



Kan Transfüzyonu ile Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler

Dr. Aslı KARADENİZ, Dr. A.Atahan ÇAĞATAY

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kan transfüzyonu, hayat kurtarıcı olması yanında önemli riskler taşımaktadır. Bunlardan biri, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlardır (1). Kan transfüzyonuyla bulaşan enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, paraziter) dünya çapında ciddi bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerdeki kan merkezlerinde de ileri teknolojiye rağmen bu sorunla karşılaşılabilir (2). Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlardan korunmada son 30 yılda, donör uygunluk ölçütlerinin daha katı tutulması, yakın zamanlarda uygulamaya konulan daha duyarlı serolojik testler ve nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir (3). Kanıtlanmış enfeksiyonlar ve insan immün yetmezlik virusu (HIV)' nun etken olduğu ikincil epidemilerin tedavisinde karşılaşılan sorunlar, patojenleri azaltma fikrini cazip hale getirmiştir. Ayrıca Avrupa ve Amerika'da trombosit ve eritrosit süspansiyonlarında patojenlerin kimyasal yöntemler kullanılarak inaktivasyonu için klinik çalışmalar yürütülmektedir (4).

1990–1998 yılları arasında, “Food and Administration” (FDA) ya bildirilen transfüzyon sonrası ölüm nedenleri; hemoliz (%50), bakteriyel kontaminasyon (%10), transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (%9), non-bakteriyel enfeksiyonlar (%7) ve transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (%6) olarak sıralanmıştır. Ancak, ölümün transfüzyonla ilişkili olduğunun onaylanması sürecinde bildirimler eksik kalmaktadır (5,6).

Virüsler

Gelişmiş tarama yöntemleri ile sıklıkları azalmakla beraber, kan transfüzyonu sonrası virus ile bulaşma hala gözlemlenmektedir.

HIV–1 ve HIV–2; hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV), insan T lenfosit virusu (HTLV) –1 ve HTLV–2, sfiliz ve seçilmiş vakalarda sitomegalovirus (CMV) için tarama rutin olarak yapılmaktadır. Buna rağmen viral ajanlar başlıca 4 nedenle bulaşabilmektedir (7): Primer risk, enfeksiyonun erken evresindeki, virüsle

infekte olup kan testlerinde negatif sonuç saptanan, yani pencere dönemindeki donörlerden alınan kandır. İkinci risk faktörü; tarama yöntemleriyle sürekli negatiflik saptanan asemptomatik kronik taşıyıcı donörlerden alınan kandır. Bu sessiz enfeksiyonlar HIV ve HCV ile bildirilmişlerse de, yakın zamandaki veriler, donör popülasyonunda bu durumun sık olmadığını göstermektedir (8,9). Üçüncü neden; viral ajanın genetik farklılığı nedeniyle saptanamamasıdır; HIV–1 grup 0, HCV'nin nadir subgrupları veya mutant HBsAg gibi viral varyantlarla gözlenebilen bu duruma, sık rastlanılmadığı ve güncel testlerle bu ajanların çoğunlukla tespit edildiği bildirilmiştir (10,11). Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlara neden olan dördüncü faktör ise laboratuvar hatalarıdır. Yakın zamanda, kan bankalarında laboratuvar hatalarına daha az rastlandığı bildirilmiştir (12). HIV, HBV, HCV ve HTLV-1'in transfüzyonla bulaşma riski, pencere döneminde tarama testlerinin sınırlı duyarlılık (%90 ile %99) göstermesi nedeniyle devam etmektedir. 2000 yılında, Avrupa ve ABD'de (epidemiolojik insidansına bağlı olarak), serolojik testlere HCV için 1:250.000, HIV için 1:600.000–1:2.000.000 U olan kan nakliyle bulaşma riskinin; HCV ve HIV-RNA için PCR uygulamasıyla 1:2–4 milyona; HBV-DNA için 1:150.000' den 1:130.000'e azaldığı bildirilmiştir (2,13,14). HIV enfeksiyonu için Afrikan O ve N viral grupları ve “Asian recombinant mosaics of the HIV M” viral grubu güncel testlerle saptanamadığından, tehlike arz etse de transfüzyon ile ilişkili vaka henüz bildirilmemiştir (15).

Hepatit A virusu (HAV), parvovirus B19 ve Batı Nil virusu (BNV) günümüzde serokonversiyon öncesi viremik fazda (1–2 hafta), sırasıyla 10^7 , 10^{13} , 10^3 genom E_q/ml' ye ulaşan viral yükleri nedeniyle tarama açısından değerlendirme aşamasındadır (13).

Edinsel immün yetmezlik sendromu etkeni olan HIV'e bağlı ilk transfüzyon sonrası enfeksiyon 1982–1983 yıllarında bildirilmiştir (16). 1985 yılında HIV için tarama testleri uygulanmaya başlanmıştır; bu zamana dek bildirilen vaka sayısı 714 iken, 1985–1990 yılları arasında



sadece 5 vakada transfüzyonla bulaşma bildirilmiştir (17). Günümüzde gelişmiş tarama yöntemleri ile transfüzyona bağlı HIV bulaşma (1:1.800.000) ihtimali oldukça düşüktür (18).

HTLV-1 ilk keşfedilen retrovirustur (18). HTLV-1 ve HTLV-2 lenfositleri infekte eder, HTLV-1'in erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ile ilişkili olduğu saptanmıştır, bu viruslarla infekte kişilerde çoğu zaman semptom yoktur. Bu viruslarla infekte kan ürünlerini alan kişilerin % 20-60'ında infeksiyon gelişmektedir (19). Virusun bulaşma riski kanın saklanma süresi ve içerdiği beyaz küre sayısı ile doğru orantılıdır (18).

ABD'de 1988'den bu yana kan ürünleri HTLV için rutin olarak taranmaktadır (20). HTLV-1 bulaşma oranı ABD'de serolojik tarama testlerinin kullanılmaya başlaması ile 10 kat (1: 8500'den 1:69.000'e) azalmakla beraber hala gözlenmektedir (21, 22).

HAV, Picornaviridae ailesinden, zarfsız bir RNA virusudur (23). İnsandan insana fekal-oral yolla bulaşmaktadır (24,25). Transfüzyonla bulaşma (1980'den beri yaklaşık 25 vaka bildirilmiş) nadirdir (26). Ancak Avrupa ve ABD'de faktör-VIII ve faktör-IX konsantrasyonlarının transfüzyonu sonrası salgınlar gözlenmiştir (27,28); kırmızı küre transfüzyonu (özellikle infantlarda) (29,30) ve faktör-VIII konsantrasyonu ile transfüzyon sonrası bulaşma bildirilmiştir (31). Erken dönemde, asemptomatik infeksiyonu olan donörler, infeksiyonu bulaştırabilmektedir (31). Patojeniteleri immunosuprese alıcılarda yüksek olabilmektedir (32). HAV'nin zarfsız bir virus olması nedeniyle kan ürünlerinde kimyasal maddelerle inaktivasyonu tam olarak sağlanamamaktadır. Kronik alıcıların aşılması önerilmektedir (33). HBV, Hepadnaviridae ailesinden, çift zincirli DNA virusudur (34). Dünya çapında yaklaşık 350 milyon HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir ve her yıl 500.000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır (35). HBV, infekte kan ve vücut sıvıları ile bulaşır (36,37.) 1975 yılında üçüncü kuşak antijen testleri tarama amacıyla kullanılmaya başlanmış ve transfüzyon sonrası HBV'nin bulaşma olasılığı azalmıştır (38). Hala donör popülasyonunda en sık rastlanan ve identifikasyonu en zor olan patojendir (39). Transfüzyonla bulaşma riski, tarama testlerinin düşük duyarlılık oranları ve 2 ayı bulan uzamış pencere dönemi nedeniyle devam etmektedir (40). Transfüzyon sonrası oluşan hepatitlerin % 10'undan HBV sorumludur (38). HBV-core antikoru; pencere dönemindeki hepatit B infeksiyonunun tanısında ve mutant HBV ile infekte HbeAg-pozitif bireylerde değerli bir tanı yöntemidir (11).

PCR yöntemlerinin gelişmiş duyarlılığı, aktif infeksiyonun tek bulgusunun HBV-DNA olduğu, birçok

hastanın saptanmasına olanak sağlar. Okült hepatit B infeksiyonu, saptanabilen HbsAg olmadan HBV-DNA varlığı olarak tanımlanır (41,42). HBV infeksiyonunun klinik ve biyolojik spektrumunda okült HBV'nin yeri tam olarak bilinmemektedir. Kronik ve iyileşmiş HBV infeksiyonları için uzun dönemde yapılmış çalışmalar göstermiştir ki; HbsAg saptanamaz düzeyde olduğunda HBV-DNA serumda ve karaciğerde yıllarca persiste edebilmektedir (43,44). Okült HBV infeksiyonu; kan vericileri, normal karaciğer fonksiyon testleri gösteren bireyler veya genel popülasyon gibi, semptomatik karaciğer hastalığı olmayan popülasyonlarda da bildirilmiştir (45,46). Kan donörleri gibi HbsAg taşıyıcısı olan asemptomatik bireylerde HBV-DNA asimetric dağılım gösterir; yüksek viral yük ve genellikle HbeAg pozitifliği saptanan kısım azınlıktayken, çoğunluğunda viral yük düşük ($<10^4$ IU/ml) ve anti-Hbe pozitifdir (47,48). HbsAg-negatif kan örneklerinde saptanan HBV-DNA pozitifliğinin sıklığı infeksiyonun prevelansına göre değişiklik gösterir. İnfeksiyon sıklığının %5'in altında olduğu ve kronik infeksiyon sıklığının %1'in altında olduğu kuzey ülkelerinde HBsAg (-)/Anti-HBc (+) kan donörlerinden alınan örneklerde saptanan HBV-DNA, %5'ten fazla değildir (49,50). Tersine, yüksek prevelanslı bölgelerde; Hindistan, Tayvan, Japonya ve Sardunya Adaları'nda hibridizasyon veya PCR ile popülasyonun % 4-24'ünde HBV-DNA pozitif saptanmıştır (51,52). Batı Afrika'da HBV-DNA pozitif bireylerin yaklaşık % 5'inde HbsAg negatif bulunmuştur (53).

Transfüzyon sırasında başlangıçta non-A, non-B hepatitlerinin tanısında anti-HBc testi kullanılmaktayken, anti-HCV testi uygulamaya girdiğinden beri testin bu amaçla kullanımı ortadan kalkmıştır; ancak okült HBV bulaşmasını engellemede değeri ön plana çıkmıştır (54). Anti-HBc testi ile transfüzyonla HBV bulaşma riski çoğu durumda (iyileşmiş infeksiyon, mutant formlar ve sadece anti-HBc pozitifliği olan infekte bireyler gibi) dışlanabilir. Kriptojenik hepatit veya hepatosellüler karsinom vakalarında sadece HBV-DNA saptanabilen bazı gruplar tanımlanmıştır (55, 56, 57). Yakın zamanda kronik HCV infeksiyonu olup, HBV serolojisi negatif olan bazı gruplarda düşük titrelerde HBV-DNA saptandığı bildirilmiştir (58,59). Geriye dönük çalışmalarda, transfüzyon sonrası hepatit B için 1 vaka bulunmuştur (59). Sınırlı veriler, kronik hepatit B'nin sadece HBV-DNA pozitifliği ile belirlenebileceğini desteklemektedir. HBV için; anti-HBc ve anti-HBs pozitif kan ürünlerinde, düşük titrelerde bile transfüzyonla bulaşma beklenmezken, HBV-DNA varlığında ise infeksiyon oluşabileceği kabul edilir (60).



Yüksek HBV prevalansına sahip gelişmekte olan ülkelerde, transfüzyon sonrası hepatit B infeksiyonu sıklığı da yüksektir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, kardiyak cerrahi için 3–19 ünite kan nakli yapılan hastaların %10'unda HBV infeksiyonu gelişmiş ve HbsAg'nin negatif olduğu 24 donörün 11'inde HBV-DNA pozitifliği saptanmıştır (61).

Hepatit D virusu (HDV) Deltaviridae ailesinden, defektli, HbsAg varlığında çoğalabilen bir RNA virusudur (62). Dünya genelinde, HBV taşıyıcılarının %5'inin (15 milyon) HDV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir (63). Kan donörlerinin HbsAg için taranması delta virus taşıyıcılarının çoğunu dışlamaktadır (64). HCV, Flaviviridae ailesinden zarflı, pozitif zincirli bir RNA virusudur (65,66). Dünya genelinde, 170 milyondan fazla insanın bu virusla infekte olduğu tahmin edilmektedir (67). Gelişmiş ülkelerde HCV insidansı genel populasyonda %1–2, kan donörlerinde ise %0,5'in altındadır (68). 1970'li yılların sonlarında, HCV'nin kan nakli yapılan alıcılara %7–10 oranında bulaştığı bildirilmiştir (69). HCV ile kontamine kan ürünü alanların %90'dan fazlasında HCV infeksiyonu geliştiği bilinmektedir (70). Bulaşma sonrası HCV infeksiyonu gelişen bireylerde hastalık %85 oranında kronikleşir, %20 hastada siroz, %1–5 hastada HCC gelişmektedir (71). Transfüzyonla HCV bulaşma oranı 1990 yılında antikor tarama testlerinin kullanılmaya başlaması ile %0.45'den %0.03'e gerilemiştir. NAT yöntemi ile bulaşma oranı (1–1.5: 2 000 000) belirgin olarak azalmıştır (72,73).

Hepatit G virusu (HGV/GBV-C), Flaviviridae ailesinde, zarflı bir RNA virusudur. Virusun genomu HCV'ye benzer (74). HGV/GBV-C kan donörlerinde %1 ile 7 oranında saptanmış olup kan nakli ile bulaşabilmektedir. Bulaşma riski 5/10.000 civarındadır (75). Nedeni tam aydınlatılamamışsa da; HIV ve GBV-C ile koinfekte hastalarla yapılan yakın zamandaki çalışmalarda, iki virusun birlikteliğine bağlı olarak, HIV infeksiyonunun daha yavaş seyrettiği gösterilmiştir (76,77). Transfüzyon ile bulaşan virus -"Transfusion transmitted virus"- (TTV); Japonya'da transfüzyon sonrası semptomatik (non-A-G) hepatit vakalarının periferik kanında ve karaciğer dokusunda yakın zamanda saptanan, zarfsız, yeni bir DNA virusudur (78,79). İnsanları infekte eden, Circinoviridae isimli ailenin yeni bir üyesi olduğu düşünülmektedir (80). TTV infeksiyonları dünya çapında görülmekte ve sıklığının bölgesel farklılık gösterdiği bilinmektedir (81). Kan donörleri arasındaki prevalansı %40–82 arasında saptanmıştır (82,83). İlk kez, transfüzyon sonrası hepatit gelişen hastalardan izole edilmiştir (79). Viremi geçici olabilir veya persiste eder

ve viremik bireyler genellikle asemptomatiktir. Kan nakli dışında da bulaşma gerçekleşebilir (84).

Yeni hepatit virusları (GBV-C, TTV ve SEN grup gibi) donörlerde izole edilebilen ve alıcılara bulaşabilen yeni bir grubu temsil eder ancak bu viruslarla ilişkili doğrulanmış hastalık mevcut değildir (85). Human herpes virus (HHV) - 4, 5, 6, 8 gibi daha birçok virus, transfüzyon veya transplantasyon ile bulaşabilmektedir (86). CMV (herpesvirus 5); eritrosit, trombosit veya beyaz küre transfüzyonu sonrası bulaşabilir ancak taze dondurulmuş plazma veya kriyopresipitat ile bulaşmaz. CMV-seronegatif donörlere rağmen, serolojik testlerin duyarlılığı ile bulaşma riskinin %0 ile 6 arasında olduğu saptanmıştır (87). Sağlıklı konaklara bulaşması nadiren belirti oluştururken, immunosuprese bireylerde akut gelişen ciddi klinik tablolara neden olabilir (88,89). Allogenik kemik iliği transplant alıcısı olan hastalar, solid organ transplant alıcıları, HIV ile infekte hastalar CMV infeksiyonu için yüksek riskli olan immunosuprese hastalardır. Düşük doğum ağırlıklı süt çocukları ve otolog kemik iliği transplant alıcısı olan hastalarda risk daha azdır (88,89). Birçok gelişmiş ülkede donör kanları CMV için taranmakta, negatif kanlar kullanılmaktadır (90). Parvovirus B19; çocuklarda eritema infeksiyözuma, yetişkinlerde artrite ve kronik hemolitik anemili ve hücrel immun yetmezliği olan hastalarda (transfüzyon alıcıları dâhil) kırmızı hücre aplazisine neden olmaktadır. Hamilelik sırasında infeksiyon; fetal kayıp, hidrops fetalis ve neonatal kırmızı hücre aplazisi ile sonuçlanabilir. Kan donörleri, 1/3 300–40 000 oranında viremiktirler, ancak alıcılardaki yüksek immunité insidansı nedeniyle kan yoluyla bulaşma nadiren farkedilir. Bu nedenle tüm vericilerin taranması makul bulunmamaktadır. Parvovirus B19 konvansiyonel yöntemlerle inaktivasyona oldukça dirençlidir ve plazma havuzlarını sıkça kontamine eder; ancak Parvovirus B19, alıcılarda morbidite sıklığı nadirdir (91).

Batı Nil virusu (BNV) kan kaynaklarının güvenirliliğini tehdit eden, transfüzyonla bulaşan önemli patojenlerden biri olarak ortaya çıkmıştır. BNV; Flaviviridae ailesinden, Flavivirus genusundan, zarflı, tek zincirli bir RNA virusudur (92,93). ABD'de 1999'da tanımlandıktan sonra hızla batıya yayıldığı gözlenmiş ve öncekilerden farklı olan epidemik viral meningoensefalitlere neden olmuştur. Kan ürünlerinin kontaminasyonu, bu kan ürünlerini alanlarda önemli morbidite ve mortalite kaynağı olmuştur. Geliştirilmiş tarama yöntemleri, BNV'nin transfüzyonla bulaşma riskini azaltmış ancak tümüyle yok edememiştir. BNV, halk sağlığı kuruluşları ve kan merkezleri için kontrol altına alınması gereken bir sorun olmaya devam edecektir.



BNV, Flaviviruslardan, antijenik yapılarının benzer olduğu, ensefalit etkeni olan Japon ensefaliti serokompleksi olarak adlandırılan bir gruba aittir (92). BNV'nin sadece biri insanlarda hastalık oluşturan 2 genetik formu tarif edilmiştir (92,94). Virus, Afrika ve Avrasya'da yaygındır (92,95) ve Afrika ile Orta Doğu'da endemik ve epidemik infeksiyonlara sebep olmaktadır (96). 1990'ların ortalarına dek, hastalık salgınları hafif ateşli hastalık şeklinde olup, nadiren gözlenirken (92), yakın zamanda Romanya (1996) (97), Rusya (1999) (98) ve İsrail (99)'deki salgınlarda yüzlerce vakada BNV infeksiyonu ciddi nörolojik hastalık tablosu ile kendini göstermiştir. BNV infeksiyonunun sıklığı, ciddiyeti ve oluşturduğu klinik tablodaki değişikliğin sebebi hala aydınlatılmamıştır (92).

İnsanlarda BNV infeksiyonunda klinik tablo asemptomatik infeksiyondan sekelle sonuçlanan ciddi nörolojik hastalıklara kadar değişmektedir. BNV ile infekte hastaların çoğu asemptomatiktir. Seroepidemiolojik çalışmalar; BNV ile infekte her 150-300 insandan yaklaşık 30'unda "Batı Nil ateşi" olarak isimlendirilen hafif ateşli bir klinik tablonun geliştiğini, 1'inde ciddi nörolojik hastalık tablosunun olduğu bildirilmektedir (93,96,97). Hastalığın sıklığı ve ciddiyeti yaşla birlikte artmaktadır (92,97). Klinik tablonun ortaya çıkmasından önceki inkübasyon süresi yaklaşık 2-14 gündür (92,93); ancak transplant alıcısı hastalarda uzamış inkübasyon süresi gözlenmiştir (100). Batı Nil ateşi, tipik olarak 3-6 günde sonlanır; ani başlayan ateş, sıklıkla buna eşlik eden baş ağrısı, halsizlik, miyalji, iştahsızlık, bulantı-kusma ve göz ağrısı ile karakterize influenza-benzeri bir hastalıktır (92,95). Boğaz ağrısı ve öksürük gibi üst solunum yolu semptomları gözlenebilir. Yakın zamanki salgınlarda daha nadir olarak gözlenen lenfadenopati ve eritematöz makülopapüller veya morbiliform döküntüler de bildirilmiştir (92). BNV ile nadir görülen meningoensefalit, aseptik menenjit ve akut flask paralizi gibi nörolojik hastalıklar en korkulan klinik tablodur (92,101). Romanya, New York, İsrail ve Kanada'da BNV salgınları sırasında hastaneye yatırılmış hastalarda bildirilen ölüm oranları %4-18'dir. İnfeksiyonda ölümden sorumlu ana risk faktörü yaştır (102). Tanıda en önemli basamak klinik şüphedir. BNV infeksiyonunun yaygın olarak görülen laboratuvar bulguları; periferik kanda lökositoz, lenfopeni, anemi, nörolojik hastalığı olan vakalarda ise BOS'ta lenfositik pleositozdur (92,94). Viral kültür, PCR ve serolojik yöntemler tanıyı kesinleştirecek laboratuvar yöntemleridir. Bu 3 yöntemden, kan veya BOS'ta BNV IgM antikorunu tayini en duyarlı tanı yöntemidir (92). Klinik örneklerden viral

kültür veya PCR analizi daha az duyarlı olmakla birlikte, antikor yanıtının gecikmiş olduğu veya hiç olmadığı immunosuprese hastalarda tanıda faydalı olabilir (102). BNV infeksiyonu tedavisi destek tedavisi şeklindedir (92).

BNV ile infeksiyon sonrası geçici viremi olması ve asemptomatik infeksiyonların varlığı, kan nakliyle bulaşmanın teorik olarak mümkün olduğunu düşündürmüştür (103). 2002 yılında ABD'de oluşan epidemi sırasında birçok infeksiyonun transfüzyonla ilişkili olması bu durumu ciddi bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir (100, 104, 105). 2002 yılında "Hastalık Kontrol Merkezi" (CDC)'ne bildirilen kan nakliyle bulaşan olası 61 vakadan 23'ünde, viremili donörden kan ürünü nakli sonrası alıcıda BNV infeksiyonun gözlenmesi ile transfüzyonla bulaşmanın doğrulanması mümkün olmuştur. Viremik kanın nakledildiği saptanan 23 vakadan; 10'unun organ nakli nedeniyle immunosuprese, 8'inin ise medikal veya cerrahi komorbiditeleri olan 70 yaşın üstünde olan hastalar olduğu belirlenmiştir. 23 alıcının 13'ünde BNV ile ilişkili meningoensefalit, 2'sinde Batı Nil ateşi gözlenmiştir (104). 2002 yılındaki epidemide, sadece 23 doğrulanmış transfüzyonla bulaşan BNV infeksiyonu vakası bildirilmişse de 500 viremik donörden kan toplanmış olabileceği tahmin edilmektedir (106).

BNV'nin transfüzyonla bulaşma riskinin, HIV ve HCV bulaşma riskinden 2000 kat ve HBV bulaşma riskinden 200 kat fazla olduğu belirtilmektedir (107). Bulaşma, kan ürünlerinin (eritrosit, trombosit veya plazma) nakli sonrası olabilmektedir, ancak BNV gibi zarflı virusların inaktivasyonuna yönelik işlemlerden geçen plazmadan türetilmiş ürünlerde henüz bildirilmemiştir (108). Tekrarlayan BNV epidemileri ihtimalini göz önünde tutarak, FDA, kan donörlerinin, bir önceki haftada özellikle baş ağrısı ve ateş gibi semptomların varlığı açısından sorgulanmasını ve bu semptomları tarifleyen donörlerden nakil yapılmasının geçici olarak ertelenmesini önermektedir. Ek olarak, Faz 3 çalışmaları tamamlanarak FDA onayı alan NAT, asemptomatik viremik donörlerin saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır. 14 Haziran 2003'de ABD'de tüm sivil kan bağışları NAT ile BNV için taranmıştır (109). Toplam 2.5 milyon kan bağışının 601'inde (%0.02) BNV için NAT reaktif olarak saptanmış ve viremik bağış olarak addedilmiştir (106). Transfüzyon ile ilişkili infeksiyona sebep olan infekte kan ürünlerinde NAT ile saptanan viral titre HIV ve HCV'den çok daha düşüktür (104,106). BNV infeksiyonunun sık olduğu bölgelerde, vericilerin doğrudan NAT ile taranması sağlanabilir (106).



Bakteriler

Transfüzyona bağlı ölüm sebeplerinde hemolitik reaksiyonlardan sonra en sık bildirilen sebep, bakteriyel kontaminasyondur (110). Kan ürünlerinde bakteriyel kontaminasyon ya dışardan bulaşma şeklinde gözlenir ya da donördeki bakteriyemi sebebiyledir. Vericide geçici bir bakteriyemi olabileceği gibi asemptomatik taşıyıcılık nedeniyle de infeksiyon bulaşabilir (111,112). Kan ürünlerinde bakteriyel kontaminasyon en sık görülen infeksiyöz komplikasyondur (113). Kontamine ürünlerle beklenen risk; viral etkenlerden 50–250 kat fazladır (110, 114).

Bakteriyel kontaminasyonu olan eritrosit süspansiyonlarının transfüzyonlarında ölüm riski yaklaşık 500.000'de 1'dir (115).

ABD'de 1986–1991 yılları arasında bakteri ile kontamine kan ürünü (21'i eritrosit, 8'i trombosit süspansiyonu) transfüzyonu 29 hastanın ölümüne sebep olmuştur. Başka bir çalışmada transfüzyon sonrası sepsise bağlı ölüm oranının trombosit için milyonda bir, eritrosit için 10 milyonda bir olarak gözlemlendiği belirtilmiştir (38). Eritrosit süspansiyonlarında en sık *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* ve *Serratia* türleri etken olarak saptanırken; trombositler için stafilokoklar, streptokoklar, *Klebsiella*, *Serratia* ve *Salmonella* türleri etken olarak bildirilmiştir (110). 1997'de ABD'de trombosit havuzlarında bakterilere bağlı istenmeyen etkiler; 1000 üniteye 0.6 oranında bildirilmiş ve en sık *Yersinia enterocolitica*'ya bağlı olduğu saptanmıştır. Hem eritrosit hem de trombositler için, uzun depolama zamanının bakteriyel kontaminasyon için bir risk faktörü olması nedeniyle iyi değerlendirilmelidir (116). 1994'de ABD'de kontamine eritrosit süspansiyonlarının nakli sonrası bildirilmiş vakaların %75'inden *Yersinia enterocolitica* ve *Pseudomonas fluorescens* saptanmıştır (117). Kontamine eritrosit süspansiyonlarının transfüzyonu sonrasında görülen reaksiyonlar 21 günden uzun bekletilmiş süspansiyonlarla oluşurken, kontamine trombositlere bağlı reaksiyonlar 3 günden uzun bekletilmiş trombositlerin transfüzyonları ile gözlenmiştir (118). Bu durum, soğuk stoklama sırasında (4°C) bakteri çoğalmasının artmasına bağlanmaktadır. Bildirilen başka bir vaka ise, 41 gün bekletildikten sonra kendi kanı nakledilen ve *Y. enterocolitica* ile bakteriyemik hale gelen otolog kan donörüdür (119). *Y. enterocolitica* ile infekte donörler bağış sırasında genellikle asemptomatik olup, 2/3'ü bağıştan 1 ay önce diyare ile seyreden hastalık geçirmiştir. Donörlerin bu açıdan sorgulanması şikâyetin özgül olmaması nedeniyle kabul görmez. Trombosit

konsantrlerinde bakteriyel kontaminasyona 1:2.000 sıklığında rastlandığı kültür süreyans çalışmaları ile saptanmıştır (2).

Transfüzyonla bulaşan bakteriler içinde, koagülaz-negatif stafilokoklar (%25) en sık saptanan bakteriler olarak bildirilmiştir. Bunun yanında; *Salmonella choleraesuis* (%13,5) ve diğer patojenler de (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Bacillus* spp. ve *Enterobacter cloacae* gibi) bildirilmiştir. İnfeksiyon riskini azaltmak amacıyla stoklama süresi 5 günden az olması gerekmektedir (1). Bruselloz, intrasellüler bir bakteri olan *Brucella* spp. ile oluşan ve kronik seyirli zoonozdur; *Brucella* türleri banka kanında aylarca canlı kaldıklarından bruselloz öyküsü olanlardan kan alınmaması gerektiğini savunanlar vardır (120).

Parazit, Spiroket, Protozoa

Chagas hastalığı (Amerikan trypanomosis'i); *Trypanosoma cruzi*'nin etken olduğu kronik, vektörle bulaşan parazitik bir hastalıktır. Orta ve Güney Amerika'da endemiktir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre yılda 16–18 milyon kişi bu parazit ile infekte olmakta ve bu hastaların 50.000'i ölmektedir. Endemik bölgelerde vericilerde %1–6 oranında *T. cruzi* antikoru pozitifliği saptanmıştır, doğrulama testleri yapılmamış olduğundan vericiler arasında gerçek prevalans bilinmemektedir (121). İnfekte insanlar hastalığı transfüzyonla bulaştırabilirler. Milyonlarca insanın endemik bölgelerden göçleri, uluslararası seyahatlerdeki artış, transfüzyonla bulaşma olasılığını artırmaktadır. ABD ve Kanada'da kan nakli ile *T. cruzi*'nin bulaştığı 6 vaka bildirilmiştir (122). Avrupa'da son 10 yılda transfüzyonla bulaşan *T. cruzi* infeksiyonu bildirilmemiştir. Yüksek prevalanslı bazı bölgeler için tarama testleri gündemdedir (91). Endemik bölgelerde serolojik testler, endemik olmayan bölgelerde ise seyahat öyküsünün sorgulanması koruyucu önlemler olarak sayılabilir (123). Uluslararası yapılan bir forum; sadece İrlanda, Kanada ve Brezilya'da tüm vericilerin *T. cruzi* infeksiyonu açısından sorgulandığını göstermiştir. Fransa, İspanya ve Japonya'da yapılan sorgulama ise sadece riskli bölgelerden gelen vericilerde yapılmaktadır. Çoğu ülke *T. cruzi* için genel taramayı kabul etmektedir. Sadece İspanya, Güney Amerika'dan göç edenlerde tarama testi yapılmaktadır (124).

Babesiyoz, 70 türü tanımlanan *Babesia* ile bulaşan paraziter hastalıktır. Bunlarda *B. microti* insanlarda infeksiyona sebep olur. Kenelerle bulaşır, sıtmaya benzer bir klinik oluşturur. İnfekte eritrositteki halka formu *P. falciparum*'un görüntüsüne benzer. Babesiosis başlıca Kuzey Amerika'da ve özellikle kuzey doğu bölgelerinde



görülmektedir. İnsan alyuvarlarını infekte ettiği için transfüzyonla bulaşabilen bir parazittir (124). Babesiyoz, immun sistemi normal olan, özellikle 40 yaş altı bireylerde nadiren semptomatik olduğundan taşıyıcılıktan klinik olarak şüphelenmek önemlidir (125, 126, 127). Parazitemisi olan kan donörlerinde babesiyozun bulaştığı 40 vaka bildirilmiştir. Bu vakalar B.microti ile infeksiyonun yaygın olduğu Kuzeydoğu Amerika'da siktir (128). Kene ısırıldıktan 1 yıl sonra kanında parazit saptanan vakayla yapılan çalışma sonrası, asemptomatik bireylerin en az 1 yıl infektif kalabilecekleri ve babesiyozun endemik olduğu bölgelerdeki donörlerin ve geçirilmiş babesiyoz öyküsü olanların kanının kullanılmasının riskli olabileceği bildirilmiştir (129). Tanıda; immun floresan antikor testi ve PCR kullanılabilirse de, yeterli tarama yöntemleri yoktur. Sadece Kuzey Amerika'da transfüzyonla bulaşan babesiyoz vakaları bildirilmiştir; çoğu rapor edilmemekle birlikte, yılda 500 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa ve diğer bölgelerde saptanmış vaka yoktur (124).

Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi* ile oluşan bir spiroket hastalığıdır; kronik bir hastalık olması nedeniyle transfüzyonda bulaşma riski olabilir (130). Asemptomatik hastaların kanında var olup olmadığı belli olmamakla birlikte banka kanında günlerce canlı kalabildiği bilinmektedir (131).

Kan transfüzyonu sonrası bulaşmış *Rickettsia spp.* ve *Coxiella* gibi patojenlerle; asemptomatik veya prodrom dönemindeki vericilerden Kayalık Dağlar Benekli Ateşi ve Q ateşi vakaları nadir olarak bildirilmiştir (120). Sfiliz, transfüzyonla bulaştığı bildirilen ilk hastalıktır (132). Serolojik testlerin varlığından önce, 1930–1940 yılları arasında transfüzyonla bulaştığı saptanan 150–200 sfiliz vakası bildirilmiştir. Ancak, 1950'den sonra; 1969'da ABD'de ve 1978'de Hollanda'da, olmak üzere sadece 2 vaka bildirilmiştir (133,134). Günümüzde rutin tarama yöntemleri sayesinde ve beklenen banka kanında sfiliz etkeni olan *T.pallidum*'un canlılığını yitirmesi nedeniyle transfüzyonla sfilizin bulaşması nadirdir (133, 134, 135). 3–4 gün süreyle, +4°C' de bekletilmiş kandan, *T. pallidum*'un bulaşma olasılığı yoktur (136). Avrupa'da transfüzyon ile bulaşma tarama ile kontrol altına alınmıştır (2).

Toksoplazmoz, *T. gondii*'nin etken olduğu genel olarak asemptomatik seyreden bir infeksiyondur. 1970'li yıllarda, granülosit transfüzyonu yapılan hastalarda, transfüzyona bağlı toksoplazmoz bildirilmiştir (137). Retrospektif çalışmalar sonucunda, yüksek oranda anti-toksoplazma antikor titresi olan bireylerden kan ve lökosit transfüzyonu yapılmaması gerektiği sonucu çıkmıştır (138). *T.gondii*'nin, depolanmış kanda 50 gün canlı kalabildiği saptanmıştır (139).

DSÖ'ye göre Leşmanyaz ciddi bir sağlık problemidir. Her yıl 1.5 milyon kutanöz ve 500.000 visceral Leşmanyaz vakası görülmektedir. Dünyada 12 milyon kişinin infekte olduğu bilinmektedir. Hastalık Afrika, Orta Doğu, özellikle Irak ve Afganistan ve Güney Amerika gibi tropikal ve subtropikal ülkelerde siktir. Avrupa'da kapalı deniz (Akdeniz) bölgesinde görülmektedir. İnsanı infekte eden dişi phlebotomus tatarciktir. Transfüzyon sonrası tarif edilen Leşmanyaz infeksiyonlarının çoğunda donör identifiye edilememiştir (140).

Klasik Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH) patogenezi tam olarak bilinmeyen, hızlı ilerleyen, tedavisi mümkün olmayan fatal seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Prion olarak tanımlanan infeksiyöz bir protein tarafından oluşturulur. Primer dizindeki modifikasyonlarla oluşan prion proteinleri; nükleik asidi olmayan, proteolize dirençli, amiloid birikimine neden olan ajanlardır (141). Klasik CJH; edinilmiş, herediter veya sporadik olabilir. Sporadik vakalar, tüm ülkelerdeki insidensi yılda; yaklaşık milyonda bir vakadır (142). Edinilmiş formları, medikal veya cerrahi yöntemler sonucu gelişir. İnsan pituitar hormonları, dura-mater greftleri, korneal greftler ve nöroşirürjikal girişimler sonrası bulaştığı bildirilmiştir (143). Kan transfüzyonu sonrası bulaştığı bildirilen klasik CJH vakası yoktur (144,145). 1996'da İngiltere'de prion hastalığının insanları etkileyen, alışılmadık bir formu farkedilmiş, varyant CJ hastalığı olarak isimlendirilmiştir (142). Varyant CJH'nı klasik formdan ayıran birçok fark vardır; klasik form dünyanın her yerinde görülebilirken, varyant CJH sadece İngiltere'de saptanan (diğer bölgelerde bildirilen birkaç vakanın da, hastalığın başlangıcından önce İngiltere'den yayıldığı sanılan) formdur (146,147). Diğer önemli bir fark, her 2 form da santral sinir sistemini etkilerken; vCJH'nin; apendiks, dalak, tonsil ve lenf nodları gibi lenforetiküler dokularda da saptanabilmesidir; klasik form santral sinir sistemine sınırlıdır. vCJH semptomları gelişmeden 8 ay önce alınan apendiks dokusunda anormal prion proteini saptanan vaka bildirilmiştir (148,149). Sonuç olarak, tüm bu bilgiler, infekte hastalarda semptomlar başlamadan önce CJ hastalığı için periferde birikme olduğunu gösterir. Bu da vCJ hastalığının bulaşmasında lenfositlerin prion proteinleri için vektör olduğu ihtimalini güçlendirir (150). İnsanlarda vCJH'nin kan yolu ile bulaştığı kesin olarak kanıtlanamamış olsa da, aynı prionla oluşturduğu epidemiyolojik ve deneysel verilerle saptanan "Bovine Spongiform" ensefalitinin (deli dana hastalığının) koyunlarda kan yolu ile bulaştığı bildirilmiştir (151). İnsanlarda durumun benzer olduğu söylenemese de risk dışlanamaz. 2003 yılında, İngiltere'de infekte donörden kan nakli yapıldıktan sonra vCJH nedeniyle ölen hasta, bu konuyla ilgili bildirilen ilk vakadır. 1996 yılında



asemptomatik dönemde nakil yapıldıktan sonra; donör 1999'da vCJH nedeniyle ölmüş, bağıştan kısa süre sonra kanın nakledildiği alıcı ise 2003 yılında kaybedilmiştir. Postmortem incelemede, alıcıda VCJ hastalığı doğrulanmıştır. Transfüzyonla bulaşan bir prion hastalığı mı, yoksa infekte et yiyen 2 ayrı edinilmiş vCJH vakası mı olduğu kesin olarak ayrılamaz, ancak bu vakadaki şüpheli durum ve hayvan deneyleri, vCJH'nin kan nakli ile bulaştığını düşündürmektedir (152). Bu görüşü destekleyen; yakın zamanda bildirilen muhtemel transfüzyonla bulaşmış vCJH vakasında; kan naklinden 6.5 sene sonra vCJH semptomları gelişmiştir; vericiye ise kan bağıışı yaptıktan 3.5 sene sonra vCJH tanısı konmuştur (153).

KAYNAKLAR

- Ceccherini-Nelli L, Filipponi F, Mosca F, Campa M. (2004) The Risk of Contracting an Infectious Disease From Blood Transfusion. *Transplantation Proceedings*. Elsevier; 36: 680-2.
- Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. (2003) Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet*; 361: 161-9.
- AuBuchon JP et al. (1997) Safety of the blood supply in the United States: opportunities and controversies. *Ann. Intern. Med.*;127: 904-9.
- Barbara J. (2001) Pathogen inactivation treatment of platelet components: advancing from theory to clinical practice. *SeminHematol*; 38 Suppl 11: 1-54.
- Lee JH. (1999) FDA surveillance for bacterial safety of blood. *FDA Transcript: Bacterial Contamination of Platelets Workshop*: 71-85 (www.fda.gov/cber/minutes/bact092499.pdf).
- Vamvakas EC, Taswell HF. (1994) Longterm survival after blood transfusion. *Transfusion*; 34: 471-7.
- Busch MP, Stramer SL, Kleinman SH. (1997) Evolving applications of nucleic acid amplification assays for prevention of virus transmission by blood components and derivatives. In: Garraty G (ed). *Applications of Molecular Biology in Blood Transfusion*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks,; 123-76
- Centers for Disease Control and Prevention (1996). Persistent lack of detectable HIV-1 antibody in a person with HIV infection Utah. 1995. *MMWR*; 45: 181-5.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al (1992). The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *New Engl J Med*; 327: 1899-905.
- Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix M, et al. (1994) HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* ; 343: 1393-4.
- Jongerijs JM, Wester M, Cuypers HTM, et al. (1998) New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion*; 38: 56- 9.
- Busch MP, Watanabe KK, Smith JW, et al. (2000) False-negative testing errors in routine viral marker screening of blood donors. For the Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*; 40: 585-9.
- Allain JP. (2003) Transfusion risks of yesterday and of today. *Transfus Clin Biol*;10:1-5.
- Goodnough LT, Brecker ME, (1999) Kanter MH Aubuchon JP. *Transfusion medicine. Blood Transfusion. N Engl J Med* ;340:438-47.
- Chamberland M, Khabbaz RF. (1998) Emerging issues in blood safety. *Infect Dis Clin North Am*; 12: 217-29.
- Joint statement on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) related to transfusion. (1983) *Transfusion* ; 23: 87-8.
- Selik RM, Ward JW, Buehler JW. (1993) Trends in transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome in the United States. 1982-1991. *Transfusion*; 33: 890-3.
- Galel SA, Malone JM, Viele MK. (2004) *Transfusion medicine*. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 1. 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins,;831-82.
- Centers for Disease Control and Prevention, U.S.P.H.S. (1993) Working Group. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type-II (HTLV-II). *Ann Intern Med*;118:448-54.
- Centers for Disease Control and Prevention. (1988) Licensure of screening test for antibody to human T-lymphotropic virus type I. *MMWR Morb Mortal Wklyl Rep.*;37: 736-40
- Toro C, Rode's B, Poveda E, et al. (2003) Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation*; 75:102-4.
- Blauvelt A, Asada H, Saville MW, et al. (1997) Productive infection of dendritic cells by HIV-1 and their ability to capture virus are mediated through separate pathways. *J Clin Invest*; 100: 2043-53.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. (1973) Hepatitis A. detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*; 182: 1026-8.
- Bell BP. Global epidemiology of hepatitis (2002) A. implications for control strategies. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. London: International Medical Press ; 359-65.
- Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et al. (1998) The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States: Implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* .; 178: 1579-84
- Dodd RY. (1994) Adverse consequences of blood transfusion: Quantitative risk estimates, in Nance ST (ed): *Blood Supply Risks, Perceptions and Prospects for the Future*. Bethesda, MD, American Association of Blood Banks,; 1-24.
- Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, et al. (1998) Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion*;38: 573-9.
- Mannucci PM, Santagostino E, Di Bona E, et al. (1994) The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: Facts and fancies. *Vox Sang*;67 (Suppl 1):31-5.
- Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, et al. (1995) HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nat Med.*; 1: 59-64.
- Putkonen P, Makitalo B, Bottiger D, et al. (1997) Protection of human immunodeficiency virus type-2 exposed seronegative macaques from mucosal simian immunodeficiency virus transmission. *J Virol.*; 71: 4981.
- Tsai CC, Emau P, Sun JC, et al. (2000) Post-exposure chemoprophylaxis (PECP) against SIV infection of macaques as a model of protection from HIV infection. *J Med Primatol*; 29: 248-58.
- Garraud O. (2003) Non conventional transmissible agents and



- emerging virusez. *Transfus Clin Biol*;10: 238-43.
33. Zidek Z, Frankova D, Holy A.(2001) Activation by 9-(R)-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine of chemokine (RANTES, macrophage inflammatory protein 1alpha) and cytokine (tumor necrosis factor alpha, interleukin-10 [IL-10], IL-1beta) production *Antimicrob Agents Chemother*; 45: 3381-6.
34. Dane DS, Cameron CH, Briggs M.(1970) Virus-like particles in serum patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*; 1: 695-8.
35. Maynard JE. (1990) Hepatitis B global importance and need for control. *Vaccine*; 8(Suppl:S18-20); discussion:21-3.
36. Dodd RY. (1992) The risk of transfusion-transmitted infection. *N Engl J Med*.;327:419-21.
37. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. (1990) The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*; 263:1218-22.
38. Wagner S. (1997) Transfusion-related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol*; 4: 464-9.
39. Henderson DK. (2001) HIV post-exposure prophylaxis in the 21st century. *Emerg Infect Dis*.; 7: 254.
40. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, et al. (2001) The San Francisco PEP Study. *J Infect Dis*.; 183: 707.
41. Brechot C, Thiers V, Kremersdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. (2001) Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*;34: 194-203.
42. Torbenson M, Thomas DL. (2003) Occult hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis*;2: 479-86.
43. Feitelson M, Lega L, Guo J, Resti M, Rossi ME, Azzari C, et al. (1994) Pathogenesis of posttransfusion viral hepatitis in children with betathalassemia. *Hepatology*;19: 558-68.
44. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. (2003) Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*;37: 1172-9.
45. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, et al. (2000) Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*; 31: 488-95.
46. Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H. (2002) Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* ; 100: 2637-41.
47. Loeb KR, Jerome KR, Goddard J, Huang ML, Cent A, Corey L. (2000) High-throughput quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in serum using the Taqman fluorogenic detection system. *Hepatology*; 32: 626-9.
48. Allain JP, Candotti D, Soldan K, Sarkodie F, Phelps B, Giachetti C, et al.(2003) The risk of hepatitis B virus infection by transfusion in Kumasi, Ghana. *Blood*;101:2419-25.
49. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A, et al. (2003) Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion*;43: 696-704.
50. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. (1999) Evidence that anti-HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol*;107:186-95.
51. Lai ME, Farci P, Figus A, Balestieri A, Arone M, Vyas GN.(1989) Hepatitis B virus DNA in the serum of Sardinian blood donors negative for the hepatitis B surface antigen. *Blood*;73: 17-9.
52. Nagaraju K, Mishra S, Saraswat S, Choudhary N, Masih B, Ramesh V, et al. (1992) High prevalence of HBV infectivity in blood donors detected by the dot blot hybridization assay. *Vox Sang* ;67: 183-6.
53. Allain JP. (2004) Occult hepatitis B virus infection. *Transfusion Clin Biol*; 11: 18-25.
54. Kleinman SH, Busch MP. (2001) HBV: amplified and back in the blood safety spotlight. *Transfusion*;41: 1081-5.
55. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, Hamamoto S, Satoh S, Tanaka S, et al. (1999) Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol*; 58: 201-7.
56. Saito T, Shinzawa H, Uchida T, Kawamata O, Honma S, Watanabe H, et al. (1999) Quantitative DNA analysis of low-level hepatitis B viremia in two patients with serologically negative chronic hepatitis B. *J Med Virol*; 58: 325-31.
57. Fukuda R, Ishimura N, Kushiyama N, Ishihara S, Chowdhury A, Tokuda A, et al. (1996) Hepatitis B virus with X gene mutation is associated with the majority of serologically "silent" non-B, non-C chronic hepatitis. *Microbiol Immunol*;40: 481-8.
58. Caccioli I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. (1999) Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *New Engl J Med*; 341: 22-6.
59. Baginski I, Chemin I, Hantz O, Pichoud C, Jullien A-M, Chevre JC, et al. (1992) Transmission of serologically silent hepatitis B virus along with hepatitis C virus in two cases of posttransfusion hepatitis. *Transfusion*; 32: 215-20.
60. Mosley JW, Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, Mimms L, Solomon LR, et al. (1995) Donor screening for antibody to hepatitis B core antigen and hepatitis B virus infection in transfusion recipients. *Transfusion*; 35: 5-12.
61. Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N, Mahant T, Khandekar P, Gupta RK, et al. (1996) Post-transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg-negative blood. *J Hepatol*; 25: 639-43.
62. Rizzetto M. (1983) The delta agent. *Hepatology* ; 3: 729-37
63. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. (1991) Epidemiology of hepatitis delta virus. Overview. *Prog Clin Biol Res*.;364: 1-20.
64. Rosina F, Saracco G, Rizetto M. (1985) Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus: A multicenter study. *N Engl J Med*;312:1488-91
65. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohora M, et al. (1996) Hepatitis C virus. *Hepatology* ;23: 205-9.
66. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. (1994) Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol*.; 75: 1755-60.
67. Hepatitis C: Global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec*. 1997;72: 341-44.
68. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al.(1999) The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*; 341: 556-62
69. Alter MJ, Purcell RH, Holland PV, et al. (1981) Donor transaminase and recipient hepatitis. *JAMA*; 246: 630-4.
70. Goldman M, Juodvalkis S, Gill P, Spurli G. (1998) Hepatitis C lookback. *Transfus Med Rev*; 12: 84-93.
71. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al. (1995) Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*; 332: 1463-6.
72. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. (2003) Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* ;289: 959-62.



73. Sullivan MT, McCullough J, Schreiber GB, Wallace EL. (1997) Blood collection and transfusion in the United States in. *Transfusion* 2002;42: 1253–60.
74. Karayiannis P, Thomas HC. (1997) Current status of hepatitis G virus (GBV-C. in transfusion: is it relevant? *Vox Sang*; 73: 63–9.
75. Prati D, Zanella A, Bosoni P, et al. (1998) The incidence and natural course of transfusion-associated GB virus C/hepatitis G virus infection in a cohort of thalassemic patients. *The CooleyCare Cooperative Group Blood.*; 91: 774-7.
76. Tillmann, H.L, et al. (2001) Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV infected patients. *N Engl J Med*; 345: 715–24.
77. Xiang J, et al. (2001) Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med*; 345, 707–14
78. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. (1997) A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun*: 241: 92–7.
79. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Ikedo H, Irzuka H, Miyakawa Y, Mayumi M. (1998) Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV. associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepato Res*; 10: 1–16.
80. Mushahwar IK, Erker JE, Muerhoff AS et al. (1999) Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans *Proc Natl Acad Sci U S A*; 96: 3177-82.
81. Prescott LE, Simmonds P. (1998) Global distribution of transfusion-transmitted virus *N Engl J Med*; 339:776-7.
82. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T et al. (1999) Marked genomic heterogeneity and frequent mixed infection of TT virus demonstrated by PCR primers from coding and noncoding regions. *Virology*; 259: 428–36.
83. Simmonds P, Davidson F, Lycet C et al. (1998) Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet*; 352: 191–5.
84. Wolff C, Diekmann A, Boomgaarden M, et al. (2000) Viremia and excretion of TT virus in immunosuppressed heart transplant recipients and in immunocompetent individuals *Transplantation*; 69: 351-6.
85. Cannon MJ, et al. (2000) Blood-borne and sexual transmission of human herpes virus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*; 344:637–43.
86. Ljungman P. Beta-herpesvirus challenges in the transplant recipient. *J Infect Dis*; (2002) 186: 99-109.
87. Ho M, Dowling JN. (1980) New York McGraw-Hill Book: 45.
88. Laupacis A, Brown J, Costello B, et al. (2001) Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal leukoreduction: A consensus statement. *Transfusion*; 41: 560–9.
89. Preiksaitis JK. (2000) The cytomegalovirus “safe” blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Trans Med Rev*; 14: 112–36.
90. Adler SP. (1983) Transfusion-associated cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis*;5: 977.
91. Strong DM, Katz L. (2002) Blood-bank testing for infectious diseases: how safe is blood transfusion? *Trends Mol Med*;8(7):355-8
92. Petersen LR, Marfin AA. (2002) West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann. Intern. Med.*; 137: 173–9.
93. Hollinger FB, Kleinman S. (2003) Transfusion transmission of West Nile virus: a merging of historical and contemporary perspectives. *Transfusion*; 43: 992–7.
94. Solomon T, et al. (2003) West Nile encephalitis. *Br Med J*; 326: 865–9.
95. Hubalek Z, Halouzka J. (1999) West Nile fever—a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis*; 5: 643–50.
96. Mostashari E, et al. (1999) Epidemic West Nile encephalitis, New York.: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 358: 261–4.
97. Tsai TF, et al. (1998) West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*; 352: 767–71.
98. Platonov, AE, et al. (1999) Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 128–32.
99. Chowers MY, et al. (2000) Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 675–8.
100. Iwamoto M, et al. (2003) Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*;348: 2196–203.
101. Sejvar JJ, et al. (2003) Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA*; 290: 511–5.
102. Petersen LR, Marfin AA, Gubler DJ. (2003) West Nile virus. *JAMA*; 290: 524–8.
103. Biggerstaff BJ, Petersen LR. (2002) Estimated risk of transmission of the West Nile virus through blood transfusion during an epidemic in the Queens, New York City. *Transfusion* 2002;42: 1019–26.
104. Pealer, LN, et al. (2002) Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the U.S. in. *N Engl J Med* 2003;349: 1236–45.
105. Harrington T, et al. (2003) West Nile virus infection transmitted by blood transfusion. *Transfusion*;43: 1018–22.
106. Centers for Disease Control and Prevention. (2003) Update: Detection of West Nile virus in blood donations U.S. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003; 52: 916–9.
107. Biggerstaff BJ, Petersen LR. (2003) Estimated risk of transmission of the West Nile virus through blood transfusion in the U.S, 2002. *Transfusion*;43: 1007–17.
108. Kreil TR, et al. (2003) West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. *Transfusion*;43: 1023- 8.
109. Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Detection of West Nile virus in blood donations - U.S. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 52: 769–72.
110. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, et al. (2003) Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine *Hematology*: 575-89.
111. Wright DC, Selss IF, Vinton KJ, Pierce RN. (1985) Fatal *Yersinia enterocolitica* sepsis after blood transfusion *Arch Pathol Lab Med.*; 109: 1040–2.
112. Heal JM, Jones ME, Forey J, Chaudhry A, Stricof RL. (1987) Fatal *Salmonella* septicemia after platelet transfusion. *Transfusion*; 27: 2–5.
113. Busch M, Chamberland M, Epstein J, et al. (1999) Oversight and monitoring of blood safety in the United States *Vox Sang*; 77: 67–76.



114. Jackson BR, et al. (2003) The cost effectiveness of nucleic acid testing for HIV, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in whole blood donations. *Transfusion*; 43(6): 721-9.
115. Blajchman MA. (2002) Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol*;108: 59-67.
116. Widell A, Zhang Y-Y, Andersson-Gare B, et al. (1997) At least three hepatitis C virus strains implicated in Swedish and Danish patients with intravenous immunoglobulin-associated hepatitis C. *Transfusion*; 37: 313-20.
117. Wagner SJ, Friedman LI, Dodd RY. (1994) Transfusion-associated bacterial sepsis *Clin Microbiol Rev*; 7: 290-302.
118. Kuehnert mj, Roth VR, Haley NR, et al. (2000) Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through. *Transfusion*; 41: 1433-9.
119. Richards C, Kolins J, Trindade CD. (1992) Autologous transfusion-transmitted *Yersinia enterocolitica*. *JAMA*;268:154-2.
120. Barbara JAJ. (1983) *Microbiology in Blood Transfusion*. Bristol: John Wright.
121. Wendel S. (2003) The protozoal parasites—malaria and Chagas' disease. In: Linden JV, Bianco C, editors. *Blood safety and surveillance*. New York: Marcel Dekker, Inc: 355-98.
122. Leiby D, et al. (2000) Evidence of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' Disease) among patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*;102: 2978-82.
123. Shulman IA, Appleman MD, Saxena S, et al. (1997) Specific antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Los Angeles, California. *Transfusion*;37: 727-31.
124. Reesink HW, Engelfriet CP, et al. (2004) International Forum. Are current measures to prevent transfusion-associated protozoal infections sufficient? *Vox Sang*;47: 125-38.
125. Smith R P, Evans A T, Popovsky M, Mills L, Spielman A. (1986) Transfusion-acquired babesiosis and failure of antibiotic treatment *JAMA*; 256: 2726-7.
126. Wittner M, Rowin K S, Tanowitz H B, et al. (1982) Successful chemotherapy of transfusion babesiosis *Ann Intern Med*; 96: 601-3.
127. Marcus LC, Valigosky J M, Fanning W L, Joseph T, Glick B. A (1982) case report of transfusion-induced babesiosis *JAMA*; 248: 465-7.
128. Dobroszycki J, et al. (1999) A cluster of transfusion-associated babesiosis cases traced to a single asymptomatic donor. *J. Am. Med. Assoc.*; 281: 927-30.
129. Jacoby G A, Hunt J V, Kosinski KS, et al. (1980) *New Engl J Med*;303: 1098-1100.
130. Aoki SK, Holland PV. (1989) Lyme disease-another transfusion risk? *Transfusion*; 29: 646-50.
131. Badon SJ, Fister RD, Cable RG. Survival of *Borrelia burgdorferi* in blood products *Transfusion* 1989; 29: 581-3.
132. Aronson DL, Menache D. (1987) Prevention of infectious disease transmission by blood and blood products *Prog Hematol*;15: 221-41.
133. Chambers RW, Foley HT, Schmidt PJ. (1969) Transmission of syphilis by fresh blood components. *Transfusion*;9: 32-4.
134. Risseuw-Appel IM, Kothe FC. (1983) Transfusion syphilis: A case report. *Sex Tram Dis*; 10: 200-1.
135. Soendjojo A, Boedisantoso M, Ilias MI. (1982) Syphilis d'emblee due to blood transfusion. Case report. *Br J Vener Dis*;58: 149-50.
136. Turner TB, Diseker TM. (1941) Duration of infectivity of *Treponema pallidum* in citrated blood stored under conditions obtaining in blood banks. *Bull John Hopkins Hosp*; 68: 269-79.
137. Wendel S. (1994) Current concepts on transmission of bacteria and parasites by blood components. *Vox Sang* ; 67: 161-74. 138.
- Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH, et al. (1971) Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood*; 37: 388-94.
139. Weinstein RA. (1986) Transfusion associated infections. In: Bennett J V, Brachman P S, eds. *Hospital infections*. 2 nd ed. Boston, Toronto: 624-7.
140. Morales MA, Chicharro C, Ares M, et al. (2001) Molecular tracking of infections by *Leishmania infantum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;95: 104-7.
141. Prusiner SB. (2001) Shattuck lecture—Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med*; 344: 1516-26.
142. Coulthart MB, Cashman NR. (2001) Variant Creutzfeldt-Jakob disease: A summary of current scientific knowledge in relation to public health. *Can Med Assoc J*; 165: 51-8.
143. Brown P, Preece M, Brandel J-P, et al. (2000) Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*; 55: 1075-81.
144. Evatt B, Austin H, Barnhart E, et al. (1998) Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion*; 38: 817-20.
145. Holman RC, Khan AS, Belay ED, et al. (1996) Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1994: Using national mortality data to assess the possible occurrence of variant cases. *Emerg Infect Dis*; 2: 333-7.
146. UK Government Department of Health Web site on CJD/BSE. (2003) Available at: www.doh.gov.uk/cjd. Accessed November 19.
147. Jansen GH, Voll CL, Robinson CA, et al. (2003) First case of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Canada. *Can Commun Dis Rep*; 29: 117-20.
148. Hilton DA, Fathers E, Edwards P, et al. (1998) Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*; 352: 703-4.
149. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. (1999) Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*; 353: 183-9.
150. Cashman NR, Loertscher R, Nalbantoglu J, et al. (1990) Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell*; 61: 185-92.
151. Hunter N, Foster J, Chong A, et al. (2002) Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen Virol*; 83: 2897-905.
152. World Federation of Hemophilia Statement on Transmission of vCJD by Transfusion. (Available at: www.wfh.org). Accessed December 19, (2003)
153. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al. (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*; 363: 417-21.