

Kan ve Kan Ürünleri İle Bulaşan Viruslar: HIV ve Diğer Retroviruslar

Gülden Yılmaz

Transfüzyonla bulaşan infeksiyon hastalıkları arasında insan retroviruslarından human immunodeficiency virus tip 1 (HIV-1), human immunodeficiency virus tip 2 (HIV-2) ve human T-cell lymphotropic virus tip 1 (HTLV-1) ile oluşan infeksiyonlar da yer alır. Bu üç etkenin de yol açtıkları klinik tablonun ölüme yol açması ve tedavisinin olmaması, transfüzyonla bulaşan etkenler arasında ayrı bir yere sahip olmalarına neden olur; çünkü bu infeksiyonların önlenmesinde kan vericilerin taranması önem kazanmaktadır.

HIV-1, HIV-2 ve HTLV-1'in bulaşma yolları benzerdir. Ancak belirli coğrafik bölgelerdeki prevalansları farklıdır.

Human Immunodeficiency Virus Tip 1 (HIV-1)

İlk tanımlanan AIDS etkeni HIV-1'dir. Başlıca bulaşma yolları cinsel temas, kan yolu ve infekte anneden bebeğe geçiştir. Transfüzyona bağlı ilk AIDS olgusu 1982 yılında, eritroblastosis fetalis nedeniyle transfüzyon uygulanan 20 aylık bir bebekte tanımlanmıştır (1).

HIV-1'in ana bulaşma yollarının ve buna bağlı olarak infeksiyonun sık görüldüğü risk gruplarının belirlenmesinden sonra, HIV infeksiyonunun kan yolu ile bulaşmasını önlemek amacı ile 1983 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde risk grubundan olanlardan kan alınmaya başlanmıştır. Çok sayıda kişinin kanlarının aynı anda incelenmesine olanak sağlayan duyarlı ve özgül ticari ELISA kitlerinin üretilmesi ile de 1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri ve pek çok Avrupa ülkesinde kan vericilerin kanları anti-HIV antikorları yönünden taranmaya başlanmıştır (2). Türkiye'de ise bu taramaya 1987 yılında başlanmıştır.

Anti-HIV antikorlarını taramada en yaygın olarak kullanılan yöntem ELISA'dır. Önceleri ELISA kitlerinde antijen olarak infekte hücre kültürlerinden elde edilen virus kullanılıyordu. Daha duyarlı ve özgül ELISA kitleri geliştirmek amacı ile rekombinan DNA teknolojisi uyarınca geliştirilen ya da sentetik olarak üretilen antijenin kullanıldığı ikinci jenerasyon kitler geliştirilmiştir. Kullanılan ELISA kitlerinin çoğu ile IgG ve IgM cinsinden antikorlar birlikte saptanmaktadır.

Anti-HIV antikoru yönünden incelenen kan ile bir kez ELISA pozitifliği saptandığında işlem yinelenir. Yinelenen pozitifliğin daha özgül bir deney olan Western Blot yöntemi ile doğrulanması gerekmektedir. Western Blot yöntemi ile spesifik bantlarda pozitiflik elde edildiğinde, kişinin HIV ile infekte olduğu ispatlanmış olur ve bu kişiler infeksiyonu bulaştırma riski taşıdıkları için donörlükten çıkarılırlar (3,4).

Bazı durumlarda ikinci kez yinelenen ELISA pozitifliğine rağmen Western Blot yöntemi ile negatif sonuç alınır. Bu tür kanlar ile yapılan incelemelerin sonucuna göre Western Blot yöntemi ile doğrulanmayan iki kez ELISA pozitifliği yalancı pozitifliği göstermektedir. Ancak böyle bir durum söz konusu olduğunda da kişinin kanı transfüzyon için kullanılmama-

lıdır. Bu kişilerin risk grubundan olup olmadıklarının araştırılması gerekmektedir. Bu kişilerden 6 ay sonra alınacak kan örneğinin tekrar incelenmesi ve bu serum örneğinin farklı antijen kullanan iki ELISA kiti ile denenmesi ve Western Blot yönteminin yinelenmesi önerilmektedir (5).

ELISA ile yinelenen pozitiflik veren kanlar her zaman Western Blot yöntemi ile net bir sonuç vermemektedir. Bu sonuçlar tam olarak pozitiflik kriterine uymayabilmekte ve bu tür kanların Western Blot ile % 70'inde sadece p24 bantında pozitiflik saptanmaktadır. Bazı çalışmalara göre bu tür kanların gerçek HIV infeksiyonunu yansıtmaya olasılığı az da olsa vardır (% 2-5). Bu tür sonuç elde edilen ve risk grubundan olduğu bilinen az sayıda kişinin 2-3 ayda serokonversiyon gösterdiği ve Western Blot sonucunda tipik HIV'e özgü bantların oluştuğu saptanmıştır. Bu nedenden dolayı ELISA ile yinelenen pozitiflik alındığı halde Western Blot yöntemi ile net bir sonuç elde edilemediği durumlarda, bu kişilerden 6 ay sonra ikinci kan örneğini alarak deneyleri yinelemek gerekir. Western Blot sonucunda tipik bantların oluşmadığı gösterildiği takdirde HIV-1 infeksiyonu riski ekarte edilmiş olur (6).

ELISA kitlerinin duyarlılıkları % 99'un üzerindedir. Özgüllüğü ise % 99.8 dir. Ancak test % 100 duyarlı bile olsa, tayin edilebilir düzeyde antikorun oluşmadığı serokonversiyon öncesi dönemde, donörlerin anti-HIV antikorları yönünden yalancı negatiflik ve infeksiyonu bulaştırma riski az da olsa söz konusudur. Çoğu araştırmaya göre serokonversiyonun oluşması 2-3 ayda gerçekleşir. Bazen 5 ayı, hattâ daha uzun süreyi alabilir. İki yıla kadar uzadığı da bildirilmiştir. İşte bu nedenle, donör kanlarının anti-HIV antikorları yönünden incelenmesi ile HIV'in kan transfüzyonu sonucu bulaşma riski önemli oranda azalmış, ancak tam olarak ortadan kaldırılamamıştır. Çeşitli çalışmalarda da kan vericilerindeki prevalans dikkate alınarak bu oran 1/38.000 ile 1/250.000 arasında saptanmıştır. Bu oranı 4-5/1.000.000 olarak bildirenler de vardır. Bir toplumda seronegatif kanlardan HIV infeksiyonu bulaşma riski sadece o toplumdaki infeksiyonun prevalansının yüksekliğine bağlı değildir. Bu riskin yüksekliğini, yeni kazanılan infeksiyon sıklığı ve risk grubundan kişilerin kan vermeme bilincinde olmamaları da belirler (4,5,7).

Bu tür serokonversiyon öncesi dönemdeki kanlar ile HIV infeksiyonu bulaşma riskinin, HIV antijeni tayini ile azalabileceği düşünülmüştür. Ancak donörlerin antijen yönünden taranmalarının da değeri sınırlıdır. HIV antijenemisi, HIV antikorları oluşmadan önceki dönemde ortaya çıkar ve kanda tayin edilebildiği süre 6-8 haftadır. 1.000.000 donörü kapsayan bir çalışmada pozitifliğe raslanılmamıştır. Yine 300.000 donörün tarandığı başka bir çalışmada pozitifliğe raslanılmamıştır ve yalancı pozitiflik oranı % 0.5 olarak saptanmıştır (4,8).

O halde transfüzyonla bulaşan HIV infeksiyon riskini hernekadar sifıra indirmek mümkün olmuyorsa da uygulanacak en iyi yöntem:

- 1) Donörlerin anti-HIV yönünden ELISA ile taranması ve
- 2) Risk grubundan olan kişilerin, kendilerinin transfüzyon için kan vermemelerini sağlayacak bilinçte olabilmeleri

Tablo 1. Avrupadaki AIDS Olgularının Risk Gruplarına Göre Dağılımı (10) (30 Haziran 1989)**1) Erişkinlerde:**

Risk grubu	%
Eşcinsel/biseksüel	50
Damarıçi uyuşturucu kullanan	28.7
Eşcinsel+damarıçi uyuşturucu kullanan	2.1
Hemofilik	3.1
Transfüzyon yapılan	3.5
Heteroseksüel ilişkide bulunan	7.8
Risk grubuna sokulamayan	4.8

2) Çocuklarda:

Risk grubu	%
Annedé risk faktörü:	
-damarıçi uyuşturucu kullanan	36.5
-transfüzyon yapılan	2.1
-heteroseksüel ilişkide bulunan	24.9
-risk grubuna sokulamayan	12.6
Hemofilik	10.7
Transfüzyon yapılan	11.8
Risk grubuna sokulamayan	1.4

için gerekli eğitimin verilmesidir (9).

1989 Haziran sonu verilerine göre Avrupa'daki AIDS olgularının risk gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

1988'deki donör taraması sonuçlarında her 100 kişide infekte kişi oranları en yüksek Portekiz (.346/1000), İspanya (.257/1000), Yunanistan (.199/1000) ve Fransa'da (.173/1000) bulunmuştur. Ayrıca Avrupa'dan on ülkede sürekli kan verenlerle ilk kez kan verenlerin sonuçları karşılaştırıldığında, ilk kez verenlerde seropozitifliğin on kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da donör seçiminin önemli olduğunu göstermektedir.

1988 yılına kadar 29 Avrupa ülkesinden bildirilen transfüzyonla ilgili AIDS olguları incelendiğinde, 1984 yılına kadar infekte kan ile oluşan AIDS olgularında artış, 1986 yılından itibaren de azalma olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 2) (10).

Türkiye'de 1988 Aralık ayına kadar Adana, Ankara, Antalya, İçel, İstanbul, İzmir ve Samsun illerinde donör olarak toplam 375.215 kişi taranmıştır ve 45 pozitiflik elde edilmiştir (% 0.012) (11).

Human Immunodeficiency Virus Tip 2 (HIV-2)

AIDS etkeni ikinci virus HIV-2'dir. Batı Afrika ülkelerinde endemiktir. Ayrıca Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerindeki Batı Afrika orijinli kişilerde, ya da bu tür kişiler ile cinsel ilişkide bulunanlarda nadir olarak tanımlanmıştır (12). Avrupa'da bildirilen olgu sayısı 100 kadardır

(13). Detaylı epidemiyolojik çalışmalar henüz yapılmadığı halde HIV-2'nin de HIV-1'e benzer yol ile yayıldığı bilinmektedir. HIV-1 ELISA kitleri ile HIV-2 infeksiyonunun % 42-52 oranında saptandığını gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle HIV-2 infeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde HIV-2'ye özel ELISA kitleri ile donörlerin taranmasında yarar vardır (4).

Human T-cell Lymphotropic Virus Tip I (HTLV-1)

İlk kez 1978'de izole edilmiştir. İnsandan ilk izole edilen retrovirusdur. Erişkin T hücre lösemisi Japonya'da Takatsuki ve arkadaşları tarafından ilk kez 1977'de tanımlanmıştır. 1980 yılında Gallo ve arkadaşları erişkin T hücre lösemiliilerin serumlarının % 100'ünde HTLV-1 antikorlarının bulunduğunu göstermiştir. Böylece önce erişkin T hücre lösemisi ile ilişkisi gösterilen HTLV-1'in daha sonra endemik myelopati ve tropikal spastik paraparezi ile de ilişkisi gösterilmiştir (14).

Güneybatı Japonya, Afrika, Karaibler, Amerika Birleşik Devletleri'nin güneydoğusunda ve Güney Amerika'da bazı bölgelerde endemiktir (15). Bu bölgelerden Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'ye göç edenlerde sık görülür. Avrupa'da İtalya dışında nadirdir. Güneydoğu İtalya'da endemik olduğu bir alan tanımlanmıştır. Veriler azdır ama orta ve kuzey Avrupa'da yoktur, ya da düşük prevalansda olduğu sanılmaktadır (13,15). Erişkin T hücre lösemisinin prognozu kötüdür. Latent dönemi uzun olup 10-15 yıl kadardır. Serum örneklerinde anti-HTLV-1 antikorlarını saptamada en çok kullanılan yöntemler ELISA ve IFA'dır. Pozitif sonuçlar Western Blot yöntemi ile doğrulanmalıdır, direkt ELISA yöntemi ile yanlış pozitiflik oranı yüksektir.

HTLV-1 infeksiyonu prevalansı, endemik olduğu bölgelerde yüksektir. Örneğin güney Japonya'da % 15-20 ve Karaiblerde % 10'un üzerinde görülür. Amerika Birleşik Devletlerinde nadirdir. Alu coğrafik bölgeden 40.000 donör taranmış ve 10 seropozitif saptanmıştır (% 0.025). Görülme sıklığı coğrafik olarak değişmekle birlikte güneydoğu ve batıda en yüksektir.

Anti-HTLV-1 pozitif kişilerin periferik lenfositlerinden virus izole edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda virusun kan transfüzyonu ile bulaşma riski araştırılmıştır. Bir çalışmada anti-HTLV-1 pozitif kan ile serokonversiyon oranı % 63 olarak saptanmıştır. Antikorlar transfüzyonu takiben 3-6 haftada oluşur. İlk saptananlar, IgM cinsi antikorlardır. Bir

Tablo 2. 29 Avrupa ülkesinden bildirilen transfüzyonla ilgili AIDS olgularının transfüzyon yapılan ve tanı koyulan yıla göre dağılımları (10)

Transfüzyon yılı	Tanı koyulan yıl							Toplam
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	
1978	0	0	0	1	0	0	3	4
1979	0	0	2	1	1	0	1	5
1980	0	1	1	2	5	3	2	14
1981	1	4	1	4	6	6	12	34
1982	0	0	3	7	11	30	12	63
1983	-	1	2	4	26	32	31	96
1984	-	-	0	14	33	63	50	160
1985	-	-	-	0	11	40	31	82
1986	-	-	-	-	0	0	5	5
1987	-	-	-	-	-	0	3	3
1988	-	-	-	-	-	1	1	1
Toplam	1	6	9	33	93	174	151	467

kaç ayda IgG cinsinden antikorlar da saptanır. Anti-HTLV-1 pozitif kişilerde erişkin T hücre lösemisi gelişme oranı sekse bir olarak saptanmıştır (14).

Endemik olduğu yerler dışında nadirdir, ancak öldürücü olduğundan önem kazanmaktadır. Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde donör kanlarının anti-HTLV-1 yönünden taranmasına başlanmıştır (16).

Kan Ürünleri ile Bulaşma

Liyofilize konsantre pıhtılaşma faktörleri 2.000-30.000 donörden hazırlanır. Bu ürünler ile HIV enfeksiyonunun bulaşmasının engellenmesinde üçlü bir engel kullanılmaktadır: Yapılan eğitim sayesinde risk grubundan kişilerin kan vermelerinin önlenmesi, donörlerin taranması ve viral inaktivasyon. Virus inaktivasyonunda çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem ısıtma değildir. Pıhtılaşma faktörlerine ya liyofilize halde iken ısı uygulanır, ki bu yöntem kuru ısı uygulamasıdır; ya da solüsyon halinde iken ısı uygulanır, buna da nemli ısı uygulaması denir. Nemli ısı uygulaması virus inaktivasyonunda daha etkilidir. Virus inaktivasyonunda kullanılan yöntemler arasında kimyasal yöntemler de vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde deterjanlar, Avrupa'da ise "B-propiolactone" ve UV kullanılmaktadır. Viral inaktivasyonda kullanılan üçüncü bir yöntem ise sıçan monoklonal antikorlarını kullanarak afinite kromatografi yöntemi ile pıhtılaşma faktörünü virusdan kurtarmaktır: HIV ısıya duyarlıdır; ancak 1985-1987 arasında kuru ısı uygulanarak hazırlanmış pıhtılaşma faktörü uygulanan 18 olguda HIV ile serokonversiyon saptanmıştır. Nemli ısı ve kromatografi yöntemi kullanılarak hazırlanan pıhtılaşma faktörlerinin daha güvenilir olduğu ileri sürülmüştür (17). Bu arada rekombinant faktör VIII konsantreleri üretim çalışmaları sürmektedir.

HIV'in yanısıra HTLV-1'in de pıhtılaşma faktörleri ile bulaşmasının mümkün olduğu, hemofiliklerde HTLV-1 enfeksiyonunun gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (14).

Kan ürünlerinden Ig preparatları 1.000'den fazla donörden toplanan plazmadan etanol fraksiyasyonu ile hazırlanır. Ig ve albumin ile HIV enfeksiyonu bulaşması tanımlanmamıştır. Hazırlanması sırasında uygulanan soğuk etanol fraksiyasyonu, sterilizasyon yöntemlerinden "beta-propiolactone", UV ve pH 4'deki pepsin de HIV'e karşı etkilidir. Bazı alıcılarda nadiren anti-HIV antikorlarının pasif transferi saptanmıştır (18,19).

Ig hazırlanmasında da vericilerin duyarlı tarama yöntemi ELISA ile taranması ve vericilerin seçilerek risk grubundan olanların elimine edilmesi önem taşımaktadır (19).

Kaynaklar

1. Melief C J M, Goudsmith J. Transmission of lymphotropic retroviruses (HTLV-I and LAV/HTLV III) by blood transfusion and blood products. *Vox Sang* 1986; 50: 1-11.
2. Los A P M, Acrhterhof L, Tijmstra T, Suurmeyer T P B M, Sibinga C T S. Informing blood donors about AIDS and risk factors: Reactions to information provided in a regional blood bank in Netherlands. *AIDS* 1989; 3: 439-441.
3. Griffith B P, Ferguson D, Mellors J. W. Acute human immunodeficiency virus infection, false negative ELISA in a patient with viremia and a positive Western Blot test. *J Infect Dis* 1989; 160: 160-161.
4. Busch M P. Laboratory Diagnosis of HIV Infection, *Transfusion Med Rev* 1988; 2: 250-263.
5. Grindon A J, Critchley S E, Ward J W: Risk of HIV infection in recipients of tested blood from donors now anti-HIV positive. *Transfusion* 1988; 28: 419-421.
6. Genesca J, Jett B W, Epstein J S, Shih J W, Hewlett I K, Alter H J. What do Western Blot indeterminate patterns for human immunodeficiency virus mean in EIA negative blood donors. *Lancet* 1989; 2: 1023-1025.
7. Ward J W, Holmberg S D, Allen J R et al. Transmission of Human Immunodeficiency Virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med* 1988; 318: 473-477.
8. Busch M P. Future trends in Retrovirus Testing. *J Clin Immunoassays* 1988; 11: 126-129.
9. Gunson H H, Rawlinson V I. HIV antibody screening of blood donations in the United Kingdom. *Vox Sang* 1988; 54: 34-38.
10. WHO Collaborating center on AIDS. AIDS Surveillance in Europe. *Quarterly Report* 1989; 22.
11. AIDS Yüksek Kurulu. 1988 AIDS programı faaliyet raporu. 1988.
12. Epstein J S. The FDA's role in developing standardization of tests for HIV and HTLV-I. *J Clin Immunoassays* 1988; 11: 120-122.
13. Soriano V, Tor J, Ribera A et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Spain. *AIDS* 1989; 3: 615-616.
14. Larson C J: Human T-cell leukemia virus Type 1 (HTLV-1) and blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 869-875.
15. Cilla G, Zulaica D, Perez-Trallero P. Non-prevalence of HTLV-1 infection among intravenous drug users in northern Spain. *AIDS* 1989; 3: 616-617.
16. Bolton W V, Wylie B R, Kenrick K G et al. HTLV-I and blood donors. *Lancet* 1989; 1: 1324-1325.
17. Brettle D B, Levine P H. Factor concentrates for treatment of Haemophilia: which one to choose. *Blood* 1989; 73: 2067-2073.
18. Zuck T F, Preston M S, Tankersley D L et al. More on partitioning and inactivation of AIDS virus in immunoglobulin preparations. *N Engl J Med* 1986; 314: 14554-14555.
19. Newland A C: The use and mechanism of action of intravenous Immunoglobulin: an update. *Br J Haematol* 1989; 72: 301-305.