

# Kan ve Kan Bileşenleri ile Bulaşan Enfeksiyon Etkenleri ve Nükleik Asit Amplifikasyon Test (NAT) Yönteminin Önemi

## Infectious Agents Transmitted by Blood and Blood Components and Impacts of Nucleic Acid Amplification Test (NAT)

Ümit SAVAŞCI\*, İsmail Yaşar AVCI\*\*

\*Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü

\*\*Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZ

Kan ve kan bileşenleri ile bulaşan enfeksiyonlar, özellikle viral hepatit virüsleri ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV), dünyada uzun zamandan beri önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Kan ve kan bileşenleri, enfeksiyon etkenlerinin bulaşması için en kolay, en basit ve direkt bir yoldur. Bakteriyel, viral, parazitik ve fungal pek çok enfeksiyon etkeninin kan ve kan bileşenleri yoluyla bulaşabildiği bilinmektedir.

Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAT), enfeksiyon etkenlerini kuluçka döneminde saptamaya yaradığından kan kaynağına ek güvenlik katmanı sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** kan, kan merkezi, enfeksiyon, nükleik asit amplifikasyon testi

### ABSTRACT

Especially viral hepatitis viruses and human immunodeficiency virus (HIV) which are transmitted by the transfusion of blood and blood products have been an important public health problem for a long time in the world. Transfusion of blood and blood products is an ideal, easiest and a simplest route for transmission of infectious diseases. It is known that many infectious agents, either bacterial, viral, parasitic and fungal agents may be transmitted by the transfusion of blood and blood products.

Nucleic Acid Amplification Test (NAT) provides additional layer of safety to the blood supply because it allows the detection of infectious agents during their incubation periods.

**Keywords:** blood, blood center, infection, nucleic acid amplification test

### GİRİŞ

Kan ve kan bileşenleri hayati tehlikeye neden olan birçok hastalık ve travmalarda tedavi amaçlı kullanılan bileşenlerdir. Kan ve kan bileşenlerinin tek kaynağının insan olması nedeniyle temini çok zor ve maliyet açısından oldukça pahalı bileşenlerdir. Kan naklinin güvenli bir şekilde yapılması, nakil sonrası ortaya çıkabilecek enfeksiyonların önlenmesine bağlıdır. Dünyada her yıl milyonlarca ünite kan ve kan bileşenleri kullanılmakta ve alıcıların bir kısmında transfüzyona bağlı enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Kan ve kan bileşenlerinin kullanımı aracılığıyla bağışçıda mevcut enfeksiyon etkeninin alıcıya aktarılması

ılması tamamıyla engellenememektedir. Bu nedenle amaç, bu tip bulaşma risklerini “kabul edilebilecek kadar düşük” düzeylere indirmek olmuştur <sup>(1)</sup>.

Kan ve kan bileşenleri ile birçok enfeksiyon etkeni bulaşabilmektedir. Tarama testlerine rağmen neden enfeksiyon bulaşır sorusuna yanıt şu şekilde verilebilir. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyon etkenlerinin dolaşımında uzun süre kalmaları, uzun inkübasyon süreleri, mutant suşların varlığı, asemptomatik klinikle seyretmeleri, kan ve kan bileşenlerinde stabilitelemelerini korumaları önemli özellikleridir. Enfeksiyon etkenleri arasında virüsler en önemli grubu oluşturmaktadır. En fazla sorun olan virüsler; hepatit B

**Alındığı tarih:** 05.01.2016

**Kabul tarihi:** 23.08.2016

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Ümit Savaşçı, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü, General Tevfik Sağlık Caddesi Etlik, Keçiören / Ankara

**e-posta:** drumitsavasci@gmail.com

virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (Human Immunodeficiency Virus=HIV)'dür. Bu virüsler serolojik göstergeler negatif iken dahi bulaşabilmeleri ve bulaştan uzun süre sonrası ölümle sonuçlanabilen klinik tablolara neden olmaları nedeni ile ayrı bir önem kazanmaktadır.

Sorun olma açısından değerlendirildiğinde HBV, HCV ve HIV bulaşımı bazı coğrafi bölgelerde önem taşıyan kanamalı ateş virüsleri (Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü ve Hantavirus gibi) ve T lenfotrofik virüsler (HTLV-1/2) izlemektedir. Daha az sıklıkla görülen virüsler; hepatit A virüsü (HAV), hepatit D virüsü (HDV), hepatit G virüsü (HGV), transfusion transmitted virus (TTV), Parvovirus B19, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), insan herpes virüsü (HHV-6/8)'dür. Ayrıca West Nile Virus (WNV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Coronavirus, SEN-V, Multiple Sclerosis Related Virus (MSRV) ve enterovirus'un da bulaşabileceği bildirilmektedir (2-6).

Kan ve kan bileşenlerinin kullanımı ile enfeksiyon etkenlerinin bulaşı, bağışçı değerlendirmesi, enfeksiyon tarama testleri, patojen inaktivasyonu, kan bileşenlerinin uygun endikasyonda kullanımı ile hemovijilans ve toplam kalite uygulamaları aracılığı ile kabul edilebilecek düzeylere indirgenebilir (7).

Gönüllü, düzenli ve eğitimli bağışçıların, bilgilendirilmesi sonrasında gizlilik prensibi içinde, ancak açık ve net bir şekilde sorgulanması, özellikle riskli davranış biçimleri olan bağışçıların kan bağışında bulunmalarının önlenmesi açısından önemlidir.

Yürürlükteki mevzuata göre, enfeksiyon etkenlerinin bulaşımı önlemeye yönelik olarak HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV-1/2, VDRL/RPR taramasının her kan bağışında yapılması zorunludur (8). Ancak kan güvenliğini arttırmak için bu testlere ek olarak anti-HBc IgG, HCV antijen testi, ALT ve CRP ile HIV p24 antijen taraması yapılabileceği gibi bileşenleri özellikli hastalar için kullanılacak bağışlarda anti-CMV, anti-HTLV-1 taraması da yapılabilir. Mevcut test yöntemleri ve hatta etkenin nükleik asidini saptamaya yönelik testlerin tarama testleri ile birlikte yapılması bile kan güvenliğini %100 sağlayamamaktadır.

Hemovijilans uygulamaları enfeksiyon etkenlerinin

bulaşımının önlenmesine önemli bir katkı sağlamaktadır. Enfeksiyon etkeni saptanan bir bağışçının son bağışından hazırlanan bileşenler ile önceki bağışlarından hazırlanan ve henüz kullanıma sunulmamış bileşenlerin kullanımının engellenmesi, daha önceki bağışlarından hazırlanan bileşenlerin alıcılarının irdelenmesi ve tüm bu işlemlerin bir ağ üzerinde yerel, ulusal ve uluslar arası bazda izlenmesi sağlanabilir. Hemovijilans ve toplam kalite uygulamaları bağışçıda mevcut etkenin alıcıya aktarımının önlenmesine katkı sağlamakla kalmayıp, bağıştan bileşen hazırlamaya, saklama-taşınma aşamalarından alıcıya verilmesi aşamaları da dahil olabilecek her türlü enfeksiyon etkeni bulaşımı önlemeye de katkı sağlayacak, farkındalık yaratıp kan güvenliğini arttıracaktır (9,10).

Kan ve kan bileşenlerinin kullanımı ile bulaşabilen enfeksiyon etkenleri:

1. Virüsler [Hepatit virüsleri (HBV, HCV, HDV, HAV, HGV(?), TTV), Retrovirüsler (HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III (HIV / LAV)), CMV, EBV, Human Herpes Virus tip 6 (HHV-6) ve tip 8 (HHV-8), Parvovirus B19, Diğer (West Nile Virus (WNV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus, SEN-V, Enterovirus, MRSV...) virüsler]
2. Bakteriler [Treponema pallidum, Brusella türleri, Diğer (Borrelia, Salmonella, Yersinia, Rickettsia...) bakteriler]
3. Paraziterler [Plazmodium türleri, Toxoplasma türleri, Chagas etkeni, Babesia, Diğer (Wuchereria, Loa loa, Leishmania vb.) parazitler]
4. Prionlar
5. Mantarlar

## VİRÜSLER

### Hepatit Virüsleri

#### Hepatit B Virüsü (HBV)

Yetmişli yıllarda bağış kanlarında HBsAg taramalarına başlanması ve paralı donörlerden gönüllü donörlere geçilmesi ile posttransfüzyon HBV bulaşımı %30'lardan %5-%10 düzeyine inmiştir (1). Bilinçli donör değerlendirilmesi ve HBsAg tarama testlerindeki gelişmelere paralel olarak bu oran, giderek azalmış ve %0.3-%1.7 düzeylerine inmiştir. Ancak mev-

cut tarama testleri, %100 güveni sağlayamamaktadır (11).

Pencere döneminde sadece HBsAg bakılması ile akut anikterik olgular gözden kaçabilmektedir. HBsAg (-), Anti-HBc Total (+) bulunan hastalarda %19'lara varan oranlarda HBV-DNA pozitifliğinin saptanması, bağış kanlarında sadece HBsAg bakılarak HBV taraması yapılmasının yetersizliğini vurgulamaktadır (3). Anti-HBc IgG taranmasının olası transfüzyon ile geçen HBV enfeksiyonunu önleyebileceğini belirten pek çok çalışma mevcuttur (12-15). Ancak anti-HBc IgG reaktif örneklerde değişen oranlarda (%35'e varan) yalancı pozitiflikler de elde edilmektedir. Bu nedenle tarama testi olarak modifiye edilmemiş şekilde anti-HBc IgG kullanımı, anti-HBc IgG prevelansının %10'dan yüksek olduğu ülkelerde pratik olmadığı ve ek donör kaybına neden olması nedeniyle önerilmektedir (16-20).

Amerika Birleşik Devletlerinde kan ve kan bileşenleri ile HBV bulaş riski 1:200.000-1:300.000 ünite arasında hesaplanmaktadır (7,21).

Kan güvenliğini arttırmak amacıyla, serolojik taramaları yapılmış ve negatif olarak değerlendirilmiş bağışçı serum örnekleri havuzlanarak minipool NAT (MP-NAT) uygulamasına başlanmıştır. Ardından MP-NAT yerini tek serumda kullanılan tek tek PCR ile individual NAT'a (ID-NAT) bırakmıştır. HCV, HIV ve HBV'nin ayrı ayrı çalışıldığı sistemler dışında, kan merkezlerinde kullanımı onaylanmış ikili (HIV/HCV) ve üçlü (HIV/HCV/HBV) NAT tarama testleri de mevcuttur. Multipleks sistemler kan merkezlerinde uygulama kolaylığı sağlamaktadır. NAT sistemlerin etkinliğinin araştırıldığı çok sayıda karşılaştırmalı çalışma mevcuttur. NAT'ın transfüzyon bulaş riskini azalttığını, ancak sıfırlayamadığını da belirtmek gerekir (20,22-30).

Çok acil durumlarda test çalışılmadan HBsAg pozitif olan bir kan ve kan bileşeni transfüze edilmiş ise alıcıya hiperimmünglobülin (HBİg) uygulanabilir. Sık transfüzyon uygulanacak hastaların hepatit B'ye karşı aşılınmaları en uygun yol olacaktır.

Pencere dönemi dışında Hepatit B yüzey antijeni negatif iken kan veya dokularda Hepatit B Virüs (HBV) deoksiribonükleik asidinin varlığı occult HBV

enfeksiyonu olarak adlandırılır. Laboratuvar olarak occult Hepatit B enfeksiyonu, HBs Ag(-) bir olguda HBV-DNA'nın (<200 IU/ml) pozitif saptanması durumudur. Bu özel durum kan güvenliğini arttırmak amacıyla dikkate alınmalıdır.

### Hepatit C Virüsü (HCV)

Aktif bağışıklamanın mümkün olmaması, sinsi seyretmesi, yüksek kronikleşme riski ve tedavisindeki zorluklar Hepatit C virüsünü posttransfüzyon hepatitlerinin en önemlisi konumuna sokmaktadır. Posttransfüzyon hepatitlerinin %90'ından HCV sorumludur. Kalan %10'luk bölümü ise HBV, CMV, EBV ve HAV oluşturmaktadır (4). Ülkemizde 15 Şubat 1996 tarihli Sağlık Bakanlığı genelgesi ile bağışçılarda pretransfüzyon testi olarak HCV taraması zorunlu hâle getirilmiştir. Türkiye'de donörlerde anti-HCV pozitifliği %0.3 ile %1.3 arasında tespit edilmiştir(5,32,33). Bu sayı Kanada, İngiltere, Almanya'da %0.4, Fransa ve İtalya'da %0.9-%1.2 ve ABD'de %0.6 düzeyindedir (34). HCV araştırmasında kullanılan kitlerin paraproteinemi, üremi, RF pozitifliği gibi durumlarda yalancı pozitifliği de söz konusudur (35). HCV antijen testi ve NAT kullanımı ile kan güvenliğinin artırılması sağlanabilir (20,22-30,36). Amerika Birleşik Devletlerinde NAT kullanımı sonrası kan ve bileşenleri ile HCV bulaş riski 1:1,935,000 ünite olarak hesaplanmaktadır (21).

### Hepatit G Virüsü (HGV)

Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsü olup 1995 yılında klonlanmıştır. Transfüzyon ile bulaş hakkında güçlü deliller mevcut olmasına karşın kesin değildir. Çoklu transfüzyon yapılanlar ile kan bileşenleri kullananlarda prevalansı sırasıyla %50 ve %7-%8 olarak bulunmuştur. Klinik anlam ve önemi henüz netlik kazanmamıştır (37,38).

### Transfusion-Transmitted Virus (TTV)

Japonya'da 1997 yılında etiolojisi tesbit edilemeyen bir posttransfüzyon hepatiti olgusundan elde edilip klonlanan DNA parçasına "Transfusion-Transmitted Virus" adı verilmiştir. Bağış kanlarında, fulminan hepatitli hastaların serumlarında ve Faktör VIII, pıhtılaşma faktörleri konsantreleri ile immünglobülinler gibi kan bileşenlerinde de TTV-DNA izole edilmiştir

(39). Bireyin özgeçmişinde kan nakli hikayesinin bulunması TTV enfeksiyonu için ayrı bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yeni bir DNA virüsü olan TTV, posttransfüzyon hepatitli olgularda saptanmış olmasına karşın patojenik rolü henüz net olarak açıklanamamıştır. Etken HCV enfeksiyonlu olgularda sıklıkla saptanmakta, ancak HCV'ye bağlı karaciğer hasarını etkilemediği ve hepatoselüler karsinom gelişimine neden olmadığı düşünülmektedir (40). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çeşitli grupların serumlarında farklı oranlarda TTV DNA pozitifliği (hemodiyaliz hastalarında %75, fulminan hepatitli olgularda %80, talasemi hastalarda %61 ve kan bağışçılarında %51.6) saptanmıştır (41).

### Hepatit D Virüsü (HDV)

İlk kez 1977 yılında Rizetto ve ark. (42) tarafından tanımlanan Hepatit D virüsü, yalnızca, kanında Hepatit B virüsünü taşıyan kişilerde enfeksiyon yapabilen defektif bir RNA virüsüdür. Bağış kanlarında zorunlu olarak uygulanan HBsAg testi, aynı zamanda HDV enfeksiyonunun transfüzyonla bulaşmasını önleyen bir testtir. Çünkü Hepatit D virüsü ancak HBsAg pozitif kanlarda bulunabilir. Bu nedenle ayrı bir tarama testine gerek duyulmamaktadır.

### Hepatit A Virüsü (HAV)

Transfüzyonla Hepatit A virüsünün bulaşması oldukça nadirdir. Çok kısa bir viremi periyoduna sahip olması, portorlüğünün olmaması transfüzyonla bulaşma riskinin düşük düzeyde kalmasına neden olur. Ayrıca, Türkiye'de nüfusun %85'inden fazlasının enfeksiyonu geçirerek bağışık hale gelmesi de transfüzyonla bulaşma riskini oldukça azaltmaktadır. Bu nedenle rutin tarama testi olarak uygulanmasına gerek yoktur (2).

### İnsan Bağışık Yetmezlik Virüsü [Human Immunodeficiency Virus (HIV)]

Kan ve kan bileşenleri ile HIV bulaşması; ilk kez 1982 yılında tanımlanmıştır (43). Kan ve kan bileşenleri HIV bulaşı için çok etkili bir yoldur. HIV'e duyarlı ve özgül ticari ELISA kitlerinin üretilmesi ile 1985 yılında ABD ve pek çok Avrupa ülkesinde bağış kanları anti-HIV antikorları yönünden taranmaya başlanmıştır (44). Ülkemizde bu uygulamaya 1987

yılında geçilmiştir. Donör kanlarında ELISA ile pozitiflik saptandığında işlem farklı bir ticari kitle tekrarlanır. Tekrar sonucunda yine pozitiflik elde edilirse referans laboratuvarlarında Western-Blot yöntemi ile doğrulama testi yapılır. Bunun sonucunda spesifik bantlarda pozitiflik elde edildiğinde, kişinin HIV ile enfekte olduğu kanıtlanmış olur (45,46).

İki kez yinelenen ELISA pozitifliğine rağmen Western-Blot ile negatif sonuç alınmış veya nonspesifik bantlarda (P24) pozitiflik saptanmış ise 6 ay sonra aynı işlemler tekrarlanır. Gerekirse PCR uygulanır (47).

ELISA kitlerinin duyarlılıkları ve özgüllüğü yüksektir. Ancak test %100 duyarlı olsa bile saptanabilir düzeyde antikorun oluşmadığı serokonversiyon öncesi dönemde bağışçıların enfeksiyonu bulaştırma riski az da olsa vardır. Serokonversiyon genellikle 2-3 ayda gerçekleşmekle birlikte, bazen iki yıla kadar uzayabilir. Dolayısıyla kanların anti-HIV yönünden taranması HIV bulaşma riskini önemli bir derecede azaltmış, ancak tam olarak ortadan kaldıramamıştır. ABD'de serolojik olarak taranmış anti-HIV negatif kan transfüzyonlarından sonra HIV ile enfekte olma riskinin yaklaşık 1/36.000 ünite olduğu saptanmıştır. Ülkemizde anti-HIV pozitif hasta sayısı 10 bin rakamını geçmiştir. Kan transfüzyonlarından sonra HIV ile enfekte olma riski konusunda ülkemizde yapılan epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Çoklu transfüzyon yapılan hastalarda bu oran 1/34.000-1/28.000 ünite arasında değişmektedir (48).

Bağış kanının anti-HIV pozitif olarak saptanması transfüzyonun uygun olmadığını belirlemeye yeter. Ancak donöre bilgi verilecekse, doğrulama testinin sonucu mutlaka beklenmelidir. Serokonversiyon öncesi dönemdeki kanların HIV'i bulaştırma riskini önlemek amacıyla donör kanlarında HIV antijeni testi düşünülebilir. Ancak bu taramanın da değeri sınırlıdır. Çünkü HIV antijenemisinin saptanabildiği süre 6-8 hafta ile sınırlıdır (49). NAT'ın devreye sokulması ile HIV bulaş riski 1:1,215,000 düzeyine düşmüştür (21).

### İnsan T-Hücreli Lenfotropik Virüsü-1 [Human T-Cell Lymphotropic Virus-I (HTLV-I)]

İnsandan izole edilen ilk retrovirüstür. 1980 yılında

Gallo ve arkadaşları erişkin T hücre lösemili hastaların serumlarında HTLV-I antikorlarını saptamışlardır. Daha sonra HTLV-I'in tropikal spastik paraparezi ve endemik miyelopati ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Japonya ve ABD'de 1988'den itibaren donör kanları HTLV-I yönünden taranmaktadır<sup>(50)</sup>. Bu testin uygulanmasına rağmen kan transfüzyonları ile HTLV-I'in bulaşma oranı 6/100.000 ünitedir<sup>(51)</sup>. Ülkemizde bu konuda epidemiyolojik veriye rastlanılmadı. Bir başka çalışmada anti-HTLV-I pozitif kan ile serokonversiyonun %63 olduğu saptanmıştır. Anti-HTLV-I pozitif kişilerde T hücre lösemisi gelişme oranı 1/80'dir<sup>(52)</sup>. NAT uygulamaları sonrasında HTLV-I/II bulaş riski 1:2,993,000 olarak hesaplanmaktadır<sup>(21)</sup>.

### **Sitomegalovirüs [Cytomegalovirus (CMV)]**

Transfüzyon ile CMV'nin bulaşması ve oluşturacağı klinik belirtilerin şiddeti, konağın bağışıklık sistemi ile yakından ilişkilidir. CMV'nin enfekte ettiği T lenfositlerinin çeşitli mitojenlere karşı yanıtında azalma olduğu, monosit ve makrofajlara supresör etki gösterdiği, NK hücrelerin aktivitesini zayıflattığı bilinmektedir<sup>(53)</sup>. Böylece CMV, organizmada hücrel immüniteyi zayıflatarak kişiyi enfeksiyonlara duyarlı hale getirir. CMV ile enfekte kan ve kan bileşenlerinin uygulanması sonucunda; Primer enfeksiyon (seroneгатif alıcının transfüzyonu izleyen üç ay içinde enfekte hale gelmesi), Reaktif enfeksiyon (seropozitif ancak aktif enfeksiyon bulguları bulunmayan alıcılarda verici lökositlerinin allojenik olarak alıcı lökositlerindeki latent CMV'yi aktive ettiği düşünülmektedir), Reenfeksiyon (seropozitif bir alıcının transfüzyon aracılığı ile bağışçıdan gelen bir suş ile enfekte olmasıdır) gelişebilir<sup>(54)</sup>.

CMV'nin bulaşması ile immün sistemi baskılanmış olgularda (düşük doğum ağırlıklı yeni doğanlar, organ ve doku nakli yapılanlar, immün supresif tedavi görenler) ciddi sonuçlar ortaya çıkması nedeni ile, bu kişilere verilecek kanların CMV antikorları açısından taranması gerektiği fikri oluşmuştur. ABD'de yapılan çalışmalarda CMV yönünden portörlük oranı genel popülasyonda %6-%12 arasında bulunmuştur. Ülkemizde %92-%98 oranında seropozitiflik saptanmıştır<sup>(55,56)</sup>. Günümüz transfüzyon tıbbında en tehlikeli transfüzyon bileşeni lökositlerdir. CMV, kanın daha çok lökosit fraksiyonunda latent

olarak bulunduğundan lökositlerin uzaklaştırılması önerilmektedir. Bazı ülkelerde kan verme seti yerine transfüzyonlarda lökosit filtreleri kullanılmaktadır<sup>(57)</sup>.

### **Ebstein Barr Virüsü (EBV) ve İnsan Herpes Virüsü-6 (HHV-6) / İnsan Herpes Virüsü-8 (HHV-8)**

Çoklu kan ve kan bileşeni nakledilen duyarlı kişilerde EBV ve HHV-6'ya bağlı nadir enfeksiyonlar bildirilmiştir<sup>(58)</sup>. Lenfoproliferatif aktivite ile bağlantılı olduğu düşünülen HHV-6 ve HHV-8 gibi yeni etkenler saptanmış ve bu etkenlerin transfüzyon ile geçebileceği gösterilmiştir<sup>(59)</sup>. Özellikle EBV enfeksiyonu lenfositten zengin kan bileşenlerinin kullanılmasından sonra ortaya çıkmaktadır.

### **Parvovirüs B19**

Hematolojik hastalara transfüze edilen kanların parvovirüs B19 ile enfekte olması halinde hastada aplastik anemiye neden olduğu bilinmektedir. Bu yüzden bu tür hastalara yapılan kan ve kan bileşeni transfüzyonlarından önce parvovirüs B19'a karşı IgM türü antikorların aranması önerilmektedir<sup>(60)</sup>.

### **SEN-V**

Bir DNA virüsü olan SEN virüsü (SEN-V) prevalansı coğrafi bölgelere göre (%2-%60) değişmektedir. Postop transfüzyon uygulananlarda %30'lara varan oranlar bildirilmiştir. Bulaş riski transfüzyon sıklığı ile bağlantılıdır. Hepatit yada başka bir klinik tablo ile net bir bağ kurulamamıştır<sup>(61-63)</sup>.

### **Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği (Severe Acute Respiratory Syndrome=SARS)**

Kasım 2002'de Hong Kong'da başlayan SARS salgını kısa sürede pandemik hâle gelmiş ve ölümler görülmüştür. Diğer virüslerde olduğu gibi semptomlar olmadan da viremi yapabileceği için temas sonrası 14 gün kan bağıışı kabul edilmemelidir. SARS düşünülen hastada ise klinik bulgular düzeldikten 28 gün sonrasına kadar bağış kabul edilmemelidir.

Real-time PCR testi SARS-CoV viremisini saptayabilir ve salgınlarda transfüzyon güvenliğini arttırmak için kullanılabilir<sup>(64,65)</sup>.

## Batı Nil Virüsü (West Nile Virus=WNV)

Batı Nil Virüsü tropik ve ılıman iklimlerde bulunan bir virüstür. Transfüzyon ile bulaşabilmektedir. WNV ile temas sonrası 14 günlük inkübasyon süresi ve 120 günlük olası viremi süresince kan bağıışı kabul edilmemelidir. Klinik tablo gelişen olgular ile PCR ile viremik olduğu saptanan olgular 120 gün kan veremezler <sup>(66)</sup>.

## BAKTERİLER

### Treponema pallidum

Treponema pallidum'un neden olduğu sifiliz esas olarak cinsel yolla bulaşmaktaysa da kanla bulaştığı 1946 yılından beri bilinmektedir. Treponema pallidum'un +4°C'de 72 saatten fazla yaşayamaması (ort: 24-48 saat) banka kanlarının sifiliz yönünden taranması, yüksek risk gruplarından kan alınmaması ve transfüzyon gerektiren birçok hastalıkta başka bir amaçla antimikrobiklerin kullanılması nedeniyle transfüzyon sonrası sifilize artık oldukça ender rastlanmaktadır <sup>(67)</sup>.

### Brusella türleri

Dünya tıp literatüründe transfüzyon sonrası gelişen bruselloz olgularına ilişkin çok az sayıda bildiri bulunmaktadır. Kanın +4°C'de depolanması ile enfeksiyözitesini aylarca koruduğu saptanmıştır <sup>(68)</sup>. Ülkemizde bruselloz öyküsü olanlar 2 yıl süre ile kan bağışlayamazlar <sup>(69)</sup>.

### Diğer Bakteriler

Kan ve kan bileşenleri transfüzyonu sonrasında *B. Burgdorferi* <sup>(70)</sup>, *Y. enterocolitica* <sup>(71,72)</sup> ve *Salmonella* türlerinin <sup>(73)</sup>, nadiren enfeksiyona neden olduğu bilinmektedir.

## PARAZİTLER

### Plazmodium türleri

Kan ve kan bileşenleri ile bulaşan ilk sıtma olgusu 1911 yılında Woolsey tarafından bildirilmiştir <sup>(74)</sup>. Malarya için pratik laboratuvar tarama testleri yoktur. Transfüzyon ile bulaşma oranı çok düşük olmakla

birlikte son 25 yıl içinde olgu sayısının giderek arttığı bildirilmektedir. En duyarlı kişiler; hemofili hastaları, immünyüpresif ilaç kullananlar ve splenektomi yapılmış olanlardır.

Sıtma geçirmiş olanlar 3 yıl, endemik bölgelere seyahat edenler ise 6 ay süre ile donör olarak kabul edilmemektedir <sup>(69)</sup>.

### Toksoplazma türleri

Kan ve kan bileşenleri ile bulaş; özellikle immün yetmezliği olan hastalarda söz konusudur. Dünyada 500 milyondan fazla insanın *T. gondii* ile enfekte olduğu sanılmaktadır. Klinik olarak normal görünümde olduğu halde, enfeksiyonun geçirilmesinden sonra 1 yıl süre ile paraziteminin devam ettiği olgular bildirilmiştir. Etken organizma +4°C'de sıratlı tam kan içinde 50 gün süre ile canlı kalabilir <sup>(75)</sup>. Multipl transfüzyon yapılan immün yetersizliği olan hastalara verilecek tam kan veya lökosit gibi kan bileşenlerinde toksoplazma antikoları aranmalıdır <sup>(48)</sup>.

### Chagas etkeni

Güney ve Orta Amerika'da oldukça sık görülen ve kanla bulaşma oranı oldukça yüksek olan bir hastalıktır. Etken *Trypanosoma cruzi*'dir. Söz konusu bölgelerde donör kanlarında %2-%5 oranında (Kompleman fiksasyon testi ile) pozitiflik saptanmıştır. Enfekte kanların verildiği alıcılarda %25 oranında Chagas hastalığı görülür. Trypanozomlar banka kanlarında aylarca yaşayabilmektedirler <sup>(75)</sup>.

### Babesia microti

Hastalığın etkeni olan *Babesia microti* kenelerle bulaşır. Çoğunlukla splenektomi yapılmış hastalar enfekte olurlar. Araştırmacılar; babeziyöz geçiren hastaların etkeni kanlarında 1 yıl süre ile taşıyabildiklerini ve bu yüzden babeziyözün endemik olduğu bölgelerdeki donörlerden kan alınmamasını önermektedir <sup>(76)</sup>.

### Diğer Parazitler

Yukarıda belirtilenler dışında *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa* ve *Leishmania donovani* ile de kan transfüzyonuna bağlı enfeksiyonlar bildirilmiştir <sup>(77,78)</sup>.

## Prionlar

Prion kronik, progresif ve fatal seyirli merkezi sinir sistemi hastalığı yapan bir grup protein içeren küçük enfeksiyöz patojenlere verilen isimdir. Prionların neden olduğu hastalık grubu Transmissible Neurodegenerative Diseases veya karakteristik özelliği olan süngerimsi beyin dejenerasyonuna yol açması nedeniyle Transmissible Spongiform Encephalopathy olarak adlandırılmaktadır. Etkenler, nükleik asitlerinin olmaması nedeni ile virüs ve viroidlerden ayrılabilir. Nükleik asitleri hidrolize eden işlemlere dirençlidirler.

Transfüzyon yolu ile geçebileceği endişesi nedeni ile donör seçiminde merkezi sinir sistemi hastalığı bulunanlar, insan büyüme hormonu, hipofiz kaynaklı insan gonadotropin hormonu ve 1985 yılından önce hipofiz ekstresi kullanmış olanlar ile kornea trasplantasyonu yapılanlar ve ailesel Creutzfeldt-Jakob hastalığı öyküsü bulunanların sorgulanarak donör olarak kabul edilmemeleri önerilmektedir (79).

## MANTARLAR

Kan ve kan bileşenleri ile mantar bulaşı ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda sorun olabilmektedir. *Aspergillus ve penicillium*'un kan torbalarından izole edildiği bildirilmiştir (54).

## TÜRKİYE DE NAT UYGULAMALARI

Nükleik asitlerin (DNA veya RNA) in vitro amplifikasyonları (sayısal çoğaltılması), patojenlerin ve dolayısıyla da enfeksiyonların, tümörlerin, genetik hastalıkların teşhisinde ve adli tıpta, en fazla kullanılan yöntemlerin arasında yer almaktadır. Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri, sistemin amplifikasyon ve tayin kısımlarındaki ilişkiye göre hedef amplifikasyon ile sinyal amplifikasyon yöntemleri veya heterojen ve homojen yöntemler başlıkları altında incelenebilir. Amplifikasyon yöntemleri çabuk, güvenli, sensitif ve spesifik olmaları, kandaki antikorlardan, materyallerin eskiliğinden, etkenlerin vücutta çok az sayıda veya inaktif olmalarından etkilenmemeleri nedeniyle, izolasyonları, üretilmeleri veya identifikasyonları çok zor olan bakteriyel ve viral ajanların belirlenmesinde büyük yararlar sağlamaktadır. Bu teknikler, ayrıca, zamandan ve personelden büyük tasarruf sağ-

lamasına, personel hatalarını ve laboratuvar enfeksiyonlarını minimal düzeye indirmektedir. NAT testi sayesinde Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbındaki en büyük risklerden biri olan pencere döneminde hastalık bulaşlarına yönelik ekstra bir önlem alınmaktadır (80). Bu amaçla Türk Kızılayı'nda NAT sistemi ile ilgili ilk deneyimler 2007 yılında yaşanmıştır. Bu kapsamda Çapa Kan Merkezi'nde ve Orta Anadolu Bölge Kan Merkezinde 20.000 bağış numunesinde NAT testi gerçekleştirilmiştir. İstanbul, Ankara, İzmir ve Erzurum Bölge Kan Merkezlerinde 30 Ekim 2014 tarihinde rutin NAT çalışmasına geçilmiştir. 1 Şubat- 1 Ağustos 2015 tarihleri arasında alınan 962.307 adet tüm kan bağışçısı taranmıştır. Numunelerin 525 (%0.055)'inde HBsAg nonreaktif iken NAT tarama testinde HBV DNA saptanmış, 17 (%0.002)'sinde Anti-HCV nonreaktif iken NAT tarama testinde HCV RNA saptanmış, 16 (%0.002)'sında ise HIV 1-2 Ag+Ab nonreaktif iken NAT tarama testinde HIV RNA saptanmıştır (81). Bu sonuçlar NAT gerekliliğini bir kez daha ortaya koymuştur.

## Sonuç

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonuyla hastaların hayatı kurtulurken güvenli olmayan kanlar hasta hayatında daha kalıcı tehlikelere yol açabilmektedir. Güvenli kan, ancak güvenli bağışçıdan sağlanabilir. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların bölgesel yaygınlığının bilinmesi, kan merkezlerinde bağışçı sorgulama formunun etkin kullanımı, HBV aşılama programları, toplumu bilinçlendirme çalışmaları ve NAT gibi enfeksiyon etkenlerinin pencere dönemi sürelerini kısaltan yöntemler ile bu risk azaltılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Avcı İY, Turhan V, Çınar E. Kan Nakli ile Bulaşan Enfeksiyon Hastalıkları. *T Klin J Med Sci* 2000;20:317-24.
2. Kahn R. Diseases transmitted by blood transfusion. *Hempathol* 1983;14:2412. [http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177\(83\)80024-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(83)80024-0)
3. Douglas DD, Taswel HF. The prevalence of HBV-DNA a1 detected by polymerase chain reaction in HBsAg negative, anti-HBc positive blood donors. *Transfusion* 1991;31(Supplement):653.
4. Trepo C. Des hepatitis non-A, non-B au virus de hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:51.
5. Balık I, Onul M, Kandilci S, Tekeli E. Çeşitli gruplarda Hepatit C Virüs antikorlarının prevalansı. *Türkiye Klinikleri Gastroenterol Hepatol Derg* 1990;1:55.
6. Patchen Dellinger EP, Anaya DA. Infectious and

- immunologic consequences of blood transfusion. *Critical Care* 2004;8(Suppl 2):S18-23.  
<http://dx.doi.org/10.1186/cc2847>
7. **Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C.** Transfusion-transmitted infections. *J Translational Medicine* 2007;5:25.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-5-25>
  8. Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği. 04.12.2008 tarih ve 27074 sayılı resmi gazete.
  9. **De Vries RRP.** Hemovigilance: A Quality Tool for the Blood Transfusion Chain. In De Vries RRP, Faber JC. Hemovigilance: An Effective Tool for Improving Transfusion Safety. 2012, John Wiley & Sons, p:5-11.  
<http://dx.doi.org/10.1002/9781118338179.ch2>
  10. **Politis C.** Testing, issuing, and transport of blood components. In: De Vries RRP, Faber JC. Hemovigilance: An Effective Tool for Improving Transfusion Safety. 2012, John Wiley & Sons, p:113-25.
  11. **Hoofnagle JH.** Posttransfusion hepatitis B. *Transfusion* 1990;30(5):384-6.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1990.30590296367.x>
  12. **O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, Fan W, Scalia V, Muntz IR et al.** Hepatitis B virus DNA positive, hepatitis B surface antigen negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion* 2007;47(10):1809-15.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01396.x>
  13. **Arraes LC, Ximenes R, Andrieu JM, Lu W, Barreto S, Pereira LMMB et al.** The Biological Meaning of AntiHBc Positive Result in Blood Donors: Relation to HBV DNA and to Other Serological Markers. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003;45(3):137-40.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652003000300004>
  14. **Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H.** Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* 2000;100(7):2637-41.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-03-0798>
  15. **Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A et al.** Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003;43(6):696-704.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00391.x>
  16. **Almeida-Neto C, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MCA, Chamone DAF.** Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from Sao Paulo. *Rev Inst Med Trop* 2001;43(4):203-8.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652001000400005>
  17. **Manzini P, Giroto M, Borsotti R, Giachino O, Guaschino R, Lanteri M et al.** Italian blood donors with antiHBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica* 2007;92(12):1664-70.  
<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.11224>
  18. **Chaudhuri V, Nanu A, Panda SK, Chand P.** Evaluation of serologic screening of blood donors in India reveals a lack of correlation between anti-HBc titer and PCR-amplified HBV DNA. *Transfusion* 2003;43(10):1442-8.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00512.x>
  19. **Comanor L, Holland P.** Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas. *Vox Sang* 2006;91(1):1-12.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.2006.00773.x>
  20. **Liu CJ, Chen DS, Chen PJ.** Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. *J Clin Virol* 2006;36(Suppl 1):33-44.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)80007-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532(06)80007-7)
  21. **Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL.** Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Current Opinion in Hematology* 2003;10(6):412-418.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00062752-200311000-00003>
  22. **Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G, Mikulska M, Allain JP, Letowska M et al.** Characterization of HBV DNA+/HBsAg- blood donors in Poland identified by triplex NAT. *Hepatology* 2006;44(6):1666-74.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21413>
  23. **Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebiget EW, et al.** Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003;43(6):788-98.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00424.x>
  24. **Heyns ADP, Swanevelder JP, Lelie PN, Crookes RL, Busch MP.** The impact of individual donation NAT screening on blood safety-the South African experience. *ISBT Science Series* 2006;1(1):203-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-2824.2006.00030.x>
  25. **Yugi H, Hino S, Satake M, Tadodoro K.** Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology in Japan. *Vox Sang* 2005;89(4):265.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.2005.00694.x>
  26. **Stolz M, Tinguely C, Graziani M, Fontana S, Gowland P, Buser A, et al.** Efficacy of individual nucleic acid amplification testing in reducing the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in Switzerland, a low-endemic region. *Transfusion* 2010;50(12):2695-706.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02732.x>
  27. **Meng Q, Wong C, Rangachari A, Tamatsukuri S, Sasaki M, Fiss E, et al.** Automated multiplex assay system for simultaneous detection of Hepatitis B virus DNA, hepatitis C virus RNA, and human immunodeficiency virus Type 1 RNA. *J Clinical Microbiology* 2001;39(8):2937-45.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.8.2937-2945.2001>
  28. **McCormick MK, Dockter J, Linnen JM, Kolk D, Wu Y, Giachetti C.** Evaluation of a new molecular assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus DNA. *J Clinical Virology* 2006;36(3):166-76.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2005.12.003>
  29. **Nantachit N, Thaikruea L, Thongsawat S, Leetrakool N, Fongsatikul L, Sompan P, et al.** Evaluation of a multiplex human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus nucleic acid testing assay to detect viremic blood donors in northern Thailand. *Transfusion* 2007;47(10):1803-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01395.x>
  30. **Koppelman MH, Assal A, Chudy M, Torres P, De Villacusa RG, Reesink HW, et al.** Multicenter performance evaluation of a transcription-mediated amplification assay for screening of human immunodeficiency virus-1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus DNA in blood donations. *Transfusion* 2005;45(8):1258-66.



- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.00197.x>
31. Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schüttler CG, Wend UC, Willems WR et al. Occult Hepatitis B Virus Infection: Detection and Significance. *Dig Dis* 2010;28(1):116-25.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000282074>
  32. Yenen OŞ, Badur S. Prevalance of antibodies to Hepatitis C virus in blood donors and risk groups in Istanbul, Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10(2):93-4.  
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01964417>
  33. Köksal I, Biberoglu K, Koç F. Hepatitis C Virus antibodies among risk groups in Turkey. *Infection* 1991; 19:228-9.  
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01644950>
  34. The proceeding of the First International Symposium on Hepatitis C Virus. Blood transfusion and transmission of HCV. New Jersey9. Theilman L, Blazek M, Goeser K. False positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990;335:1346.
  35. Theilman L, Blazek M, Goeser K. False positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 335:1346.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91229-4](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)91229-4)
  36. Laperche S, Le Marrec N, Girault A, Bouchardeau F, Servant-Delmas A, Maniez-Montreuil M, et al. Simultaneous Detection of Hepatitis C Virus (HCV) Core Antigen and Anti-HCV Antibodies Improves the Early Detection of HCV Infection. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):3877-83.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.8.3877-3883.2005>
  37. Sauleda S, Esteban RI, Hernandez JM, et al. Evaluation of RNA and E2 antibodies in prospectively followed recipients of hepatitis G virus-infected blood. *Transfusion* 1999;39:633-8.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39060633.x>
  38. Lefrere JJ, Roudot-Thorowal F, Morand-Joubert L, et al. Prevalance of GB virus type C/hepatitis G virus RNA and anti-E2 in individuals at high or low risk for blood-borne or sexually-transmitted viruses. Evidence of sexual and parenteral transmission. *Transfusion* 1999;39:83-94.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39199116899.x>
  39. Ludlam CA, Haydon GH, Gillon J, Jarvis LM. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. 1998;52(9123):191-5.
  40. Charlton M, Adjei P, Poterucha J, Zein N, Moore R, Therneau T, Krom R, et al. TT virus infection in North America blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998;28(3):839-42.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.510280335>
  41. Erensoy S, Sayiner AA, Türkoğlu S, Canatan D, Akarca US, Sertöz R, Ozacar T, et al. TT virus infection and genotype distribution in blood donors and a group of patients from Turkey. *Infection* 2002;30(5):299-302.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-002-2185-z>
  42. Robinson WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JFC, eds. Principles and practice of infectious Disease. New York: Churchill Livingstone Inc.1990:1204-31.
  43. Melief CJM, Goudsmith J. Transmission of lymphotropic retroviruses (HTLV-I and LAL/HTLV-III) by blood transfusion and blood products. *Vox Sang* 1986; 50:1-11.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.1986.tb04837.x>
  44. Los APM, Archtertof L. Informing blood donors about AIDS and risk factors : Reactions to information provided in regional blood bank in Netherlands. *AIDS* 1989;3:349-441.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00002030-198907000-00006>
  45. Busch MP. Laboratory diagnosis of HIV infection. *Transfusion Med Rev* 1988;2:250-63.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963\(88\)70053-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963(88)70053-X)
  46. Grundon AJ, Critchley SE. Risk of HIV infection in recipients of tested blood from donors now anti HIV positive. *Transfusion* 1988;23:419-21.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1988.28588337327.x>
  47. Genesee J, Jett BW, Popstein JS. What do Western Blot indeterminate patterns for human immunodeficiency virus mean in EIA negative blood donors. *Lancet* 1989;2:1023-5.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91027-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91027-1)
  48. Hellinger JA, Esseş M. Human immunodeficiency virus and other retroviruses. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Disease. Philadelphia: W.B:Saunders Company 1992:1797-825.
  49. Busch MP. Future trends in retrovirus testing. *J Clin Immunoassays* 1988;11:126-9.
  50. Bolton WY, Wylie BR, Kenrick KG. HTLV-1 and blood donors. *Lancet* 1989;1:1324-5.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92713-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92713-X)
  51. Nelson K, Donahue J, Ners P. Risk of transfusion transmitted HIV-1 and HTLV-I/II. *Transfusion* 1991;31 (Supplement):475.
  52. Larson CJ. Human T-Cell leukemia virus Type I (HTLV-1) and blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 1988;63:869-85.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62689-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62689-5)
  53. Ho M, Dowling JN. Cytomegalovirus infection in transplant and cancer patients. New York: Mc Graw-Hill Book, 1980.
  54. Tabor E. Bacterial infections transmitted by blood. In: Infectious complications of blood transfusion. New York: Academic Press 1982;147-65.324.
  55. Günhan C. Ege bölgesinde Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun epidemiyolojik durumu. *K.Ü. Tıp Fak. Mec* 1971;10:425.
  56. Mete Z, Yenen OŞ. Kan donörleri ve çocuklarda sitomegalovirus (CMV) IgM ve IgG antikor prevalansı. *İnfeksiyon Derg* 1988;2:227.
  57. Barbara JAJ. Microbiology in Blood Transfusion. Bristol: John Wright and Sons, 1983.
  58. Lunel F, Agut H, Robert C. Is human herpes virus (HHV-6) infection associated with posttransfusion hepatitis. *Transfusion* 1991;31:872.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1991.31992094679.x>
  59. Luppi M, Toralli G. The new lymphotropic herpesviruses (HHV-6, HHV-7, HHV-8) and hepatitis C virus (HCV) in human lymphoproliferative diseases. *Haematologica* 1996;81(3):265-81.
  60. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras MC. Blood transfusion in clinical medicine: London: Oxford press 9th. Edition 1993:770.
  61. Akiba J, Umemura T, Alter HJ, Kojiro M, Tabor E. SEN virus: epidemiology and characteristics of a transfusion-transmitted virus. *Transfusion* 2005;45(7):

- 1084-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.00209.x>
62. **Naoumov NV, Petrova EP, Thomas MG, and Williams R.** Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998;352:195-7.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04069-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04069-0)
  63. **Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, et al.** Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998;352:191-5.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03056-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03056-6)
  64. Revised Recommendations for the Assessment of Donor Suitability and Blood Product Safety in Cases of Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or Exposure to SARS. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2003
  65. **Schmidt M, Brixner V, Ruster B, Hourfar MK, Drosten K, Preiser W, Seifried E, et al.** NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions. *Transfusion* 2004;44(4): 470-5.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03269.x>
  66. Guidance for Industry: Assessing Donor Suitability and Blood and Blood Product Safety in Cases of Known or Suspected West Nile Virus Infection. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2005.
  67. **Soendjojo A, Boedisanto M, Ilias MI.** Syphilis d'enblee due to blood transfusion. *Br J Vener Dis* 1982;58:149-50.
  68. **Barbara JAJ, Contreras M.** Infectious complications of blood transfusion: bacteria and parasites. *BMJ* 1990; 300:386-9.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6721.386>
  69. T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi. Ankara: Çesa Basım Hizmetleri; 2011
  70. **Aoki SK, Holland PV.** Lyme Disease, Another transfusion risk? *Transfusion* 1989;29:460-5.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1989.29789369687.x>
  71. **Buchholz DH, Aubuchon IP, Synder E.** Proliferation of *Yersinia enterocolitica* in leukodepleted and non-depleted red cells. *Transfusion* 1991;31 (Supplement): 635.
  72. **Wright DC, Selss IF, Einton KJ, Pierce RN.** Fatal *Yersinia enterocolitica* sepsis after blood transfusion *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:1040-2.
  73. **Heal JM, Jones ME, Forey J, et al.** Fatal *Salmonella* septicemia after platelet transfusion, *Transfusion* 1987; 27:2-5.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1987.27187121466.x>
  74. **Fajardo LF.** Malarial parasites within human platelets. *JAMA* 1974;229:1205-7.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1974.03230470047024>
  75. **Neinstein RA.** Transfusion associated infections. 2nd ed. Boston Toronto; Little, Brown Company 1986.
  76. **Smith RP, Evans AT, Popusky M, Mill SL.** Transfusion acquired babesiosis and failure of antibiotic treatment *DAMA* 1986;256:2726-7.
  77. **Aubckon JP, Dzik WH.** Survival of loa Loa in banked blood. *Lancet* 1983;19:647-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91819-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91819-6)
  78. **Hawking F.** The transference of microfilaria bancrofti into natural and unnatural hosts. *Ann Trop Med* 1940;34:121.  
<http://dx.doi.org/10.1080/00034983.1940.11685091>
  79. **Klein R, Dumble LJ.** Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and blood transfusion. *Lancet* 1993;341: 768.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90549-V](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(93)90549-V)
  80. Guidance for Industry Use of Nucleic Acid Tests on Pooled and Individual Samples From Donors of Whole Blood and Blood Components, inculidind Source Plasma, to Reduce the risk of Transmission of Hepatitis B Virus, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center For Biologics Evaluation and Research October 2012.
  81. **Saygan MB.** Türk Kızılayı'nda NAT uygulamaları ve NAT verilerinin paylaşılması. VIII. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, Antalya, 14-18 Aralık, 2015; 117-129.