

Gözden Kaçan Bir Tanı; Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı: Olgu Sunumu

Sema Uçak Basat¹, Sibel Ocak Serin¹, Berrin Aksakal¹, Ece Yiğit¹

ÖZET:

Gözden kaçan bir tanı; transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı: Olgu sunumu
Transfüzyona bağlı gelişen akut akciğer hasarı plazma içeren kan ürünlerinin transfüzyonu ile ortaya çıkabilen, erken tanı ve tedavisi yapılmadığı takdirde mortal seyreden nadir görülen bir kan transfüzyonu komplikasyonudur. Akut akciğer hasarı tablosunda en kritik nokta tanının akla getirilip etkin bir şekilde ayırıcı tanı yapılma aşamasıdır. Biz burada sebebi bilinmeyen anemi nedeniyle takip edilirken ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve tansiyon düşüklüğü gelişmesi üzerine septik şok, kalp yetmezliği ön tanıları ile servise yatırılan ve akut akciğer hasarı tanısı alan olgumuzu literatür bilgileri eşliğinde sunmaya çalıştık.

Anahtar kelimeler: Kan transfüzyonu, akut akciğer hasarı, ayırıcı tanı

ABSTRACT:

A diagnosis overlooked: case report of a transfusion related acute lung injury

Transfusion related acute lung injury (TRALI) is a rarely seen and transfusion complication that may develop as a result of transfusion of blood products which contains plasma. TRALI can be mortal if it is not diagnosed and treated promptly. The most important step in management of this complication is to provide the early differential diagnosis of this condition. Hence here in we report a case of TRALI where the patient was firstly misdiagnosed and hospitalized as septic shock and acute heart failure due to clinical findings of chest pain, respiratory failure and hypotension.

Key words: Blood transfusion, acute lung injury, differential diagnosis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(3):248-53



¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Sema Uçak Basat,
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-posta / E-mail:
semaucak@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
23 Ocak 2014 / June 26, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
22 Nisan 2014 / April 22, 2014

GİRİŞ

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (transfüzyon-related acute lung injury; TRALI) genellikle plazma ve plazmadan zengin kan ürünlerinin verilmesini takiben ilk 6 saatte ortaya çıkan takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateşle karakterize bir tablodur. Bazı hastalarda ciddi hipotansiyon ve renal tübüler nekrozun eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği görülebilir. Tanı; akut akciğer hasarının transfüzyon sırası veya sonrasında 6 saat içinde başlamış olması, transfüzyon öncesinde akciğer hasarının bulunmaması ve bu tabloya yol açabilen diğer sebeplerin dışlanması ile konur (1).

TRALI'nin, görülme sıklığı %0.08-15 olarak bildirilmiştir. Transfüzyon reaksiyonları arasında sıklık

olarak 4., mortalite olarak 3. sırada yer alır (2). TRALI genellikle klinisyenlerin bu komplikasyondan habersiz olması ya da tanı ko-nulamaması nedeni ile nadiren tanı alır. TRALI tanısı, hastayı takip eden ekip tarafından ön tanıları arasında düşünülüp, ayırıcı tanısının yapılması ile konmaktadır (3).

Biz burada sebebi bilinmeyen anemi nedeniyle son 2 yıldır eritrosit süpsansiyonu (ES) transfüzyonu yapılan hastada gelişen TRALI tablosunu literatür bilgileri eşliğinde sunduk.

OLGU

79 yaşında erkek hasta halsizlik şikâyeti ile acil servise başvurmuş. Son 2 yıldır kansızlık nedeniyle her ay acil servise gelerek 1Ü-2Ü kan takıldığını söy-

Tablo 1: İlk başvurusundaki ve O₂ altındaki arter kan gazı değerleri

	PH	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	SO ₂ (%)	HCO ₃ (mEq/L)	Laktat (mg/dl)
Oda havası	7.24	48.5	27.8	88	20.2	34
O ₂ altında	7.44	68	26	93	20	20

pO₂: parsiyel arteryel oksijen basıncı, pCO₂: parsiyel arteryel karbondioksit basıncı, SO₂: oksijen satürasyonu, HCO₃: bikarbonat

**Resim 1:** Transfüzyon öncesi akciğer grafisi görünümü**Resim 2:** Transfüzyondan 12 saat sonra çekilen akciğer grafisinde solda daha fazla olmak üzere bilateral artmış infiltrasyonlar

leyen hasta, kan değerinin düşmüş olabileceğini, kendisine kan takılmasını istediğini söylemiş. Özgeçmiş ile ilgili olarak 2 yıl önce kansızlık nedeniyle hastanede yattığını, kemik iliği alınması gerektiğinin söylendiği, fakat ilik alınmasına izin vermeyip kendi isteği ile hastaneden ayrıldığını ifade etmiş. FM'de: TA: 155/76 mmhg, N: 120/dk, SO₂: 96 cilt ve mukozalar soluk görünümde, akciğer bazallerinde bilateral minimal ince ral, pretibial ödem +/-, rektal tuşesi negatif imiş. Son 2 yıldır benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle mesane sondası takılı olan hastanın EKG'de kalp atım hızı 120/dk, sinüs taşikardisi, kan sayımında Hb: 5.5 g/dl, Hct: %16.7, MCV: 97fl, lökosit: 6300/mm³ plt: 173000/mm³ tespit edilmiş. 3 ünite ES transfüzyonu yapılan hasta anemi semptomlarının gerilemesi üzerine dâhiliye poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edilmiş. Eve gittikten 1-2 saat sonra ortaya çıkan ateş, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, karın ağrısı ve idrar yapamama şikayeti ile tekrar acil servisimize başvuran hastanın FM'de; TA: 87/39 mmhg, A: 38,3°C, N: 126/dk, SS: 36/dk, SO₂: 87 idi (Tablo 1). Akciğer muayenesinde dinlemekle

her iki akciğerde yaygın raller, sağ üst kadran ve epigastrik bölgede hassasiyeti mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde pansitopenisi, piyüri ve hematüresi, BUN, kreatinin yüksekliği, akciğer grafisinde yeni gelişen bilateral yaygın infiltrasyon alanları (Resim 1, 2) olan hasta pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) bağlı septik şok, kalp yetmezliği, pansitopeni etyolojisi ön tanılar ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize interne edildi. Hastanın ateşinin yüksek olduğu dönemlerde kan ve idrar kültürleri alındı. Pnömoni ve İYE'ya yönelik olarak enfeksiyon hastalıkları tarafından konsülte edilen hastaya CRP'sinin de yüksek olması üzerine İmipenem 500 mg 2x1 başlandı. FM'de juguler vende dolgunluk, gallo ritmi, S3'ü olmayan hastaya iv kristaloid infüzyonu ile birlikte nazal kanül ile 2-4lt/dk sürekli O₂ desteği uygulandı. Göğüs ağrısı nedeni ile yapılan EKG ve troponin I takiplerinde akut koroner sendromu düşündürecek dinamik değişikliğe rastlanmadı, gelişinde yüksek olan troponin değerlerinin dramatik olarak gerilediği

Tablo 2: Biyokimya takip sonuçları

	BUN (mg/dl)	Kre (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	İ. bil (mg/dl)	T. bil (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESH (mm/h)
Tr. öncesi	54	1.36	78	79	-	-	-	-	-
Tr. sonrası	81	1.4	323	186	488	2.2	3.3	-	-
1.gün	103	1.6	581	305	416	2.1	2.8	9.6	22
2.gün	83	1.1	359	242	251	1.2	1.9	-	-
3.gün	61	0.9	177	154	247	0.9	2.1	4.6	-
5.gün	42	0.7	97	102	216	0.6	1.2	-	25
7.gün	30	0.7	54	40	198	-	-	0.6	-

Tr: transfüzyon, BUN: kan üre azotu, Kre: kreatinin, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: laktik dehidrogenaz, İ. bil: indirekt bilirubin, T. bil: total bilirubin, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

**Resim 3:** Transfüzyondan 72 saat sonraki akciğer grafisi görünümü

görüldü (0.79-0.67-0.35 ng/ml). Ekokardiyografide (EKO) EF: %45-50, hafif mitral yetmezliği olup, sol ventrikül sistolik fonksiyonunda bozukluk saptanmadı. Hastanın sağ üst kadran hassasiyeti nedeni ile çekilen hepatobiliyer US'sinde hidropik kese dışında özellik yoktu. AST'nin ön planda olduğu, 100 katı geçen enzim artışları ile karşılaşıldı. Sağ üst kadran ağrısının ve enzim yüksekliğinin oksijen desteği ile hızla gerilemesi, hepatit markerlarının negatif olması, hepatotoksik ilaç anamnezinin bulunmaması nedeniyle mevcut durumun hipoksiye bağlı olduğu düşünüldü (Tablo 2). Servis takibi boyunca ateş yüksekliği görülmeyen hastanın alınan kültürlerinin hiç

birinde üremeye rastlanmadı. Sıvı ve oksijen desteği ile yatışının 2. gününde hemodinamisi düzelen hastanın, 72 saat sonra çekilen kontrol akciğer grafisinde ilk başvurudaki infiltrasyonlarının belirgin olarak gerilediği gözlemlendi (Resim 3). Sağdaki dansite artışı kompresyonel ateletazi – dependan stazlara ait heterojenite olarak yorumlandı. 10 gün İmipenem tedavisi sırasında CRP değerleri normal aralığa geriledi (4.6-0.6 mg/dl). Acil başvurusunda tespit edilen hematüri ve piyürinin geriye dönük değerlendirmesinde bu durumun uzun zamandır var olduğu, BPH nedeniyle son 2 yıldır sondalı olan ve üroloji tarafından takipte olan hastaya, operasyon riski yüksek olması nedeniyle tam teşekküllü bir hastanede girişim önerildiği ve hastanın kabul etmediği öğrenildi. Hastanın yatışının 2-3. günlerinde klinik olarak düzelmeye rağmen hemogramında lökosit ve trombosit değerlerinde transfüzyon öncesine göre hızlı bir düşüş gözlemlendi (Tablo 3). Hb değerleri, yatışının başlangıcında transfüzyon sonrası değerinde sabit seyrederken, Hb ve Hct değerlerinin geliş değerlerinin altına inmesi ile pansitopenisi belirginleşti. Periferik yaymasında hipogranüle hiposegmente granülositer seri elemanları ile birlikte yer yer fragmente eritrositlere rastlandı, trombosit sayısı azalmış olup tromboanizozitöz gözlenmedi. Hemolitik reaksiyon yönünden bakılan direkt coombs testi negatif olarak sonuçlandı. Hb değerlerindeki düşüş hemolitik bir reaksiyona göre hızlı bir düşüş şeklinde değildi. Buna ilave olarak hastanın ayda bir, 1-2U ES transfüzyon gereksinimine neden olan sebebi bilinmeyen anemisi de bu düşüşten sorumlu bir neden olarak hâlihazırda mevcuttu. Transfüzyonların depolama öncesi filtras-

Tablo 3: Hemogram takip sonuçları

	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV fI	Wbc (/mm ³)	Pnl (/mm ³)	Lenf (/mm ³)	Mono (/mm ³)	Pit (/mm ³)
Transfüzyon öncesi	5.5	16.7	97	6300	4240	1530	430	173 000
Transfüzyon sonrası	8.1	24	97	2900	2550	260	6	60 000
1.gün	8.03	24	97	3400	2990	320	5	33 000
2.gün	7.4	21	96	2700	1630	770	180	16 000
3.gün	7.05	20.1	94	2300	1050	1020	210	18 000
5.gün	7.6	21.8	93	3100	1900	810	230	34 000
7.gün	6.6	19.6	92	3200	1730	1100	250	74 000

yon uygulanmış kan ve lökosit filtreli setlerle yapılması hemolitik reaksiyon, alloimmünizasyon ihtimalini azaltıcı sebep olarak değerlendirildi. Trombositopeninin 5. günden önce ortaya çıkması posttransfüzyonel purpura tanısını desteklemedi. Mevcut lökopeni ve trombositopeni TRALI seyrindeki geçici lökopeni ve trombositopeni olarak yorumlandı. Hb: 6.1, hct: 18'e gerileyen hastaya 3Ü yıkanmış, ışınlanmış ve lökosit filtreli ES transfüzyonu yapıldı. Trombositler 4-5. günden itibaren yükselmeye başlarken, lökopeninin klinik takip boyunca ılımlı seviyelerde sebat ettiği görüldü. 14 günlük takip sonunda genel durumu düzelen hasta önerilerle taburcu edildi.

Hastamızın son 2 yıldır ayda 1-2U transfüzyon olma öyküsünün olması, yüksek olasılıkla Miyelodisplastik Sendrom (MDS) benzeri adı konulmamış hematolojik bir hastalığının olması, ileri yaş gibi risk faktörlerinin bulunmasına ek olarak, 6 saat içinde ortaya çıkan şok tablosunun, 72 saat içinde destek tedavisi ile birlikte gerilemesi ve buna neden olacak diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile hasta TRALI olarak kabul edildi.

TARTIŞMA

TRALI; şiddetli dispne, hipoksi ve akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyonların görüldüğü kardiyak kaynaklı olmayan bir pulmoner ödem tablosudur. TRALI'nin oluşum mekanizması net olarak açıklanamamıştır. En kabul gören teoriye göre; plazma içeren kan ürünlerinin transfüzyonu sonrası vericiden gelen alloantikorlar (anti-HLA class I ve II , anti-nötrofil antikorlar) alıcının nötrofillerini, monositlerini, doku makrofajlarını aktif hale getirir. Granülositlerin aktivasyonu sonucu kapiller hasar, geçirgenlik

artışı ve inflamatuvar süreç başlar. Diffüz alveolar kapiller hasar nedeniyle alveolar boşlukta sıvı göllenmesi gerçekleşir. Tanıda anti-HLA ya da anti-nötrofil antikorlarının hastada gösterilmesi yardımcıdır. Sorumlu tutulan kan örneğinden alınan plazmada antikorların gösterilmesi daha yönlendiricidir. Ancak antikor aranması ile birlikte antikor ve TRALI sıklığı arasındaki ilişkinin tek başına antijen-antikor hipotezinin patogeneizde yetersiz olduğu görüşü üzerine, hastaya ait altta yatan kolaylaştırıcı bir faktörün olabileceği (cerrahi girişim, inflamasyon, masif transfüzyon), transfüze edilen ürünün içerisinde bulunan lipid ve sitokinlerin nötrofilleri aktif hale getirerek akciğer hasarına neden olabileceği ile ilgili "çift vuruş hipotezi" ortaya atılmıştır (4).

TRALI'de laboratuvar olarak alıcıdaki lökosit ve HLA antijenlerine karşı vericide antikorların varlığının gösterilmesinin dışında, bazı hastalarda akut geçici lökopeni (%5-35), trombositopeni, nadiren hipokomplemanemi ve monositopeniye rastlanabilir (5). Bizim hastamızda da lenfosit ve monosit düşüklüğünün daha belirgin olduğu akut lökopeni hali tespit edildi, 20 000/mm³ altına kadar inen trombositopeni seviyeleri gözlemlendi. Lökopeni ve trombositopeniyi açıklayacak enfeksiyon, primer hematolojik hastalık dönüşümü, ilaç öyküsü olmaması, takipte kan tablosunun geliş değerlerine dönmesi hastanın mevcut bulgularının TRALI ile ilgili olabileceği düşünüldü. Tetkik aşamasında lökosit ve HLA antikoru bakma imkanımız olmadı.

TRALI'de; akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyonların görüldüğü kardiyak kaynaklı olmayan bir pulmoner ödem tablosu mevcuttur. TRALI tanısı düşünülen hastada volüm fazlalığı (transfusion associated circulatory overload –TACO), konjestif kalp yetmezlik

ği ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyak kaynaklı pulmoner ödem sebepleri ekarte edilmelidir (6). TACO transfüzyonla birlikte geçici olarak ortaya çıkan volüm artışı, nefes darlığı, artmış solunum sayısı, hipoksemi, juguler venöz dolgunluk bulguları ile TRALI ile en çok karışan durumdur (7). Klinik olarak transfüzyon sırasında veya hemen sonra nefes darlığı, siyanoz, ortopne, şiddetli baş ağrısı, hipertansiyon ve yeni gelişen konjestif kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıkması TACO ihtimalini düşündürmelidir. Hastada transfüzyon miktarı, transfüzyon süresi, transfüzyon sonrası diüretik uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmalıdır. Hastada ilk değerlendirmede juguler vende dolgunluk, gallo ritmi, S3 olup olmadığına bakılmalıdır. Akciğer ödeminin kardiyak sebeplerinin dışlanabilmesi için Swan Ganz kateteri ve EKO yardımı ile santal venöz basıncın, pulmoner kama basıncının normal olduğu ve juguler damar geriliminin olmadığı gösterilmesi gerekir. Kardiyak ve non-kardiyak pulmoner ödemi ayırt ederken; ödem/plazma protein konsantrasyon oranı, transfüzyon öncesi ve sonrası BNP ölçümlerinin yapılması, diüretiklerle volüm azaltılması yapıldığında hızlı düzelmeye olup olmaması ve hastanın sistolik ejeksiyon fraksiyonunun, ciddi kapak hastalığının EKO ile değerlendirilmesi, vasküler damar genişliği ve kardiyotorasik oranın ölçülmesi, sistolik kan basıncı değerlerin gözden geçirilmesi önerilmektedir (8). Bizim hastamızda 3Ü ES'nun öncesinde ve sonrasında herhangi bir ilaç uygulanmaksızın toplam 7.5 saatte infüze edildiği öğrenildi. FM'de ani gelişen kalp yetmezliği bulguları olmayan hastanın, EKO'da belirgin yüklenme bulgusuna rastlanmadı. Sıvı kısıtlamasının tersine iv sıvı desteği verilen ve diüretik tedavi uygulanmayan hastanın kliniğinin 24-48 saat sonrasında düzelmeye başlaması kardiyak nedenleri ilk planda düşündürmedi. Klinik ortamında takip edilen hastanın şok tablosunun erken dönemde düzelmeye üzerine Swan Ganz kateteri ile venöz basınç takibi yapılmasına gerek duyulmadı. EKG'de yeni iskemi bulgusu veya dinamik troponin değişikliği olmayan hastada diğer kardiyak nedenler ekarte edildi.

Günümüzde TRALI, akut akciğer hasarı yapan risk faktörleri ile birlikte olup olmamasına göre TRALI ve olası TRALI olarak isimlendirilmektedir. Risk faktörleri olarak aspirasyon, pnömoni, toksik gaz inhalasyon, suda boğulma gibi direkt akciğer hasarı yapan patolojiler suçlanmaktadır. Bunun yanında septik şok, anafilaksi, ilaç intoksikasyonları, akut pankreatit, yanık, multipl travma gibi indirekt hasar yapan etkenler de sorumlu tutulmaktadır (9). Hastamızda travma, ilaç aşırı kullanımı, aspirasyon öyküsü, larengeal ödem, bronkospazm gibi anafilaksi bulguları yoktu, pankreatiti düşündürtecek amilaz, lipaz yüksekliğine rastlanmadı. Ancak hastamızın geliş tanıları arasında pnömoni ve septik şok tanıları mevcuttu. Buna rağmen klinik tablonun 24-48 saat içinde, akciğer grafisinin 72 saat içinde regresyon göstermesi geriye dönük değerlendirmede bizi pnömoni tanısından uzaklaştırdı. Septik şok nedeni olarak enfekte kan ürününün transfüzyonu olasılığına karşın, şok bulgularının transfüzyon sırasında olmayıp transfüzyondan sonra ortaya çıkması, hastadan alınan kültürlerde üreme olmaması bu olasılığı ilk planda düşündürmedi.

TRALI genellikle geçici ve geri dönüşümlüdür. Erişkinde akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) olgularının aksine genellikle 72-96 saat içinde düzeler. TRALI fark edilip müdahale edilmezse ölümcül seyredebilen bir komplikasyondur ve nadiren hafif seyredebilir. TRALI'nin özel bir tedavisi yoktur. Akut yönetim için, en uygun yaklaşım transfüzyonun derhal durdurulması ve uygun şekilde oksijenasyon desteğidir. Gerekirse mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Hipovoleminin düzeltilmesi önemlidir. Hipotansiyona yönelik olarak hastaya etkin sıvı tedavisi ve vazopressör ajan desteği verilmelidir. Bu nedenle diüretiklerden kaçınmak gerekir. Steroidlerin avantaj veya dezavantajı netleştirilmemiştir (10). Önlem olarak kullanılacak kan ürününün yıkanması, plazmanın azaltılması, lökofiltrasyon, SDP (solvent - deterjan işlemi) gibi hücre ve hücre parçacıkları yok eden, alloimmunizasyon ve diğer yan etkilerin daha az görülmesine neden olan işlemler tercih edilmesi önerilebilir (11).

KAYNAKLAR

1. Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013; 382: 984-94.
2. Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: an update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 497-501.
3. Goldman M, Weibert KE, Arnold DM, et al. Proceedings of a consensus conference: Towards and understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005; 19: 2-31.
4. Jawa RS, Anillo S, Kulaylat MN. Transfusion-related acute lung injury. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 109-21.
5. Van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study. *Transfusion* 2010; 50: 213-20.
6. Benson A, Moss M, Silliman C. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *BJH* 2009; 174: 431-43.
7. Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med*. 2013; 126: 357.e29-38.
8. Barrett NA, Kam PC. Transfusion-related acute lung injury: a literature review. *Anaesthesia* 2006; 61: 777-85.
9. Fontaine MJ, Malone J, Mullins FM, Grumet FC. Diagnosis of transfusion-related acute lung injury: TRALI or not TRALI? *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 53-8.
10. Silliman CC, Fung YL, Bradley Ball J, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury: Current concepts and misconceptions. *Blood Rev* 2009; 23: 245-55.
11. Sachs UJ, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion* 2005; 45: 1628-31.