

TRANSFÜZYONUN ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI

ÖZET

Kan, yaşamsal öneme sahip çok önemli bir organdır. Yerinde kullanıldığında hayat kurtarıırken beraberinde üzücü pek çok problemi de yanında taşıyabilir. İmmünolojik veya immünolojik olmayan komplikasyonlar insan sağlığını tehdit ederken bunların içinde yer alan enfeksiyöz etkenler önemli bir yer tutar. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyöz etkenleri; virüsler, bakteriler, parazitler, mantarlar ve prionlar olarak sınıflandırılabilir. Transfüzyon öncesi, sırası ve sonrasında alıcıya geçen etkenlerle akut ve gecikmiş tip reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Bunların bir kısmı sepsis gibi akut reaksiyonlara sebep olabilirken bir kısmı da uzun dönemde siroz ve kansere sebep olabilirler. Kan ve kan bileşenlerinin herhangi biriyle bulaş gerçekleşebilmektedir. Ülkemizde HBsAg, anti-HIV, anti-HCV ve Sifiliz için serolojik testler (RPR veya VDRL) zorunlu tarama testleridir ve bağışçıda mutlaka yapılmalıdır. Bağışçı sorgulama formunun düzgün doldurulması bağışçıdan bulaşan enfeksiyonlardan korunmak için en etkili önlemlerden birisi olarak önemini hala korumaktadır. Transfüzyonla geçen enfeksiyöz etkenlere her geçen gün yenisi eklenirken bilinen etkenlerle mücadelede ise çok önemli adımlar atılmıştır.

GİRİŞ

Yaşamın vazgeçilmez tamamlayıcısı olan kan transfüzyonu ile alıcılara bazı enfeksiyon etkenleri bulaşabilmektedir.

Tüm transfüzyon alıcılarına bulaşabilen enfeksiyöz etkenler; bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar ve prionlar olarak sınıflandırılabilirse de, dünyanın değişik bölgelerinde klinik önem itibarıyla 30'dan fazla farklı ajan tanımlanmıştır (1,2). Transfüzyon ile bulaşan hastalıkların başında viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS gelmektedir (2-4) (Tablo 1).

Transfüzyonla enfeksiyon bulaşı başlıca iki yolla olur:

- 1) Sağlıklı görünümdeki bağışçı kanlarında taşınan etkenin alıcıya bulaşı,
- 2) Kan ürünlerinin hazırlanması sırasında ortamdaki mikroorganizmaların kontaminasyonu ile bulaş;
 - Transfüzyon öncesi hazırlık aşamasında,
 - Isıtma banyolarında,
 - Uygun olmayan transportlarda,
 - Kanın takılması sırasında,

Dr. Ramazan Uluhan

Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Uzmanı

Zeynep Kamil Kadın Doğum
ve Çocuk Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Klinik
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
İstanbul

E-posta:

ruluhan@yahoo.com

Anahtar Sözcükler

Transfüzyon, Enfeksiyöz
etkenler, Bulaş, Enfeksiyon, HIV,
HBsAg, HCV, Mantar, Virus,
Bakteri, Prion, Komplikasyon

Tablo 1. Transfüzyonla bulaşabilen başlıca enfeksiyon etkenleri

Virüsler	Bakteriler	Parazitler	Riketsiyalar	Prionlar
CMV	Borrelia burgdorferi	Babesia	Rickettsia rickettsi	vCJD
EBV	Brucella melitensis	Plasmodium	Coxiella burnetti	
HAV	Campylobacter spp	Toxoplasma gondii		
HBV-HDV	Pseudomonas spp	Trypanasoma cruzi		
HCV	Salmonella spp	Leishmania		
HGV	Serratia spp			
HEV	Staphylococcus			
HTLV/1	Streptococcus			
HTLV/2	Treponema pallidum			
HHV/6	Yersinia spp			
HHV/8				
HIV1/2				
HPV/B19				
WNV				
SEN-V				
ZİKA-V				
SEV-V				
TTV-V				
DENG-V				

CMV; Sitomegalovirüs, EBV; Epstein Bar virüsü, HAV; Hepatit A virüsü, HBV; Hepatit B virüsü, HDV; Hepatit D virüsü, HCV; Hepatit C virüsü, HGV; Hepatit G virüsü, HEV; Hepatit E virüsü, HTLV/1; İnsan T-lenfotrofik virüs/1, HTLV/2; İnsan T-lenfotrofik virüs/2, HHV/6; İnsan Herpes virüsü Tip/6, HHV/8; İnsan Herpes virüsü Tip/8, HIV1/2; Human Immunodeficiency virüsü 1/2, HPV/B19; İnsan Parvo Virüs/B19, WNV; Batı Nil virüsü, SEN-V; SEN virüs, ZİKA-V; Zika virüs, SEV-V; SEV virüs, TTV-V; Transfüzyonla bulaşan virüs, DENG-V; DENG virüs

Etkenin özelliğine göre bulaş şekli, kuluçka süresi, oluşturdukları klinik tablolar ve korunma yolları birbirlerinden çok farklılık gösterir (1-3).

Tam kan, eritrosit, plazma (faktör VIII, faktör IX, IVIG, albümin, kriyopresipitat), trombosit gibi ürünlerin transfüzyonları ile bulaş olur.

Bu etkenlerin çoğunluğundaki ortak özellikler:

- 1- Dolaşımda uzun süre kalmaları,
- 2- İnkübasyon süresinin uzun olması,
- 3- Asemptomatik seyretmeleri,
- 4- Banka kanı ve fraksiyon ürünlerinin stabiliteilerini korumalarıdır (3).

Bütün dünyada bazı ek farklı testler de taranmasına rağmen ülkemizde zorunlu olarak kan bankalarında taraması yapılan dört etken;

- 1- Hepatit B virüsü (HBV),
- 2- Hepatit C virüsü (HCV),
- 3- Human Immunodeficiency virüsü (HIV),
- 4- Sifiliz etkeni Treponema pallidum'dur (5).

Plazmodium (Sıtma), Trypanasoma cruzi (Chagas hastalığı) ve Batı Nil Virüsü (WNV) gibi diğer etkenler sadece belirli coğrafyalarda veya özel durumlarda (endemik bölgelere yakın zamanda yapılan yolculuklar, endemik olmayan ülkelerde endemik bölgelerden gelen vericilerin bağış yapması) taranmaktadır (2,3).

Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) gibi diğer ajanlar sadece özel alıcılara kan bileşenleri verilmesi amaçlandığında taranırlar. Son zamanlarda Prion hastalıkları kan transfüzyon pratiğinde çözülmesi gereken enfeksiyöz tehdit olarak gündeme gelmiştir (6).

VİRÜS ENFEKSİYONLARI

Transfüzyonla bulaşabilen virüslerin önlenmesinde alınan tedbirlere rağmen virüsler hala çok ciddi tehdit olarak karşımızda durmaktadır (7,8). Tüm mikroorganizmalar transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlara neden olabilirlerse de uygulamada en fazla sorun oluşturan mikroorganizmalar virüslerdir.

Transfüzyonla geçen viral enfeksiyonlarda ortak özellikler;

- Uzun bir kuluçka süresi,
- Latent-persistan enfeksiyon,
- Kronik taşıyıcılık,
- Asemptomatik seyir,
- Pencere dönemi,
- Etkenin kan ve kan ürünleri saklama koşullarında canlılığını sürdürebilmesidir.

En önemli sorun ise serolojik göstergelerin negatif olduğu pencere dönemlerinde bulaş riskinin söz konusu olmasıdır. Son yıllarda geliştirilen duyarlı tarama testlerine karşın bu dönemde viral göstergeler negatif olabilir (9,10). Transfüzyonun sıklığı da seroprevalansı etkilemektedir. Sık kan transfüzyonu uygulanan kişilerde risk daha fazla olmaktadır (9-11). Transfüzyonla bulaşmada en fazla problem olan virüsler;

- Hepatit B virüsü (HBV),
- Hepatit C virüsü (HCV),
- Human İmmünodeficiency virüsü (HIV-1 ve 2'dir).

Hematolojik hastalıklarda problemler daha da artmaktadır (11).

Bunları bazı coğrafi bölgelerde önem taşıyan virüslerden olan;

- İnsan T hücreli Lenfotropik virüsü I ve II (HTLV-I ve HTLV-II) ciddi sorunlara yol açar.

Daha az sıklıkla post transfüzyon enfeksiyonlara neden olan virüsler;

- Hepatit A virüsü (HAV)
- Hepatit D virüsü (HDV)
- Hepatit G virüsü (HGV)
- Transfüzyonla Bulaşan virüs (TTV)
- İnsan Herpes virüsü Tip 6 (HHV-6)
- İnsan Herpes virüsü Tip 8 (HHV-8)
- Batı Nil virüsü (WNV)
- SEN virüs
- SEV virüs
- DENG virüs
- İnsan Parvovirüs B19 (HPV/B19)
- Sitomegalovirüs (CMV)
- Epstein Bar virüsü (EBV) dür.

Listedeki son 3 virüs lökositlerle taşınmaktadır (10,12-18). Latent enfeksiyonlar, taşıyıcılığa benzese de bu tip enfeksiyonlarda virüsün nükleik asidi konak hücre genomuna entegre olarak vücutta kalır. Bu şekilde enfekte hücrelerin transfüze edilen kanda bulunması durumunda bulaşma gerçekleşir. Kan ve kan bileşenlerinde bulunabilen lökositlerle taşınan ve bu yolla bulaşan CMV, EBV, HHV-6, HHV-8 enfeksiyonlarında durum böyledir. Viral ajanlar, depolanan kan, kan komponenti ya da fraksiyasyon ürününün saklanma koşullarında uzun süreler stabil kalabilir (19,20).

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VİRÜS (HIV)

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaşabilen enfeksiyöz etkenleri içinde belki de en önemlisi AIDS hastalığına yol açan HIV'dir. AIDS'in kan yolu ile de bulaştığının saptanması konuyu daha da önemli hale getirmiştir. Dünyadaki HIV bulaşının %3-5'i kan yolu ile olmaktadır. AIDS hastalığına yol açan bu virüsün günümüzde geliştirilen tarama testleri ile kan transfüzyonu yoluyla bulaş oranı oldukça düşüktür. Tahmini risk 200,000 ile 2,000,000 ünite transfüzyonda birdir. Erken dönem adı verilen bu dönemde de virüs rutin yöntemler ile saptanamadığından enfekte bireyler bulaştırıcıdır. Genellikle enfekte birey hastalığının farkında değildir. Kolay tanımlanan klinik bulgu bulunmadığı için enfeksiyondan şüphelenmek mümkün değildir (5,10,21-24).

Bulaşta bazı önemli noktalar;

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre HIV bulaşı %70-80 oranında heteroseksüel cinsel ilişki ile olmaktadır.
 - HIV pozitif bir kan ile transfüzyon yapılırsa, bu bulaşma olasılığının en yüksek olduğu durumdur. Kan bağışçılarında rutin yapılan taramalar ile bir çok ülkede bunun önüne geçilmiş, bulaşma oranları %3-5'e indirilmiştir.
 - Damar içi madde kullanımında şırınga paylaşımıyla HIV bulaşma oranı %5-10'dur.
 - Yaralanma ile enfeksiyon riski %0,5 olup 0,1 mL kan transfüzyonu enfeksiyonun geçişi için geçerlidir.
 - Dünyadaki anneden bebeğe HIV geçiş oranı %5-10'dur.
 - Sağlık çalışanlarına iğne batması ile oluşan HIV enfeksiyon oranı ise oldukça düşüktür.
- Bu nedenle kan merkezlerinde, bağışçı olarak başvuran ve risk grubu (intravenöz ilaç kullananlar, eşcinseller, çok sayıda cinsel partneri olanlar gibi) olduğu saptanan veya şüphelenilen bireylerden birçok ülkede kan alınmamaktadır. (2,3,5,9,10).

HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV)

Transfüzyon sonucu bulaşabilen ve öldürücü olabilen hepatit virüslerinin en yaygın olanı hepatit B virüsü (HBV) dır (3). Tam kan ve plazma ile hepatit bulaştığı Beeson'un transfüzyondan 1-4 ay sonra sarılık gelişen 7 olguyu bildirmesi ile 1943'de anlaşılmıştır (25). HBV'yi uzun süre taşıyan bireylerde portörlük gelişme şansı yüksektir. Üstelik bağışıklık gelişmeyen bireylerde kronikleşme veya kanser gelişimi riski de mevcuttur. Bu nedenle tüm dünyada transfüzyon öncesi tüm kan ürünlerinde HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg) araştırmak yasal bir zorunluluktur ve enfekte kan hiçbir şekilde kullanılmaz, imha edilir. Daha önce post transfüzyon hepatitleri arasında HBV'ye bağlı olanların oranı %30 iken duyarlı yöntemlerin geliştirilmesi ile 1970'li yıllardan sonra bu oran %5-10'a düşmüştür ve HBV'ye bağlı post transfüzyon hepatitleri büyük bir çoğunlukla önlenilebilir olmuştur (3,9,10). Hepatit B enfeksiyöz komplikasyonunda tahmini risk 30,000 ile 150,000 ünite transfüzyonda birdir. Ülkemizde de kan transfüzyonu ile HBV enfeksiyonunun bulaştığı

gösterilmiştir (23,26,27). Duyarlı yöntemlerle HBV yüzey antijeni (HBsAg) araştırılmasına rağmen kan transfüzyonu sonrası HBV bulaş riski vardır. Üstelik alınan kan ünitesi sayısı arttıkça bu risk de artmaktadır. Çünkü HBV ile enfekte bireylerin serumunda HBsAg'nin saptanamadığı serolojik pencere döneminde bulunması, düşük virüs miktarı gibi durumlar dışında, bu virüse karşı antikorlar gelişmiş olsa bile hastalık hala bulaşıcı olabilir (28). Bu nedenle flebotomi öncesi bağışçıya daha önce sarılık geçirip geçirmediği sorulmalıdır ve sarılık öyküsü olanlardan kan alınmamalıdır. Bu yöntem ile post transfüzyon HBV enfeksiyonu oranı daha da düşürülebilir. Ayrıca HBV'nin çekirdek (core) antijenine karşı oluşan antikorların (Anti-HBc) araştırılması da önerilmekte ve bazı ülkelerde bu antikorlar da araştırılmaktadır (29-31). Herhangi bir nedenle HBsAg pozitif kan veya kan ürünleri bir alıcıya verilmişse derhal Hepatit B hiperimmünglobulini yapılmalıdır. Kandan elde edilen Faktör II, VII, VIII, IX, X ve plazma da aynı riski taşımaktadır. Enfekte kan veya kan ürünlerinin verilmesinden 2 hafta-6 ay sonra enfeksiyon gelişir (9,10).

Eğer bir birey HBV taşıyorsa HDV ile enfekte olma ihtimali de artar. Çünkü HDV ancak HBV varlığında enfeksiyöz özellik kazanır. Kan bağışçılarında HBsAg araştırılması aynı zamanda HDV bulaşma riskini de ortadan kaldırmaktadır (3).

HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV)

Bugün için bilinen hepatit virüsleri içinde kronikleşme riski en yüksek olanı hepatit C virüsü (HCV) dür. Siroz ve karaciğer kanseri gelişme riski yüksektir. 1970-1980 yıllarında transfüzyon yapılan bireylerin %7-10'unda HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (32). HCV ile enfekte kan ve kan bileşenleri alan bireylerin %90'ından fazlası bu enfeksiyonu geçirme riski taşır. 1990 yıllarında bu virüsü tanımlayan metodlar geliştirilmeye başlandıktan sonra transfüzyonla HCV bulaş riski %0,03'e düşmüştür (33,34). Üçüncü kuşak tarama kitlelerinin geliştirilmesinden sonra 103,000 transfüzyonda bir post transfüzyon HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmektedir. HCV'ye bağlı hepatit geçiren olgularda nötralizan antikorlar gelişmediği için (laboratuvar incelemelerinde saptanan antikorlar nötralizan değildir) bu olguların tümü bulaştırıcıdır. Hepatit C enfeksiyonunda tahmini risk 30,000 ile 250,000 ünite transfüzyonda birdir (23,26).

Hepatit G virüsü (HGV), Transfüzyonla bulaşan virüs (TTV), Sen virüs (SEN-V), Deng virüs (DENG-V) gibi virüslerin enfeksiyonları konusunda bilgilerimiz gittikçe artmaktadır. Bunların oluşturdukları klinik tablolar daha da aydınlanmaya başlamıştır. Kan transfüzyonu ile bulaşabilirler (14-16).

HEPATİT A VİRÜSÜ (HAV)

Hepatit A, transfüzyonla bulaşan hastalıklar arasında çok nadir görülenlerdendir (18). Enfeksiyonu geçiren bireyler, hastalığın ortaya çıkışından iki hafta önce ve iki hafta sonraki dönemde virüsü taşırlar ve virüs kanda çok kısa bir süre kalır. Hastalık sonrası bütün bireyler doğal olarak bağışıklanır. Bu nedenle portörlük söz konusu değildir. Ülkemizde yetişkinlerin büyük bir çoğunluğu HAV enfeksiyonunu geçirmiş olmaları nedeniyle bağışçılar genellikle bağışıktır.

SİTOLOMEGALOVİRÜS (CMV)

Kan transfüzyonu ile bulaşan virüslerden önemli olanlarından biri de CMV'dir. İmmün sistemi sağlıklı bireylerde kendini sınırlayan bir enfeksiyona neden olan CMV, enfeksiyonu geçiren bireylerde ömür boyu saptanır ve bulaştırma riski vardır. Özellikle taze kan

transfüzyonu yapılan CMV ile enfekte kanları alan alıcılarda transfüzyon sayısına bağlı olarak artan bir risk söz konusudur. İmmün sistemi baskılanmış veya organ nakli yapılan hastalarda (CMV pozitif veya negatif olsalar da) büyük risk söz konusudur. Bu tür alıcılarda hastalık ağır ve komplikasyonlarla seyreder ve böyle hastalara verilecek kanlarda CMV araştırması yapılmalıdır. Kanların ışınlanması bulaşı engellemez. Lökosit filtreli kan kullanmak önemlidir (2,10).

DİĞERLERİ

EBV, HPV-B19, HHV-6 ve 8 gibi transfüzyonla bulaşan virüsler ile enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra kuluçka dönemini takiben bulaşan virüse ait hastalık tablosu ortaya çıkar. Bu virüslerin bulaşı ile bakteri kontaminasyonlarında olduğu gibi septik, akut bir transfüzyon reaksiyonu gelişmez. Ortaya çıkan tablo da genellikle kendini sınırlayan enfeksiyon şeklindedir. İmmün sistemi baskılanmış hastaya transfüzyon yapılmadığı sürece risk olarak kabul edilmez. Ancak bu virüslere bağlı enfeksiyonlar hastanın yaşam kalitesini bozar (1-3,10).

TANI, TEDAVİ VE KORUNMA

Kan ve kan bileşenleri ile bulaşan viral enfeksiyonların pek çoğunun tedavisi için uygun ajan yoktur. Enfekte kan veya kan ürünlerinin verilmesinden sonra korunma amacıyla verilen gama globulin preparatları her zaman yeterli değildir. Günümüzde HBV için hiperimmunglobulinler ticari olarak satılmaktadır. Aşılı veya hastalığı geçirmiş olan bireyler transfüzyona bağlı HBV enfeksiyonlarından korunurlarsa da varyant virüslerle enfekte olma riskleri vardır (35,36). CMV, EBV, HHV-6, HHV-8 gibi hücre içinde taşınan virüslerden korunmak için lökosit filtreleri kullanılarak yapılan transfüzyonlar koruyucu olabilir (37).

Son yıllarda geliştirilen Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAT) ile viral nükleik asitler belirlenebilmektedir (9,10,38). Transfüzyona bağlı viral enfeksiyonlardan korunmanın en emin yolu gerektiğinde bireyin kendi kanının kendine transfüzyonudur (otolog transfüzyon). Ancak bu kanın rutin saklanma koşullarında raf ömrü uzun değildir. Eritrositler çok özel yöntemlerle dondurularak saklanabilirse de bu yöntem hem zahmetli hem de çok pahalıdır. Transfüzyona ihtiyaç duyulacak bir operasyon geçirilmesinin söz konusu olduğu programlı ameliyatlardan bir ay öncesinden itibaren dört ünite kan bireyden alınarak kendisi için kullanılabilir (preoperatif otolog donasyon) (23).

Transfüzyonla virüs bulaşının başlıca dört nedeni vardır;

- Preserokonversiyon (pencere dönemi) bağış,
- Virüslerin varyantları,
- Atipik (immünolojik sessiz) serokonversiyon,
- Laboratuvar yanlışları (27).

Bunlar içerisinde risk açısından en önemli olanı pencere dönemi bağışlarıdır. Pencere dönemi HBV için 50-60 gün (posttransfüzyon HBV enfeksiyonlu olgularda); HCV için 2. kuşak tarama testleriyle 82 (54-192) gün, 3. kuşak testlerle 70 gün ve HIV için antikor testleriyle 20-25 gün, antijen testlerinin (p24) eklenmesiyle de 16-17 gün olarak hesaplanmaktadır (10,23,24,39-42).

PARAZİT ENFEKSİYONLARI

Transfüzyonla bulaşan paraziter Enfeksiyonlar:

- Sıtma
- Babesiosis
- Chagas hastalığı
- Toksoplazmosis
- Kala-azar
- Filariasis

Ancak bunlar arasında sıtma ülkemiz kan bankacılığı açısından önem taşıyabilecek tek enfeksiyondur (43).

SITMA

Sıtma transfüzyona bağlı paraziter enfeksiyonlardan ilk dikkati çeken hastalıktır. Transfüzyon sıtmasının insidansı milyonda 0,18 ile 50 arasında değişmektedir (sıtmanın endemik olduğu bölgelerde daha yüksek) (44,45). Ülkemizde ise son 20 yılda 64 olgunun bildirimi yapılmıştır (46). İnsanlarda sıtma etkeni olan 5 tür Plasmodium bilinmektedir:

- P. falciparum
- P. vivax
- P. ovale
- P. malariae
- P. knowlesi

Sıtmanın transfüzyonla bulaşmasının nedeni enfekte kan bağışçılarının yıllarca paraziti bünyelerinde taşıyabilmelerinden kaynaklanmaktadır.

- P. falciparum nadiren kanda 2 yıldan fazla kalmasına rağmen 13 yıla kadar uzayan vakalar bildirilmiştir.

- P. malariae ise asemptomatik olarak kanda düşük düzeyde 40 yıl kadar kalabilir.
- P. vivax ve P. ovale için bu süre 6-8 yıldır.

Endemik bölgelerden gelen kişilerde immünite nedeniyle parazitemi olduğu halde klinik bulgular görülmemektedir. Transfüzyon sıtması eritrositlere yerleşmiş bulunan aseksüel formları içeren asemptomatik bağışçılardan yapılan transfüzyon sonucu bulaşır.

Enfeksiyonu meydana getiren minimum parazit miktarı bilinmemekle birlikte yapılan deneysel çalışmalarda P. vivax için mL'de 10 parazitin bulunması enfeksiyonun meydana gelmesi için yeterli olmuştur. Geçiş, başlıca eritrosit içeren kan ürünleri ile olmakla birlikte eritrosit ile kontamine olmuş diğer kan ürünleri ile de olabilir. -70 °C'de saklanan gliserolize edilmiş ürünler bile eritildikten sonra enfektif kalabilmektedirler. Liyofilize plazmadan geçiş söz konusu değildir. Saklanmış kanda canlı kalma süresi P. falciparum için 19 güne kadar uzayabilirken diğer parazitler için yaklaşık bir haftadır.

Kuluçka süresi ortalama 10-60 gündür. Başlangıçta spesifik olmayan klinik bulgular vardır. Ateş 2 hafta içinde türe özgü periyodik hal alır. Transfüzyon sıtmasında mortalite ve morbidite oranları;

- Hastanın splenektomize olması,
- İmmün yetmezliğinin olması,
- Malignite için tedavi alıyor olması,
- Erken serebral tutulumun olması gibi faktörlere bağlıdır.

Transfüzyon sonrası başlayıp uzun süre devam eden ateşi olan hastalarda transfüzyon sıtması da düşünülmelidir.

Tanı, klinik bulgular ve parazitin kanda gösterilmesi ile konur. Eğer klinik uyumlu ancak parazit gösterilemiyorsa yaşanan yer ve hastanın bulunduğu bölgenin özellikleri dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Transfüzyon sıtması genellikle uygun ilaç tedavilerine iyi yanıt verir. Parazit sadece eritrositlerde bulunduğu için primakin tedavisi gerekli değildir. Transfüzyon sıtmasında ekzoeritositer dönem olmadığı için uygun tedavi sonrası nüklere rastlanmaz (23,43,46). Türkiye’de 2857 sayılı kan ve kan ürünleri kanunu ve bu kanuna bağlı yönetmeliğin 23. maddesi gereği tüm kan bağışçılarında sıtma parazitinin araştırılması zorunluydu. Ancak, Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün 08.10.1997 gün ve B100THGO100004 sayılı genelgesinde bağışçı ayırımı yapılması ve sıtma yönünden risk taşımadığı saptanan bağışçılarda rutin sıtma paraziti araştırma tetkiklerinin yapılmaması; ancak sıtma yönünden riskli bulunan bağışçılarda sıtma paraziti tarama uygulamasına devam edileceği bildirilmiştir.

BABESİOSIS

Babesia microti, primer olarak kene ısırığı ile bulaşan Kuzey Doğu ABD’de görülen parazittir. Kan yaymalarında plasmodiuma benzer. Enfeksiyonların çoğu asemptomattır veya hafif seyredir. Hastalık yaşlı, splenektomili ve immün sistemi baskılanmış hastalarda, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliğiyle beraber fatal seyredebilir. Eritrositleri enfekte eden bir parazit olduğu için eritrosit içeren ve eritrositle kontamine olmuş kan ve kan ürünleriyle bulaşabilir. Donmuş kan ürünleri de eritildikleri zaman enfektivitelerini korurlar. Oda ısısında ve +4 °C’de 21 güne kadar canlılıklarını korudukları bildirilmiştir. Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB) tarafından yayınlanan standartlarla parazitin transfüzyondan önce tespitini yapma çalışmalarına devam etmektedir. Kuzey Doğu ABD’de görülen bölgesel bir risktir (23,43,47).

CHAGAS HASTALIĞI

Chagas hastalığı; etkeni Trypanosoma cruzi olan, reduvid böceklerle bulaşan, daha çok ABD, Meksika ve Güney Amerika’da görülen bir parazitozudur. Bazı ülkeler bağışçı sorgulama formunda epidemik bölgeye seyahat veya yaşamı sorgulamakta, Brezilya gibi ülkeler ise serolojik testlerle tarama yapmaktadırlar. Parazitin banka kanında yedi gün, trombosit süspansiyonunda dört gün ve eritrosit süspansiyonlarında ise iki gün canlı kaldığı gösterilmiştir (43,48). Endemik bölgede doğan, annesi endemik bölgede ya da Güney Amerika’da yaşayan, bu bölgelerde kan alanlar veya dört haftadan uzun yaşayan bağışçılar reddedilmektedir. Yapılan çalışmalarda bağışçı sorgulama formundaki algoritmaların uygulanmasının önemli olduğu ve epidemiyolojik analizlerle bölgelerin saptanmasının gerekliliği görülmüştür. Amerika’dan dört, Kanada’dan iki transfüzyon sonrası bulaşan Chagas olgusu bildirilmiştir (48).

KALA-AZAR

Şark çibanı ve Leishmania enfestasyonu olarak da isimlendirilir.

Transfüzyonla bulaş etkilleyen faktörler; verilen kanın miktarı, kandaki parazit sayısı ve konağın immün durumudur. Bağışlanan kanın mikroskopik incelemesi tanıda çok duyarlı değildir. Dalak, kemik iliği aspirasyonları da etik kabul edilmemektedir. Tanı amacıyla ELISA ve antijen taranabilmekte, PCR tekniği kullanılmaktadır (3,43).

TOKSOPLASMOSİS

Toksoplasmosis, *T. gondii* ile bulaşan bir zoonozdur. Parazit +4 °C'de sitratlı kanda canlı kalabilmektedir. Ancak kan transfüzyonu ile bulaş riski çok düşüktür. Bu yüzden bağışçılarda antikor taramaya gerek yoktur (3,43).

HELMİNTLER

Filarialar'a ilgi yeni olmasına rağmen Nijerya, Hindistan ve Milano'dan bir kaç olgu bildirilmiştir. Hindistan'da filarial antikor %55,3 olarak bulunmuştur (43).

BAKTERİ ENFEKSİYONLARI

Bakteri içeren kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sonucu nadiren de olsa sepsis gelişebildiğinden ölüm riski taşınması, önemini arttırmaktadır (49). Bakteriler, virüs ve parazitlere göre kan ve kan ürünlerini çok daha sık kontamine etmektedir (50). Kan ürünlerinin bakterilerle kontaminasyon riski yaklaşık %0,2-0,5'dir, ancak bunların büyük bir kısmında bakteri sayısı çok az olduğundan klinik bir bulgu ortaya çıkmaz (51-54). Talasemili hastalarda Gram-negatif basiller; özellikle *Yersinia enterocolitica* ve *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio vulnificus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* türleri enfeksiyona neden olmaktadır. Bu etkenlerin ciddi enfeksiyonlara neden olması bu hastalarda ciddi anemi, demir yüklenmesi, splenektomi uygulaması ve immün sistemdeki değişikliklerle de ilişkili bulunmuştur (6,55-59).

Transfüzyonda bakteriyel enfeksiyonların seyrek görülme nedenleri arasında koruma solüsyonunda bulunan sodyum sitrat, plazmada mevcut bulunan humoral faktörler, kanda bulunan savunma hücreleri ve soğukta saklama (+4 °C) gibi faktörlerin pek çok kontaminan bakteriyi inaktive etmesi sayılabilir. Transfüzyonla bulaşan bakteriler endotoksinleri ve/veya toksinleri ile hemen daima benzer klinik tablolara yol açarlar. Klinik bulgu verecek mikroorganizma miktarı tam olarak bilinmemekle beraber 100 CFU/mL veya üzeri ölümcül reaksiyonlara neden olur.

Kan torbalarının, antikoagülan-koruyucu sıvıların veya kan alım setlerinin kontaminasyonu (üretim, nakil ve saklama sırasında uygunsuz koşullar, ambalaj yırtılması vb.) sonucu ortaya çıkabilir. Ayrıca yetersiz antisepsi nedeniyle bağışçının deri florası veya flebotomi bölgesindeki bir deri lezyonundan kaynaklanan kontaminasyondan da kaynaklanabilir. Kanın santrifüjlenmesi, komponentlere ayrılması veya saklanması sırasında, transfüzyon öncesi hazırlık aşamasında ısıtma banyolarında, uygunsuz transporta bağlı olarak veya kanın takılması aşamasında da kontaminasyon oluşabilir. Trombosit süspansiyonları hazırlanması sırasında kontaminasyon riski yüksektir. En iyi merkezlerde bile %5 oranında bakteri kontaminasyonu vardır (60,61).

Bağışçıda bakteriemi (asemptomatik enfeksiyon, küçük cerrahi/tanısıl girişimler, diş çekimi, apse drenajı, endoskopilere bağlı vb.) ya da önemsenmeyen odaklara (diş enfeksiyonları, küçük apseler, diyare, osteomyelit vb.) bağlı olarak kan kontamine olabilir. Aseptomatik seyreden, transfüzyonla bulaşan bazı enfeksiyon hastalıkları arasında bruselloz, salmonelloz, yersinyoz, campylobacter ve spiroket enfeksiyonları sifiliz, rekürren ateş, Lyme hastalığı, riketsiyozlar (Q ateşi, Kayalık Dağlar benekli ateşi) sayılabilir (62-65). Ülkemizde sifiliz ile ilgili en sağlıklı veriler kan bankacılığına ait olanlardır. Bunun sebebini yayınlarda en büyük serilerin kan bağışçılarıyla ilgili olmasına bağlıdır. Bağışçı sorgulama formlarındaki sorularla daha test yapılmadan bazı sifilizli bağışçılar tespit

edilmektedir (66). Bağışçısındaki gerçek asemptomatik bakteriyemi sonucunda bulaşabilen bakteriler başlıca Salmonella türleri ve Yersinia enterocolitica'dır. Buzdolabında üreme özelliği olan bu bakteriler psikrofilidir. Özellikle beklemiş kanda fatal enfeksiyonlara neden olabilecek miktarlara ulaşabilmektedirler. Kontamine kan infüzyonunun meydana getirdiği reaksiyonun ciddiyeti bakterinin tipine, miktarına ve konağa bağlı olarak değişir. Gram negatif organizmalar gram pozitiflere göre daha ciddi reaksiyon gösterirler. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksinler, makrofajların aktivasyonu için güçlü stimülatördürler. Aktifleşmiş makrofajlar, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interleukin-1beta (IL-1 β), IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri salgırlarlar (66). Bu sitokinler septik şokta görülen sistemik etkileri meydana getirir. Gram negatif bakteri ile kontamine olmuş kan transfüzyonunda görülen septik şokta masif sitokin salınması bakterinin proliferasyonundan daha önemlidir. Beklemiş trombosit ve eritrosit süspansiyonlarında bakteriler daha yoğun hale gelmektedir. Bu nedenle 21 gün üzerinde beklemiş eritrosit ile 3 gün beklemiş trombosit süspansiyonlarında daha kolaylıkla bakteri reaksiyonları görülmektedir. İmmünsüpresyondaki konaklarda daha ağır tablolar ile karşılaşmaktadır (1,3,62).

Klinik tablo, kan torbasındaki bakteri sayısı, bakterinin türü, kan torbalarının saklanması koşulları, hastanın immün sisteminin durumu ve antibakteriyel tedavi alıp almamasına bağlı olarak değişiklik gösterir (66).

SEMPTOMLAR

Semptomlar çok kısa sürede başlar. Üşüme, titreme, ateş, bulantı, kusma, kanlı ishal, karın ağrısı, kas ağrıları, hipotansiyon, hemoglobini ve DIC gelişebilir. Özellikle üşüme, titreme, ateş ve hipotansiyon hekimi uyarmalıdır. Kontamine kan kullanımına bağlı febril reaksiyonlar transfüzyonun başlangıcından bir saat sonrasına kadar görülmemektedir. Oysa infüzyonun hızı reaksiyonun ciddiyetini etkileyebilir. Kontamine kan kullanılmış hastaların tanımlanması hasta şokta olsa bile birkaç saat alabilir. Deri genellikle sıcak ve pembedir (red shock). Erken tanı tedavide geç kalınmaması için gereklidir. Bakteriyemiden şüphelenildiğinde transfüzyona acilen son verilmeli, artan torba incelenmek üzere laboratuvara gönderilmelidir. Hemokültür alınmalı, hastaya sepsis tedavisi uygulanmalıdır. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan veya kan bileşeni direk boyalı preparatlar ile incelenmeli, aerob ve anaerob kültürler alınmalıdır (51,67,68).

Bağışçı sorgulamasında ishal, kusma, ateş, ciddi farenjit şikayeti olanlar ile 7 gün içinde streptokoksik farenjit geçirenler reddedilmelidir. Rinit, konjunktivit, ateşsiz farenjiti olanlar ile viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler ise bağışçı olarak kabul edilebilir (23).

TEDAVİ

Transfüzyon durdurulur, kan torbası incelenmek üzere kan merkezine gönderilir. Gelen torbadaki kan örneği kan uyumsuzluğu yanında mikrobiyolojik açıdan da incelenmeli [direkt boyalı preparatlar, aerob ve anaerob kültürler (+4 °C, +22 °C, +37 °C) de ayrı ayrı değerlendirilmelidir, hastadan kan kültürü alınmalı ve hemen septik şok tedavisi uygulanmalıdır. Kan ve kan bileşenleri verilmeden önce torbaların sıvı kısmının renk değişikliği ve bulanıklık açısından dikkatle incelenmesi kontaminasyon konusunda çok önemli ipuçları verir. Bağışçısındaki Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı etkeni), Brucella türleri, Ehrlichia cafeeensis ve Rickettsia türleri gibi hücre içi yaşama uyum sağlamış bakterilerin yol açtığı sessiz bakteriyemilerin de teorik olarak alınan kanın kontaminasyonundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (23).



BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDA KORUNMA

Ölüm riskinin yüksekliği nedeniyle bakteriyel kontaminasyon sorununda korunma çok büyük değer taşır. Genel hijyen kurallarına uyumun yanı sıra ambalajı sorunlu ekipmanlar kullanılmamalı, kan alınırken vericinin kolunda dezenfeksiyonu sağlama kurallarına kesinlikle uyulmalıdır. Antekübital fossadan kan almadan önce bu bölgede herhangi bir yara ya da yara izi olmadığına dikkat edilmelidir. Deriye izopropil alkol ve ardından iyodofor solüsyonu uygulamasının en etkin dezenfeksiyonu sağladığı bildirilmektedir. İyot alerjisi olanlarda klorheksidin glukonat ve izopropil alkol önerilmektedir. Yine bakteriyel kontaminasyonun kontrolü için hastaya takılmak üzere kan saklama dolabından çıkartılan kanların üst kısmındaki plazma/sıvı kısım mutlaka hemoliz ve bulanıklık açısından gözden geçirilmelidir. Rengi koyulaşmış, plazma/sıvı kısmı bulanık ve/veya hemolizli görülen kanlar kesinlikle kullanılmamalı ve imha edilmelidir (50).

Kan ve kan ürünlerinin saklanma süresi uzadıkça kontaminasyon riski de artmaktadır. Kan alındıktan sonra lökositler uzaklaştırılmadan hemen 22 °C'ye soğutulacak olursa ilk 16 saatte hazırlanan trombosit süspansiyonlarının kalitesi bozulmamakta ve ilk 24 saatte bakteri üremesi görülmemektedir. Alınan kandaki lökositlerin uzaklaştırılması ise muhtemelen bu hücrelerce yakalanmış bakterilerin de uzaklaşmasını sağlayarak saklanan kandaki bakteri çoğalmasını azaltmaktadır (50).

Saklanan kan ve kan ürünlerinde kontaminasyona neden olan bakterilerin inaktive edilmesi için de çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bunlardan 8-metoksipsoralen ve uzun dalga boylu UV ışık (fotokimyasal dekontaminasyon) serbest radikallerin oluşmasına yol açmakta, gama ışınlarıyla ışınlama ise yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak, halen bakterilerle kontamine kan ürünlerinden korunma, bunları tarama ve/veya saptama amaçlı mükemmel yöntemler yoktur. Pratik, hızlı, maliyet-etkin yöntemler geliştirilinceye kadar elimizdeki kısmen yeterli ve sınırlı olanaklarla yetinmek zorundayız (1,3,23).

MANTAR ENFEKSİYONLARI

Fungemi hemen daima semptomatik olduğundan, bu kişiler bağışçı olamazlar. Çok nadir olarak bulaşa neden olan bu mikroorganizmalar genellikle kontaminasyon sonucu problem yaratırlar. Aspergillus ve Penicillium gibi küf mantarları ile Candida türleri gibi mayalarla oluşan enfeksiyonlar bildirilmiştir (54). Tedavi ve korunma önlemleri bakterilerde olduğu gibidir.

PRİON ENFEKSİYONLARI

Prionlar bilinen mikroorganizmalardan farklı olarak enfeksiyöz proteinlerdir. Son yıllarda İngiltere'deki bir salgın (deli dana hastalığı) nedeniyle güncellenen prion hastalıklarının kan transfüzyonu ile geçebileceği konusu sağlık otoriteleri için uyarıcı olmuş ve özellikle plazma havuzlarının bu açıdan gözden geçirilmesi gündeme gelmiştir. Deneysel yolla insandan hayvana ve hayvandan hayvana geçirilebilen prionların transfüzyonla bulaşabileceği konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır (48). Buna karşın, ABD'de, deli dana hastalığının görüldüğü Avrupa ülkelerinde (Türkiye dahil) belli bir süreden fazla kalmış olanlar, bağışçı olarak kabul edilmemeye başlanmıştır.

SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü; verildiği kişide herhangi bir tehlike ya da hastalık oluşturmaman, enfeksiyon etkenlerini veya zararlı yabancı maddeleri içermeyen kanı "güvenli kan" olarak

tanımlamaktadır. Güvenli kan transfüzyonu, tüm kan merkezlerinin öncelikli hedefidir (23). Her yıl, dünya genelinden milyonlarca insana kan transfüzyonu yapılmaktadır. Doğal olarak kan bağışçısı sayısı da (92 milyondan fazla) buna paraleldir. Tek bir ünite kan bağışından üç ayrı bileşen ve pek çok ürün elde edilebilmektedir. Tüm dünya da güvenli kan temini için çeşitli test politikaları geliştirilmiş olmasına rağmen, halen bazı kan kaynaklı enfeksiyon etkenlerinin (Hepatit, HIV, Batı Nil Virüsü, diğer çeşitli mikroorganizmalar) transfüzyonla taşınma riski devam etmektedir (69). Bağışlanan kanın güvenli olmasının esas belirleyicileri; epidemiyoloji, sosyoekonomik durum, halk bilinçlenmesi, bağışçı eğitimi, bağışçı seçimi (karşılıksız, gönüllü ve düzenli), tekrar bağışçıları, personel eğitimi, bağışçı tarama testleri ile transfüzyon öncesi, transfüzyon sırasında ve transfüzyondan sonra uyulması gereken kuralları yerine getirmektir (70).

Çok sayıda mikroorganizma kan ve kan ürünleri ile bulaşabilir. Bunların büyük kısmını önleyecek tarama testleri (ELISA, NAT-nükleik asit amplifikasyon testi, PCR vb.) geliştirilmiş de bu testlerin bir kısmında çeşitli nedenlerden kaynaklanan yetersizlikler vardır. Bu yetersizliklerin aşılmasında çoğu zaman bağışçılardan alınacak iyi bir öykü en uygun ve en ucuz yöntem gibi görünmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş olan Bağışçı Sorgulama Formu'nun her bağışçı için titizlikle uygulanması gerekir. Hastane transfüzyon ve enfeksiyon kontrol komitelerine de önemli görevler düşmektedir (23).

Kaynaklar

1. Benzonana NA. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar. Uluhan R, Berkem R, Emekdaş G, Bayık M, ed. XII. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kursu, Antalya: Temel Kurs Kitabı, 2009:95-101.
2. Altındış M. Tarama testleri yapılmayanlar (diğerleri). Uluhan R, Emekdaş G, Pelit NB, Bayık M, ed. IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi, Antalya: Kongre Özet kitabı. 2011;91-97.
3. Uluhan R, Emekdaş G, Rukiye B, Bayık M, ed. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar. XIV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu, Antalya: Temel Kurs Kitabı. 2011;64-71.
4. Van der Poel, Noel L, Barbara J, Dodd R. ISBT Working party on transmissible diseases: Report on the workshop Infectious-disease testing and quality control. VOX Sang 1996;70:53-60.
5. Berkem R. Türkiye ve Dünyada zorunlu testlerde algoritmalar. Uluhan R, Emekdaş G, Pelit NB, Bayık M, ed. IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi, Antalya: Kongre Özet Kitabı 2011;68-83.
6. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. Lancet Infect Dis 2006;6:226-233.
7. Klein HG. Will blood transfusion ever be safe enough? JAMA 2000;284:238-240.
8. Lopez L, Lopez P, Arago A, Rodriguez I, Lopez J, Lima E, Insagaray J, Bentancor N. Risk factors for hepatitis B and C in multi-transfused patients in Uruguay. J Clin Virol 2005;34 Suppl 2:S 69-74.
9. Heper Y. Kan Bankacılığında NAT, Antijen Antikor testleri, Uluhan R, Pelit NB, Masatlı R, Bayık M, ed. V. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi, Antalya: Kongre Özet Kitabı 2012;125-126.
10. Sertöz R, Biçeroğlu S. Tarama Testlerinde Güncel Durum. Uluhan R, Pelit NB, Masatlı R, Bayık M, ed. V. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi, Antalya: Kongre Özet Kitabı 2012;132-135.
11. Amarapurkar DN, Kumar A, Vaidya S, Murti P, Bichile SK, Kalro RH, Desai HG. Frequency of hepatitis B, C and D and human immunodeficiency virus infections in multi-transfused thalassaemics. Indian J Gastroenterol 1992;11:80-81.
12. Holland PV. Old and new tests: Where will it end? Vox Sang 2000;78(Suppl 2):67-70.

13. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *J Viral Hep* 1999;6(Suppl 1):6-15.
14. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW, Kim JP. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997;336:747-754.
15. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lefrère F, Kanfer A, Mariotti M, Lerable J, Thauvin M, Lefèvre G, Rouger P, Girot R. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood* 2000;95:347-351.
16. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, Moratto D, Tanaka Y, Wang RY, Shih JW, Donahue P, Primi D, Alter HJ. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001;33:1303-1311.
17. Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transfus Med Rev* 1999;13:194-204.
18. Hollinger FB, Khan NC, Oefinger PE, Yawn DH, Schmulen AC, Dreesman GR, Melnick JL. Posttransfusion hepatitis type A. *JAMA* 1983;250:2313-2317.
19. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, Nass CC, Williams AE. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *JAMA* 2000;284:229-235.
20. Rouzioux C, Barin F, Cazenave JP, Marcellin P, de Micco P, Rouger P, van Aken WG, Saura C. Contribution of nucleic acid amplification techniques to the safety of blood components in France. *Transfusion* 1998;38:989-990.
21. Cohen DE, Walker BD. Human immunodeficiency virus pathogenesis and prospects for immune control in patients with established infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1756-1768.
22. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102:117-124.
23. TC Sağlık Bakanlığı, Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi, İstanbul 2011.
24. Weber B, Fall EH, Berger A, Doerr HW. Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J Clin Microbiol* 1998;36:2235-2239.
25. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood and plasma. *JAMA* 1943;121:332-334.
26. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-1690.
27. Busch MP, Watanabe KK, Smith JW, Hermansen SW, Thomson RA. False-negative testing errors in routine viral marker screening of blood donors. *Transfusion* 2000;40:585-589.
28. Douglas DD, Taswell HF, Rakela J, Rabe D. Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen negative and antibody to hepatitis B core antigen positive from a United States population with a low prevalence of hepatitis B serologic markers. *Transfusion* 1993;33:212-216.
29. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001;41:652-658.
30. Busch MP. Prevention of transmission of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections through blood transfusion by anti-HBc testing. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):147-154.
31. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20000 units of blood. *BMJ* 2000;320:403-406.
32. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. "Mandell GL et al (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia" kitabı 2000;1736-1760.

33. Uyttendaele S, Claeys H, Mertens W, Verhaert H, Vermeylen C. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for anti-HCV antibodies. *Vox Sang* 1994;66:122-129.
34. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, Lee R. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third generation ELISA. *Vox Sang* 1995;68:15-18.
35. Jongerius JM, Wester M, Cuyper HT, van Oostendorp WR, Lelie PN, van der Poel CL, van Leeuwen EF. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998;38:56-59.
36. Grethe S, Monazahian M, Böhme I, Thomssen R. Characterization of unusual escape variants of hepatitis B virus isolated from a hepatitis B surface antigen-negative subject. *J Virol* 1998;72:7692-7696.
37. Ohto H, Ujii N, Hirai K. Lack of difference in cytomegalovirus transmission via the transfusion of filtered-irradiated and nonfiltered-irradiated blood to newborn infants in an endemic area. *Transfusion* 1999;39:201-205.
38. Pereira A, Sanz C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C: application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* 2000;40:1182-1191.
39. Gallarda JL, Dragon E. Blood screening by nucleic acid amplification technology: current issues, future challenge. *Mol Diagn* 2000;5:11-22.
40. Peterson J, Green G, Iida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S, Aoyagi K, Lee SR. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative "window" phase of hepatitis C infection. *Vox Sang* 2000;78:80-85.
41. Courouze AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, Simon N. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion* 2000;40:1198-1202.
42. Lee SR, Peterson J, Niven P, Bahl C, Page E, DeLeys R, Giordano-Schmidt D, Baggett D, Green G. Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of "window-phase" blood donations. *Vox Sang* 2001;80:19-23.
43. Mutlu B. Bakteri ve Parazitler (Sifiliz, Sıtma, Bakteriyel Kontaminasyon). IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi. Antalya: Kongre Özet Kitabı, 2011:98-101.
44. Kithcen AD, Chiodini PL. Malaria and blood transfusion. *Vox Sang* 2006;90:77-84.
45. Van der Sluis JJ, ten Kate FJ, Vuzevski VD, Kothe FC, Aelbers GM, van Eijk RV. Transfusion syphilis, survival of *Treponema pallidum* in stored donor blood. II. dose dependence of experimentally determined survival times. *Vox Sang* 1985;49:390-399.
46. Sönmezoğlu M. Transfüzyonla bulaşan sıtma. *Sendrom* 2002;14:115-118.
47. Leiby DA. Transfusion-Transmitted *Babesia* spp: Bull's Eye on *Babesia microti*. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:14-28.
48. Sabino EC, Salles Na, Sarr M, Barreto AM, Oikawa M, Oliveira CD, Leao SC, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP; NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Enhanced Classification of Chagas Serologic Results and Epidemiologic Characteristics of Seropositive Donors at Three Large Blood Centers in Brazil. *Transfusion* 2010;50:2628-2637.
49. Dave J, Brett M, Lennon SM, Shields M. Sepsis associated with blood transfusion. *Lancet* 1996;347:1773.
50. Altunay H. Transfüzyonun İnfeksiyöz Komplikasyonları: Bakteriyel ve Parazitik Bulaş. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kursu (III), Antalya: Kurs kitabı. 1999:79-83.
51. Goldman M, Blajchman MA. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfus Med Rev* 1991;5:73-83.
52. Barbara JA, Cantreras M. Infectious complications of blood transfusion. *Bacteria and parasites*. *BMJ* 1990;300:386-389.

53. Blajchman MA, Ali M, Richardson LH. Bacterial contamination of cellular blood components. *Vox Sang* 1994;67:23-33.
54. Tabor E. Bacterial infections transmitted by blood. Infectious complications of blood transfusion kitabında. Academic Press. In. New York, 1982, Sayfa :147-65.
55. Hasting JG, Batta K, Gourewtch D, Williams MD, Rees E, Palmer M, Smilie J. Fatal transfusion reaction due to *Yersinia enterocolitica*. *J Hosp Infect* 1994;27:75-79.
56. Wnachiwanawin W. İnfection in E-Beta Thalassemia. *J Pediatr Heamatol Oncol* 2000;22:581-587.
57. Li CK, Shing MM, Chik KW, Lee V, Yuen PM. Klebsiella pneumoniae meningitis in thalassemia major patients. *Pediatr Heamatol Oncol* 2001;18:229-232.
58. Wang SC, Lin KH, Chern JF, Lu MY, Jou ST, Lin DT, Lin KS. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassemia major. *Clin Infect Dis* 2003;37:984-988.
59. Roussos A, Stambori M, Aggelis P, Kanavaki S, Garzonis P, Makarona M, Kapralos C, Karambela S, Dalamaga A, Ferti A. Transfusion-mediated *Yersinia enterocolitica* septicemia in an adult patient with beta-thalassemia. *Scand J Infect Dis* 2001;33:859-860.
60. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS. Septic reactions to platelet transfusions, a persistent problem. *JAMA* 1991;266:555-558.
61. Wagner SJ, Moroff G, Katz AJ, Friedman LI. Comparison of bacteria growth in single and pooled platelet concentrates after deliberate inoculation and storage. *Transfusion* 1995;35:298-302.
62. Tipple MA, Bland LA, Murphy MJ. Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with *Yersinia enterocolitica*. *Transfusion* 1990;30:207-213.
63. McQuiston JH, Childs JE, Chamberland ME, Tabor E. Transmission of tick-borne agents of disease by blood transfusion: a review of known and potential risks in the United States. *Transfusion* 2000;40:274-284.
64. Tabor E. Parasitic infections (nonmalarial) transmitted by blood. Infectious complications of blood transfusion kitabında Academic Press. In. New York, 1982, Sayfa : 127-46.
65. Blanjchman MA, Ali M, Richardson LH. Bacterial contamination of cellular blood components *VOX Sang* 1994;67:23-33.
66. Karabaca E, Acar A, Aydın E, Doğan B. Sifiliz olgularının değerlendirilmesi. *Türkderm* 2014;48:67-70.
67. MacAllister SK, Bland LA, Arduino MJ. Patient cytokine response in transfusion-associated sepsis. *Infect Immun* 1994;62:2126-2128.
68. Goldman M, Long A, Roy G, Decary F, Delage G. Incidence of positive bacterial cultures after donor call-back. *Transfusion* 1996;36:1035.
69. Strobl F. NAT in Blood Screening Around The world, 2011 (http://www2.ml.online.com/features/201104//cover_story/NAT_in_blood_screening_around_the_world.aspx)
70. Dodd R, Kurt Roth W, Ashford P, Dax EM, Vyas G. Transfusion medicine and safety. *Biologicals* 2009;37:62-70.