

TRANSFÜZYONDA MİKROBİYOLOJİK TARAMA TESTLERİ

Yasemin HEPER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji
Anabilim Dalı ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi Sorumlusu,
Görükle-BURSA
yheper@uludag.edu.tr

ÖZET

Transfüzyon ile çok sayıda enfeksiyonun bulaştığı bilinmekle birlikte, transfüzyon öncesinde tümünün taranması mümkün olmadığı gibi, hiçbir tarama testi ile bulaş riski sıfırlanamamıştır. Gerek taranan enfeksiyonlar, gerekse kullanılan test yöntemleri, epidemiyolojik özellikler ve gelişmişlik düzeyi ile ilgili olarak ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Tarama testlerine rağmen transfüzyon ile enfeksiyon bulaşma riski, enfeksiyonun epidemiyolojik özellikleri ve kullanılan tarama testinin özelliklerine göre değişmektedir. Ülkemizde kan bankalarında çalışılması zorunlu olan tarama testleri hepatit B için HBsAg, hepatit C için anti-HCV, HIV için anti-HIV I / II ve sifilis için RPR veya VDRL'dir. Ek olarak, yalnızca acil durumlarda olmak üzere, test yapmadan kanın verilmesini önlemek amacıyla hızlı tanı testlerinin kullanılması önerilmektedir. Sadece hızlı tanı testlerinin değil, kullanılmakta olan ELISA testlerinin duyarlılıkları değişiklik göstermektedir. Mümkün olduğu kadar çok enfeksiyonu önlemek için yüksek duyarlılıkta testlerin kullanılması önemlidir. Tarama duyarlılığını arttırmak ve serokonversiyonun henüz oluşmadığı pencere dönemindeki enfeksiyonları yakalayabilmek amacıyla geliştirilmiş olan nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) gelişmiş ülkelerde 1999'dan itibaren hızla tarama testi olarak kan bankası rutinine girmiştir. NAT'ın rutine sokulmasına karar verilmesinde transfüzyon ile enfeksiyon bulaş riskinin ne olduğu, NAT ile bunun ne kadar aşağı çekilebileceği ve maliyet-yararlılık değerlendirmeleri önem taşımaktadır. Ülkemizde NAT gibi yüksek maliyetli bir teknolojinin kan bankacılığına girmesinin tartışılabilmesi için, bu verilerin ortaya konabileceği düzenlemelere ve çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: donör tarama testleri, NAT, nükleik asit amplifikasyon testleri, transfüzyon

SUMMARY

Microbiological Screening Tests in Transfusion

Despite it is well known that a lot of infections are transfusion transmissible, screening all of them, or prevent the transmission completely of any screened infection is not possible. The infections which are screened and the tests which are used, may differ between countries. Test sensitivities and prevalences effect the risk of transfusion associated transmission of the screened infection. The mandatory screening tests in our blood banks are HBsAg, anti-HCV, anti-HIV I / II and RPR/VDRL. Rapid tests are recommended only for emergency situations to prevent the use of unscreened blood. Test sensitivities of rapid tests and also ELISA tests may differ. To prevent transfusion transmissible infections as possible, it is important to use tests with high sensitivities. To improve the screening sensitivity and prevent the transmissions due to the window period, nucleic acid amplification tests (NAT) are today widely in use as screening tests in many countries. To make a decision about NAT, it is important to know the estimated or calculated risks for transfusion transmissible infections, the yield of NAT and the cost-effectivity. To discuss NAT for Turkey, studies in this area are needed.

Keywords: transfusion, donor screening tests, NAT, nucleic acid amplification tests

Transfüzyonun farklı türde komplikasyona yol açabileceği, buna rağmen tümüne yakınının uygun önlemler alındığında önlenbilir ya da tedavi edilebilir olduğu bilinmektedir. Ancak tüm gelişmelere rağmen transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlar halen transfüzyon alanında

en önemli gündemi oluşturmaya devam etmektedir.

Transfüzyon ve enfeksiyon

Transfüzyon ile sifiliz, sıtma ve hepatitle- rin bulaşabileceği transfüzyon uygulamalarının

yaygınlaştığı ilk yıllardan beri fark edilmiş ve tarama testleri uygulamaya konmuş olsa da, transfüzyona bakışı etkileyen en önemli olay, HIV'in transfüzyonla bulaştığının anlaşılması ve HIV taramasının rutin donör tarama testi olarak uygulanmaya başlamasındaki gecikmenin ne mal olduğunun ortaya konması olmuştur⁽²⁹⁾. Bu durum dikkatleri transfüzyon ile bulaşabilecek diğer infeksiyonlara da çekmiş ve kamuoyunun da bu konuda duyarlanmasına yol açmıştır.

Viral, bakteriyel, paraziter ve fungal çok sayıda infeksiyonun transfüzyon ile bulaştığı bilinmektedir. Tüm hepatitler, HIV, CMV, EBV, *Herpesvirus*'lar, *Parvovirus* B19, HTLV I-II, sıtma, sifiliz, Chagas hastalığı, bruselloz, nonspesifik bazı bakteriler bunlardan sadece birkaçıdır. Yeni tanımlanan ya da yeniden önem kazanan bazı etkenlerin transfüzyon açısından önemi takip edilmekte ve tartışılmaktadır^(3,11). Amerika Birleşik Devletleri'ne yeni giren Batı Nil virusunun transfüzyon ile bulaşmış olduğu olguların saptanması ve hızla alınan önlemler örnek olarak verilebilir⁽¹⁶⁾. Transfüzyon ile bulaşmış varyant Creutzfeld-Jacobs olgularının bildirilmesi, prionların da bulaşabileceğini ortaya koymuştur⁽³⁾.

Transfüzyon ile infeksiyon bulaşını önlemeye yönelik uygulamalar

Transfüzyon ile infeksiyon bulaşının önlenmesine yönelik yapılanlar iki aşama şeklinde değerlendirilebilir:

1. İlk aşamada donör adayları infeksiyon bulaştırma riski açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanır ve risk taşıyan donörler elenir.
2. İlk aşamayı geçen donörlerin transfüzyon ile bulaşabilecek etkenler açısından mikrobiyolojik tarama testleri ile taranması ve sadece negatif bulunan kan komponentlerinin kullanıma sunulmasıdır.

Tarama testlerine genel bakış

Transfüzyonla bulaşan çok sayıda infeksiyon olduğu bilinmekle birlikte donörlerde bunların tümünün taranması pratik olarak mümkün değildir. Hangi testin uygulamaya konula-

cağına karar vermek de kolay değildir. Görülmüştür ki bir test bir kez uygulamaya konulduğunda, gerekli olmadığı gösterilse bile kolay kolay kaldırılamamaktadır. Bu nedenle testler dikkatle seçilmelidir.

Rutininde kullanılacak donör tarama testlerinin belirlenmesinde, uluslararası normlar, infeksiyon etkenine ait epidemiyolojik veriler ve fiyat-yarar-etkinlik değerlendirmeleri ile elde edilen veriler kullanılmaktadır. Bunların yanında hastalığın önemi, tedavi edilebilirliği ve etkenine yönelik, kan bankacılığı rutininde kullanılacak özellikte, özgül ve duyarlı testlerin olup olmadığı gibi faktörler de önem taşır. Bu nedenle tarama testlerinin seçilmesi için bazı modeller geliştirilmiştir. Hanson⁽¹³⁾'un modelinde testlerin seçimine karar verme sürecinde rol oynayabilecek faktörler belirleyip puanlandırılmıştır. Bu modelde alıcıya ait risk faktörleri başlığı altında infeksiyonun prevalansı, dinamikleri, hastalığın ağırlığı, yaşam kalitesi ve süresine olan etkisi, test ile riskin azaltılabilme derecesi, bilimsel temeli, hastalığın gelişme olasılığı, toplumdaki bağışıklık oranı, toplum sağlığına olan etkisi, sekonder olguların gelişme olasılığı gibi faktörler 1'den 5'e kadar derecelendirilmiş ve ayrıca da 2 veya 3 ağırlık puanı ile puanlandırılmıştır. Her faktörün derece ve puanı çarpılarak, elde edilen puanlar toplanmaktadır. Buna göre elde edilen toplam puan 100'ün üzerinde ise incelenen riskin ciddi bir tehdit olarak ele alınması gerektiği, 75-100 arasında ise önemli olabileceği ancak ek araştırmaların gerektiği, 75'in altında ise alıcı açısından önemsiz kabul edilebileceği belirtilmektedir. Operasyonel, yani uygulamaya yönelik faktörler de ayrı bir başlık altında değerlendirilmekte ve aynı şekilde puanlandırılmaktadır. Bu faktörlerin bazıları; testin kompleksitesi, donöre olan etkisi, yasal faktörler, toplumun/kamuoyunun tepkisi, testin pozitif prediktif değeri ve test maliyeti şeklinde özetlenebilir. Donöre ait ve uygulamaya ait faktörlerden elde edilen puanlar birbirine bölünerek, hangisinin daha ağırlıklı olduğu da değerlendirilmektedir.

Tarama testi olarak seçilecek test, topluma göre değişebilir. Bir laboratuvar testi için özgülük ve duyarlılık genelde sabit bir değer iken,

prediktif değer o infeksiyonun toplumdaki prevalansına göre değişir. Bir etken için kullanılan kit ne kadar duyarlı olursa olsun, etkenin o toplumda prevalansı düşükse, pozitif prediktif değer, yani çıkan reaktif sonucun gerçek bir infeksiyonu gösterme olasılığı o kadar düşüktür. Reaktif sonuçların standart bir algoritma içerisinde doğrulanması gerekir. Elde edilen yanlış reaktif sonuçlar gereksiz ürün imhaları, donör kaybı ve bunların getireceği mali ve psikolojik yükler gibi olumsuzluklara yol açar.

Uygun donör seçimine ve duyarlı tarama testlerine rağmen, taranan etkenin taranmış kanla bulaşma riski sıfırlanamamıştır. ABD’de 10 yıl önce, tarama testlerine rağmen HIV için bu risk 1/500,000, HTLV için 1/641,000, HCV için 1/103,000 ve HBV için 1/63,000 olarak hesaplanmıştır⁽³⁰⁾. Tahmin edileceği gibi transfüzyonla bulaş riski, donör popülasyonunun özellikleri, etkenin prevalansı ve tarama testi olarak kullanılan yöntemin duyarlılığına bağlı olarak ülkeden ülkeye, hatta bölgeden bölgeye değişiklik gösterir.

Tarama testlerinin yapılmış olmasına rağmen bulaş olabilmemesinin nedenleri şöyle sıralanabilir:

1. Donörün pencere döneminde olması (en önemli neden)
2. Kullanılan yöntemin duyarlılığı
3. Duyarlılık sınırlarının altında viral yük
4. Mutant etkenler
5. Testin yakalayamadığı serotipler
6. Laboratuvar hataları.

Transfüzyon ile bulaş riskini minimize etmek için pencere döneminin mümkün olduğu kadar kısaltan, yüksek duyarlılıkta testler geliştirme ve kan bankalarında rutin tarama testi olarak kullanılacak kadar pratik ve ucuz hale getirme çalışmaları sürmektedir.

Mikrobiyolojik tarama testleri olarak kullanılan farklı türde testler vardır. Bunlar duyarlılıklarına göre sıralanacak olursa, genel olarak hızlı testler, çeşitli ELİSA testleri ve kan bankacılığına yeni girmiş olan nükleer amplifikasyon testleri (NAT) olarak gruplandırılabilir. Aralarında sadece duyarlılık yönünden değil, uygulama, cihaz-ekipman gereksinimi ve maliyet y-

nnden önemli farklılıklar vardır. Seçilecek yöntemi etkileyen faktörlerin başında maliyet ve teknik olanaklar gelmektedir. Bu yönden ülkeler arasında, hatta aynı ülkede kan bankaları ya da bölgeler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadırdır.

Genel olarak bakıldığında, Dünya kan bankalarında en yaygın kullanılan test yöntemi ELİSA’dır. Ancak, başta bazı Afrika lkeleri olmak üzere, transfüzyonla bulaşan infeksiyon prevalanslarının çok yüksek, kaynakların ise çok kısıtlı olduğu ülkelerde duyarlılık sorunlarına rağmen, hızlı tanı testleri de kullanılabilir^(1,2,18,27,36). Tarama testleri yapamayan bir kan bankasının söz konusu olmadığı gelişmiş ülkelerde en duyarlı yöntemleri seçme çabası var iken, kaynakları kısıtlı, yoksul ve gelişmekte olan ülkelerde sorunlar farklıdır. Gelişmekte olan ülkelerde transfüze edilen kanların % 40’ının taranmadan verildiği ve buna bağlı olarak her yıl 8-16 milyon hepatit B, 2.3 - 4.7 milyon hepatit C ve 80,000-160,000 HIV infeksiyonunun gerçekleştiği⁽¹⁾, Sahra altı Afrika lkelerinde transfüze edilen kanların sadece % 75’inin HIV, % 50’sinin hepatit B virüsü (HBV) ve % 19’unun hepatit C virüsü (HCV) açısından tarandığı bildirilmektedir⁽²⁷⁾. Bu şartlarda kolay kullanılabilir ve ucuz hızlı tanı testleri önem taşımaktadır. Öte yandan gelişmiş ülkelerde, yüksek maliyetine ve daha kompleks ekipman gerektirmesine rağmen NAT, Temmuz 1999’da sadece HCV için önce plazma fraksinasyon endüstrisinde zorunlu hale getirilmiş, son 5-6 yıldır da kan bankası rutininde tarama testi olarak giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır^(5,14,15,22,25,26,31,33).

Yukarıda bahsedilenlerden anlaşılabileceği gibi, kan bankalarında gerek tarama testleri ile taranan infeksiyonlar ve gerekse bu amaca yönelik olarak kullanılan testler ve yöntemler ülkeden ülkeye ve değişen koşullara göre de zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir.

Dünyada ve Türkiye’de mikrobiyolojik tarama testleri

Transfüzyon ile bulaşan infeksiyonlardan HBV, HCV ve HIV tüm ülkelerde, sifiliz ise çok sayıda ülkede taranmaktadır. Ek olarak Güney

Amerika ülkelerinde Chagas hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, bazı Avrupa ülkeleri ve diğer bazı ülkelerde HTLV I/II, Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda mevsimsel olarak Batı Nil virusu, bazı endemik ülkelerde ise sıtmanın halen taranmaya devam edilmesi farklılıklara örnek olarak verilebilir. Bazı özel olgularda, özel endikasyonlarda, rutin dışı bazı etkenler de taranabilir. Genelde tüm ülkelerde taranması tartışmalı olan iki enfeksiyon sıtma ve sifilizdir. Sıtma taramasında mikroskopik incelemenin zor, ELİSA'nın da duyarlılık ve maliyet sorunu olduğu hem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hem de Avrupa Konseyi kararları ile vurgulanmış ve tarama yerine endemik bölgelerde transfüzyon yapılan hastalara klorokin ile profilaksi yapılması önerilmiştir. Sifilizin de cinsel davranışlar açısından riskli olan donörler için bir indikatör olabileceği düşüncesiyle gerek ABD, gerekse Avrupa'nın çoğu ülkesinde taranmasına devam edilmektedir. DSÖ (www.who.org) web sayfasından DSÖ önerilerine ulaşılabileceği gibi, kan bankaları için Amerikan Kan Bankaları Birliği (www.aabb.org)⁽³⁷⁾ ile Avrupa Konseyi (www.coe.int) tarafından yayınlanan standartlardan da daha ayrıntılı bilgiler edinilebilir^(38,39).

Ülkemizde 2857 sayılı Kan Ürünleri Kanunu ile ilişkili yayınlanan yönetmelik, yönerge, genelge ve tebliğler ile Şubat 1987'de kan merkezlerinin HIV taramasına yönelik ELİSA testi yapacak şekilde donatılması, Nisan 1992'de VDRL, HBsAg, HIV ve sıtma taramaları, Şubat 1996'da anti-HCV taraması, Ağustos 1996'da sadece acil transfüzyonlar için kan merkezlerinde hızlı tarama testlerinin bulundurulması zorunlu hale getirilmiş, Ekim 1997'de ise risk taşımayan donörlerde rutin sıtma paraziti taraması uygulamadan kaldırılmıştır. Kısacası şu anda yasal olarak ülkemizde zorunlu tarama testleri ELİSA yöntemi ile HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve RPR / VDRL ile sifilize yönelik taramalardır. İlgili yasal düzenlemelere Türk Kan Vakfı'nın web sayfasından (www.kan.org.tr) toplu olarak ulaşılabilir.

Ülkemizde donörlerde pozitiflik oranının çok düşük olması ve sadece 3 günden daha taze kanlarla bulaşması söz konusu olduğu için, sifi-

liz tartışılmayacaktır. Hızlı tanı kitlerinin kullanımının da ELİSA çalışılmayacak kadar acil durumlar ile sınırlı olması nedeniyle, sadece hızlı tanı kitleri kullanılacak ise seçimin dikkatli yapılması gerektiği hatırlatılacaktır. Sahada kullanımda, hızlı test kitlerin duyarlıklarının üretici firmalar tarafından belirtilen oranların % 6.8-17.9 altında olduğu gösterilmiştir⁽³⁶⁾. WHO'nün hızlı tanı kitleri ile ilgili raporlarından geniş olarak yararlanılabilir⁽³⁹⁻⁴³⁾. HBsAg tanı kitlerinin duyarlılıklarının diğerlerine (HIV, HCV) göre daha düşük olduğu bildirilmektedir⁽²⁷⁾. Bu nokta ülkemiz açısından akılda tutulmalıdır. İyi organize olmuş ve stokları da olan bir kan merkezinde hızlı tanı kitlerine hiç gereksinim duyulmayabilir. Bu kitler asla rutin ELİSA testlerine alternatif olarak kullanılmamalıdır.

En önemli tarama testleri HBV, HCV ve HIV'e yönelik olanlardır. HBV için HBsAg çalışılmakta, bazı ülkelerde ise ek olarak anti-HBc de taranmaktadır. Anti-HBc taranması HBsAg'in saptanamadığı kronik infektif olguları ya da akut enfeksiyonların pencere dönemini yakalamayı hedeflese de, anti-HBc pozitif olguların büyük çoğunluğunun virus taşıması nedeniyle, gereksiz donör kaybına yol açtığı bilinmektedir⁽²⁴⁾. Bu nedenle HCV prevalansının yüksek olduğu ve anti-HBc pozitiflik oranlarının % 10'u aştığı ülkelerde önerilmemektedir⁽²²⁾. Ülkemizde de bu oran % 10'un çok üstündedir⁽²⁴⁾. Sadece yüksek duyarlılığa sahip HBsAg test kitleri kullanılarak pencere dönemi 2-9 gün kısaltılabilir⁽⁴⁾.

HCV taraması anti-HCV ile taranarak yapılmaktadır. HCV enfeksiyonunun preserokonversiyon döneminin uzun olması kan bankacılığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu süreyi kısaltabilmek için kanda HCV antijenini saptamaya yönelik testler geliştirilmiş ve donör popülasyonlarında denenmeye başlanmıştır^(9,21,28,35).

HIV taramasında anti-HIV antikoları ve ek olarak bazı ülkelerde / merkezlerde serokonversiyon öncesi olguları yakalamak amacıyla p24 antijeni de aranmaktadır. Özellikle HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önem taşısa da, testin getirdiği ek maliyetin ihmal edi-

lebilir düzeylere inmesi, bu konuda ilk yıllarda yapılan yoğun maliyet-etkinlik tartışmalarının önemini azaltmıştır. Ülkemizde donör popülasyonunda gerçek HIV pozitiflik oranları son derece düşük olsa da anti-HIV yanında p24 de çalışan kan merkezlerimiz giderek artmaktadır.

ELISA sistemleri arasında da duyarlılık farkları bulunmaktadır. Ayrıca her sistemin, tüm serotipleri yakalayamadığı da gösterilmiştir^(19,34). Bu nedenle ülkemizde kullanılan ve tümü dış kaynaklı olan sistemlerin ülkemizdeki tüm serotipleri yakalayıp yakalamadığının yerli serokonversiyon panelleri ile araştırılması yararlı olacaktır.

Tüm bu tarama testlerine rağmen, yukarıda belirtilen nedenlere bağlı olarak enfeksiyon bulaşı olabilmektedir. Tarama testlerine rağmen transfüzyon ile enfeksiyon bulaş riski çeşitli şekillerde hesaplanabilmektedir^(7,12). Çoğu ülke bu verilerden yararlanarak NAT'ın etkinliğini ve hangi sistemin kullanılmasının daha uygun olacağını değerlendirmektedir.

NAT, öncelikle uzun pencere dönemi nedeniyle HCV için, kısa süre sonra da HBV ve HIV için gündeme gelmiştir. NAT farklı sayıda örnekten oluşan havuzlarda çalışılabileceği gibi (MP-NAT), tek örnekte de çalışılabilmektedir (ID-NAT). Burada da duyarlılık farkları söz konusudur. Örneğin HCV ve HIV için MP-NAT ile bulaş riski 2 milyon üniteye 1'e indirilebilirken, ID-NAT ile 3-4 milyon üniteye 1'e indirilebilmektedir⁽⁷⁾. HCV, HIV ve HBV'nin ayrı ayrı çalışıldığı sistemler yanında, özellikle kan bankalarında uygulama kolaylığı sağlayacağı için virusların 2 veya 3'ünün tek seferde, bir arada taranabileceği multipleks sistemler de geliştirilmiştir. Bu sistemlerin etkinliğinin araştırıldığı çok sayıda karşılaştırmalı çalışma mevcuttur^(5,8,17,20,23,32,33).

NAT'ın kan bankalarında rutin kullanıma girdiği ülkelere ait yayınlanmış verilere bakıldığında gerek uygulama (MP-NAT, havuz büyüklükleri, ID-NAT), gerekse taranan etkenler açısından farklılıklar olduğu görülecektir^(5,14,15,22,25,26,31,33). Havuzlanmış örneklerde HBV için MP-NAT'ın pencere dönemini havuz büyüklüğü ve seçilen testin duyarlılığına bağlı olarak sadece 2-3 gün daha kısalttığı, özellikle

yüksek duyarlılığa sahip kitlerle HBsAg ve anti-HBc'nin birlikte taranmasına anlamlı bir üstünlük getirmediği, ancak MP yerine ID-NAT'ın HBV açısından daha etkili olabileceği bildirilmektedir^(4,6,10). Buna dayanarak sadece HCV ve HIV için NAT kullanan ülkeler yanında Almanya, İtalya gibi bazı Avrupa ülkeleri ile daha yüksek HBV prevalansına sahip Japonya'da HBV-NAT da rutine girmiştir^(5,25). Bu alanda teknolojik gelişmelerin hızına uygun olarak, multipleks NAT kullanımı da hızla yaygınlaşmaktadır. Bu arada NAT'ın gelişmiş ülkelerde zaten oldukça düşük olan transfüzyon bulaş riskini birkaç misli daha azalttığını, ancak yine de sıfırlamadığını belirtmek gerekir. NAT'a rağmen enfeksiyon bulaşları da bildirilmiştir.

Ülkemiz için de NAT giderek daha çok gündeme gelmektedir. Ancak NAT'ın etkinliğinin değerlendirilebilmesi için öncelikle ülkemizde transfüzyon ile enfeksiyon bulaş riskinin ne kadar olduğunun ve bunu etkileyen faktörlerin ortaya konması gerekmektedir. Çok sayıda küçük kan merkezlerinin bulunduğu ülkemizde, kan bankaları arasında önemli teknolojik farklar bulunmaktadır. Ülke çapında kan bankalarının en azından ELISA tarama testlerini uluslararası standartlara uygun olarak çalışacak, en duyarlı ELISA kitlerini kullanacak, doğrulama testlerini yapacak, internal ve eksternal kalite kontrollerini uygulayacak şekilde organize ve standardize edilmesi ve gönüllü, düzenli donör popülasyonunun oluşturulması için gösterilecek çabaların, bu aşamada NAT'a göre çok daha maliyet-etkin olacağını söylemek yanlış olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Allain JP, Owusu-Ofori S: Approaches to hepatitis safety in sub-Saharan Africa, ISBT Science Series 2006;1(1):89-95.
2. Allain JP, Owusu-Ofori S, Opare-Sem O: Pre-donation screening of blood donors for viral markers: providing safer and cheaper blood, Blood Banking and Transfusion Medicine 2003;1(Suppl 1):S141-4.
3. Alter HJ: Emerging, re-emerging and submerging infectious threats to the blood supply, Vox Sang 2004;87(Suppl 1):S56-61.
4. Biswas R, Tabor E, Hsia CC et al: Comparative sensi-

- vity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection, *Transfusion* 2003;43(6):788-98.
5. Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G et al: Characterization of HBV DNA+ / HBsAg – blood donors in Poland identified by triplex NAT, *Hepatology* 2006;44(6):1666-74.
 6. Busch MP: Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-HBc screening of blood donors? *Transfus Clin Biol* 2004;11(1):26-32.
 7. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL et al: A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors, *Transfusion* 2005;45(2):254-64.
 8. Candotti D, Richetin A, Cant B et al: Evaluation of a transcription-mediated amplification-based HCV and HIV-1 RNA duplex assay for screening individual blood donations: a comparison with a minipool testing system, *Transfusion* 2003;43(2):215-25.
 9. Cano H, Candela MJ, Lozano ML, Vicente V: Application of a new enzyme-linked immunosorbent assay for detection of total hepatitis C virus core antigen in blood donors, *Transfus Med* 2003;13(5):256-66.
 10. Comanor L, Holland P: Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas, *Vox Sang* 2006;91(1):1-12.
 11. Dodd R: Other emerging viral pathogens, *ISBT Science Series* 2006;1(1):257-62.
 12. Gonzales M, Regine V, Piccinini V, Vulcano F, Giampaolo A, Hassan HJ: Residual risk of transfusion transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infection in Italy, *Transfusion* 2005;45(10):1670-5.
 13. Hanson M: Should we do another test? Decision making in blood banking, *Clin Lab Med* 1996;16(4):883-93.
 14. 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.
 15. Jarvis LM, Dow BC, Cleland A et al: Detection of HCV and HIV-1 antibody negative infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing, *Vox Sang* 2005;89(3):128-34.
 16. Kleinman S: West Nile virus and transfusion safety in North America: response to an emerging pathogen, *ISBT Science Series* 2006;1(1):251-6.
 17. Koppelman MH, Assal A, Chudy M 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.
 18. Lee HH, Allain JP: Improving blood safety in resource-poor settings, *Vox Sang* 2004;87(Suppl 2):S176-9.
 19. Lee S, Hu J, Tang S et al: Evaluation of FDA licensed HIV assays using plasma from Cameroonian blood donors, *J Med Virol* 2006;78(Suppl 1):S22-3.
 20. Lelie PN, van Drimmelen HAJ, Cuyppers HT et al: Sensitivity of HCV RNA and HIV RNA blood screening assays, *Transfusion* 2002;42(5):527-36.
 21. Letowska M, Brojer E, Mikulska M, Gronowska A, Rosiek A: Hepatitis C core antigen in Polish blood donors, *Transfusion* 2004;44(7):1067-71.
 22. 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):S33-44.
 23. 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 Clin Virol* 2006;36(3):166-76.
 24. Mıstık R: Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi – Yayınların irdelenmesi, “Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds): Viral Hepatit 2007, 1. baskı” kitabında s.9-50, Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, İstanbul (2007).
 25. Mine H, Emuro H, Miyamoto M et al: High throughput screening of 16 million serologically negative blood donors for hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type-1 by nucleic acid amplification testing with specific and sensitive multiplex reagent in Japan, *J Virol Methods* 2003;112(1-2):145-51.
 26. Murokawa H, Yoshikawa A, Ohnuma H et al: Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing, *Vox Sang* 2005;88(1):10-6.
 27. Owusu-Ofori S, Temple J, Sarkodie F, Anokwa M, Candotti D, Allain JP: Predonation screening of blood donors with rapid tests: implementation and efficacy of a novel approach to blood safety in resource-poor settings, *Transfusion* 2005;45(2):133-40.
 28. Ravera G, Bottaro LC, Franceschini M et al: Reliability and diagnostic use of a test for the search of the hepatitis C virus Ag (agHCV), *Hepatology* 2006;53(71):753-6.
 29. Schmidt P: Blood and AIDS: an international political history, *ISBT Science Series* 2006;1(1):266-71.
 30. Schriber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ: The risk of transfusion transmitted viral infections, *N Engl J Med* 1996;334(26):1685-90.
 31. Soldan K, Davidson K, Dow B: Estimates of the frequency of HBV, HCV and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003, *Eurosurveillance* 2005;10(1-3):17-9.
 32. Stramer SL: Viral diagnostics in the arena of blood donor screening, *Vox Sang* 2004;87(Suppl 2):S180-3.
 33. Stramer SL: Impact of NAT on serological screening of transfusion-transmitted agents, *ISBT Science Series* 2006;1(1):194-202.
 34. Thorstensson R, Andersson S, Lindback S et al: Evaluation of 14 commercial HIV-1 / HIV-2 antibody assays using serum panels of different geographical origin and clinical stage including a unique seroconversion panel, *J Virol Methods* 1998;70(2):139-51.
 35. Valcavi P, Medici MC, Casula F et al: Evaluation of a total hepatitis C virus (HCV) core antigen assay for the detection of antigenemia in anti-HCV positive individu-

- als, *J Med Virol* 2004;73(3):397-403.
36. van Hoogstraten MJ, Consten ECJ, Henny ChP, Heij HA, van Lanschot JJB: Are there simple measures to reduce the risk of HIV infection through blood transfusion in a Zambian district hospital? *Trop Med Int Health* 2000;5(9):668-73.
 37. www.aabb.org: Standarts for Blood Banks and Transfusion Services. AABB, 24th ed., (2006).
 38. www.coe.int: Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Council of Europe Publishing, 9th ed., (2003).
 39. www.who.int: Guidelines for assuring the accuracy and reliability of HIV rapid testing: Applying a Quality System Approach.
 40. www.who.int: Hepatitis B surface antigene assays: Operational characteristics (Phase 1) WHO/BCT/BTS/01.4
 41. www.who.int: Hepatits C assays: Operational characteristics (Phase 1) Report 1, January 2001. WHO/BCT/BTS/01.2
 42. www.who.int: Hepatits C assays: Operational characteristics (Phase 1) Report 2, January 2001. WHO/BCT/BTS/01.5
 43. www.who.int: HIV assays: Operational characteristics (Phase 1) Report 14, Simple/Rapid tests.