałach intensywnej opieki medycznej, zgony związane z posocznicą szacowane są na 30-50% wszystkich zgonów, a stężenie wolnej hemoglobiny koreluje ze wzrostem śmiertelności u tych chorych [201]. U pacjentów z posocznicą/uogólnionym zapaleniem, obserwowana jest nadmierna aktywacja dopełniacza, spowodowana odpowiedzią na PAMPs i/lub DAMPs, która może również prowadzić do uszkodzenia zdrowych tkanek [198]. W moim badaniu ujęty został przypadek hiperhemolizy u chorej z różą przyranną, zakończony zgonem, który doskonale oddaje opisane powiązania [202].

Wśród pacjentów leczonych składnikami krwi, dużą grupę stanowią cierpiący z powodu schorzeń onkologicznych. W prezentowanej pracy niepożądane reakcje w tej grupie chorych dotyczyły głównie dzieci leczonych na oddziałach onkologii/ hematologii (61% vs. 26% dorośli, Tab.7). Należy jednak pamiętać, że pacjenci dorośli ze schorzeniami onkologicznymi w tym hematologicznymi są również hospitalizowani na oddziałach wewnętrznych, na których otrzymują transfuzje. W moim badaniu takich pacjentów było wśród kobiet 40% i wśród mężczyzn 30% (obserwacja własna autora). Potrzebą wymuszającą podawanie składników krwi jest towarzysząca nowotworom niedokrwistość (30–90%) [203–205]. W tej grupie chorych zwrócono uwagę na występowanie supresji układu immunologicznego i niekorzystny wpływ transfuzji u pacjentów operowanych w porównaniu do osób, które nie były leczone składnikami krwi [206]. Stosowanie

transfuzji u pacjentów onkologicznych może sprzyjać rozrostowi komórek nowotworowych zarówno przez (i) zahamowanie odpowiedzi immunologicznej (TRIM), jak i (ii) ułatwienie ich proliferacji w związku z obecnością w składniku krwi czynników wpływających na rozwój komórek zmienionych nowotworowo (np. TGF- β , VEGF) [206-209]. Pacjenci z chorobami nowotworowymi są szczególnie podatni na zakażenia związane z przetoczeniami. Jest to uwarunkowane supresją układu immunologicznego wynikającą ze stosowanego leczenia (chemioterapia, radioterapia), które może powodować (i) zapalenie błony śluzowej jelita, (ii) zmiany mikroflory jelitowej i (iii) odmienne reakcje związane z transfuzjami [210]. Zmiany mikroflory jelitowej doprowadzają do zaburzonego wchłaniania witamin, żelaza, wpływając na osłabienie wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej [210,211]. Szczególną grupę onkologicznych pacjentów, ze względu na konieczność wielokrotnych transfuzji, stanowią chorzy na nowotwory układu krwiotwórczego. Wśród pacjentów, otrzymujących leczenie aktywujące układ immunologiczny, pojawia się problem immunizacji związany z przetoczeniami składników krwi (2,3%–10,8%) [212]. Stan układu immunologicznego chorego odgrywa kluczową rolę w powstawaniu reakcji poprzetoczeniowych. Bardzo dobrze udokumentowanym przykładem niekorzystnego wpływu transfuzji na układ immunologiczny jest wystąpienie anafilaksji po podaniu składnika zawierającego IgA, u osoby z niedoborem IgA i obecnymi przeciwciałami anti-IgA [96].

Niektórzy pacjenci wykazują predyspozycje do pewnych niepożądanych reakcji. Transfuzja u osób w starszym wieku, w ciężkim stanie i z niewydolnością serca jest obciążona większym ryzykiem wystąpieniem TACO (4-12%) [104,106,213]. Uzyskane w moim badaniu wyniki potwierdzają publikowane dane (Ryc.8). Istnieje wiele prac mówiących o potencjalnie szkodliwym wpływie transfuzji na układ immunologiczny biorcy, szczególnie u pacjentów w ciężkim stanie [7,54,214]. W tej grupie chorych, retrospektywne analizy wykazały korelację pogorszenia stanu klinicznego i zwiększonej śmiertelności z transfuzjami dłużej przechowywanych KKCz [215]. Podobne obserwacje dotyczyły osób leczonych na oddziałach kardiochirurgicznych i chorych z posocznicą [198,216]. Inni autorzy prezentują odmienne spostrzeżenia [54,169,204,217]. Wśród hospitalizowanych pacjentów otrzymujących transfuzje, częściej stwierdzano zgony w porównaniu do chorych, którzy nie byli leczeni składnikami krwi (7-10% vs. 3-4%) [218]. Uzyskane w moim badaniu wyniki dotyczące wystąpienia poważnej niepożądanych reakcji u pacjentów w ciężkim stanie przed transfuzją pokazują, że w populacji osób dorosłych leczenie składnikami krwi wywiera negatywny wpływ na przeżycie (Tab.15). Podobne wyniki uzyskano u chorych w dość dobrym

stanie przed transfuzją (Tab.16). W prezentowanych danych nie wykazałam zależności pomiędzy zgonem, a czasem przechowywania KKCz przed przetoczeniem (obserwacja własna autora).

Chociaż kliniczne konsekwencje transfuzji długo przechowywanego KKCz u krytycznie chorych pacjentów pozostają nierozstrzygnięte, bezspornym pozostaje fakt związany z istnieniem zmian w przechowywanym składniku [198].

Nie sposób w tym opracowaniu odnieść się do wszystkich schorzeń występujących u pacjentów. Nie mniej jednak zwrócę uwagę na powszechnie znany problem, obserwowany w krajach wysoko rozwiniętych, związany z wydłużeniem życia i starzeniem się populacji. Konsekwencją tego zjawiska jest między innymi większy udział starszych osób w przyjmowaniu leczenia krwią (ok. 76% składników otrzymują chorzy powyżej 65 roku życia) [18,219,220]. U osób w podeszłym wieku stwierdza się też wiele schorzeń, często o podłożu zapalnym [188]. Sam proces starzenia również generuje stan zapalny. W piśmiennictwie funkcjonują terminy „inflammaging” i „senoinflammation”, które określają te relacje [188,221,222]. Wraz z wiekiem dochodzi do (i) zwiększonej ekspresji genów związanych z zapaleniem i odpowiedzią immunologiczną, (ii) aktywacji szlaku sygnałowego czynnika jądrowego NF- κ B, który jest głównym regulatorem odpowiedzi zapalnej, a także (iii) następuje wzrost stężeń czynników prozapalnych, zwłaszcza IL-6 i TNF- α oraz CRP (*C-reactive protein*) [185,221,223]. Zauważono, związaną z procesem starzenia, aktywację szlaku sygnałowego czynnika jądrowego NF- κ B w podwzgórzu [188]. Na tej podstawie wysunięto koncepcję, że przewlekłe pobudzenie tego szlaku sygnałowego powoduje odpowiedź zapalną podwzgórza, a ta z kolei wywiera wpływ na ogólnoustrojowy metabolizm, głównie na endokrynną regulację przemian glukozy i lipidów [188]. Tak więc, aktywacja komórkowego szlaku sygnałowego i miejscowy stan zapalny w tkankach, wywiera wpływ na ogólnoustrojowe zapalenie u osób starszych [188]. W procesach starzenia, zjawiskiem o dużym znaczeniu jest stres oksydacyjny, związany ze zwiększeniem obecności wolnych rodników (RS, *reactive species*), w tym wolnych rodników tlenowych (ROS), azotowych (RNS, *reactive nitrogen species*) i reaktywnych aldehydów lipidowych [188]. Skutkiem stresu oksydacyjnego jest skrócenie czasu życia erytrocytów [198,224]. W moim badaniu niepożądane reakcje po podaniu KKCz u osób dorosłych najczęściej były zgłaszane u najstarszych pacjentów (Ryc.10). A zatem występowanie niepożądanych reakcji jest związane z wiekiem biorcy. W populacji dzieci, grupą szczególnie narażoną na niekorzystny wpływ transfuzji są pacjenci neonatologiczni, którzy wykazują predyspozycje do TACO, TRALI i zakażeń [225]. W mojej analizie, wszystkie przypadki TACO (n=3) i zakażeń (n=2) zgłoszonych w grupie dzieci, dotyczyły pacjentów najmłodszych (Ryc.7).

Wśród wcześniaków duży problem stanowi małopłytkowość, która występuje u 18-35% dzieci hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej i jest związana ze stopniem niedojrzałości pacjenta [226,227]. Śmiertelność w tej grupie chorych wzrasta wraz z liczbą transfuzji koncentratów krwinek płytkowych [226]. Wśród pacjentów ujętych w przeprowadzonej przeze mnie analizie, niepożądane reakcje związane z transfuzjami KKP pojawiały się częściej u dzieci w porównaniu do dorosłych chorych (Ryc.9), a w całej badanej grupie nie wystąpił żaden zgon po przetoczeniu płytek krwi (Tab.14). U wcześniaków nie opisywano pogorszenia stanu zdrowia związanego z transfuzjami KKCz [228].

Przeanalizowałam również zależność występowania niepożądanych reakcji od płci biorcy. Niepożądane reakcje były raportowane u 56% kobiet i 44% mężczyzn (Tab.19). Podobne dane prezentują inni autorzy [181]. W grupie dzieci niepożądane reakcje częściej jednak były zgłaszane u chłopców niż u dziewczynek (57% vs. 43%, Ryc.4). Generalnie, uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że płeć biorcy nie wpływa na wystąpienie niepożądanych reakcji, ale reakcje alergiczne częściej pojawiały się u pacjentów płci męskiej (Tab.19). Obserwacje te można powiązać z faktem, że alergia najczęściej występowała u dzieci w wieku 6-11 lat, a w tej grupie wiekowej udział chłopców był zdecydowanie większy niż dziewczynek (73% vs. 27%, obserwacja własna autora). Uzyskane w mojej pracy wyniki są spójne z publikacjami, które podają, że istnieje związek płci i występowania niepożądanych reakcji, ale dotyczy on tylko dzieci (reakcje niepożądane częściej występują u chłopców) [180]. Pomimo stwierdzenia, że płeć biorcy nie wpływa na występowanie niepożądanych reakcji potransfuzyjnych, to jednak fakt, że zwykle kobiety, w związku z ciążami, są bardziej narażone na immunizację, która ma ogromny wpływ na efekty leczenia składnikami krwi, to w takim kontekście płeć chorego nabiera znaczenia. W literaturze opisywane są przypadki ciężkich reakcji po transfuzji KKCz u kobiet, które w przeszłości wytworzyły przeciwciała do antygenów krwinek czerwonych, ale z powodu ich niskiego miana nie zostały one wykryte przed przetoczeniem, co w efekcie doprowadziło do zgonu [202]. Chorzy leczeni KKCz w 3-10% wytwarzają przeciwciała do antygenów krwinek czerwonych i częstość ta wzrasta u wielokrotnych biorców [171,229]. Przedstawione w mojej pracy dane są spójne z publikowanymi (Tab.28). Wykazałam, że objawy niepożądane częściej występowały u pacjentów, którzy otrzymywali transfuzje w przeszłości, w porównaniu do chorych leczonych składnikami krwi pierwszy raz (74% vs. 26%, Tab.17). W grupie dzieci zależności te były najlepiej widoczne, szczególnie u pacjentów powyżej 6 roku życia (82% vs. 18%, Tab.17, Tab.18). Publikacje potwierdzają uzyskane dane [167]. Część autorów zwraca jednak uwagę na to, że niepożądane

reakcje częściej występują u pacjentów, którzy nie byli leczeni składnikami krwi w przeszłości, a ryzyko wystąpienia potransfuzyjnej reakcji alergicznej wiąże z predyspozycją chorego do jej wystąpienia (atopia) [230]. W przeciwieństwie do biorców, atopia występująca u dawców krwi nie wpływa na pojawienie się potransfuzyjnej reakcji alergicznej [231]. Niektórzy autorzy sugerują zmniejszenie częstości reakcji alergicznych u wielokrotnych biorców, wynikającą ze stosowania premedykacji i/lub zjawiska odczulania związanego ze wzrostem liczby przetoczeń [231,232]. Inni autorzy podkreślają, że leki przeciwhistaminowe stosowane przed przetoczeniem składnika krwi, nie zapobiegają potransfuzyjnym reakcjom alergicznym [94,231]. Być może nie jedna przyczyna, a szereg nakładających się czynników doprowadza w efekcie do wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Niewątpliwie istotną rolę w wywoływaniu reakcji alergicznej odgrywa przetaczane osocze. Reakcje alergiczne pojawiają się, albo (i) po biernym przetoczeniu przeciwciał znajdujących się w osoczu i skierowanych do alergenu obecnego u chorego, albo (ii) transfuzja składnika krwi stymuluje układ immunologiczny biorcy do wytworzenia swoistych przeciwciał przeciwko białkom obecnym w osoczu dawcy [96]. Pojawiają się też doniesienia mówiące o częstszym wystąpieniu reakcji poważnych u pacjentów, u których wcześniejsze transfuzje powodowały niepożądane reakcje, nawet, jeśli objawy były lekkie [167]. Uzyskane wyniki nie potwierdzają tych zależności. W grupie chorych z reakcjami w przeszłości, objawy potransfuzyjne ciężkie, jak i lekkie były stwierdzane w badaniu w mniej niż 11% (obserwacja własna autora).

Dawcy składników krwi

Kolejną sprawą, która może implikować niepożądane reakcje potransfuzyjne to wiek i płeć dawcy oraz możliwość alloimmunizacji. Nikt nie ma wątpliwości, że kobiety i mężczyźni różnią się między sobą, ale czy te różnice mają wpływ na powodzenie transfuzji? Krew pobrana od mężczyzn zazwyczaj ma wyższy hematokryt i hemoglobinę w porównaniu do krwi pobranej od kobiet, co niewątpliwie wpływa, na jakość pozyskanego składnika. W składnikach otrzymanych od mężczyzn, niezależnie od stosowanych metod związanych z pobieraniem i przetwarzaniem, stwierdza się większą hemolizę (średnio o 21%), niż w tych pobranych od kobiet. Różnice te mogą być spowodowane wyższym stężeniem testosteronu u mężczyzn [233]. Ochronne działanie na krwinki czerwone wykazuje progesteron. Redukuje on hemolizę związaną z przechowywaniem KKCz, a także poprawia zawartość ATP w erytrocytach. KKCz pochodzący od kobiet przed menopauzą, wykazuje niższą lepkość i większą zdolność dostarczania tlenu do tkanek w porównaniu do pobranego od mężczyzn. Żeńskie hormony płciowe wywierają zatem wpływ na właściwości reologiczne błony erytrocytów [233,234]. Ochronne działanie hormonów żeńskich (głównie

progesteronu) jest związane z zahamowaniem napływu wapnia do wnętrza erytrocytów, co najprawdopodobniej odbywa się przez specyficzny dla progesteronu, przejściowy receptor potencjału kationowego (TRPC-6, *transient receptor potential cation*), znajdujący się w błonie komórkowej erytrocytów. Poprzez interakcję z błonowym kanałem TRPC, progesteron modulując napływ wapnia do erytrocytów, powoduje, że krwinki czerwone cechują się większą elastycznością [234]. Estrogeny w mniejszym stopniu niż progesteron wpływają na zawartość wapnia w erytrocytach [234]. Pozytywny efekt hormonów żeńskich wywierany na krwinki czerwone potwierdza fakt, że u kobiet po menopauzie właściwości erytrocytów pobranych od dawczyń, nie różnią się od tych pochodzących od mężczyzn [235]. Innym wyjaśnieniem odmienności związanych z płcią, może być to, że z powodu comiesięcznej utraty krwi, w krążeniu kobiet, w większej proporcji, znajdują się młode erytrocyty, które lepiej transportują tlen i są mniej podatne na uszkodzenia mechaniczne [234-237]. Inne hormony (nie płciowe) mogą być ważnym czynnikiem w integralności krwinek czerwonych i ich zdolności do przenoszenia tlenu [235]. Adrenalina, obniżając aktywność acetylocholinoesterazy, powoduje zmniejszenie właściwości reologicznych błony erytrocytów u kobiet, natomiast nie wywiera takiego efektu u mężczyzn. Nie wyjaśniono klinicznego znaczenia tych różnic [233,235]. Wpływ płci jako czynnika ryzyka transfuzji KKCz pozostaje kontrowersyjny. W moim badaniu niepożądane reakcje były częściej zgłaszane po podaniu składników krwi pobranych od mężczyzn (79% vs. 21%, Tab.21). Jest to związane z większym, w porównaniu do kobiet, udziałem mężczyzn w oddawaniu krwi w Polsce (71% vs. 29%) [10-12]. Wykazano również, że reakcje hemolityczne, TRALI i anafilaksja występowały częściej po transfuzji składników krwi pobranych od kobiet (Tab.21). W publikacjach można znaleźć doniesienia potwierdzające związek TRALI z transfuzją składników krwi pochodzących od zimmunizowanych przez ciążę kobiet [84,115,213,238,239].

Wiek dawcy może również być związany, z jakością KKCz. Starzenie się organizmu prowadzi do ograniczenia erytropoezy, która skutkuje zmniejszeniem stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów. Zwiększenie mutacji występujących z wiekiem usposabia do (i) zwiększenia zachorowalności na białaczkę, (ii) tworzenia agregatów krwinek czerwonych i (iii) powstawania zmian w błonie erytrocytów, które wpływają niekorzystnie na właściwości reologiczne erytrocytów [235]. A zatem, zaskakujące wydają się obserwacje, że w KKCz pochodzącym od starszych dawców (w szczególności >60 lat) często oddających krew, podatność na występowanie hemolizy związanej ze stresem oksydacyjnym jest mniejsza, niż u młodych krwiodawców [240]. Wśród osób w wieku 18-21 lat, którzy oddawali krew pięć i więcej razy w ciągu jednego roku, stwierdzono

zwiększenie podatności KKCz na występowanie hemolizy związanej ze stresem oksydacyjnym, przy jednoczesnej oporności na hemolizę osmotyczną [240]. Zjawisko to nie jest do końca wyjaśnione. Przypuszcza się, że jest ono uzależnione od niedoboru żelaza i związanym z tym, upośledzeniem erytropoezy u młodych dawców, którzy są bardziej narażeni na niepożądaną odpowiedź organizmu zależną od częstości oddawania krwi [240,241]. W grupie dawców często oddających krew zaobserwowano zmniejszone stężenie ferrytyny oraz zmniejszone występowanie hemolizy związanej ze stresem oksydacyjnym w KKCz [240,242,243]. W 2019 roku Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu było realizatorem, przy współudziale 21 Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Polsce, pilotażowego badania stężenia ferrytyny wśród wielokrotnych honorowych dawców krwi [244]. W grupie 10 500 osób wykazano istnienie zależności obniżenia stężenia ferrytyny poniżej zakresu wartości referencyjnych i ilości donacji krwi pełnej (≥ 3) oddanej w okresie ostatnich 12 miesięcy. Zależność ta dotyczyła całej badanej grupy oraz mężczyzn, natomiast nie zaobserwowano jej wśród kobiet oddających krew. Niektórzy autorzy zauważyli korelację stężenia ferrytyny i częstości donacji wśród dawców obu płci. Jednak większy spadek stężenia ferrytyny dotyczył dawców płci męskiej w porównaniu do kobiet [240]. W opracowaniu podano, że najliczniejszą grupę mężczyzn oddających krew stanowiły osoby w wieku 26-35 lat, natomiast kobiety oddające krew najczęściej były w wieku 36-45 lat [244]. Wśród kobiet, wiek ≤ 22 lat predysponował do zaliczenia do grupy dawców, u których stężenie ferrytyny było poniżej wartości referencyjnych, natomiast wśród mężczyzn wiek ten był określony na poziomie 64 lat. W opracowaniu nie poddano analizie związku stężenia ferrytyny u dawców często oddających krew i występowania hemolizy w KKCz, ale wydaje się, na podstawie przedstawionych publikacji, że stężenie ferrytyny może być bardzo dobrym wskaźnikiem hemolizy w KKCz pochodzących od osób powyżej 22 roku życia. Mechanizm zmniejszonej podatności erytrocytów na występowanie hemolizy w KKCz pobranych od dawców często oddających krew nie został wyjaśniony. Może niebawem pojawią się prace, w których zostanie wyjaśniona zależność częstości oddawania krwi (zmniejszone stężenie ferrytyny) oraz właściwości erytrocytów (podatność na hemolizę). Problem niedoboru żelaza wśród dawców wielokrotnych, dotyczy ok. 49% mężczyzn i 66% kobiet [245]. Doustna suplementacja żelaza poprawia odporność erytrocytów na występowanie hemolizy osmotycznej i oksydacyjnej, jednak u osób często oddających krew obserwowano jedynie niewielki wzrost stężenia ferrytyny w surowicy [240,242]. Wydaje się, że stosowanie witamin i przeciwutleniaczy przez osoby oddające krew może mieć nawet większy wpływ na ograniczenie występowania hemolizy w KKCz, niż suplementacja żelazem [240].

Zauważono również, że rodzaj cytokin i ich stężenie w FFP jest zróżnicowane i uzależnione od wieku dawcy [178]. Osocze pobrane od dawców 19-31 letnich, w porównaniu do innych grup wiekowych, wykazuje najniższe stężenie IL-6 oraz najwyższą ekspresję markera programowanej śmierci CASP3 (*caspase 3, apoptosis-relate cysteine peptidase*), co może wiązać się z obniżeniem żywotności komórek nowotworowych i sprzyjać ich apoptozie [178]. W grupie wiekowej dawców 41-50 lat obserwowano wysokie stężenie IL-6 (ograniczenie apoptozy i nadmiernej ekspresji CASP3) [178]. Nie wszystkie mechanizmy działania obecnych w FFP modulatorów są jasne. Jednak wiadomo, że rozpuszczalne receptory (np. IL-1RA, sTNFR) konkurują z receptorami związanymi z błoną komórkową o wolne cytokiny i wzmacniają produkcję innych cytokin, wpływając na wczesną odpowiedź zapalną [178]. Niektórzy autorzy wiążą skrócenie czasu hospitalizacji u pacjentów wymagających transfuzji, z podaniem KKCz pobranego od dawcy poniżej 20 roku życia [246].

Pochodzenie etniczne i uwarunkowania genetyczne dawcy mogą być związane z hemolizą w trakcie przechowywania KKCz [247]. Najlepszym przykładem wydaje się, występująca u ponad 400 milionów ludzi, enzymopatia - niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), stwierdzana głównie w rejonach endemicznych malarii (Afryka, Azja, rejon Morza Śródziemnego) [247-249]. Gen odpowiedzialny za syntezę G6PD znajduje się na chromosomie X, a niedobór G6PD częściej występuje u mężczyzn [249, 250]. Postać łagodna i umiarkowana niedoboru G6PD, trudna do zdiagnozowania, również obserwowana u dawców (0,3% losowo przebadanych), może wpływać na hemolizę w przechowywanym KKCz [182, 248, 251-253]. W Polsce niedobór G6PD występuje rzadko [249]. Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa jest enzymem cyklu pentozofosforanowego, w którym oprócz prekursora deoksyrybozy jest syntetyzowany zredukowany dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*). W krwinkach czerwonych NADPH jest niezbędny do odtworzenia zredukowanego glutationu (GSH, *reduced glutathione*), który jako kofaktor enzymów antyoksydacyjnych wpływa na utrzymanie w erytrocytach równowagi redoks. Przełomy hemolityczne pojawiają się u osób z tym deficytem szczególnie w momencie dużej produkcji ROS (stan zapalny, infekcje, metabolizm niektórych leków itp.) [254].

Niewątpliwie, na jakość KKCz, jego podatność na występowanie hemolizy, wywierają wpływ różne czynniki związane z dawcą, między innymi jego płeć, wiek, pochodzenie etniczne, status G6PD, oraz częstość donacji [241, 255, 256]. W świetle przedstawionych publikacji najbardziej pożądanym dawcą KKCz, jest dawca charakteryzowany przez następujące niezależne

czynniki: (i) wielokrotny bez enzymopatii i innych zaburzeń krwinek czerwonych (ii) płci żeńskiej, (iii) w wieku powyżej 60 lat, (iv) rasy azjatyckiej lub południowoazjatyckiej [252]. Przeciwnie, KKCz pochodzące od: (i) mężczyzn, (ii) dawców poniżej 30 roku życia, (iii) dawców rasy latynoskiej i afroamerykańskiej, charakteryzuje się większą podatnością na zmiany związane ze stresem oksydacyjnym [252]. Moje wyniki pokazują, że niepożądane reakcje związane z transfuzjami były zgłaszane po przetoczeniu składników krwi pochodzących od kobiet w wieku 18–56 lat oraz od mężczyzn w wieku 18–65 lat (Tab.23).

Pojawiają się też prace wykazujące, że FFP pochodzące od kobiet, różniące się od osocza mężczyzn zawartością białek, częściej jest związane ze śmiercią biorców, niż FFP pobrane od mężczyzn, jeśli stosowane są składniki niezubożone w leukocyty [235]. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na transfuzje składników pobranych od dawców innej płci, niż płeć biorcy. Według części badaczy, przetoczenia mężczyznom składników krwi pochodzących od kobiet są obarczone większą śmiertelnością, niż transfuzje kobietom składników pochodzących od mężczyzn, co tłumaczone jest mechanizmem powiązanym z alloimmunizacją [218,233,235,257]. W publikacjach autorów skandynawskich i USA nie wykazano zależności przeżycia pacjentów od płci i wieku dawcy, od którego pobrano przetoczony składnik, natomiast inne obserwacje zwróciły uwagę na fakt, większego ryzyka zgonu po transfuzji kobiecie KKCz pochodzącego od mężczyzny, bądź młodego dawcy (<45 lat) [218,242]. W innych publikacjach autorzy wykazują, że płeć dawcy nie wywiera wpływu na przeżycie biorcy związanej z transfuzjami u pacjentów kardiochirurgicznych [233]. W moim badaniu nie wykazano związku występowania niepożądanych reakcji po podaniu składników pochodzących od dawców innej płci niż płeć biorcy (Tab.22). Przetaczanie składników krwi pochodzących od zimmunizowanych kobiet niewątpliwie wpływa na bezpieczeństwo biorcy [218,238]. W rutynowych badaniach dawców nie wykonuje się testów wykrywających przeciwciała do antygenów obecnych na leukocytach i płytkach krwi, a ich obecność wiąże się z występowaniem niepożądanych reakcji (PTP, TRALI) [258]. Szczególną korelację, związaną z 30% ryzykiem zgonu w przypadku TRALI, zauważono u osób z obecnymi alloprzeciwciałami do antygeny granulocytów HNA-3a [259,260]. W moim badaniu, w trzech przypadkach TRALI przetoczone składniki pochodziły od kobiet w wieku 38-45 lat, u których stwierdzono przeciwciała anti-HLA (Tab.27). W niektórych krajach osocze od kobiet z ciążami w wywiadzie, nie jest przetaczane pacjentom [87].

Składniki krwi

Pomimo tego, że składniki krwi wydawane do użytku klinicznego podlegają, określonym w przepisach zasadom pobierania, przetwarzania i przechowywania (GMP, *good manufacturing*

practice) oraz badaniom jakościowym, wykazują jednak bardzo dużą zmienność. Wynika ona z osobniczych różnic, które występują u osób oddających krew [241,247]. Styl życia dawcy, jego dieta, aktywność fizyczna, spożywanie alkoholu i palenie papierosów wpływają na fizykochemiczne właściwości krwinek czerwonych, a tym samym na ich skłonność do hemolizy [261]. Powszechnie uznany za „niezdrowy” styl życia dawcy powoduje wzrost markerów stresu oksydacyjnego i obniżenie właściwości antyoksydacyjnych przechowywanych krwinek czerwonych [261]. Prace wielu autorów nie pozostawiają żadnych wątpliwości, że pochodzenie składnika, jego rodzaj oraz sposób pozyskiwania i przechowywania wywierają duży wpływ na powodzenie transfuzji [7,160,179,182,235,261-265]. Zmiany pojawiające się w trakcie przechowywania KKCz związane np. z utrzymaniem odpowiedniego stężenia zredukowanego glutationu, podatnością erytrocytów na występowanie hemolizy, są cechami dziedzicznymi i zależą od uwarunkowań genetycznych dawców [262]. Określone warunki przechowywania i stosowane płyny konserwujące, wydłużają przeżycie komórek w składnikach krwi, jednak niektóre zmiany zachodzące w pojemniku wpływają na ich funkcje i występowanie niepożądanych reakcji [235,247,255,262]. Zmiany dotyczą zarówno krwinek czerwonych (obniżenie stężenia 2,3–dwufosfoglicerynianu – 2,3DPG, *2,3-diphosphoglycerate* i adenosynotrójfosforanu - ATP, *adenosine triphosphate*, utlenianie białek błony komórkowej, wzrost niestabilności osmotycznej i hemolizy, tworzenie mikropęcherzyków - MP, *microparticles*, obniżenie zdolności do odkształcania), jak i środowiska, w którym są przechowywane (wzrost stężenia jonów wodoru, potasu, wapnia, żelaza oraz obecność MP, białek, lipidów, mleczanów, cytokin) [266]. Zmiany następują w całym okresie przechowywania KKCz, nawet w optymalnych warunkach, powodując większą podatność przetaczanych erytrocytów na uszkodzenia, co w konsekwencji wiąże się z niekorzystnymi następstwami transfuzji u biorcy [267,268]. Niektórzy autorzy uważają, że skuteczność przeznaczonego do użytku klinicznego KKCz jest głównie uwarunkowana stanem początkowym erytrocytów znajdujących się w krążeniu dawcy, a także proporcją młodych krwinek do starych, obecnych w pojemniku [236,256]. Przemiany zachodzące w przechowywanych KKCz są związane ze stresem oksydacyjnym, na który krwinki czerwone pozbawione organelli komórkowych, są wyjątkowo podatne [254]. Niska temperatura (1-6⁰C) wywiera negatywny wpływ na aktywność enzymatyczną, co powoduje zużycie wysokoenergetycznego ATP i 2,3-DPG [182,269]. Zmniejszenie 2,3-DPG zwiększa powinowactwo tlenu do hemoglobiny. Choć zmiany są odwracalne i przywrócenie aktywności 2,3-DPG następuje w ciągu pierwszych 72 godzin po przetoczeniu KKCz, to jednak w przypadku masywnej transfuzji pacjent może nie odnieść korzyści

z tego faktu [182]. Pojawiły się też prace mówiące o tym, że zmiany następujące w trakcie przechowywania KKCz nie mają znaczenia po przetoczeniu, a erytrocyty tak samo dobrze dostarczają tlen do tkanek, niezależnie od tego czy są długo, czy krótko przechowywane [270]. Zużycie ATP w trakcie przechowywania KKCz upośledza działanie pompy wapniowej zależnej od potasu co zwiększa napływ wapnia do wnętrza erytrocytów. Skutkiem tego procesu jest uwalnianie MP i zmiany w błonie komórkowej doprowadzające do utraty dyskowatego kształtu krwinek czerwonych [182]. W erytrocytach zostaje zredukowana zdolność odkształcania, zmniejsza się zawartość błonowej stomatyny i następuje translokacja fosfatydyloseryny na powierzchnię błony komórkowej [271]. W trakcie przechowywania KKCz zachodzą nieodwracalne procesy utlenienia białek i lipidów, które mogą powodować niepożądane reakcje u biorcy np. TRALI [182,268,272]. Ostatnie prace sugerują, że utlenione lipidy nie odgrywają kluczowej roli w patogenezie TRALI, ale mogą wpływać na przeżycie przetoczonych erytrocytów [182,273]. Według nowej koncepcji, potransfuzyjne uszkodzenie płuc i zapalenie są związane ze zmniejszoną wewnątrzkomórkową zawartością ATP w erytrocytach i zużywaniem ATP w trakcie przechowywania KKCz [269]. Na wystąpienie niepożądanych reakcji u biorcy, udowodniony wpływ prozapalny i związany ze wzrostem bakterii wywiera wolne żelazo obecne w przetoczonym KKCz [182,235]. Zawartość leukocytów i płytek, zależna od metod preparatyki jest związana z przemianami zachodzącymi w KKCz [235,274]. Wielu autorów w swoich wcześniejszych pracach zwróciło uwagę na fakt, że stosowanie w okresie okołoperacyjnym składników zubożonych w leukocyty, zapobiega powikłaniom związanym z zabiegiem chirurgicznym [205,275]. Są też doniesienia, że powszechna leukoredukcja nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności i zakażeń u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym [276]. Leukocyty i płytki są potencjalnym źródłem komórkowego DNA, mitochondriów i cytozolowych białek jądrowych związanych z DAMP, które są obecne w krótko przechowywanych KKCz i mogą aktywować wrodzoną odpowiedź immunologiczną oraz uczestniczyć w patomechanizmie TRALI [235,277]. Niektórzy autorzy sugerują, że mitochondrialne DNA (mtDNA) jest niezależnym od cytokin prozapalnych czynnikiem ryzyka niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych [277]. W miarę upływu czasu, w przechowywanym KKCz dochodzi do hemolizy starych erytrocytów i w wyniku tego procesu do osocza zostaje uwolniona hemoglobina, która po przetoczeniu neutralizuje tlenek azotu, doprowadzając do aktywacji płytek krwi. Płytki krwi tworząc agregaty z leukocytami, przy ekspresji czynnika tkankowego i cząstek adhezyjnych śródbłona naczyń, wykazują działanie prozakrzepowe [266,278]. W trakcie przechowywania pojawiają się zmiany immunologiczne krwinek czerwonych

[279]. Przykładem może być zmniejszenie ekspresji błonowej CD47, co wpływa na zwiększenie fagocytozy przetoczonych erytrocytów [83,280]. Filtracja KKCz pomaga zachować znaczną część CD47 na powierzchni krwinek czerwonych [281].

Przez ostatnie 20 lat pojawiło się szereg publikacji mówiących o negatywnym wpływie transfuzji długo przechowywanych KKCz [6,282]. W grupie dzieci w ciężkim stanie, opisano zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności wielonarządowej po przetoczeniu KKCz przechowywanego >14 dni i wzrostu śmiertelności, jeśli KKCz był pobrany przed transfuzją >21 [283]. U wcześniaków z niską masą urodzeniową nie wykazano takiej zależności [284]. Zwrócono jednak uwagę, że w przypadku dzieci przedwcześnie urodzonych bezpieczeństwo transfuzji dłużej przechowywanych KKCz jest związane z unikaniem ekspozycji na KKCz pochodzący od wielu dawców [283]. Zagadnienie stosowania długo przechowywanych KKCz pozostaje nadal kontrowersyjne. W ostatnim czasie pojawiły się prace mówiące o niekorzystnym efekcie przetaczania krótko przechowywanych krwinek czerwonych [19,54,285]. Autorzy uważają, że transfuzja świeżych KKCz doprowadza do aktywacji neutrofilów i u chorych z ciężkim uogólnionym zapaleniem powoduje niepożądane reakcje poprzetoczeniowe [54]. Porównując grupę pacjentów, którzy otrzymali KKCz przechowywane powyżej 24 dni z grupą chorych, u których przetoczone krwinki czerwone były świeże (do 10 dni), autorzy wykazali dwukrotnie większe ryzyko śmiertelności w ciągu 1 roku po transfuzji u tych chorych, którzy otrzymali krócej przechowywane krwinki czerwone [235]. Również wykazano 5,3 razy większe ryzyko zakrzepicy żył głębokich u pacjentów otrzymujących transfuzję KKCz przechowywanych 7 i mniej dni, w porównaniu do transfuzji powyżej 7 dni. W 4 randomizowanych badaniach (2 badania dotyczyły noworodków, 1 pacjentów dorosłych kardiochirurgicznych, 1 dorosłych w stanie krytycznym) przedstawiono zwiększenie o 9% ryzyka zakażenia w grupie pacjentów otrzymujących krótko przechowywane KKCz [217]. Nie jest jasne, dlaczego krótko przechowywane KKCz stanowią większe ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych czy infekcji. W publikacjach pojawiają się hipotezy wyjaśniające te zależności. Według badaczy, ważną rolę w tych zjawiskach odgrywa, obecne w krążeniu, wolne DNA (cfDNA, *cell free DNA*), pochodzące z uszkodzonych, w związku z procesem przetwarzania krwi, granulocytów i innych komórek jądrazstych [286]. CfDNA jest składową zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilów (NET, *neutrophil extracellular trap*), które odgrywają rolę w miejscowej inaktywacji patogenów i patomechanizmie TRALI [287]. NET i cfDNA w powiązaniu z płytkami krwi wykazują działanie prozakrzepowe [25,235]. Mitochondrialne wolne DNA powodujące zapalenie oraz uszkodzenie komórek śródbłonna,

gromadzi się w ciągu pierwszych 1-2 tygodni przechowywania KKCz. Wysoki poziom mitochondrialnego DNA w składnikach krwi związany jest z występowaniem FNHTR i ostrej niewydolności oddechowej związanej z transfuzją [286]. CfDNA jest czynnikiem prognostycznym w ciężkiej sepsie, urazie i zakrzepicy związanej z nowotworami [235]. Niektórzy autorzy podkreślają, że filtrowanie krwi pełnej oraz krótki okres przechowywania KKCz wiąże się z większą zawartością cfDNA niż w filtrowanych czy starszych KKCz [218,286]. Randomizowane badania dotyczące stosowania KKCz przechowywanego <14 dni (świeże) i >14dni (starsze) przeprowadzone w grupie pacjentów pediatrycznych, w ciężkim stanie oraz kardiochirurgicznych i z silną niedokrwistością, nie wykazały znaczących zależności między czasem przechowywania KKCz, a pogorszeniem stanu zdrowia i wzrostem śmiertelności [182,270,285,288].

Jest tak samo dużo prac mówiących o negatywnym wpływie długo przechowywanych krwinek czerwonych, jak i przeczących temu pogładowi [169]. Słabo udokumentowany pozostaje kliniczny efekt przetaczania KKCz pod koniec terminu przydatności do użycia (35-42 dzień) [282]. Goel i wsp. zwraca uwagę na pogorszenie stanu klinicznego i wzrost śmiertelności u pacjentów w ciężkim stanie po transfuzji KKCz, przechowywanego ≥ 35 dni, ale nie stwierdziła takiej zależności dla KKCz, który był przechowywany ≥ 28 dni [215]. Niektórzy autorzy sugerują, że okres przechowywania KKCz przed przetoczeniem może mieć mniejsze znaczenie, biorąc pod uwagę skutki transfuzji, niż sposób pozyskiwania składnika, stosowane roztwory wzbogacające i różnorodność dawców [255,261]. Z mojej analizy wynika, że niepożądane reakcje po podaniu KKCz przechowywanego do 14 dni, częściej były zgłaszane u dzieci (Ryc.14), natomiast przechowywanego od 14 do 28 dni, częściej u dorosłych (Ryc.15). Najrzadziej niepożądane reakcje występowały po transfuzji KKCz przechowywanego powyżej 28 dni i różnice były statystycznie istotne (Tab.10, Tab.11, Ryc.17).

Transfuzje FFP budzą wiele kontrowersji. Z jednej strony uważa się, że przetoczenie osocza powoduje odczyn zapalny i uszkodzenie komórek śródbłónka (wzrost w TRALI IL-1, IL-8), a z drugiej zauważono poprawę przeżycia u pacjentów z urazem, którym we wczesnym okresie podano duże ilości FFP [289-291]. Mechanizm korzystnego efektu przetoczenia FFP nie jest jasny. Wydaje się, że transfuzja osocza nie wywołuje odpowiedzi zapalnej, ale raczej stabilizuje komórki śródbłónka [289,291]. Zauważono związek transfuzji FFP z obniżeniem stężenia proteoglikanu śródbłónka i czynnika VIII oraz ze wzrostem stężenia osoczowej metaloproteiny ADAMTS13 (*ang. A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13*), degradującej czynnik von Willebranda i w związku z tym obniżając jej stężenie we krwi. ADAMTS13,

poprzez zwiększenie zdolności do rozszczepienia multimerów czynnika von Willebrand, odpowiedzialnego za aktywację komórek śródbłona, pozwala utrzymać śródbłonek w stabilnym stanie [289,292-294]. Mechanizm ten również uzasadnia korzystny efekt przetaczania FFP u pacjentów z plamicą zakrzepową małopłytkową (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) [22,289,292,293,295]. Wydaje się bardzo prawdopodobne, że rozpuszczalne mediatory obecne w FFP mogą wpływać na funkcje monocytów i pozostałych leukocytów biorcy [178]. Z przeanalizowanych w moim badaniu danych wynika, że więcej reakcji po podaniu FFP występuje u dorosłych niż u dzieci (Ryc.9).

Ze względu na to, że wykazano, iż składniki krwi zawierające osocze powodują więcej niepożądanych reakcji, niż składniki jego pozbawione, do zawieszania KKP stosuje się roztwory wzbogacające (PAS, *platelet additive solutions*) w mieszaninie zawierającej 30-40% osocza, które ze względu na działanie buforujące oraz zawartość glukozy, jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania płytek krwi [296]. Resuspendowanie płytek krwi w PAS zredukowało występowanie reakcji alergicznych i FNHTR [19,231,297]. Pojawiają się doniesienia mówiące o próbach przechowywania płytek krwi w roztworach zawierających mniej osocza (<5%), co prowadzi do zmniejszenia częstości reakcji alergicznych związanych z transfuzjami KKP, a nawet do zwiększenia skuteczności przetoczonego składnika [296-298]. Obecny w PAS cytrynian nasila zmiany związane z przechowywaniem KKP, polegające na zwiększonym wytwarzaniu reaktywnych form tlenu (ROS), zwiększonej ekspozycji na powierzchni płytek krwi P-selektyny (CD62P) i fosfatydyloseryny [299,300]. Białka te wpływają na interakcje płytek i leukocytów, a także pobudzają ich agregację [184]. Agregaty leukocyarno-płytkowe produkują więcej ROS niż same płytki krwi [301]. Pod wpływem ROS płytki ulegają aktywacji i uwalniają z ziarnistości białka prozapalne [301]. Filtrowanie KKP przed przechowywaniem powoduje zahamowanie wytwarzania ROS i redukuje występowanie niepożądanych reakcji [169,231,262,301,302]. Uzyskane w mojej pracy dane odbiegają od tych przedstawionych w literaturze. Niepożądane reakcje związane z transfuzją nefiltrowanych KKP były zgłaszane rzadziej, niż po zastosowaniu UKKP (21% vs. 79%; Tab.10). Może być to spowodowane tym, że w analizowanym okresie KKP były często filtrowane w trakcie przechowywania składnika oraz wynikać z faktu, że najczęściej zgłaszaną niepożądaną reakcją po KKP była alergia (Tab.12), na występowanie której nie wpływa stosowanie składników ubogoleukocytarnych [296]. Filtracja składników przed przechowywaniem spowodowała zdecydowany spadek częstości występowania FNHTR (ok. 50%), ale jej nie wyeliminowała [169,231]. Wynika to z faktu, że nie wszystkie cytokiny zostają usunięte drogą

filtracji [159]. Pojawiają się też informacje, że znaczący wpływ na występowanie FNHTR ma odczyn zapalny występujący u pacjenta i leczenie tego stanu obniża ryzyko FNHTR [180]. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na częściej występujące niepożądane reakcje po składnikach pochodzących z aferezy, co może być spowodowane obserwowanym w KKP z aferezy wzrostem sCD40L [162]. Inni autorzy nie potwierdzają tych spostrzeżeń [19]. W moim badaniu nie stwierdziłam takiej prawidłowości. Niepożądane reakcje po transfuzji KKP z aferezy występowały rzadziej, niż po KKP zlewanych z kożuszków leukocytarno-płytkowych (19% vs. 81, Tab.10). Dla KKP z aferezy zawieszonych w roztworze wzbogacającym PAS-E (SSP+) wykazano, że napromieniowanie nie zmienia właściwości składnika [303]. Zwrócono również uwagę, że przemywanie KKP po filtracji 0,9% NaCl nie eliminuje niepożądanych reakcji u pacjentów hematologicznych, ale znacząco redukuje ich występowanie (20% vs. 0,6%) [16].

Czas przechowywania KKP przed przetoczeniem wywiera wpływ na występowanie ubocznych objawów transfuzji. Przetaczanie KKP przechowywanych powyżej 3 dni jest związane ze wzrostem ryzyka niepożądanych reakcji, szczególnie w sytuacji kiedy składnik krwi nie był poddany leukoredukcji. Ma to związek ze stężeniem prozapalnych cytokin [194,304]. Również skuteczność transfuzji KKP stosowanych leczniczo maleje wraz z czasem ich przechowywania, prowadząc do skrócenia przerwy między kolejnym przetoczeniem oraz zwiększając ryzyko krwawienia u pacjenta [296]. Zmiany związane z czasem przechowywania KKP nie zwiększają ryzyka zgonu po podaniu starszych płytek krwi [302]. W przypadku stosowanych profilaktycznie płytek krwi, długość ich przechowywania przed transfuzją nie wpływa na skuteczność przetoczenia [305]. W moim badaniu niepożądane reakcje występowały najczęściej po transfuzji KKP w 4 oraz 5 dniu przechowywania (Tab.10) ale różnice nie były istotne statystycznie (Tab.11).

Wielu autorów zwraca uwagę na rolę, występujących w składnikach krwi, pęcherzyków zewnątrzkomórkowych/ mikrocząstki (EVs, *extracellular vesicles*; MP, *microparticles*). Są one uwalniane z erytrocytów, leukocytów i płytek krwi, a także komórek śródbłonna, w następstwie ich aktywacji, uszkodzenia i programowanej śmierci [278]. Zawartość MP w składnikach krwi jest związana ze sposobem preparatyki i wzrasta wraz z czasem przechowywania, a ich biologiczne właściwości zależą od właściwości komórek, z których się wywodzą [2,159-160,306]. MP mogą wywierać wpływ na występowanie niepożądanych reakcji, powodując po przetoczeniu, prozapalny, prozakrzepowy i immunomodulujący efekt [2,125,159,301,307]. Ich wpływ na układ immunologiczny jest zarówno pobudzający (wzmacniają odpowiedź limfocytów T i aktywują neutrofile) jaki i supresyjny (modulują aktywność makrofagów) [306,308]. Mikropęcherzyki

wywodzące się z erytrocytów mogą być odpowiedzialne za (i) modulowanie funkcji komórek immunologicznych biorcy (TRIM, alloimmunizacja), (ii) odczyn zapalny oraz (iii) tworzenie zakrzepów [124,179,235,272,309,310]. MP uwolnione z krwinek czerwonych posiadają na swojej powierzchni antygen Duffy, który pełni rolę receptora dla chemokin (DARC, *Duffy antigen receptor for chemokines*) [311]. DARC poprzez interakcje z chemokinami: IL-8, GRO- α , NAP-2, RANTES, MCP-1, bierze udział w procesach zapalnych [308]. DARC zarówno wiąże chemokiny, usuwając ich nadmiar, jak i uwalnia je w razie potrzeby np. w przypadku zranienia [159]. W przechowywanym FFP jest więcej mikropecherzyków, niż w KKCz i są to MP głównie pochodzenia płytkowego [179]. Według Maślanki w filtrowanych KKP znajduje się więcej MP niż w KKP nie poddanych filtracji [312]. Inni autorzy jednak nie potwierdzają tych doniesień. Uważają, że jedynie sposób otrzymywania KKP (afereza) i czas ich przechowywania zwiększają zawartość MP, ale leukoredukcja nie wywiera takiego wpływu [313]. Zauważono również, że zwiększenie proporcji objętości KKP i powierzchni pojemnika do przechowywania płytek, zmniejsza tworzenie mikrocząstek [296]. Filtrowanie KPK/KKCz usuwa nie tylko leukocyty, ale i płytki krwi oraz mikropecherzyki. Obecne w składnikach krwi leukocyty uwalniają funkcjonalnie różnorodne MP. Mogą one stymulować układ immunologiczny, a także ingerować w dojrzewanie komórek dendrytycznych oraz obniżać odpowiedź prozapalną komórek dendrytycznych i makrofagów [235]. Niektóre MP indukowane przez obecność bakterii wykazują działanie bakteriobójcze [235]. Natura i ilość MP leukocytarnych jest również zależna od metod leukoredukcji i czasu przechowywania składnika [235,274]. Interakcja między MP płytek krwi i leukocytami może być odpowiedzialna za potransfuzyjne reakcje alergiczne [179]. Leukocytarne MP uszkodzają komórki śródbłona przez rekrutację komórek prozapalnych prowadząc do nasilenia zmian miażdżycowych [179].

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe są rzadko występującymi, niekorzystnymi dla pacjenta, skutkami leczenia składnikami krwi. Na ich nasilenie i przebieg ma wpływ wiele czynników związanych z biorcą, dawcą i przetaczanym składnikiem. Ze względu na wieloczynnikową naturę niepożądanych reakcji nie da się przewidzieć następstw transfuzji. W takiej sytuacji, aby pacjent mógł uzyskać maksymalne korzyści wynikające z transfuzji, przy ograniczeniu do minimum ryzyka z nią związanego, staje się niezbędne (i) rozsądne stosowanie składników krwi, (ii) zwrócenie szczególnej uwagi na pacjentów wysokiego ryzyka, (iii) przestrzeganie rekomendacji oraz (iv) posiadanie wiedzy dotyczącej patofizjologii niepożądanych reakcji.

Podsumowanie

Badaniem zostało objętych 650 pacjentów leczonych składnikami krwi otrzymanymi z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu, u których w latach 2011–2018 wystąpiły niepożądane reakcje związane z transfuzjami. Częstość niepożądanych reakcji wynosiła 0,06% dla wszystkich transfuzji i różniła się w zależności od rodzaju składnika (0,08% dla przetoczeń FFP i KKP, 0,06% dla KKCz). Niepożądane objawy u dzieci były głównie obserwowane u pacjentów oddziałów hemato-onkologicznych (61%), natomiast wśród dorosłych u hospitalizowanych na oddziałach zabiegowych i chorób wewnętrznych. Najczęściej obserwowaną niepożądaną reakcją u dorosłych była FNHTR (48%), którą w większości zgłaszano po transfuzji KKCz (63%), a u dzieci alergię (62%) z reguły występującą po przetoczeniu KKP (81%) oraz FFP (66%) i zdecydowanie częściej niż u dorosłych, po KKCz (49% vs. 10%). Spośród wszystkich objawów, obserwowanych w całej badanej populacji, gorączka najczęściej towarzyszyła niepożądanym reakcjom i zwykle była obserwowana w FNHTR zarówno w grupie dorosłych (93%), jak i dzieci (83%). Niektóre objawy częściej pojawiały się u dorosłych (niepokój, dreszcze, mdłości, bóle w klatce piersiowej), a inne u dzieci (wysypka, wstrząs). W mniej niż połowie niepożądanych reakcji występujące objawy miały związek z transfuzją. Przekonywujące dowody na to, że niepożądaną reakcję można przypisać składnikom krwi najczęściej dotyczyły TRALI. Zwrócono uwagę na predyspozycje do występowania niepożądanych reakcji u pacjentów leczonych w przeszłości składnikami krwi (74% u dorosłych; 82% u dzieci), a także zależną od wieku i płci, skłonność do alergii (6–11 i 19–45 lat; płeć męska) oraz TACO (niemowlęta i najstarsi pacjenci). Wykazano, że niepomyślne rokowanie u chorego jest związane z jego stanem klinicznym przed transfuzją (ciężki lub dość dobry) i wystąpieniem poważnej niepożądanego reakcji. Udowodniono, że składniki krwi pobrane od kobiet w wieku powyżej 37 lat, które wytworzyły przeciwciała anty-HLA mają związek z występowaniem TRALI. Rodzaj przetoczonego składnika, czas przechowywania przed transfuzją oraz wykonane modyfikacje wpływają na powodzenie transfuzji. Stosowanie ubogoleukocytarnego KKCz i inaktywowanego FFP redukuje występowanie niepożądanych reakcji, a przetoczenie krwinek czerwonych przechowywanych powyżej 28 dni nie zwiększa częstości objawów ubocznych transfuzji w porównaniu do krócej przechowywanych. Wykazano, że filtrowany KKP częściej niż niefiltrowany powoduje niepożądane reakcje, co może wiązać się z wykonywaniem modyfikacji w trakcie przechowywania składnika. Podawanie KKP w czwartym i piątym dniu przechowywania częściej powoduje niepożądane reakcje w porównaniu do krócej przechowywanych płytek krwi, ale nie wykazano zróżnicowania istotnego statystycznie.

Konkluzje końcowe

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe są zgłaszane do RCKiK w Poznaniu rzadziej, w porównaniu do większości publikowanych danych, co nasuwa podejrzenie pomijania raportowania części objawów ubocznych transfuzji, szczególnie o łagodnym przebiegu (więcej zgłaszanych reakcji poważnych, niż w innych krajach). Informacje o wystąpieniu wszystkich niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych powinny być przekazywane do centrum krwiodawstwa, niezależnie od ich nasilenia. Pozwoli to na realną ocenę częstości ich pojawiania się i będzie miało wpływ na ocenę jakości przekazywanych do użytku klinicznego składników krwi. W celu zminimalizowania objawów ubocznych transfuzji należy stosować UKKCz, UKKP filtrowane przed przechowywaniem oraz FFP po redukcji patogenów. Należy pamiętać, że przetoczenie krwinek czerwonych przechowywanych przed podaniem powyżej 28 dni nie zwiększa częstości występowania objawów ubocznych transfuzji w porównaniu do KKCz przechowywanego poniżej 14 dni, natomiast zastosowanie płytek krwi cztero- lub pięciodniowych częściej powoduje niepożądane reakcje, niż krócej przechowywane KKP. Ze względu na występowanie TRALI immunologicznego wyłącznie po przetoczeniu składników krwi pochodzących od zimmunizowanych kobiet, należy wdrożyć wykonywanie badań w kierunku wykrycia przeciwciał antyleukocytarnych u dawczyń, które były w ciąży lub zrezygnować ze stosowania składników krwi zawierających osocze pobrane od w/w. Ze względu na istotne statystycznie ryzyko wystąpienia poważnej niepożądanej reakcji o charakterze przeciążenia krążenia (TACO) wśród najmłodszych (dzieci do pierwszego roku życia) i najstarszych pacjentów (72-93 lata), powinno się zwrócić szczególną uwagę na te dwie grupy chorych. Szybkość transfuzji i objętość podawanego składnika należy dostosować do stanu wydolności układu krążenia i układu moczowego biorcy oraz rozważyć zastosowanie środka moczopędnego przed i/lub w trakcie transfuzji w tych grupach wiekowych. Leczenie składnikami krwi w przeszłości ma wpływ na występowanie niepożądanych reakcji, a u pacjentów zimmunizowanych może być związane z niekorzystnym rokowaniem. Bardzo ważny w takiej sytuacji jest dobrze zebrany wywiad i uwzględnienie uzyskanych informacji przy doborze składnika krwi do przetoczenia. Podejmując decyzję o podaniu składnika krwi należy pamiętać, że wszystkie ujęte w badaniu zgony dotyczyły pacjentów w ciężkim lub dość dobrym stanie przed transfuzją, u których w większości wystąpiła poważna niepożądana reakcja oraz, że najlepszym sposobem redukcji objawów ubocznych transfuzji jest ograniczenie stosowania składników krwi tylko do sytuacji bezwzględnie koniecznych.

6. WNIOSKI

1. Niepożądane reakcje potransfuzyjne są zgłaszane rzadziej niż podają publikowane dane i kształtują się poniżej jednej dziesiątej procent przetaczanych składników krwi.
2. Mniej niż połowa zgłaszanych objawów ma rzeczywisty związek z transfuzjami składników krwi.
3. Istnieją czynniki sprzyjające wystąpieniu określonych niepożądanych reakcji związane z biorcą, dawcą oraz przetaczanym składnikiem krwi.

7. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Leczenie składnikami krwi jest powszechnie stosowaną terapią, często ratującą życie chorego, jednak związaną z ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych. Nie są one częste (0,2-10%), ale mogą powodować poważne następstwa u chorego. Niepożądane reakcje są wynikiem odpowiedzi układu immunologicznego, związanej (i) z różnicą genetyczną między przetaczanym składnikiem a tkankami ustroju biorcy, bądź (ii) z reakcją o charakterze zapalnym, będącą najprawdopodobniej kombinacją czynników pochodzących od dawcy, składnika krwi i biorcy. Ze względu na wieloczynnikową naturę niepożądanych reakcji, bardzo trudno jednoznacznie określić wpływ transfuzji na występujące objawy i odróżnić je od choroby podstawowej pacjenta.

Cel pracy: Celem pracy była analiza częstości występowania objawów niepożądanych i ich związku z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi. Cele szczegółowe obejmowały określenie czynników sprzyjających występowaniu niepożądanych reakcji potransfuzyjnych związanych z biorcą, dawcą i przetoczonym składnikiem.

Material i metody: Analizie retrospektywnej poddano 650 osób (125 dzieci, wiek: 2 dni do 18 lat i 525 dorosłych, wiek: 18–93 lata), u których w związku z leczeniem składnikami krwi zgłoszono niepożądane reakcje. Badaną grupę stanowiło 56% kobiet i 44% mężczyzn (wśród dzieci 43% dziewczynek i 57% chłopców). Otrzymali oni koncentraty krwinek czerwonych (KKCz), osocze świeżo mrożone (FFP), koncentrat krwinek płytkowych (KKP) i krioprecypitat (tylko dzieci), pochodzące od 512 mężczyzn (79%) i 138 kobiet (21%). Niepożądane reakcje przeanalizowano pod kątem: (i) rodzaju reakcji o określonym nasileniu, (ii) modyfikacji składników krwi oraz czasu ich przechowywania przed przetoczeniem, (iii) stanu klinicznego pacjentów, (iv) wcześniejszych transfuzji oraz (v) płci i wieku dawców i biorców. Finalnie dla każdej reakcji został określony poziom przyczynowości, czyli jej związek z transfuzją.

Wyniki: W badanej populacji niepożądane reakcje występowały rzadko i zależały od rodzaju składnika (0,08% przetoczonych FFP i KKP, 0,06% KKCz). Najczęściej były zgłaszane po KKCz (64%) zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Dzieci zdecydowanie częściej od dorosłych reagowały niekorzystnie na transfuzje KKP. Zaobserwowano, że modyfikacja przetoczonego składnika (KKCz, FFP) zmniejsza ryzyko niepożądanych reakcji, a przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych przechowywanych powyżej 28 dni nie zwiększa częstości objawów ubocznych transfuzji w porównaniu do krócej przechowywanego składnika. Najczęściej obserwowaną niepożądaną reakcją u pacjentów dorosłych była niehemolityczna reakcja gorączkowa (FNHTR, 48%), którą w większości zgłaszano po podaniu KKCz (63%), a u dzieci

alergia (62%) z reguły występująca po przetoczeniu KKP (81%) oraz FFP (66%) i zdecydowanie częściej niż u dorosłych, po KKCz (49% vs. 10%). Reakcje niepożądane były częściej obserwowane u wielokrotnych biorców (74% u dorosłych; 82% u dzieci). Spośród wszystkich objawów, zgłaszanych w badanej populacji, gorączka najczęściej towarzyszyła niepożądanym reakcjom (46%) i zwykle była obserwowana w FNHTR, zarówno w grupie dorosłych (93%), jak i dzieci (83%). Niektóre objawy częściej pojawiały się u dorosłych (niepokój, dreszcze, mdłości, bóle w klatce piersiowej), a inne u dzieci (wysypka, wstrząs). W mniej niż połowie reakcji występujące objawy miały związek z transfuzją. Najczęściej pewny związek z przetoczeniem określono dla ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI), prawdopodobny dla alergii i anafilaksji, a dla FNHTR przeważnie nie udało się ustalić czy objawy były spowodowane transfuzją, czy innymi przyczynami. Zaobserwowano, zależną od wieku i płci biorców, skłonność do alergii (6-11 i 19-45 lat; płeć męska) oraz przeciążenia krążenia związanego z transfuzją (TACO, niemowlęta i najstarsi pacjenci). Wykazano, że zgony ujęte w badaniu dotyczyły pacjentów w ciężkim i dość dobrym stanie klinicznym, u których przeważnie występowała poważna niepożądana reakcja. Objawy uboczne pojawiały się częściej po składnikach pochodzących od mężczyzn, ale wynika to z faktu, że mężczyźni najczęściej są dawcami krwi. Stwierdzono, że składniki pobrane od zimmunizowanych kobiet w wieku powyżej 37 lat są związane z występowaniem u biorcy TRALI.

Wnioski: (i) Niepożądane reakcje występują rzadko, poniżej jednej dziesiątej procent przetoczonych składników krwi. Ze względu na mniejszą częstość występowania niepożądanych reakcji w grupie badanej w porównaniu do większości publikowanych danych przypuszcza się, że nie wszystkie niepożądane reakcje są zgłaszane. Wskazuje to na potrzebę wdrożenia zmian w tym zakresie. (ii) W mniej niż połowie reakcji występujące objawy miały rzeczywisty związek z transfuzją, a pewny poziom przyczynowości najczęściej dotyczył TRALI. (iii) Istnieją czynniki sprzyjające wystąpieniu określonych niepożądanych reakcji związane z biorcą, dawcą oraz przetaczanym składnikiem krwi.

8. ABSTRACT

Title: Analysis of the frequency of adverse reactions and their relationship with transfusions in patients treated with blood components obtained from the Regional Blood Center in Poznan in 2011-2018

Background: Treatment with blood components is a common practice, often saving the patient's life. It is associated with the risk of transfusion-associated adverse reactions (TAARs), which are not frequent (0,2-10%), but imply the risk of severe complications. Post-transfusion reactions are the result of an immune system response associated with (i) genetic diversity between the transfused component and the recipient's tissues, or (ii) an inflammatory response, most likely a combination of factors from the donor, blood component and recipient. Due to the multifactorial nature of TRARs, it is difficult to determine the effect of transfusion on the occurring symptoms and distinguish them from the patient's diseases.

Aim of the study: The study aimed to analyze the frequency of adverse effects and their relationship to transfusions in patients treated with blood components. The secondary objectives also included analyzing factors favoring the occurrence of TAARs related to the recipient, donor, and the type of transfused blood component.

Material and methods: The retrospective analysis included 650 patients (including 125 children, age: 2 days to 18 years and 525 adults, age: 18 to 93 years) in whom TAARs were reported concerning blood components therapy. The study included 56% of women and 44% of men (in the group of children, 43% of girls and 57% of boys). They received: red blood cells (RBCs), fresh frozen plasma (FFP), platelet concentrates (PCs), and cryoprecipitate (only children) from 512 men (79%) and 138 women (21%). Undesirable post-transfusion reactions were analyzed in the context of (i) the type of TAARs and its severity, (ii) modification of blood components and their storage time, (iii) patient's clinical condition, (iv) the reason for blood component administration, (v) previous transfusions, and (vi) sex and age of donors and recipients. Finally, the level of causality, i.e., its relation to transfusion, was determined for each TAARs.

Results: In the study population, TAARs were rare and depended on the type of blood components (0.08% for FFP and PCs, 0.06% for RBCs). They were observed mostly after RBCs (64%) in both children and adults. Children also, more often than adults, reacted adversely to PCs. It has been found that modification of the blood components (RBCs, FFP) and short storage time (PCs) reduce the risk of transfusion complications. The dominant TAAR in adults was febrile nonhemolytic transfusion reaction (FNHTR; 48%), which was reported in most cases after RBC

transfusion (63%), while in children, it was an allergy (62%) usually following transfusion of PCs (81%) and FFP (66%), and much more often than in adults, after RBC (49% vs. 10%). Those TAARs were especially pronounced in recipients receiving multiple transfusions (74% of adults; 82% of children). Of all the symptoms reported in the study population, fever was the most common (46%). It was usually seen in FNHTR in both adults (93%) and children (83%). Some symptoms associated with TAARs were more common in adults (anxiety, shivers, nausea, chest pain) and others in children (rash, circulatory shock). In less than half of the cases, the symptoms were related to the transfusion. Most often convinced relationship between transfusion and symptoms has been confirmed for transfusion-related acute lung injury (TRALI), probable for allergies and anaphylaxis. For FNHTR in the highest number of cases, it was impossible to establish whether the symptoms were due to the transfusion or other causes. The susceptibility to allergies (6-11 years and 19-45 years; male) and transfusion-associated circulatory overload (TACO, infants and elderly) depending on the recipients' age and sex was observed. It has been shown that the clinical condition of the patient before transfusion (severe or fairly good) is associated with an unfavorable prognosis in the event of a severe adverse reaction. Moreover, TAARs were observed more frequently after blood components taken from men. This fact is undeniable because blood donors are mainly recruited from a male. Components collected from immunized women over 37 years old are associated with the occurrence of TRALI.

Conclusions: (i) Adverse transfusion reactions are rare, less than one-tenth of a percent. Due to the lower incidence of adverse reactions in the study group, it is suspected that not all adverse reactions are reported compared to most published data. It indicates the need to implement changes in this area. (ii) In less than half of the cases, the symptoms were related to the transfusion. A certain level of causality, in most cases, was associated with TRALI. (iii) The specific type of donor, recipient, and the kind of blood transfused component favors the occurrence of TARSs.

9. PIŚMIENNICTWO

- [1] Garraud O., Sut C., Haddad A., Tariket S., et al. Transfusion-associated hazards: a revisit of their presentation. *Transfus Clin Biol.* 2017;25:118-135
- [2] Wannez A., Devalet B., Chatelain B., Chatelain Ch., et al. Extracellular vesicles in red blood cell concentrates: an overview. *Transfus Med Rev.* 2019;33:125-130
- [3] Lozano M., Cid J. Platelet concentrates: balancing between efficacy and safety?. *Presse Med.* 2016;45:289-298
- [4] Hod E., Goldbey E. The outsider adverse event in transfusion: inflammation. *Presse Med.* 2016;45:325-329
- [5] Zimring J., Spitalnik S. Pathobiology of transfusion reactions. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2015;10:83-100
- [6] Francis R., Spitalnik S. Red blood cell components: meeting the quantitative and qualitative transfusion needs. *Presse Med.* 2016;45:281-288
- [7] Shah S., Spinella P., Muszynski J. Immunologic effects of trauma and transfusion. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82:50-56
- [8] Hong H., Xiao W., Lazrus H., Good C., et al. Detection of septic transfusion reactions to platelet transfusions by active and passive surveillance. *Blood.* 2016;127:496-502
- [9] Sut C., Tariket S., Cognasse F., Garraud O. Determination of predictors of severity for recipient adverse reactions during platelet product transfusions. *Transfus Clin Biol.* 2017;24:87-91
- [10] Rosiek A., Tomaszewska A., Lachert E., Antoniewicz-Papis J., et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2016 roku. *J Transf Med.* 2017;10:113-129
- [11] Rosiek A., Tomaszewska A., Lachert E., Antoniewicz-Papis J., et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2017 roku. *J Transf Med.* 2018;11:113-130
- [12] Rosiek A., Tomaszewska A., Lachert E., Antoniewicz-Papis J., et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. *J Transf Med.* 2019;12:127-143
- [13] Khalid S., Usman M., Khurshid M. Acute transfusion reactions encountered in patients at a tertiary care center. *J Pak Med Assoc.* 2010;60:832-836
- [14] Schoettker P., Marcucci C., Casso G., Heim C. Revisiting transfusion safety and alternatives to transfusion. *Presse Med.* 2016;45:331-340
- [15] Hillis Ch., Shih A., Heddle N. Best practices in the differential diagnosis and reporting of acute transfusion reactions. *Int J Clin Transfus Med.* 2016;4:1-14

- [16] Ikebe E., Matsuoka S., Tanaka A., Yonemura Y., et al. Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan - a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2019;58:162-168
- [17] Frazier S., Higgins J., Bugajski A., Jones A., et al. Adverse reactions to blood transfusion of blood products and best practices for prevention. *Crit Care Nurs Clin N Am.* 2017;29:271-290
- [18] Poglód R., Rosiek A., Grabarczyk P., Łętowska M. Charakterystyka podstawowych wskaźników dotyczących krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Europie - aktualne wyzwania i działania. *J Transf Med.* 2015;8:60-77
- [19] Storch E., Custer B., Jacobs M., Menitove J., et al. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev.* 2019;38:100593
- [20] Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29:96-110
- [21] Franchini M., Marano G., Mengoli C., Pupella S., et al. Red blood transfusion policy: a critical literature review. *Blood Transfus.* 2017;15:307-317
- [22] Goubran H., Goubran M., Seghatchian J., Burnouf T. New monoclonal/ bi-specific antibodies: reshaping transfusion medicine beyond replacement. *Transfus Apher Sci.* 2019;58:208-211
- [23] Simon G., Craswell A., Thom O., Chew M., et al. Impacts of aging on anemia tolerance, transfusion thresholds and patient blood management. *Transfus Med Rev.* 2019;33:154-161
- [24] Poglód R., Rosiek A., Michalewska B., Lachert E., et al. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011-2014. Część I. Reakcje poprzetoczeniowe związane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi. *J Transf Med.* 2018;11:8-28
- [25] Sut C., Tariket S., Aubron C., Aloui Ch., et al. The non-hemostatic aspects of transfused platelets. *Front Med.* DOI: 10.3389/fmed.2018.00042
- [26] Poglód R., Rosiek A., Michalewska B., Kubis J., et al. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011-2014. Część II. Reakcje poprzetoczeniowe niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi. *J Transf Med.* 2018;11:75-90
- [27] Dz.U.2020 poz. 1777, Ustawa z dnia 22 sierpnia 1997r. o publicznej służbie krwi
- [28] Dz.U.2017 poz.1741, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2017r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi

- [29] Dz.Urz.Min.Zdr.2020 poz.94, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 6 marca 2019r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi
- [30] Radziwon P. Zasady stosowania krwi i jej składników u chorych na choroby krwi. W: Jędrzejczak W., Robak T., Podolak-Dawidziak M. Praktyka Hematologiczna Poznań: Termedia; 2015: str. 421 - 432
- [31] Bahar B., Tormey Ch. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:662-667
- [32] Chen J., Biller E., Losos M., Li J., et al. Irradiation and prolonged storage of red cells are associated with increased adverse events. Vox Sang. 2018;113:468-475
- [33] Mori A., Kappke J., Lima T., Antoniassi M., et al. Effects of dose rate absorption in extracellular potassium concentration of red cells concentrates. Radiat Phys Chem. 2020;167:108342
- [34] Anastasiadi A., Tzounakas V., Kriebardis A., Stamoulis K., et al. When I need you most: frozen red blood cells for transfusion. Transfus Apher Sci. 2020;59:102786
- [35] Bohonek M., Seghatchian J. Emergency supply policy of cryopreserved RBC and PLT: The Czech Republic concept. Transfus Apher Sci. 2020;59:102788
- [36] Getz T. Physiology of cold-stored platelets. Transfus Apher Sci. 2019;58:12-15
- [37] Reddoch-Cardenas K., Bynum J., Meledeo M., Nair P., et al. Cold-stored platelets: a product with function optimized for hemorrhage control. Transfus Apher Sci. 2019;58:16-22
- [38] Fitzpatrick G. Novel platelet products under development for the treatment of thrombocytopenia or acute hemorrhage. Transfus Apher Sci. 2019;58:7-11
- [39] Julmy F., Ammann R., Fontana S., Taleghani B., et al. Transfusion efficacy of apheresis platelet concentrates irradiated at the day of transfusion is significantly superior compared to platelets irradiated in advance. Transfus Med Hemother. 2014;41:176-181
- [40] Cohen C., Allen E., Cushing M., Dunbar N., et al. Critical developments of 2018: a review of the literature from selected topics in transfusion. A committee report from the AABB's Clinical Transfusion Medicine Committee. Transfusion. 2019;59:2733-2748
- [41] Humbrecht C., Kientz D., Gachet C. Platelet transfusion: current challenges. Transfus Clin Biol. 2018;25:151-164
- [42] Lachert E. Pathogen inactivation method using ultraviolet C light. J Transfus Med. 2019;12:83-87

- [43] Bohonek M., Kutac D., Acker J., Seghatchian J. Optimizing the supply of whole blood-derived bioproducts through the combined implementation of cryopreservation and pathogen reduction technologies and practices: an overview. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102754
- [44] Feys H., Aelst B., Compennolle V. Biomolecular consequences of platelet pathogen inactivation methods. *Transfus Med Rev.* 2019;33:29-34
- [45] Samukange W., Gardarsdottir H., Leufkens H., Mantel-Teeuwisse A. Selection of blood, blood components and blood products as essential medicines in 105 low- and middle-income countries. *Transfus Med Rev.* 2020;34:94-100
- [46] Zaidi A., Kohli R., Daru J., Estcourt L., et al. Early use of fibrinogen replacement therapy in postpartum hemorrhage - a systematic review. *Transfus Med Rev.* 2020;34:101-107
- [47] Sahlin A., Blomgran R., Berlin G. Granulocyte concentrates prepared from residual leukocyte units produced by the Reveos automated blood processing system. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102682
- [48] Korsak J. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi. W: Korsak J. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2020: str. 199-232
- [49] Poglód R., Antoniewicz-Papis J. Zasady przetaczania krwi i jej składników wykorzystywane podczas analizy prawidłowości stosowania składników krwi. W: Poglód R., Antoniewicz-Papis J. Standard Pracy Komitetu Transfuzjologicznego. Warszawa: Copyright by Minister Zdrowia; 2020: str.20-42
- [50] Poglód R., Antoniewicz-Papis J. Niepożądane zdarzenia i reakcje. W: Poglód R., Antoniewicz-Papis J. Standard pracy Komitetu Transfuzjologicznego. Warszawa: Copyright by Minister Zdrowia; 2020: str.61-74
- [51] Łętowska M., Rosiek A. Transfuzjologia kliniczna i hemaferesa lecznicza (K.2, K.3). W: Gajewski P. Interna Szczeklika 2020. Kraków: Medycyna Praktyczna, Polski Instytut Evidence Based Medicine; 2020: str.1968-1981
- [52] Clarke G. Investigation and management of non-infectious transfusion reactions. *ISBT Scien Ser.* 2017;12:80-86
- [53] Pocięcha K., Przejczowska-Pomierny K., Cios A., Wyska E. Współczesne koncepcje w badaniach nad cyklicznym AMP i jego rolą w reakcji zapalnej. *Postępy Hig Med Dosw.* 2015;69:777-798
- [54] Hezel M., Boshuizen M., Peters A., Straat M., et al. Red blood cell transfusion results in adhesion of neutrophils in human endotoxemia and in critically ill patients with sepsis. *Transfusion.* 2020;60:294-302

- [55] Jakóbisiak M. Układ dopełniacza. W: Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa T. Immunologia. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN SA; 2018: str. 210-220
- [56] Branch D. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from?. Transfusion. 2015;55:74-79
- [57] Goldsby R., Kind T., Osborne B., Kuby J. W: Freeman H. Immunology. 2003
- [58] Kopeć-Szlęzak J. Mastocyty i ich znaczenie w procesach odpornościowych i nowotworowych. J Transf Med. 2015;8:49-59
- [59] Windyga J. Hemostaza fizjologiczna. W: Windyga J. Zaburzenia krzepnięcia krwi w codziennej praktyce lekarskiej. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2017: str. 7-19
- [60] Nowak B. Mediatory układu immunologicznego. W: Bryniarski K. Immunologia. Wrocław: Edra Urban&Partner; 2017: str. 25-40
- [61] Kopeć-Szlęzak J. Rola granulocytów zasadochłonnych (bazofili) w świetle badań ostatnich lat. J Transf Med. 2016;9:54-53
- [62] Atri Ch., Guerfali F., Laouini D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases. Int J Mol Sci. DOI:10.3390/ijms19061801
- [63] Dzik S. Complement and coagulation: cross talk through time. Transfus Med Rev. 2019;33:199-206
- [64] Ivanov I., Apta B., Bonna A., Harper M. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes. Sci Rep. 2019;9:13397
- [65] Kodeks Etyki Lekarskiej. Warszawa: Naczelna Izba Lekarska;2014:Art.53
- [66] Michalewska B., Uhrynowska M. Hemolityczne i niehemolityczne reakcje poprzetoczeniowe. W: Robak T., Warzocha K. Hematologia. Gdańsk: Via Medica; 2016: str. 352-363
- [67] Savage W. Transfusion reactions. Hematol Oncol Clin N Am. 2016;30:619-634
- [68] Arthur C., Chonat S., Fasano R., Yee M., et al. Examining the role of complement in predicting, preventing and treating hemolytic transfusion reactions. Transfus Med Rev. 2019;33:217-224
- [69] Gavin C., Meinke S., Heldring N., Heck K., et al. The complement system is essential for the phagocytosis of mesenchymal stromal cells by monocytes. Front Immunol. 2019;10:1-13
- [70] Boguradzki P., Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria - od teorii do praktyki klinicznej. Onkol Dypl. 2017;5:1-5

- [71] Thielen A., Zeeffleder S., Wouters D. Consequences of dysregulated complement regulators on red blood cells. *Blood Rev.* 2018;32:280-288
- [72] Skattum L. Clinical Complement Analysis - an overview. *Transfus Med Rev.* 2019;33:2017-216
- [73] Fabijańska-Mitek J. Mechanizmy niszczenia krwinek czerwonych. Hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe i zapobieganie im W: Fabijańska-Mitek J. *Immunohematologia. Grupy krwi i niedokrwistości.* Warszawa: Fundacja Pro Pharmacia Futura; 2018: str 108-144
- [74] Adkins B., Sharma D., Eichbaum Q. Can we better predict delayed hemolytic transfusion reactions and hyperhemolysis in sickle cell disease?. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102602
- [75] Smith D., Aye T., Er L., Nester T., et al. Acute Hemolytic Transfusion Reaction due to anti-P1: a case report and review of institutional experience. *Transfus Med Hemother.* 2019;46:381-384
- [76] Balbunea-Merle R., West B., Tormey Ch., Hendrickson J. Fatal acute hemolytic transfusion reaction due to anti-B from a platelet apheresis unit stored in platelet additive solution. *Transfusion.* 2019;59:1911-1915
- [77] Schachner T., Clark Ch. Acute hemolytic transfusion reaction in group B recipient associated with group A apheresis platelet donor: case report and literature review. *Case Rep Med.* DOI:10.1155/2018/8259531,;
- [78] Gehrie E., Savani B., Booth G. Risk factors for hemolytic transfusion reactions resulting from ABO and minor red cell antigen incompatibility: from mistabeled samples to stem cell transplant and sickle cell disease. *Blood Rev.* DOI:10.1016/j.blre.2020100719
- [79] Osterman J., Arora S. Blood product transfusions and reactions. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2017;31:1159-1170
- [80] Nsimba B., Habibi A., Pirenne F., Bartolucci P., et al. Fatal delayed hemolytic transfusion reaction and hyperhemolysis without detectable alloantibodies or autoantibodies in a patient with sickle cell disease: a case report and literature review. *J Disord Transfus.* 2017;8:1000388
- [81] Roumenina L., Bartolucci P., Pirenne F. The role of complement in post-transfusion hemolysis and hyperhemolysis reaction. *Transfus Med Rev.* 2019;33:225-230
- [82] Brand A. Immunological complications of blood transfusions. *Presse Med.* 2016;45:313-324
- [83] Lee L., Beeler B., Graham B., Cap A., et al. Posttransfusion hyperhemolysis is arrested by targeting macrophage activation with novel use of Tocilizumab. *Transfusion.* 2020;60:30-35
- [84] Delaney M., Wendel S., Bercovitz R., Cid J., et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis and treatment. *Lancet.* 2016;388:2825-2836

- [85] Chen D., Wen Y., Lu J., Tseng Ch., et al. Human platelet antigens are associated with febrile non-hemolytic transfusion reactions. *Clin Chim Acta*. 2017;474:120-123
- [86] Morsing K., Peters A., Buul J., Vlaar A. The role of endothelium in the onset of antibody-mediated TRALI. *Blood Rev*. 2018;32:1-7
- [87] Vlaar A., Toy P., Fung M., Looney M., et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019;59:2465-2476
- [88] Kapur R., Kim M., Aslam R., McVey M., et al. T regulatory cells and dendritic cells protect against transfusion-related acute lung injury via IL-10. *Blood*. 2017;129:2557-2569
- [89] Tariket S., Sut C., Hamzeh-Cognasse H., Laradi S., et al. Platelet and TRALI: from blood component to organism. *Transfus Clin Biol*. 2018;25:204-209
- [90] Jongerius I., Porcelijn L., van Beek A., Semple J., et al. The role of complement in transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev*. 2019;33:236-242
- [91] Roubinian N., Triulzi D. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury: etiology and prevention. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019;33:767-779
- [92] Vossoughi S., Gorlin J., Kessler D., Hillyer Ch., et al. Ten years of TRALI mitigation: measuring our progress. *Transfusion*. 2019;59:2567-2574
- [93] Andreu G., Boudjedir K., Muller J., Pouchol E, et al Analysis of transfusion-related acute lung injury and possible transfusion-related acute lung injury reported to the French Hemovigilance Network from 2007 to 2013. *Transfus Med Rev*. 2018;32:16-27
- [94] Kowalski M. Bazan-Socha S., Padjas A. Choroby alergiczne. W: Gajewski P. Interna Szczeklika 2020. Kraków: Medycyna Praktyczna, Polski Instytut Evidence Based Medicine; 2020: str. 2193-2256
- [95] Yasui K., Matsuyama N., Kimura T., Fujimura Y., et al. Immunoglobulin (Ig)G antibodies against IgE identified by basophil activation test as the putative causative agent of a serious allergic transfusion reaction: potential utility of the test as a new safety measure for allergic transfusion reactions. *Transfusion*. 2018;9999:1-9
- [96] Savage W., Tobian A., Savage J., Wood R., et al. Scratching the surface of allergic transfusion reactions. *Transfusion*. 2013;53:1361-1371
- [97] Eder A., Dy B., DeMerse B., Wagner S., et al. Apheresis technology correlates with bacterial contamination of platelets and reported septic transfusion reactions. *Transfusion*. 2017;57:2969-2976
- [98] Shih A., Cohn C., Delaney M., Fontaine M., et al. The best criteria improve sensitivity for detecting positive cultures in residual blood components cultured in suspected septic transfusion reactions. *Transfusion*. 2019;59:2292-2300

- [99] Grabarczyk P., Kopacz A. Bezpieczeństwo przetoczeń krwi pod względem czynników zakaźnych przenoszonych drogą krwi. *J Transfus Med.* 2014;7:61-72
- [100] Bloch E., Marshall Ch., Boyd J., Shifflett L., et al. Implementation of secondary bacterial culture testing of platelets to mitigate residual risk of septic transfusion reactions. *Transfusion.* 2018;58:1647-1653
- [101] Levy J., Neal M., Herman J. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. *Crit Care.* 2018;22:271
- [102] Razjou F., Moghaddam A., Karimi G., Zadsar M. Platelet septic transfusion reactions in patients with hemato-oncological diseases. *Iran J Pathol.* 2017;12:112-118
- [103] Katus M., Szczepiorkowski M., Dumont L., Dunbar N. Safety of platelet transfusion: past, present and future. *Vox Sang.* 2014;107:103-113
- [104] Bosboom J., Klenderman R., Migdady Y., Bolhuis B., et al. Transfusion-associated circulatory overload: a clinical prospective. *Transfus Med Rev.* 2019;33:69-77
- [105] Wiersum-Osselton J., Whitaker B., Grey S., Land K., et al. Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol.* 2019;6:350-358
- [106] Semple J., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood Transfus Ser.* 2019;133:1840-1853
- [107] Klenderman R., Bosboom J., Maas A., Roelofs J., et al. Volume noncompliance and transfusion are essential for transfusion-associated circulatory overload: a novel animal model. *Transfusion.* 2019;59:3617-3627
- [108] Semple J., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): time to shed light on the pathophysiology. *ISBT Sci Ser.* 2019;14:136-139
- [109] Roubinian N., Looney M., Keating S., Kor D., et al. Differentiating pulmonary transfusion reactions using recipient and transfusion factors. *Transfusion.* 2017;57:1684-1690
- [110] Parmar N., Pendergrast J., Lieberman L., Lin Y., et al. The association of fever with transfusion-associated circulatory overload. *Vox Sang.* 2017;112:70-78
- [111] Yazer M., Dunbar N., Thomas J., Nunes E., et al. Transfusion-associated circulatory overload risk mitigation: survey on hospital policies for compliance with AABB Standard 5.9.17. *Transfusion.* 2019;59:2833-2839
- [112] Erony S., Marshall Ch., Gehrie E., Boyd J., et al. The epidemiology of bacterial culture-positive and septic transfusion reactions at a large tertiary academic center: 2009 to 2016. *Transfusion.* 2018;58:1933-1939

- [113] Hall J., Guyton A. Chapter 19: Role of the kidneys in long-term control of arterial pressure and in hypertension: the integrated system for arterial pressure regulation. W:Hall J., Guyton A. Guyton and Hall textbook of medical physiology Canada: Elsevier; 2016: str. 227-243
- [114] Clevenger B., Kelleher A. Hazards of blood transfusion in adults and children. Crit Care Pain. 2014;14:112-118
- [115] Marić I., Mlacar P., Briel I. Respiratory transfusion reactions. Zdrav Vestn. 2017;86:414-421
- [116] Boateng L., Ngoma A., Bates I., Schonewille H. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with sickle cell disease in sub-Saharan Africa; a systematic review and meta-analysis. Transfus Med Rev. 2019;33:162-169
- [117] Pirenne F., Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. Blood. 2018;131:2773-2781
- [118] Al-Riyami A., Daar S. Red cell alloimmunization in transfusion-dependent and transfusion-independent beta thalassemia: a review from the Eastern Mediterranean Region (EMRO). Transfus Apher Sci. 2019;58:102678
- [119] Chavan A., Sharma R., Saikia B., Malhotra P., et al. Efficacy of cross-match compatible platelets in multi transfused haemato-oncology patients refractory to platelet transfusion. Transfus Apher Sci. 2019;58:102657
- [120] Hendrickson J. Recipient factors influencing red blood cell alloimmunization. ISBT Sci Ser. 2020;15:194-200
- [121] Ryder A., Hendrickson J., Tormey Ch. Chronic inflammatory autoimmune disorders are a risk factor for red blood cell alloimmunization. Br J Haematol. 2016;174:483-485
- [122] Lin J., Lee L., Liu H., Chen Y., et al. Association of IL-6 C-572G polymorphism with anti-E production. Transfus Med Hemother. 2018;45:48-52
- [123] Arthur C., Patel S., Smith N., Bennett A., et al. Antigen density dictates immune responsiveness following red blood cell transfusion. J Immunol. 2017;198:2671-2680
- [124] Thibault L., Grandmont M., Cayer M., Dussault N., et al. Rhesus D antigenic determinants on residual red blood cells in apheresis and buffy coat platelet concentrates. Transfus Med Hemother. 2020;47:129-135
- [125] Moncharmont P. Red blood cell alloimmunisation after platelet transfusion (excluding ABO blood group system). Transfus Clin Biol. DOI:10.1016/j.tracli.2020.06.001
- [126] Nelson K., Aldea G., Warner P., Latchman Y., et al. Transfusion-related immunomodulation: gamma irradiation alters the effects of leukoreduction on alloimmunization. Transfusion. 2019;59:3396-3404

- [127] Molina-Aguilar R., Gómez-Ruiz S., Vela-Ojeda J., Montiel-Cervantes L., et al. Pathophysiology of alloimmunization. *Transfus Med Hemother*. 2020;47:152-159
- [128] Porcelijn L., Huiskes E., Haas M. Progress and development of platelet antibody detection. *Transfus Apher Sci*. 2020;59:102705
- [129] Kjeldsen-Kragh J., Ahlen M. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia - the role of the HLA-DRB3*01:01 allele for HPA-1a-immunisation and foetal/neonatal outcome. *Transfus Apher Sci*. 59;2020:102707
- [130] Kleinman S., Stassinopoulos A. Transfusion-associated graft-versus host disease reexamined: potential for improved prevention using a universally applied intervention. *Transfusion*. 2018;58:2545-2563
- [131] Olbromski P., Radziwon P. Koncentrat płytek krwi napromieniowany czy poddany redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych - który składnik wybrać w celu profilaktyki przetoczeniowej choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi ?. *Acta Haematol Pol*. 2016;47:205-210
- [132] Castro G., Merhel P., Giclas H., Gibula A., et al. Amotosalen/UVA treatment inactivates T cell more effectively than the recommended gamma dose for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion*. 2018;58:1506-1515
- [133] Cid J. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with pathogen-reduced platelets with amotosalen and ultraviolet A light: a review. *Vox Sang*. 2017;112:607-613
- [134] Chun S., Phan M., Hong S., Yang J., et al. Double-filtered leukoreduction as a method for risk reduction of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Plos One*. DOI:10.1371/journal.pone.0229724
- [135] Nascimento J., Zampieri-Filho J., Bordin J. Implications of perioperative allogenic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response. *Hematol Transfus Cell Ther*. DOI:10.1016/j.htct.2020.03.003
- [136] Goubran H., Sheridan D., Radošević J., Burnouf T., et al. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci*. 2017;56:336-340
- [137] Remy K., Hall M., Cholette J., Juffermans N., et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion*. 2018;58:804-815
- [138] Hirani R., Taggart S., Maitz P., Irving D. Donor white-blood-cell survival (microchimerism) following red-blood-cell transfusion in Australian patients with burn. *ISBT Sci Ser*. 2019;14:187-192
- [139] Jackman R., Utter G., Lee T., Montalvo L., et al. Lack of persistent microchimerism in contemporary transfused trauma patients. *Transfusion*. 2019;59:3329-3336

- [140] Woel-A-Jin S., Zheng S., Kilicsoy I., Hudig F., et al. Lifetime transfusion burden and transfusion-related iron overload in adult survivors of solid malignancies. *Oncologist*. 2020;25:341-350
- [141] Politou M., Komninaka V., Valsami S., Kapsimali V., et al. The effect of transfusion on immune responses in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2020;83:102425
- [142] Yalaki A., Kupeli B., Kupeli S., Bayram I., et al. Transfusion associated iron overload in childhood cancer survivors. *Cukurova Med J*. 2018;43:810-815
- [143] Jansen P., Nielsen A., Simonsen C., Baandrup U., et al. Consequences of parenteral iron-dextran loading investigated in minipigs. A new model of transfusional iron overload. *Blood Cells Mol Dis*. 2020;83:102440
- [144] Tavares A., Benites B., Fertrin K. Myocardial iron overload in sickle cell disease: a rare but potentially fatal complication of transfusion. *Transfus Med Rev*. 2019;33:170-175
- [145] Hodroj M., Bou-Fakhredin R., Nour-Eldine W., Noureldine H., et al. Thalassemia and malignancy: an emerging concern?. *Blood Rev*. 2019;37:100585
- [146] Shah R., Sayani F., Trompeter S., Drasar E., et al. Challenges of blood transfusion in beta-thalassemia. *Blood Rev*. 2019;37:100588
- [147] Staley E., Grossman B. Blood safety in the United States: prevention, detection and pathogen reduction. *Clin Microbiol*. 2019;41:149-157
- [148] Dodd R., Crowder L., Haynes J., Notari R. Screening blood donors for HIV, HCV and HBV at the American Red Cross: 10-year trends in prevalence, incidence and residual risk 2007 to 2016. *Transfus Med Rev*. 2020;34:81-93
- [149] Eick S., Dale A., McKay B., Lawrence C., et al. Seroprevalence of dengue and zika virus in blood donations: a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2019;33:35-42
- [150] Chang L., Yan Y., Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev*. 2020;34:75-80
- [151] Appassakij H., Silpapojakul K., Promwong Ch., Rujirojindakul P. The potential impact of Chikungunya Virus outbreaks on blood transfusion. *Transfus Med Rev*. 2020;34:23-28
- [152] Zadsar M., Shirzadi M., Zeynali M., Rasouli M., et al. Human brucellosis: risks and prevalence among Iranian blood donors residing in endemic areas. *Transfus Med Hemother*. 2020;47:103-109
- [153] Dodd R. COVID-19 and blood safety: help with a dilemma. *Transfus Med Rev*. 2020;34:73-74

- [154] Gallian P., Pouchol E., Djoudi R., Lhomme S., et al. Transfusion-transmitted hepatitis E virus infection in France. *Transfus Med Rev.* 2019;33:146-153
- [155] Haass K., Sapiiano M., Savinkina A., Kuehnert M., et al. Transfusion-transmitted infections reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance module. *Transfus Med Rev.* 2019;33:84-91
- [156] Grabarczyk P., Kopacz A., Sulkowska E., Kalińska A. Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez transfuzje w Polsce. *Acta Haematol Pol.* 2017;48:174-182
- [157] Dz.U.2017 poz.2051, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 października 2017r. w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne
- [158] Janssen M., Tilborgh, Vooght K., Bokhorst A., et al. Direct costs of transfusion reactions-an expert judgement approach. *Vox Sang.* 2018;113:143-151
- [159] Karsten E., Herbert B. The emerging role of red blood cells in cytokine signalling and modulating immune cells. *Blood Rev.* 2020;41:100644
- [160] Almizraq R., Holovati J., Acker J. Characteristics of extracellular vesicles in red blood concentrates change with storage time and blood manufacturing method. *Transfus Med Hemother.* 2018;45:185-193
- [161] Garcia-Roa M., Vicente-Ayuso M., Bobes A., Pedraza A., et al. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus.* 2017;15:222-231
- [162] Harvey A., Basavaraju S., Chung K-W., Kuehnert M. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module United States. *Transfusion.* 2015;55:709-718
- [163] Komang N., Apriastini T., Ariawati K. Risk factors of acute blood transfusion reactions in pediatric patients in Sanglah General Hospital, Bali-Indonesia. *Bali Med J.* 2017;6:534-538
- [164] Hauser R., Kwon R., Ryder A., Cheng C., et al. Transfusion medicine equations made Internet accessible. *Transfus Med Rev.* 2020;34:5-9
- [165] Małyszczak E., Szymczyk-Nużka M., Smolarczyk A. Analiza powikłań poprzetoczeniowych zgłoszonych do RCKiK we Wrocławiu w latach 2010-2012. *Acta Haematol Pol.* 2013;44s:121
- [166] Rosiek A., Dąbrowska A., Tomaszewska A., Poglód R., et al. Bezpieczeństwo krwiolecznictwa-analiza powikłań związanych z przetaczaniem krwi i jej składników. *Acta Haematol Pol.* 2013;44s:127
- [167] Hatayama Y., Matsumoto S., Hamada E., Kojima N., et al. Analysis of acute transfusion reactions and their occurrence times. *Yonago Acta Med.* 2018;61:87-90

- [168] Jooyoung Ch., Seung Jun Ch., Sinyoung K., Essam A., et al. Frequency and pattern of noninfectious adverse transfusion reactions at a tertiary care hospital in Korea. *Ann Lab Med*. 2016;36:36-41
- [169] Chang Ch., Lee T., Su M., Lin H., et al. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction. *Oncotarget*. 2018;9:4385-4394
- [170] Timler D., Klepaczka J., Kasielska-Trojan A., Bogusiak K. Analysis of complications after blood components transfusions. *Pol Przegl Chir*. 2015;87:166-173
- [171] Vossoughi A., Perez G., Whitaker B., Fung M., et al. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion*. 2018;58:60-69
- [172] Moncharmont P. Adverse transfusion reactions in transfused children. *Transfus Clin Biol*. 2019;26:329-335
- [173] Ligon R., Downey L., Gruenewald D., Bauser-Heaton H., et al. Risk factors for red blood cell transfusions in children undergoing cardiac catheterization. *J Pediatr*. 2020;217:25-32
- [174] Murphy C., Parakh R., Metcalf R., Pagano M. Transfusion-associated chest pain. *Transfusion*. 2019;59:463-469
- [175] Py J., Cabezón B., Sapey T., Jutant T. Unacknowledged adverse transfusion reactions: are they a mine to dig?. *Transfus Clin Biol*. 2018;25:63-72
- [176] Cognasse F., Garraud O. Cytokines and related molecules and adverse reactions related to platelet concentrate transfusions. *Transfus Clin Biol*. 2019;26:144-146
- [177] Janssen M., Rautmann G. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe 2014 report published by the European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM) of the Council of Europe (<https://www.edqm.eu>)
- [178] Patlan M., Sanchez-Munoz F., Amezcua-Guerra L., Granados A., et al. Effect of fresh frozen plasma on the in vitro activation of U937 monocytes: a potential role for the age of blood donors and their underlying cytokine profile. *Biol Res*. 2017;50:42
- [179] Noolsri E., Palasuwan A. Effects of donor age, donor sex, blood-component processing and storage on cell-derived microparticle concentrations in routine blood-component preparation. *Transf Apher Sci*. 2018;57:587-592
- [180] Nonković O., Kuzmanović M., Životić M., Žunić S., et al. Independent role of interleukin-6 and interleukin-8 in the etiology of transfusion reactions to platelet concentrates in children. *Vojnosanit Pregl*. 2018;75:390-397

- [181] Vidya Shree M., Shankar P., Shobha R. A study on blood and blood components transfusion, adverse reaction at a tertiary care teaching hospital , Bangalore. J Blood Disord Transfus. DOI:10.4172/2155-9864.1000372
- [182] D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion. ISBT Science Series. 2017;12:207-213
- [183] D'Alessandro A., Liumbruno G. Personalised transfusion medicine. Blood Transfus. 2019;17:255-257
- [184] Shea S., Thomas K., Spinella P. The effect of platelet storage temperature on haemostatic, immune and endothelial function: potential for personalised medicine . Blood Transfus. 2019;17:321-330
- [185] Boshuizen M., Binnekade J., Nota B., van de Groep K., et al. Potential of parameters of iron metabolism for the diagnosis of anemia of inflammation in the critically ill. Transfus Med Hemother. 2020;47:61-67
- [186] Estcourt L., Birchall J., Allard S., Bassey S., et al. Guidelines for use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017;176:365-394
- [187] Ng M., Tung J., Fraser J. Platelet storage lesions: what more do we know now?. Transfus Med Rev. 2018;32:144-154
- [188] Chung H., Kim D., Lee E., Chung K., et al. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: proposal of the senoinflammation concept. Aging and Disease. 2019;10:367-382
- [189] Yu L., Li L., Medeiros J., Young K. NF-kB signaling pathway and its potential as a target for therapy in lymphoid neoplasms. Blood Rev. 2017;31:77-92
- [190] Kannan M., Ahmad F., Saxena R. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings. Blood Rev. 2019;37:100583
- [191] Parviz Y., Hsia C., Alemayehu M., Wall S., et al. The effect of fresh versus standard blood transfusion on microvascular endothelial function . Am Heart J. 2016;181:156-161
- [192] Tariket S., Sut C., Arthaud Ch., Eyraud M., et al. Modeling the effect of platelet concentrate supernatants on endothelial cells: focus on endocan/ESM-1. Transfusion. 2018;58:439-445
- [193] Tariket S., Hamzeh-Cognasse H., Laradi S., Arthaud Ch., et al. Evidence of CD40L/CD40 pathway involvement in experimental transfusion-related acute lung injury. Sci Rep. 2019;9:12536
- [194] Cognasse F., Laradi S., Berthelot P., Bourlet T., et al. Platelet inflammatory response to stress. Front Immunol. 2019;10:1478

- [195] Gehrie E., Roubinian N., Chowdhury D., Brambilla D., et al. A multicentre study investigating vital sign changes occurring in complicated and uncomplicated transfusions. *Vox Sang.* 2018;113:160-169
- [196] Elshinawy M., Kamal M., Nazir H., Khater D., et al. Sepsis-related anemia in a pediatric intensive care unit: transfusion-associated outcomes. *Transfusion.* 2020;60:4-9
- [197] Adamzik M., Hamburger T., Petrat F., Peters J., et al. Free hemoglobin concentration in severe sepsis: methods of measurement and prediction of outcome. *Crit Care Med.* 2012;16:R125
- [198] Effenberger-Neidnicht K., Hartmann M. Mechanisms of hemolysis during sepsis. *Inflammation.* 2018;41:1569-1581
- [199] Brissot E., Bernard D., Loreal O., Brissot P., et al. Too much iron: a masked foe for leukemias. *Blood Rev.* 2020;39:100617
- [200] Kanas T., Lanteri M., Pade G., Guo Y., et al. Ethnicity, sex and age are determinants of red blood cell storage and stress hemolysis: results of the REDS-III RBC-Omics study. *Blood Adv.* 2017;15:1132-1141
- [201] Janz D., Bastarache J., Peterson J., Sills G., et al. Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen and mortality in patients with sepsis: an observation study. *Crit Care Med.* 2013;41:784-790
- [202] Andrys B., Korybalska K. Retrospektywna analiza przypadku wzmożonej hemolizy u pacjentki z opóźnioną hemolityczną reakcją poprzetoczeniową spowodowaną przeciwciałami anty-K. *Med Rodz.* 2018;21:133-138
- [203] Kaphan E., Laurin D., Lafeuillade B., Drillat P., et al. Impact of transfusion on survival in patients with myelodysplastic syndromes: current knowledge, new insights and transfusion clinical practice. *Blood Rev.* 2020;41:100649
- [204] Zhang W., Yu K., Chen N., Chen M. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill patients: a meta-analysis. *Transfus Med Hemother.* 2019;46:248-255
- [205] Tzounakas V., Seghatchian J., Grouzi E., Kokoris S., et al. Red blood cell transfusion in surgical cancer patients: targets, risks, mechanistic understanding and further therapeutic opportunities. *Transfus Apher Sci.* 2017;56:291-304
- [206] Cata J., Gottumukkala V. Blood transfusion practices in cancer surgery. *Indian J Anaesth.* 2014;58:637-642
- [207] Iqbal N., Haider K., Sundaram V., Radosevic J., et al. Red blood cell transfusion and outcome in cancer. *Transfus Apher Sci.* 2017;56:287-290

- [208] Seghatchian J., Goubran H. Transfusion and alternatives therapeutic support for oncology patients with hematological problems "Are we doing more harm than benefit"? *Transfus Apher Sci.* 2017;56:272-276
- [209] Acebes-Huerta A., Arias-Fernandez T., Bernardo A., Munoz-Turrillas M., et al. Platelet-derived bio-products: classification update, applications, concerns and new perspectives. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102716
- [210] Goubran H., Seghatchian J., Radosevic J., Ragab G. The microbiome and transfusion in cancer patients. *Transfus Apher Sci.* 2017;56:330-335
- [211] Chong P., Koh A. The gut microbiota in transplant patients. *Blood Rev.* 2020;39:100614
- [212] Leisch M., Weiss L., Lindlbauer N., Jungbauer C., et al. Red blood cell alloimmunization in 184 patients with myeloid neoplasms treated with azacitidine-A retrospective single center experience. *Leuk Res.* 2017;59:12-19
- [213] Roubinian N., Triulzi D. Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury: etiology and prevention. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2019;33:767-779
- [214] Remy K., Hall M., Cholette J., Juffermans N., et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion.* 2018;58:804-815
- [215] Goel R., Johnson D., Scott A., Tobian A. Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients. *Transfusion.* 2016;56:1690-1698
- [216] Chadebech P., Bodivit G., Razazi K., Vassoigne Ch., et al. Red blood cells for transfusion in patients with sepsis: respective roles of unit age and exposure to recipient plasma. *Transfusion.* 2017;57:1898-1904
- [217] Alexander P., Barty R., Fei Y., Vandvik P., et al. Transfusion of fresher vs. older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;127:400-410
- [218] Heddle N., Cook R., Liu Y., Zeller M., et al. The association between blood donor sex and age and transfusion recipient mortality: an exploratory analysis. *Transfusion.* 2019;59:482-491
- [219] Moshary A., Mussaed E., Arab-Din M. Biochemical profile changes in stored donor blood for transfusion. *Pak J Med Sci.* 2019;35:1697-1700
- [220] Sharma A., Nallasamy K., Jain A., Williams V., et al. Blood component utilization before and after implementation of good transfusion practice measures in a pediatric emergency department. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:102719
- [221] Vatic M., Haehling S., Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty. *Exp Gerontol.* 2020;133:DOI: 10.1016/j.exger.2020.110858

- [222] Parker D., Sloane R., Pieper C., Hall K., et al. Age-related adverse inflammatory and metabolic changes begin early in adulthood. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:283-289
- [223] Frasca D., Blomberg B., Paganelli R. Aging, obesity and inflammatory agr-related diseases. *Front Immunol*. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01745
- [224] Fulop T., Witkowski J., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018;40:17-35
- [225] Goel R., Josephson C. Recent advances in transfusions in neonates/infants. *Faculty Rev*. DOI:10.12688/f1000research.13979.1
- [226] Resch E., Hinkas O., Urlesberger B., Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr*. 2018;177:1045-1052
- [227] Moore C., Curley A. Platelet transfusion thresholds in neonatal medicine. *Early Hum Dev*. 2019;138:104845
- [228] Mohsen L., Youssef H., Abdelrahman H., El Hawary R., et al. Effect of packed red blood cell transfusion on IL-8 and sICAM-1 in premature neonates at different postnatal ages. *Pediatr Neonatol*. 2019;60:537-542
- [229] Zimring J., Hudson K. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;1:452-456
- [230] Kato H., Nakayama T., Uruma M., Okuyama T., et al. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history. *Vox Sang*. 2015;108:243-250
- [231] Goel R., Tobian A., Shaz B. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood*. 2019;133:1831-1839
- [232] Kaufman R., Assmann S., Triulzi D., Strauss R., et al. Transfusion-related adverse events in the platelet dose study. *Transfusion*. 2015;55:144-153
- [233] Kanas T., Sinchar D., Osei-Hwedie D., Baust J., et al. Testosterone-dependent sex differences in red blood cell hemolysis in storage, stress and disease. *Transfusion*. 2016;56:2571-2583
- [234] Fang F., Hazegh K., Sinchar D., Guo Y., et al. Sex hormone intake in female blood donors: impact on haemolysis during cold storage and regulation of erythrocyte calcium influx by progesterone. *Blood Transfus*. 2019;17:263-273
- [235] Ning S., Heddle N., Acker J. Exploring donor and product factors and their impact on red cell post-transfusion outcomes. *Transfus Med Rev*. 2018;32:28-35

- [236] Hsieh C., Prabhu S., Rajashekaraiah V. Age-related modulations in erythrocytes under blood bank conditions. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:257-266
- [237] Korte A., Thibault L., Handke W., Harm S., et al. Timing of gamma irradiation and blood donor sex influences in vitro characteristics of red blood cells. *Transfusion*. 2018;58:917-926
- [238] Murphy T., Chawla A., Tucker R., Vohr B. Impact of blood donor sex on transfusion-related outcomes in preterm infants. *J Pediatr*. 2018;201:215-220
- [239] Weinstock Ch., Schnaidt M. Human Leucocyte antigen sensitisation and its impact on transfusion practice. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:356-368
- [240] Kanas T., Stone M., Page M., Guo Y., et al. Frequent blood donations alter susceptibility of red blood cells to storage- and stress-induced hemolysis. *Transfusion*. 2019;59:67-78
- [241] Browne A., Fisher S., Masconi K., Smith G., et al. Donor deferral due to low hemoglobin-an updated systematic review. *Transfus Med Rev*. 2020;34:10-22
- [242] Kanas T., Busch M. Diversity in a blood bag: application of omics technologies to inform precision transfusion medicine. *Blood Transfus*. 2019;17:258-262
- [243] Reddy V., Shastry S., Raturi M., Baliga P. Impact of regular whole-blood donation on body iron stores. *Transfus Med Hemother*. 2020;47:75-79
- [244] Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu. Pilotażowe badanie stężenia ferrytyny w grupie wielokrotnych honorowych dawców krwi. 2019: str. 1-188
- [245] Bitan Z., Zhou A., McMahon D., Kessler D., et al. Donor Iron Deficiency Study (DIDS): protocol of a study to test whether iron deficiency in blood donors affects red blood cell recovery after transfusion. *Blood Transfus*. 2019;17:274-280
- [246] Roubinian N., Westlake M., Lezin E., Edgren G., et al. Association of donor age, body mass index, hemoglobin and smoking status with in-hospital mortality and length of stay among red blood cell-transfused recipients. *Transfusion*. 2019;59:3362-3370
- [247] Karafin M., Francis R. Impact of G6PD status on red cell storage and transfusion outcomes. *Blood Transfus*. 2019;17:289-295
- [248] Kittisaes K., Palasuwan D., Noulisri E., Palasuwan A. Talassemia trait and G6PD deficiency in Thai blood donors. *Transfus Apher Sci*. 2019;58:201-206
- [249] Adamowicz-Salach A., Romiszewska M., Siwicka A. Dziecko z żółtaczką (R17) w izbie przyjęć. *Pediatr Dypl*. 2012;16:76-80
- [250] Bajpai M., Kakkar B., Patale D. Role of high-volume plasma exchange in a case of a G6PD deficient patient presenting with HAV related acute liver failure and concomitant acute renal failure. *Transfus Apher Sci*. 2019;58:102677

- [251] Peters A., van Bruggen R., de Korte D., Noorden C., et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity decreases during storage of leukoreduced red blood cells. *Transfusion*. 2016;56:427-432
- [252] D'Alessandro A., Fu X., Kanas T., Reisz J., et al. Donor sex, age and ethnicity impact stored red blood cell antioxidant metabolism through mechanisms in part explained by glucose 6-phosphate dehydrogenase levels and activity. *Haematologia*. DOI:10.3324/haematol.2020.246603
- [253] Roback J., Josephson C., Waller E., Newnan J, et al. Metabolomics of AS-1 RBC storage. *Transfus Med Rev*. 2014;28:41-55
- [254] Koza K., Łoniewska-Lwowska A., Fabijańska-Mitek J. Stres oksydacyjny w krwinkach czerwonych dawców oraz pacjentów z talasemiami i hemoglobinopatiami. *Post N Med*. 2016;29:113-118
- [255] D'Alessandro A., Culp-Hill R., Reisz J., Anderson M., et al. Heterogeneity of blood processing and storage additives in different centers impacts stored red blood cell metabolism as much as storage time: lessons from REDS-III-Omics. *Transfusion*. 2019;59:89-100
- [256] Barshtein G., Gural A., Zelig O., Arbell D., et al. Preparation of packed red blood cell units in the blood bank: alteration in red blood cell deformability. *Transfus Apher Sci*. DOI:10.1016/j.transci.2020.102738
- [257] Tran M. Blood donor-recipient sex mismatch: outcomes impacted?. *ISBT Sci Ser*. 2019;14:289-299
- [258] Guz K., Uhrynowska M., Kopeć I., Dębska M., et al. Recent advances in understanding the clinical relevance of antiplatelet alloantibodies. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127:190-194
- [259] Guz K., Uhrynowska M., Orzińska A., Krzemienowska M., et al. Częstość genotypu HNA-3b/3b wśród polskich krwiodawców i w grupie pacjentów z odczynami poprzetoczeniowymi przebiegającymi z dusznością. *Acta Haematol Pol*. 2013;44:110-131
- [260] Flesch B., Reil A. Molecular genetics of the human neutrophil antigens. *Transfus Med Hemother*. 2018;45:300-309
- [261] Sparrow R. Red blood cell components: time to revisit the sources of variability. *Blood Transfus*. 2017;15:116-125
- [262] Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus*. 2019;17:27-52
- [263] Calderara D., Crettaz D., Aliotta A., Barelli S., et al. Generation of procoagulant collagen- and thrombin-activated platelets in platelet concentrates derived from buffy coat: the role of processing, pathogen inactivation and storage. *Transfusion*. 2018;58:2395-2406

- [264] Shastry S., Shivhare A., Murugesan M., Baliga P. Red cell storage lesion and the effect of buffy-coat reduction on the biochemical parameters. *Transfus Apher Sci.* 2019;58:179-182
- [265] Nissen-Meyer L., Seghatchian J. Donor health assessment - when is blood donation safe?. *Transfus Apher Sci.* 2019;58:113-116
- [266] Gmerek K., Fabijańska-Mitek J. Zmiany zachodzące w krwinkach czerwonych przechowywanych w bankach krwi. *Post N Med.* 2016;29:119-125
- [267] Chen X., Hie X., Xing Y., Yang X., et al. MicroRNA dysregulation associated with red blood cell storage. *Transfus Med Hemother.* 2018;45:397-402
- [268] Al-Thani A., Voss S., Al-Menhali A., Barcaru A., et al. Whole blood storage in CPDA1 blood bags alters erythrocyte membrane proteome. Whole blood storage in CPDA1 blood bags alters erythrocyte membrane proteome. *Oxid Med Cell Longev.* DOI:10.1155/2018/6375379
- [269] Sun K., D'Alessandro A., Xia Y. Purinergic control of red blood cell metabolism: novel strategies to improve red cell storage quality. *Blood Transfus.* 2017;15:535-542
- [270] Dhabangi A., Ainomugisha B., Cserti-Gazdewich C., Ddungu H., et al. Effect of transfusion red blood cells with longer vs. shorter storage duration on elevated blood lactate levels in children with severe anemia: the TOTAL randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:2514-2523
- [271] Orbach A., Zelig O., Yedgar S., Barshtein G. Biophysical and biochemical markers of red blood cell fragility. *Transfus Med Hemother.* 2017;44:183-187
- [272] Sut C., Tariket S., Chou M., Garraud O., et al. Duration of red blood cell storage and inflammatory marker generation. *Blood Transfus.* 2017;15:145-152
- [273] Peters A., Hezel M., Cortjens B., Tuij-de Boer A., et al. Transfusion of 35-day stored RBCs in the presence of endotoxemia does not result in lung injury in humans. *Crit Care Med.* 2016;44:412-419
- [274] Bianchi M., Vaglio S., Pupella S., Marano G., et al. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety?. *Blood Transfus.* 2016;14:217-227
- [275] Simancas-Racines D., Arevalo-Rodriguez I., Urrutia G., Buitrago-Garcia D., et al. Leukodepleted packed red blood cells transfusion in patients undergoing major cardiovascular surgical procedure: systematic review and meta-analysis. *Cardiol Res Pract.* DOI: 10.1155/2019/7543917
- [276] McQuilten Z., Andrianopoulos N., Watering L., Aubron C., et al. Introduction of universal prestorage leukodepletion of blood components and outcomes in transfused cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:216-222
- [277] Marcoux G., Boilard E. Mitochondrial damage-associated molecular patterns in blood transfusion products. *ISBT Sci Ser.* 2017;12:501-505

- [278] Fisher D., Bussow J., Meybohm P., Weber Ch., et al. Microparticles from stored red blood cells enhance procoagulant and proinflammatory activity. *Transfusion*. 2017;57:2701-2711
- [279] Thielen A., Meulenbroek E., Baas I., Bruggen R., et al. Complement deposition and IgG binding on stored red blood cells are independent of storage time. *Transfus Med Hemother*. 2018;45:378-384
- [280] Russ A., Hua A., Montfort W., Rahman B., et al. Blocking "don't eat me" signal of CD47-SIRP in hematological malignancies an in-depth review. *Blood Rev*. 2018;32:480-489
- [281] Eldesouky N., Abo EL Fetouh R., Hafez A., Gad A., et al. The expression of CD47 and association with 2,3-DPG levels in stored leuco-reduced blood units. *Transfus Clin Biol*. 2019;26:279-283
- [282] Rapido F., Brittenham G., Bandyopadhyay S., La Carpia F., et al. Prolonged red cell storage before transfusion increases extravascular hemolysis. *J Clin Invest*. 2017;127:375-382
- [283] Rai P., Kelly S., Agrawal A. Unique aspects of red blood cell transfusion in pediatric patients. *Int J Clin Transfus Med*. 2016;4:43-54
- [284] Nickel R., Josephson C. Five major unanswered research questions for the twenty-first century. *Clin Perinatol*. 2015;42:499-513
- [285] Dzik S., Murphy M. Emerging research in transfusion medicine: what to expect in 2020. *Transfus Med Rev*. 2020;34:1-4
- [286] McQuilten Z., French C., Nichol A., Higgins A., et al. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2018;32:77-88
- [287] Peters A., Hezel M., Juffermans N., Vlaar A. Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev*. 2015;29:51-61
- [288] Chai-Adisaksopha C., Alexander P., Guyatt G., Crowther M., et al. Mortality outcomes in patients transfused with fresher versus older red blood cells: a meta-analysis. *Vox Sang*. 2017;112:268-278
- [289] Straat M., Muller M., Meijers J., Arbous A. Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. *Crit Care*. 2015;19:163
- [290] MacLennan S. Focus on fresh frozen plasma-facilitating optimal management of bleeding through collaboration between clinicians and transfusion specialists on component specifications. *Presse Med*. 2016;45:299-302
- [291] Figueiredo S., Benhamou D. Use of fresh frozen plasma: from 2012 French guidelines to recent advances. *Transfus Apher Sci*. 2017;56:20-25

- [292] Górská-Kosicka M., Windyga J. Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia*. 2017;8:12-19
- [293] Windyga J. Zaburzenia hemostazy prowadzące do stanów zakrzepowo-krwotocznych. W: Windyga J. Zaburzenia krzepnięcia krwi w codziennej praktyce lekarskiej. Termedia Wydawnictwa Medyczne. Warszawa. 2017: str. 125-140
- [294] Mazepa M., Park Y., Raval J. Taking empiricism out of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: current and future treatment strategies. *Transfus Med Rev*. 2019;33:248-255
- [295] Garraud O., Malot S., Herbrecht R., Ojeda-Urbe M., et al. Amotosalen-inactivated fresh frozen plasma is comparable to solvent-detergent inactivated plasma to treat thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci*. 2019;58:102665
- [296] Smethurst P. Aging of platelets stored for transfusion. *Platelets*. 2016;27:526-534
- [297] Meer P., Korte D. Platelet additive solutions: a review of the latest developments and their clinical implications. *Transfus Med Hemother*. 2018;45:98-102
- [298] Kobayashi J., Yanagisawa R., Ono T., Tatsuzawa Y., et al. Administration of platelet concentrates suspended in bicarbonated Ringer's solution in children who had platelet transfusion reactions. *Vox Sang*. 2018;113:128-135
- [299] Valkonen S., Mallas B., Impola U., Valkeajarvi A., et al. Assessment of time-dependent platelet activation using extracellular vesicles, CD62P exposure and soluble glycoprotein V content of platelet concentrates with two different platelet additive solutions. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:267-275
- [300] Green S., Padula M., Marks D., Johnson L. A lipid composition of platelets and the impact of storage: an overview. *Transfus Med Rev*. 2020;34:108-116
- [301] Ghasemzadeh M., Hosseini E., Ghasabeh A., Hosseini K. Reactive oxygen species generated by CD45- cell distinct from leukocyte population in platelet concentrates is correlated with the expression and release of platelet activation markers during storage. *Transfus Med Hemother*. 2018;45:33-41
- [302] Kreuger A., Caram-Deelder C., Jacobse J., Kerkhoffs J., et al. Effect of storage time of platelet products on clinical outcomes after transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Vox Sang*. 2017;112:291-300
- [303] Moog R., Rothe R., Arlt N., Burkhardt T. Quality of irradiated and non-irradiated plateletpheresis concentrates stored in platelet additive solution. *Transf Apher Sci*. 2018;57:228-232
- [304] Losos M., Biller E., Li J., Blower L., et al. Prolonged platelet storage associated with increased frequency of transfusion-related adverse events. *Vox Sang*. 2018;113:170-176

- [305] Tynngard N., Boknas N., Trinks M., Dreimane A., et al. Storage-induced change in platelet transfusion response evaluated by serial transfusions from one donor to one patient. *Transfusion*. 2019;59:723-728
- [306] Gradziuk M., Radziwon P. Methods for detection of microparticles derived from blood and endothelial cells. *Acta Haematol Pol*. 2017;48:316-329
- [307] Yari F., Motefaker M., Nikougoftar M., Khayati Z. Interaction of platelet-derived microparticles with a human B-lymphoblast cell line: a clue for the immunologic function of the microparticles. *Transfus Med Hemother*. 2018;45:55-61
- [308] Karsten E., Breen E., McCracken S., Clarke S., et al. Red blood cells exposed to cancer cells in culture have altered cytokine profiles and immune function. *Sci Rep*. 2020;10:7727
- [309] Kim Y., Goodman M., Jung A., Abplanalp W., et al. Microparticles from aged packed red blood cell units stimulate pulmonary microthrombus formation via P-selectin. *Tromb Res*. 2020;185:160-166
- [310] Tayer A., Amirizadeh N., Ahmadinejad M., Nikougoftar M., et al. Procoagulant activity of red blood cell-derived microvesicles during red cell storage. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:224-230
- [311] Łukasik E., Nowak I., Czerwiński M., Waśniowska K. Duffy blood group system - the frequency of Duffy antigen polymorphisms and novel mutations in the Polish population. *Transfus Apher Sci*. 2019;58:156-161
- [312] Maślanka K. Fizjologiczna i patogenna aktywność mikrocząstek błon komórkowych. *J Transf Med*. 2010;1:9-17
- [313] Gao M., Zhang B., Zhang Y., Chen Y., et al. The effects of apheresis, storage time and leukofiltration on microparticle formation in apheresis platelet products. *Transfusion*. 2018;58:2388-2394

10. ANEKS Opinia Komisji Bioetycznej UMP

Numer ewidencyjny wniosku (wypełnia Sekretariat Komisji Bioetycznej):

WNIOSEK O WYRAŻENIE OPINII O WPROWADZANYCH ZMIANACH DO PROJEKTU EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO / BADAŃ NAUKOWYCH

ANEKS NR 1 DO UCHWAŁY KOMISJI BIOETYCZNEJ NR: badanie nie nosi cech
eksperymentu medycznego (05-12-2018r.)

dotyczący badania pt. „Analiza występowania objawów niepożądanych u pacjentów
leczonych składnikami krwi”

Jednostka, w której prowadzone jest badanie: Regionalne Centrum Krwiodawstwa i
Krwiolecnicstwa w Poznaniu we współpracy z Katedrą i Zakładem Patofizjologii Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik projektu: dr hab. Katarzyna Korybalska, prof. UM

Główny badacz (podać dane kontaktowe – tel. oraz e-mail): lek. Bożena Andrys
(bozenaandrys@o2.pl tel. 502 409 306)

BADANIE NIE NOSI CECI
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ
2019-01-09
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Komisja Bioetyczna
przy Uniwersytecie Medycznym
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

Zwracam się z prośbą o wydanie opinii w sprawie zmian wprowadzonych do
powyższego badania naukowego.

Zmiana dotyczy tylko preredagowania tematu.

Nowy temat: „Analiza częstości występowania objawów niepożądanych i ich związku z
transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi otrzymanymi z Regionalnego Centrum
Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Poznaniu w latach 2011 – 2018”

Metodyka nie uległa zmianom.
UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Zakład Patofizjologii
60-806 Poznań, ul. Rokietnicka
tel./fax 61 854 76 70

Dr hab.
Katarzyna Korybalska

REGIONALNE CENTRUM
KRWIODAWSTWA I KRWIOLECZNICTWA
W POZNANIU
Dział Zapewnienia Jakości
Specjalista ds. bezpieczeństwa krwi
lek. med. Bożena Andrys

pieczęć i podpis kierownika projektu

pieczęć i podpis głównego badacza

* jeśli zmiana dotyczy tylko preredagowania tematu, należy podać nowy temat i dopisać informację, że
metodyka nie uległa zmianom;

** jeśli zmiana dotyczy zespołu badawczego, należy podać nazwiska nowych członków, a w przypadku zmiany
głównego badacza podać nazwisko nowego i informację, czy dotychczasowy główny badacz pozostaje w
zespole badawczym, czy nie;

*** jeśli zmiana dotyczy metodyki badania, należy szczegółowo opisać, co zmieniło się w stosunku do wersji
pierwotnej, załączyć zaktualizowane formularze informacji i świadomej zgody pacjenta (dokumenty opisać
numerem i datą aktualnej wersji)

**** - opisać inne zmiany mające wpływ na przebieg badania (np. zmiana miejsca wykonywania badań,
dodatkowe lub zaktualizowane narzędzia badawcze – załączyć.)