

KAN VE KAN ÜRÜNLERİYLE BULAŞAN İNFEKSİYONLAR: RUTİN TARAMA TESTLERİ VE MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ *

Bekir KOCAZEYBEK

Background and Design.- Identification of agents transmitted by the transfusion of blood and blood products and developments in screen tests for these infections made the transfusion security contemporary, and especially by the effect of AIDS, public attention went towards to the infections transmitted by transfusion in all countries. Further improvements in routine present screen tests decreased especially the transmission risk of virus infections transmitted by the transfusion of blood and blood products. Transmission risk of virus infections is not zero against all improvements, in these days the strategy of blood banks has to reach to the zero risk. Molecular techniques were applied to the studies of blood banks in order to decrease the window period to reach an available shortest time for the security of donor bloods. HCV-NAT test is obligatory for the plasma products especially in Europe but the routine use of molecular techniques related with other factors is debatable. Further studies are needed in order to solve problems specific to the molecular techniques. Primary approach, in order to prevent the transmitting infections by transfusion of blood and blood products and to supply the uninfected blood with the lowest risk, is depended on performing present screen tests with a high quality standard and these screen tests has to include all blood donations. National quality control network has to set up for this purpose. Otherwise; well-known problems will go on and the real dimensions of problems will not known. The desire of applying new technologies to the routine works and populist and unrealistic approaches will cost money and cause wastefulness of resources in countries having limited resources like our country.

Kocazeybek B. Infections Transmitted by Blood and Blood Products: Routine Screening Tests and Molecular Diagnostic Methods. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 158-163.

İnsandan insana kan transfüzyonuna izin verilen ilk kişi olan James Blundel'den günümüze kadar kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile ilişkili çalışmalar birçok evrelerden geçmiştir. Bu süreçte temel amaç her zaman güvenli kan olmuş, hatta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılında 7 Nisan Dünya Sağlık Günü'nün konusunu güvenli kan olarak belirlemiştir. 'Safe blood starts me' sloganını kullanan DSÖ güvenli kanın tanımını; verildiği kişide herhangi bir tehlike yada hastalık oluşturmayan, enfeksiyon etkenlerini veya zararlı yabancı maddeleri içermeyen kan olarak yapmaktadır. Her ne kadar güvenli kanın en önemli parametrelerinden biri olarak non-infeksiyöz özellikte olması kabul edilse bile, enfeksiyöz etkenlerin bulaş oranını bugün için sıfırlamak mümkün gözükmemekte, ancak minimum düzeylere düşürülmeye çalışılmaktadır.

Kan ve Kan Ürünleriyle Bulaşan Etkenler

Virüsler başta olmak üzere bakteriler, parazitler, riketsiyalar ve funguslarda az da olsa

transfüzyonla bulaşılır.¹ 1998-2000 yılları arasında American Association of Blood Banks (AABB) ve Control of Disease Centre (CDC) ortak çalışmalarında Single Donör Platelet (SDP) yöntemiyle elde edilen trombositlerin transfüzyonu ile 9.98 (olgu/milyon ünite), Random Donör Platelet (RDP) yöntemiyle elde edilen trombositlerin transfüzyonuyla 10.64 (olgu/milyon ünite), eritrositlerin transfüzyonu ile 0.21 (olgu/milyon ünite) olguda bakteriyemi saptanmıştır.² %0.2-0.5 oranında olan kan ve kan ürünleriyle bakteriyel bulaş, donördeki asemptomatik enfeksiyon sonucu (Brucelloz, salmonelloz, spiroket enfeksiyonları gibi) veya geçici bakteriyemi sonucunda (stafilokok, streptokok, pseudomonas spp., citrobakter spp. gibi) gelişebilir.³

Bakteriyel etkenlerden Trepanoma pallidum'un buzdolabında 72 saati geçen kanlarda infektivitesini kaybettiği kabul edilir; ancak spiroket miktarı kanda fazla ise 6 güne kadar canlı kaldıkları ileri sürülmüştür.⁴ Posttransfüzyonel sifiliz çok nadir görülmesi, bulaş olsa

* *Anahtar Kelimeler:* Enfeksiyon, Kan, Tarama testleri, Moleküler testler; *Key Words:* Infection, Blood, Screening tests, Molecular tests; *Alındığı Tarih:* 19 Haziran 2002; Doç. Dr. Bekir Kocazeybek: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; *Yazışma adresi (Address):* Doç.Dr. Bekir Kocazeybek, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

da tedavisinin kolay olması nedeniyle sifiliz testleri bazı ülkelerde (Finlandiya, Danimarka) zorunlu tarama testlerinden çıkarılmıştır. Buna karşın birçok ülkede sifiliz varlığı kişinin yaşam tarzının bir göstergesi olabileceği düşünülerek halen taramalarda sifiliz testleri yapılmaktadır.¹

Transfüzyonla bulaşan paraziter infeksiyonlardan ilk sırada bulunan, ilk sırada önem verilen sıtma taramasına yönelik testler ülkemizde ve çoğu ülkelerde rutin taramadan kaldırılabilir, halen kan ve kan ürünleri bulaşımı sonucu gelişen sıtma hastalarının bildirim oranı düzeyinde devam etmektedir. Örneğin nonendemik ülkelerden İngiltere’de son 50 yılda 8 olgu, ABD’de 1957-94 arası 101 olgu; endemik ülkelerde ise >50 olgu/milyon ünite olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise son 20 yılda 64 olgunun bildirim oranı bildirilmiştir.⁵

Transfüzyonla mantar infeksiyonları nadir de olsa bulaşabilir. Bunlardan en önemlileri Penicillium ve Aspergillus’tur.⁴

Virüsler, kan ve kan ürünleri bulaşımı ile en çok hastalık oluşturan mikroorganizmalardır. Transfüzyonla bulaşan viral etkenlerden Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV) ve AIDS etkeni Human Immundeficiency Virus tip 1-2 (HIV 1-2) başlıcalarıdır. Bunları Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Parvovirus B19, Human-T Cell Lymphotropic Virus 1-2 (HTLV 1-2) izler. Son yıllarda bildirilen ve üzerinde araştırmalar halen devam eden bazı etkenler ise; Hepatit G Virus (HGV), Transfüzyon Transmitted Virus (TTV), Human Herpes Virus tip-8 (HHV-8), Multiple Sclerosis Related Virus (MSRV) ve Sen-V virüslerdir. AABB; 1981-94 yılları arasında post-transfüzyonel hepatit (PTH) olgusunu 4987 olarak açıklamış ve bunun %24 ünün HBV, %43 ünün HCV’ye bağlı olduğunu bildirmiştir.⁶ Yine CDC Haziran 2001’e kadar toplam 793.026 AIDS olgusundan 9.276 (%1.2) sının transfüzyonla bulaşan olgu olduğunu bildirmiştir.⁷ Gelişmekte olan ülkelerde AIDS olgularının %10’u transfüzyonla olmakta; örneğin Kongo’da pediatrik HIV olgularının %25’i, 1 yaşından büyüklerin %40’ı transfüzyonla bulaşır.⁸ Ülkemizde ise, 2001 sonu itibarıyla top-

lam 1.246 AIDS olgusundan transfüzyonla bulaşan AIDS olgusu sayısı 39 (%3.1)’dur.⁹

Tarama Testleri

Kan ve kan ürünleri ile bulaşan infeksiyon etkenlerinin tanısına yönelik olarak kullanılan testler tablo I’de görülmektedir. ABD, Avrupa Birliği ve ülkemizde kullanılan testler farklılık göstermektedir. Bunun nedeni rutinde kullanılacak tarama testlerine yönelik getirilen uluslararası standartlardır. Bunlar infeksiyon etkenlerinin ülkelere göre gösterdiği farklı epidemiyolojik veriler ve fiyat-yarar-etkinlik değerlendirmeleri ile elde edilen verilerdir.¹

Tablo I. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan infeksiyon etkenlerinin tanısında kullanılan rutin ve destekleyici testler (? : Araştırmaları devam eden virüsler)

Testler	Türkiye	ABD	Avrupa Birliği
Anti-HIV/1-2	+	+	+
p24 Ag	-	+	-
HbsAg	+	+	+
Anti-HBC	-	+	+
Anti-HCV	+	+	+
ALT	-	-	-
Anti-HTLV/1-2	-	+	+
RPR (VDRL)	+	+	+
CMV	-	-	+
Parvovirus B19	?	?	?
HGV	?	?	?
T.cruzi (Chagas)	?	?	?
TTV	?	?	?
HHV-8	?	?	?
MSRV	?	?	?
CJO	?	?	?

Günümüzde Bulaşma Riski

Tablo I’de görülen ve ülkelere göre farklılık gösteren tüm tarama testlerine karşın, kan ve kan ürünleri ile virus bulaş riski günümüzde

halen azda olsa devam etmektedir¹⁰⁻¹³ (Tablo II). Alman Kızılhaç çalışmalarında 100.000 anti-HCV negatif kandan 121'i HCV bulaşımına neden olmuştur.¹⁴ Bunun nedeni olarak; pre-serokonversiyon (pencere dönemi) kan bağışları, varyant virüsler, atipik (immunolojik sessiz) serokonversiyon ve %0.1 oranında laboratuvar yanlışlıkları gösterilmektedir. Bunlardan pencere dönemi kan bağışları en büyük sorunu oluşturmaktadır.¹⁵ Pencere dönemi HBV de 56 gün, HCV'de (3. kuşak ELİSA kitleriyle) ortalama 70 gün, HIV'de ise (p24 ile birlikte) ortalama 16-17 gündür.

Tablo II. Tarama testleri negatif kan ürünlerinden enfeksiyon bulaşma riskleri

	ABD	İngiltere	Almanya
HIV	1/676.000	1/2.000.000	1/1.000.000-2.000.000
HBV	1/63.000	1/50.000-170.000	1/134.000-630.000
HCV	1/103.000	1/200.000	1/113.000

Nükleik Asit Teknolojisi

Gelişmiş ülkelerde ekonomik düzeyle birlikte kan bankacılığının geldiği noktada kan ve kan ürünleri ile viral bulaş riskini çok küçük oranlara düşürmesi, risklerin boyutunu tahmin etmedeki güçlüğü gündeme getirmiştir. Çünkü bu ülkelerde risk ne denli yüksek olursa riskin boyutunu tahmin etmek o kadar kolay olur. Bu anlamda son yıllarda düşük risklerin boyutunu tahmin etmekte matematiksel modeller geliştirilmektedir. Bu modelde anahtar kavram Nükleik Asit Teknolojisi (NAT)'dir. Bu modele göre viral bulaşa ilişkin kuramsal risk NAT öncesi 1/100.000-1/500.000, NAT sonrası <1/1.000.000 olarak tahmin edilmektedir.¹⁷

NAT, pencere döneminde olup, serolojik (antikor yada antijen belirleyen) testleri negatif olguları saptamada kullanılır. Serolojik pencere dönemini kısaltmayı amaçlayan NAT testleri, virusa özel nükleik asit sekanslarını tespit ederek, DNA yada RNA moleküllerini milyonlarca kez kopyalayarak çoğaltırlar.^{17,18} Bunlar arasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'na dayanan testler (Roche ve Abbot Lab.),

transkripsiyona dayalı testler (Gen-probe), dalanmış problemlere dayalı sinyal çoğaltma yöntemleri (Chiron cop) ve nükleik asitlere dayalı sinyal çoğaltma testleri (Organon Teknika) sayılabilir. Bu testler öncelikle standartize edilmişlerdir. HCV-DNA ilk olarak 1997 yılında 10^5 IU/ml, daha sonra HIV 10^5 ve HBV 10^6 IU/ml yoğunluğa göre standartize edilmişlerdir. Bu testler +4 derecede stabildir ve +20 derecede 200 güne kadar stabilitelemlerini korurlar.¹⁹ Oldukça yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip NAT testiyle ise virüsü gösterme pencere dönemini HIV de 10-15 gün, HCV de 41-60 gün ve HBV de ise 6-15 gün azaltılmaktadır (Tablo II).

NAT Uygulamaları

İngiltere'de ilk kez donör olanlarda yapılan bir çalışmada; HCV prevalansı düşük bölgelerde tek donör genomik taramanın hesaplı olacağı bildirilmektedir.²⁰ Buna karşın, NAT testleriyle kan bağışlarının rutin taramaları yönünde uygulamalar, 1996 yılında Almanya'da en çok 422 örnekten oluşan mini havuzlarla başlamıştır. Bu havuzlarda 1000-1500 HIV genomu 2000-2500 HBV ve HCV genomu duyarlığında, 5-7 gün çalışılmıştır. Sonuçta havuzların % 95'i negatif saptanırken, HIV pozitifliği saptanamamış, HCV-NAT pozitif 69 donörün sadece 3'ünde anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Test süresinin uzunluğu nedeni ile trombositler kullanılamamış, sadece plazma ve eritrositler kullanılabilmiştir. Aynı ekip çalışmaları 96 örnekten oluşan havuzlarda devam ettirmişler, aynı zamanda NAT uygulamasına yönelik modifikasyonlarla (DNA ve RNA için tek tip ekstraksiyon işleminin uygulanması, ultrasantrifüjleme ve virus yoğunlaştırma işlemleri gibi) test süresi 2 güne inmiş, trombosit donörleri de çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmaların sonucunda PZR'nin kan donörlerinin rutin taramasına uygun olduğu, havuzlanmış donör örneklerinde HCV-NAT testinin uygulanması ile HCV bulaş riskinin 1/1.000.000'a kadar indiği bildirilmiştir.²¹

ABD'de HCV ve HIV RNA minik havuz taramasında PZR prensibi ile çalışan yarı otomatik Roche moleküler sistemleri (Cetus corp),

Gen-probe sistemleri (TMA-transcription-mediated-amplification) kullanılmaktadır. Roche moleküler sistemlerinin 24 serumlu havuzu, WHO'nun önerdiği uluslararası HCV standardı olan 100 IU/ml temelinde çok iyi tanımlamakta, bunun dışında Gen-probe sistemi ise 16-24 havuzların tanımında başarıyla kullanılmaktadır.¹⁶

1 Ocak 1999'dan itibaren Avrupa'da 'European Agency for The Evolution of Medical Products' (EMA), plazma havuzlarından üretilen tüm ürünlerde HCV-RNA negatif olma koşulu getirmiştir. HCV-NAT pozitif havuzların ekarte edilmeleri viral bulaşma açısından güvenliği arttırdığı, ancak negatif sonuçların viral bulaş güvenliğini garanti etmediği olarak açıklanmıştır.^{22,23} Bugün için plazma üreticiliği ve kan bankacılığı çalışmalarında viral bulaş yönünden talep sıfır risk olmasından dolayı, çeşitli viral etkenlerle ilgili çalışmaların sayıları günden güne artmakta, hatta plazma havuzlarının HAV, CMV ve Parvovirus B19 yönünden NAT testleri ile taraması gündeme gelmektedir. Sadece 2001 yılı AABB'nin yıllık toplantısında bu konularla ilgili 50 bildirim olmasının önemini göstermektedir.

NAT'ta Problemler

Tüm yapılan bu çalışmalarla sıfır transfüzyon riski noktasında büyük umutlar beslenen ve plazma havuzlarının viral yükünü en aza indirmek için kullanılan NAT'in etkinliği, havuzdaki örnek sayısı, viral yük, testin duyarlılığı, testin tipi, bulaştırıcılık oranı ve viral temizleme potansiyeli gibi birçok faktöre bağlıdır. Referans standartlarının oluşturulması, duyarlılık ve özgüllük oranlarının belirlenmesi ve yeterlilik testlerinin düzenlenmesiyle ilgili kriterlerin ortaya konması gibi konularda görüş birliğine varılması beklenmektedir. Bununla birlikte bugün için özellikle invitro olarak NAT'taki problemler kontaminasyon ve zaman faktörleri ile karakterizedir. Birincil problem, çalışma havuzlarındaki etken pozitif örneklerin, negatif örnekleri çalışma sürecinde pipetleme, pozitif örneği içeren tüpün kapağının açılması sırasında komşu tüplere mikrosprey yoluyla kontamine etmesidir. Diğer problem ise, NAT testleri-

nin zaman olarak uzun olmasından dolayı havuzların ve donörlerin tanımlanmasındaki gecikme ve bununla birlikte farklı tüpte iki kan komponentinin elde edilmesidir. (Test sonuçları beklenilmeden kullanılacak düşük güvenilir trombositler, negatif NAT sonucu yüksek güvenilir eritrosit süspansiyonu). Ayrıca taze donmuş plazmada depolanma süresinin azalması, donasyon sirkülasyon artması gibi sorunlar oluşabilir.¹⁶

NAT'ın diğer bir problemi ekonomik yönüdür. 1998 yılında AABB NAT'ın kan merkezlerinde uygulanması girişimini başlatmış, ancak beş farklı alanda 25 farklı sorun tespit edilmiş; bunun sonucu NAT'ın kan bankacılığında uygulanmasının pahalı ve zor olduğu sonucuna varılmıştır.²⁴ Yine ABD'de küçük bir havuzun NAT ile taranmasıyla her bir eritrosit ünitesinin 6-10 USD'lik bir bedele yol açtığı tahmin edilmektedir.¹⁰ Fransa'da yapılan bir çalışmada serolojik testlerle saptananlara ek olarak sadece 11 HCV, 4 HBV, 1-2 HIV pozitif vericinin NAT ile on milyonlarca Frank karşılığında saptanabileceği tahmin edilmiştir.²²

Diğer Etkenler

Kan ve kan ürünleri ile bulaşım az da olsa virüs dışı diğer etkenlerle (bakteriyel, paraziter) ilgili yeni tanı testlerinin arayışı devam etmektedir. Trombositlerle bakteriyel bulaşım hızlı tespiti için geliştirilen bakteri hücre duvarının peptidoglikan veya peptid türevlerini bağlayan filtre kullanımı, enzimatik reaksiyona duyarlı sistem, trombosit konsantrasyonunda oksijen içeriğinin miktarını saptayarak bakteriyel bulaşımı tespit eden sistem ve dielektroforez gibi sistemler sayılabilir. Ayrıca plazmodiumlarla ilgili ELISA ve 18S rRNA'yı hedefleyen PZR çalışmaları, babezyoz bulaşımı ile ilgili ELISA çalışmaları yeni test yöntemleri olarak dikkati çekmektedir.^{25,26,27}

Genel İrdeme

Mevcut rutin tarama testlerinde sağlanan ileri derecedeki gelişmelerin kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile özellikle virüs infeksiyonlarının bulaş riskini çok azalttığı bir ortamda

bizce ülkemizde önem vermemiz gereken birincil yaklaşım mevcut taramaların yüksek kalitede bir standartla yapılması ve tüm kan bağışlarını kapsaması olmalıdır. Bunun için ulusal bir kalite denetim ağının kurulması gerekmektedir. Aksi takdirde bilinen sorunlar devam edecek ve sorunların gerçek boyutları bilinemeyecektir. Üstelik her yeni teknolojiyi hemen rutine uygulama özentişi, popülist ve gerçekçi olmayan yaklaşımlar zaten kaynakları sınırlı bizim gibi ülkelerde sonuçta rast gele kaynak savurganlığından başka bir şey getirmeyecektir.

ÖZET

Kan ve kan ürünleri ile bulaşan etkenlerin tanımlanması ve bunların taranmasında kullanılacak testlerin geliştirilmesi, transfüzyon güvenliğini gündeme getirmiştir. Özellikle 1980'li yıllarda AIDS'nin etkisiyle tüm ülkelerde kamuoyunun dikkati transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlara yönelmiştir. Mevcut rutin tarama testleriyle sağlanan ileri derecedeki gelişmeler, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile özellikle virüs enfeksiyonlarının bulaş riskini çok azaltmıştır. Tüm bunlara karşın, bugün için riski sıfır olmamakla birlikte kan bankacılığında talep, sıfır risktir. Bundan dolayı, donör kanlarının güvenliği açısından pencere döneminin mümkün olan en kısa süreye indirilmesi hedeflendiği için, kan bankacılığı çalışmalarına moleküler teknoloji girmiştir. Özellikle Avrupa'da plazma ürünlerinden elde edilen ürünlerde zorunlu olan HCV-NAT testine karşın, diğer etkenlerle ilişkili moleküler tanı yöntemlerinin rutin kullanımı tartışmalıdır ve yönteme spesifik bazı sorunların aşılması için arayışlar devam etmektedir.

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşımın önlemesi, güvenli ve temiz kanın en az riskle temininde ülkemizde önem verilmesi gereken birincil yaklaşımın; mevcut tarama testlerinin yüksek kalitede bir standartla yapılması ve tüm kan bağışlarını kapsaması olmalıdır. Bunun için ulusal bir kalite denetim ağının kurulması gerekmektedir. Aksi halde bilinen sorunlar devam edecek ve sorunların gerçek boyutları bilinemeyecektir. Üstelik her yeni tek-

nolojiyi hemen rutine uygulama özentişi, popülist ve gerçekçi olmayan yaklaşımlar zaten kaynakları sınırlı bizim gibi ülkelerde sonuçta rast gele kaynak savurganlığından başka bir şey getirmeyecektir.

KAYNAKLAR

1. 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
2. Kuehner MJ, Roth VR, Haley NR et al. Transfusion transmitted bacterial infections in the United States 1998 through 2000. Transfusion 2001; 41: 1493-9
3. Blanjchman MA, Ali M, Richardson LH. Bacterial contamination of cellular blood components VOX Sang 1994; 67: 23-33
4. Tabor E. Bacterial infections transmitted by blood infectious complications of blood transfusion book Academic Press. In. New York, 1982 ; 147-65
5. Sönmezoğlu M, Tranfüzyonla bulaşan sıtma. Sendrom 2002; 14: 115-8
6. Koff RS, Seeff LB, Distag JL: Transfusion transmitted hepatitis A, B and D. Principles of Transfusion Medicine. Second edition, Baltimore-Philadelphia-London, 1996; 675-86
7. Centers for Disease Control and Prevention Division of HIV/AIDS Prevention-Basic Statis Lics. MMWR. 2201
8. Lackritz EM: Prevention of HIV transmission in the developing world: Achievements and continuing challenges. AIDS 1998; 12 (Suppl): 581-6
9. AIDS Savaşım Derneği. AIDS Savaşım Bülteni 2001; 40: 7
10. Dodd RY. Current viral risk of blood and blood products. Ann Med 2000; 32: 469-74
11. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. S Viral Hep.1999; (suppl): 6-15
12. Scriber GB, Bush MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The retrovirus epidemiology donor study. Nengl J Med 1996; 334:1685-90
13. Regam FAM, Prospective investigation of transfusion transmitted infections in recipient of over 20000 units of blood. Br Med J 2000; 320: 403-6
14. Koerner K, Cardoso M, Deryler T, et al. Estimated risk of transmission of hepatitis C virus by blood transfusion. VOX Sang 1998; 74: 213-6
15. Busch MP, Watanabe KK, Smith JVU, et al. False negative testing errors in routine viral marker screening of

- blood donors. For the Retrovirus epidemiology donor study. *Transfusion*. 2000; 40: 585-9
16. Gallarda JL, Dragon E. Blood screening by nucleic acid amplification technology: Current issues, future challenge. *Mol Diagn* 2000; 5: 11-22
 17. Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic acid Amplification Testing of Blood Donors. Nucleic acid testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. *Transfusion* 2000; 40: 143-59
 18. EPFA/NIBSC Workshop. Nucleic acid amplification tests for the detection of blood-borne viruses. *VOX Sang* 1999; 76: 194-200
 19. Saldanha J. Validation and standardization of nucleic acid amplification technology (NAT) an assay for the detection of viral contamination of blood and blood products. *J Clin Virol* 2001; 20: 7-13
 20. Petrik J, Hevvitt P, Barbara J, et al. Large-scale HCV-RNA screening in first time blood donors; the first step Towards Genomic Screening of blood donations. *VOX Sang* 1999; 76:159-62
 21. Roth WK, Buhr S, Drosten C, et al. NAT and viral safety in blood transfusion. *VOX Sang* 2000; 78: 257-9
 22. Rouziox C.,Barin F, Cazenave JP, et al. Contribution of nucleic acid amplification techniques to the safety of blood components in France. *Transfusion* 1998; 38: 989-90
 23. Seitz R, Burger R: Science, Lawyers, and the Europeans testing requirements in transfusion medicine. *Transfusion* 1998; 38: 506
 24. Mc Cullough J, Bianco C, Busch MP, et al. Genome amplification Tash force. Prelinary report. *Transfusion* 1998; 38: 903-4
 25. Kagom D, Levin AE, Rapid assay for bacterial contamination of platelets. *Transfusion* 2002; 41 (suppl): 34
 26. Mc Donald CP; Simith R; Colvin J, et al. Evaluation of a novel dielectrophoresis system for the rapid detection of bacteria in platelet concantrates. *Transfusion* 2001; 41 (suppl19): 34
 27. Houghton Rh, Homer MS, Reynolds LD; et al. Peptide ELI SA for detection of antibodies yo *Babesia microti* in serum. *Transfusion* 2001; 41 (suppl 9):13