TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAN BAĞIŞÇILARINDA HBV, HCV, HIV TARAMA TESTLERİNİN DOĞRULANMASI: TARAMA TESTLERİNİN POZİTİF PREDİKTİVİTESİ VE DOĞRULAMA TESTLERİNİN MALİYETİ

Ali ACAR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sabri KEMAHLI

2008- ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAN BAĞIŞÇILARINDA HBV, HCV, HIV TARAMA TESTLERİNİN DOĞRULANMASI: TARAMA TESTLERİNİN POZİTİF PREDİKTİVİTESİ VE DOĞRULAMA TESTLERİNİN MALİYETİ

Ali ACAR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sabri KEMAHLI

2008- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Transfüzyon Tıbbı ve Kan Bankacılığı Tezli Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/07/2008

Prof.Dr. Sabri KEMAHLI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pof.Dr. Nurdan TAÇYILDIZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Betül ULUKOL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr. Aydın KARAARSLAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Kl.Mik. Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Çizelgeler	vi
Şekiller	vii
1. GİRİŞ	1
2. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3. BULGULAR	15
4. TARTIŞMA	26
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
ÖZET	36
SUMMARY	37
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	40

ÖNSÖZ

Kan bankalarında mikrobiyolojik tarama testi olarak en sık EIA yöntemleri tercih edilmektedir. Bu test sistemlerindeki sonuçların yorumlanması, büyük ölçüde test üretici firmalarının önerileri doğrultusunda yapılmaktadır. Tez çalışmamızda, EIA test sonuçlarının yorumlanması ve doğrulama testi kararı verilmesinde duyarlı ve maliyet etkin bir algoritma oluşturmayı hedefledik.

Yüksek lisans eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimin her döneminde yardımlarını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. A. Sabri KEMAHLI'ya sonsuz şükranlarımı sunarım.

Eğitimin süresince değerli katkıları ile emeği geçen AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üyelerinden Sayın Prof Dr. Zümrüt UYSAL'a, Sayın Prof. Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI'na, AÜTF Mikriobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Aydın KARAARSLAN'a, kan bankacılığı konusunda kendisinden çok şey öğrendiğim, her konuda yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Nuri SOLAZ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında tüm imkânlarından yararlanmamı sağlayan, her türlü konuda yardımcı olan Çapa Kızılay Kan Merkezi Müdürü Sayın Uz. Dr. Hüsnü ALTUNAY'a, Kan Merkezi Laboratuar Şefi Sayın Uz. Dr. Erdoğan KOŞAN'a, Çapa Kızılay Kan Merkezi çalışanlarına, tezimin olgunlaşması ve geliştirilmesinde değerli katkıları olan Sayın Prof. Dr. Şaban ÇAVUŞLU'ya, çalışmalarımda her zaman desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Oral ÖNCÜL'e, ayrıca eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dt. Banu ACAR'a teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
EIA	: Enzyme Immunoassay
HBV	: Hepatit B Virüsü
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RIA	: Radioimmun Assay
RIBA	: Rekombinant Immunoblot Assay
ROC	:Receiver Operating Characteristics
s/co	: Serum Örneği / Eşik Değeri
LIA	: Line Immuno Assay
NAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Teknolojisi
WB	: Westernblot

ÇİZELGELER

Çizelge 1.	Tarama testlerinde tekrarlayan pozitiflik oranı	15
Çizelge 2.	Kan bağışçılarında HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansı	16
Çizelge 3.	Anti-HCV EIA sonuçların LIA ile doğrulama sonuçları	22
Çizelge 4.	Anti-HIV EIA sonuçların LIA ile doğrulama sonuçları	24
Çizelge 5.	Anti-HIV ve HIV LIA pozitif sonuçların Westernblot ile doğrulama sonuçları.	
Çizelge 6.	Test tekrarına ve doğrulama testlerine karar vermede indeks değerlerinin temel alınmasının test maliyetleri üzerine etkisi	33

ŞEKİLLER

Şekil 1. Anti-HCV başlangıç ve tekrar edilen 1-2. teste ait indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği 17

Şekil 2. Anti-HCV başlangıç ve tekrar edilen 3. teste ait indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği 17

Şekil 3. Anti-HIV başlangıç ve tekrar edilen 2. test indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği 18

Şekil 4. Anti-HIV başlangıç ve tekrar edilen 3. test indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği 18

Şekil 5. HBsAg başlangıç ve tekrar edilen 2. test indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği 19

Şekil 6: HBsAg başlangıç ve tekrar edilen 3. test indeks değerleri arasındaki ilişki 19

Şekil 7. Tekrarlayan reaktivite kesin sonuç kabul edildiğinde Anti-HCV EIA test sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesinde elde edilen ROC eğrisi 21

Şekil 8. Tekrarlayan reaktivite kesin sonuç kabul edildiğinde anti-HIV EIA test sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesinde elde edilen ROC eğrisi 21

Şekil 9. Tekrarlayan reaktivite kesin sonuç kabul edildiğinde HBsAg EIA test sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesinde elde edilen ROC eğrisi 22

1. GİRİŞ

Çeşitli virüsler, bakteriler ve parazitler kan ve kan ürünleri ile bulaşabilmektedir. Bunlar arasında, Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) 1 ve 2 en önemlileridir (Bihl ve ark., 2007).

Kan bankacılığında kullanılan enfeksiyöz tarama testlerinin tanısal özgüllük ve duyarlıklarının %100 olması tercih edilir (Comandor ve Holland, 2006). Test sonuçları değerlendirilirken tanısal özgülük ve duyarlılık ile birlikte o hastalığın toplumdaki prevalansı da göz önünde bulundurulmalıdır. Düşük prevalansa sahip hastalıklarda yüksek duyarlılığa sahip bir testin pozitif tahmin ettirici değeri (prediktivite) düşüktür (Uğurman ve Berktaş, 2003). Bu nedenle düşük prevalanslı hastalıklarda test sonuçlarını değerlendirirken pozitif sonuçların doğrulama testleri ile tekrarlanması, ayrıca gerek bağışçının gerekse yakınlarının güvenliği ve epidemiyolojik çalışmalar için doğrulama testlerine geçilmesi tavsiye edilmektedir (Alter ve ark., 2003).

HBV, HCV ve HIV taramalarında en sık kullanılan testler Enzyme Immunoassay (EIA) testleridir (Heper, 2007; Alter ve ark., 2003). EIA sonuçlarının yorumlanmasında, büyük ölçüde üretici firmaların yaptığı klinik çalışmalar esas alınmaktadır. Buna göre EIA yöntemi ile reaktif bir sonuç elde edildiğinde testin tekrarlanması, tekrarlanan testlerde en az bir pozitifliğin saptanması durumunda sonucun pozitif kabul edilerek doğrulama testlerine geçilmesi önerilir (Alter ve ark., 2003). Ancak son zamanlarda, tekrarlayan reaktif sonuçların başlangıç EIA indeks değerinin (serum örneği/eşik değeri; s/co) kuvveti ile paralellik gösterdiği bu nedenle birinci testte pozitif s/co değerinin kuvvetine göre tekrar testleri yapılmadan doğrudan doğrulama testlerine geçilmesi önerisi, tanı algoritmalarındaki üretici firmalarının tekeline alternatif getirmektedir (Alter ve ark., 2003; Contreras ve ark., 2007; Öztürk ve ark., 2006).

Yüksek duyarlılık ve özgüllülüğe sahip tarama testlerinin, özellikle prevalansı düşük enfeksiyonlarda yüksek yalancı pozitifliğe neden olması, testlerin yorumlanması ve bağışçının bilgilendirilmesinde zorluklara yol açmakta, ayrıca iş gücü, maliyet ve gereksiz bağışçı kaybına neden olmaktadır (Kiely ve Wilson, 2000).

Bu nedenle sonuçların doğrulama testleri ile doğrulanması gerekmektedir. Doğrulama testlerinin yüksek maliyeti ve sınırlı ulaşılabilirliği nedeniyle, başlangıç testlerindeki reaktif sonuçların, doğrulama test sonuçlarına göre yüksek pozitif tahmin ettirici s/co değerinin tespit edilerek, bu değerlerin üzerindeki sonuçlarda doğrulama yapılmadan sonucun bildirilmesi, diğer bir tartışma konusudur (Nelson ve Shan, 2008).

Çalışmamızda, kan bankalarında kullanılan HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV EIA tarama testlerinde, tekrar testlerinin gerekliliğini ortaya koymak için, birinci ve tekrar edilen testlerdeki s/co değerleri arasındaki korelasyon ve tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu indeks değerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Buna ilave olarak, bağışçılardaki HBV, HCV, HIV seroprevalansı, tarama ve doğrulama testlerinin zaman ve maliyet analizi, anti-HCV EIA s/co değerleri ile doğrulama test sonuçları arasındaki ilişki, HCV ve HIV tarama testlerinin yalancı pozitiflik oranı ve pozitif tahmin ettirici değerleri araştırılmıştır. Bu sonuçlara göre, tarama amaçlı kullanılan EIA testlerinde gereksiz tekrarın önlenebilirliği ve tarama testlerindeki indeks değerlerine bakılarak, doğrulama testlerinin gerekliliği irdelenecek, kaynakları sınırlı olan ülkemizde, kan bankacılığında mikrobiyolojik tarama testlerinde güvenilir ve maliyet etkin bir tanı algoritması oluşturulabilir mi sorusuna yanıt aranmıştır.

.

1.1. Transfüzyonla Bulaşan Etkenler

Kan ve kan ürünleri transfüzyonlarının en önemli komplikasyonlarından biri, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlardır. Bunlar arasında hemen her türlü kan ürünü ile bulaşabilmeleri, tüm ileri tarama yöntemlerine karşın riskin sıfıra indirilemediği ve neden oldukları enfeksiyonların sadece alıcıda değil toplum sağlığı açısından da bir tehdit oluşturmaları nedeni ile virüslerin ayrı bir önemi vardır (Kaur ve Basu, 2005).

Günümüzde kan bankacılığında transfüzyonla bulaşan viral enfeksiyonlardan en önemlileri HBV, HCV, HIV1,2 virüsleridir (Kaur ve Basu, 2005; Bihl ve ark., 2007). Bağışçı sorgulama sürecinin daha dikkatli yapılması ve tarama test tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, transfüzyonla enfeksiyon bulaşma riski ileri derecede azaltılmıştır (Alter ve Houghton, 2000). Buna karşın, enfeksiyöz pencere dönemi, immünolojik sessiz taşıyıcılık, enfeksiyöz etkenlerinde genetik değişikler, kullanılan test yöntemlerinin sınırlılıkları ve laboratuvar hataları gibi nedenlerle az da olsa bir risk kalmaktadır (Bihl ve ark., 2007; Kaur ve Basu, 2005; Heper, 2007).

1.1.1. Hepatit B Virüsu

Hepatit B virüsü *Hepadnaviridae* ailesinin Orthohepadnavirüs cinsinde yer alan zarflı, kısmen çift zincirli bir DNA virüsüdür. Dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona neden olmuştur (Lai ve ark., 2003). Kronikleşen olgularda, siroz ve hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riski nedeniyle, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ülkemizde HBV enfeksiyonu yaygın olarak görülmekte olup, kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir (Özdemir ve Kurt, 2007; s.:109).

Virüsün tek önemli rezervuarı insandır. Temel olarak enfekte kan ve vücut sıvıları ile parenteral (perkütan) temas, cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal) ve enfekte kişilerde cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) yolları ile bulaşmaktadır. Parenteral bulaş yolu, en çok araştırılan, en iyi bilinen ve en önemli bulaş yoludur. Bu grup içinde enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, enjektör gibi malzemelerin ortak kullanımı, hemodiyaliz, akupunktur

ve intravenöz ilaç alışkanlığı parenteral bulaş için risk faktörleridir (Curry ve ark., 2005).

HBV enfeksiyonu, dünya üzerinde görülme sıklığına göre, düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Taşıyıcılık oranı <%2 olan ülkeler düşük, %2–7 olanlar orta, >%7 olan ülkeler ise yüksek endemik bölge kapsamındadır (Curry ve ark., 2005). Kızılay Kan Merkezinin 16 yıllık (1989–2004) verilerine göre, kan bağışçılarındaki HBsAg pozitifliği %4,19'dur (Gürol ve ark., 2006). Toplum genelinde yapılan taramalarda ise HBsAg pozitifliği %1,7–21 arasında değişmektedir (Özdemir ve Kurt, 2007; s.:113). Yüksek prevalansa ait veriler hastanede takip edilen çeşitli hasta gruplarına ait olduğundan, Kızılay verileri dikkate alındığında, ülkemiz orta endemisitede yer almaktadır.

Akut HBV enfeksiyonu sırasında, HBsAg virüse ait ilk saptanan antijendir ve genellikle etkenin alınmasından 1–10 hafta sonra (ortalama 4–8 hafta) veya semptomların ortaya çıkmadan 2–7 hafta önce serumda belirir (Lai ve ark., 2003). Enfeksiyonun başlangıcından itibaren HBsAg'nin serolojik olarak saptanabildiği döneme kadar geçen süreye, birinci pencere dönemi denir. HBsAg'den kısa bir süre sonra HBeAg, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG ortaya çıkar. Enfeksiyon ilerledikçe yaklaşık 12–14 hafta sonra HBeAg kaybolur ve anti-HBe gelişir. Son olarak HBsAg azalarak kaybolur ve anti-HBs'nin ortaya çıkması ile enfeksiyon çözülür. HBsAg'nin kaybolduğu ancak henüz anti-HBs'nin ortaya çıkmadığı kısa süreli bir boşluk olur. Buna ikinci pencere dönemini denir ve serumda sadece anti-HBc IgM saptanabilir (Özsan, 2007; s.: 130). Akut HBV sonrası hastaların bir kısmında, HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süreli pozitif kalır. Bu durum hastalığın kronikleştiğinin göstergesidir. Enfeksiyonun kronikleşme oranı virüsün bulaştığı yaş ile ilişkilidir ve yetişkinlerde %5, yenidoğanlarda %90, çocuklarda %25–35 oranında kronikleşme görülür (Anna ve Brian, 2007).

Kan ve kan ürünlerinin rutin olarak HBsAg taranmasından önce, HBV bulaşının en sık nedeni kan transfüzyonu idi (Comanor, 2006). Rutin taramaların yasal zorunluluk haline getirilmesi ve profesyonel kan vericilerinden gönüllü kan vericiliğine geçiş, HBV bulaşını önemli ölçüde azaltmıştır (Gürol, 2006). Günümüzde kullanılan EIA tarama testleri çok hassas olup 0,1 ng/ml yoğunluktaki

HBsAg tespit edilebilmektedir (Fang, 2006). Bununla birlikte kullanılan kitlerin duyarlık farklılıkları, laboratuar hataları, gizli (occult) HBV enfeksiyonu, akut hepatitin pencere dönemi (birinci pencere dönemi), iyileşmekte olan enfeksiyonun son dönemindeki pencere dönemi (ikinci pencere dönemi), mutant suşlarla enfeksiyon gibi nedenlerle transfüzyon sonrası hepatitlerle karşılaşılmaktadır (Bihl, 2007). Bunun olma sıklığının, her bir milyon bağışta Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 3,6–8,5 iken, Kuzey Avrupa ülkelerinde 7,5–13,9 olduğu hesaplanmıştır (Coste ve ark., 2005).

1.1.2. Hepatit C Virüsü

Hepatit C virüsü, *Flaviviridae* ailesinde yer alan Hepacivirüs genusunun tek üyesi olan bir RNA virüsüdür. Dünya genelinde HCV ile enfekte 210 milyon hasta vardır. Kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanser gibi ciddi karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenlerinden biridir (Sünbül, 2005; s.:210).

HCV esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve kontamine iğnelerin kullanılması ile parenteral yolla bulaşır. 1990 yılından itibaren kan bankalarında rutin olarak HCV antikorlarına bakılması nedeni ile transfüzyonla ilişkili HCV enfeksiyonu azalmış, günümüzde en önemli bulaş yolu damar içi madde kullanımı olmuştur. Ülkemizde, genel popülasyondaki HCV sıklığı %1–2,4 arasında değişmektedir. Kan bağışçılarında ise bu oran %0,38'dir (Gürol ve ark., 2006).

Akut HCV olgularının çoğu subklinik seyrettiğinden akut dönemde hastalığın tanınması oldukça güçtür. Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1–4 hafta önce, kanda HCV RNA pozitifleşir. Enfeksiyonun ilk 8–12 haftasında viremi pik yapar. Anti-HCV antikorları virüs alındıktan 20–150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir (Thomas ve ark., 2005).

Kan bankalarında anti-HCV, 1990'ların başından beri taranmaktadır. Günümüzde kullanılan 3. kuşak EIA kitleri ile kişi enfekte olduktan ortalama 70 gün sonra serumda anti-HCV saptanabilmektedir (Dodd ve ark., 2002). Antikor gelişinceye kadar ki sürede (pencere dönemi) ve immün yetmezliği olan hastalarda antikor yanıtı gelişmediğinde, EIA ile tanı konulamaz. Transfüzyonla HCV bulaşı, %75 oranında pencere dönemindeki kanlardan kaynaklanmaktadır (Dodd ve ark.,

2002; Schreiber ve ark., 1996). Bunun olma olasılığı ABD verilerine göre 1/103000'dir (Schreiber ve ark., 1996). PCR ile pencere dönemi 10 güne kadar kısaltılmıştır (Dodd ve ark., 2002). Diğer yandan, HCV öz (core) antijeninin, antikor serokonversiyonu öncesinde ve HCV RNA pozitifliği sırasında (enfeksiyöz pencere döneminde) gösterilebileceği ve böylelikle enfeksiyonun antikor testlerinden yaklaşık 1.5 ay önce, kantitatif HCV RNA testlerinden de sadece 2 günlük bir gecikmeyle belirlenebileceğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (Lee ve ark., 2001). Seronegatif dönemdeki viremili kanların hemen tümünü (%94) belirleyebilen bu EIA testinin kan bankalarındaki taramalarda kullanılabileceği gösterilmiştir (Lee ve ark., 2001).

Anti-HCV EIA testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğüne karşın, özellikle kan bağışçıları gibi HCV açısından düşük risk taşıyanlarda yalancı pozitiflik oranı da yüksektir. Bu nedenle pozitif sonuçların analitik antikor testleri ile doğrulanması gerekmektedir (Alter ve ark., 2003). Destekleyici doğrulama testleri arasında en sık kullanılanları Rekombinant immunoblot assay (RIBA), line immuno assay (LIA) ve nükleik asit amplifikasyon teknolojisi (NAT) testleridir.

1.1.3. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), *Retroviridae* ailesinden *Lentivirinae* familyasında yer alan, Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hasalığına yol açan bir RNA virüsüdür. HIV/AIDS yüksek mortalite, morbitide ve ekonomik kayba yol açtığından çağımızın en yıkıcı hastalıklarından biridir. HIV epidemisi tüm coğrafyayı etkisi altına almıştır. Dünya genelinde 33.2 milyon kişinin HIV virüsü taşıdığı tahmin edilmektedir (UNAIDS/WHO, 2007).

HIV başlıca cinsel temas, kontamine olmuş aletlerle (ortak enjektör kullanımı) perkütan temas, enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve enfekte anneden yenidoğana bulaş yolları ile bulaşmaktadır. Ülkemizde 1985–2007 yılları arasında bildirilen toplam olgu sayısı 2711'dir. Ülkemizdeki HIV/AIDS olgularındaki başlıca bulaş şekli cinsel temas olup bunlarında yaklaşık %75'ini heteroseksüel yol oluşturmaktadır (Çelikbaş ve ark., 2008).

Virüsle karşılaştıktan sonra olguların yaklaşık %40-90'ında mononükleoz benzeri klinik belirtiler ortaya çıkar. Semptomların süresi birkaç gün ile 10 haftadan daha uzun süreli (ortalama 2–4 hafta) olabilir. Akut reroviral sendrom olarak da adlandırılan primer HIV enfeksiyonunu takiben uzun süreli klinik latent dönem (ortalama 10 yıl) gelişir. Bu dönemde sürekli olarak viral replikasyonun devam etmesi, enfekte konak hücrelerinde eliminasyona neden olarak bağışıklık siteminin tükenmesine ve nihayetinde fırsatçı enfeksiyonlar ve tümörlerle karakterize olan klinik tablonun (AIDS) gelişmesine neden olur (Çelikbaş ve ark., 2008). Akut enfeksiyonu takiben HIV antikorları iki hafta sonra serumda saptanabilir. Ancak genellikle bu süre 2–3 ayı bulur. HIV enfeksiyonunu takiben üçüncü ayda enfekte kişilerin %95'inde serokonversiyon saptanırken bu oran altıncı ayda %99'a ulaşır. Akut enfeksiyon sonrası antikorların negatif olduğu pencere döneminde, HIV-1'in major kor proteini olan p24 antijenini bulaştan sonraki ilk 2–3 hafta içinde serumda saptamak mümkün. Serokonversiyon süresince anti-p24 antikorları oluşmaya başladıkça p24 antijeni saptanmayacak seviyeye düşer ve asemptomatik evre boyunca saptanamaz. Serokonverisyon öncesi enfeksiyonun saptanmasında kullanılan diğer bir yöntem moleküler yöntemlerle HIV-RNA tespitidir (Çelikbaş ve ark., 2008).

Ülkemizde kan bankalarında 1985 yılından itibaren anti-HIV taraması yapılmaktadır (Heper, 2007). 3. kuşak EIA kitlerinde HIV-1 ve HIV-2 birlikte taranmaktadır. Çift antijen sandviç yöntemine dayalı bu testlerle, hem IgM hem de IgG türü antikorlar saptanabilmekte, bu sayede önceki testlerde 6–8 hafta olan enfeksiyon sonrası antikor tespit süresi 3 haftaya inmiştir. Ülkemizde de kullanılmaya başlanan HIVantijen (p24) ve antikorlarının birlikte gösterilmesini sağlayan 4. kuşak EIA kitleri ile pencere dönemi iki haftaya kadar indirilmiştir. Buna rağmen antikor tarama testleri ile seronegatif olduğu bilinen bir bağışçıdan transfüzyon ile HIV bulaş riski 1/493 000, p24 testinin eklenmesi ile 1/676 000 arasında değişmektedir. Son olarak bağışçı taramasında NAT testlerinin kullanılmaya başlaması ile pencere dönemi 11 güne kadar çekilmiş ve buna paralel olarak bulaş riski 0,10-2,33/100 0000 bağışa gerilemiştir (Dodd ve ark., 2002).

1.2. Tarama ve Doğrulama Testleri

Transfüzyon ile enfeksiyon bulaşı iki yolla önlenmeye çalışılır. İlk aşamada bağışı adayları enfeksiyon bulaştırma riski açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanır ve risk taşıyan bağışçılar elenir. Sorgulamada risk taşımayan bağışçılar transfüzyon ile bulaşabilecek etkenler açısından mikrobiyolojik tarama testleri ile taranır ve sadece negatif bulunan kan komponentleri kullanıma sunulur (Bihle ve ark., 2007; Heper, 2007).

Transfüzyonla bulaşan etkenlerin tamamının pratikte taranmasına imkan yoktur. Neden olduğu enfeksiyonun önemi, tedavi edilebilirliği, maliyet-etkinlik gibi değerlendirmeler rutinde kullanılacak testlerin belirlenmesinde önem taşır. HBV, HCV ve HIV hem alıcıda neden olduğu ciddi hastalıklar hem de toplum sağlığını doğrudan ilgilendiren etkileri nedeni ile tarama testlerinde mutlaka yer alması gereken etkenlerdir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından tarama testleri belirlenmiştir. Buna göre HBV, HCV ve HIV için EIA, sifiliz taraması için VDRL/RPR zorunlu kılınmıştır (Heper, 2007).

1.2.1. Tarama Testleri

Kan merkezlerinde antijen ve antikorların saptanmasında serolojik test olarak en sık kullanılan test EIA'dır. Bu yöntem ile hasta serumundaki antikor bir plastik yüzeye, boncuklara ve filtrelere bağlanmış antijenler aracılığı ile spesifik olarak tanımlanır. Yüzeydeki antijenlere bağlanan antikorlar daha sonra kovalent bağ ile bağlanmış enzim (horseradish peroksidaz, alkalen fosfataz, beta-galaktozidaz gibi) ile işaretlenir. Uygun substrat ile renk oluşturması sağlanır ve spektrofotometre ile rengin koyuluğu ölçülerek antikor tanımlanabilir (Bilgehan, 2002; s.:274).

Radioimmun assay (RIA); çalışma yöntemi ve mantığı EIA'nın temel prensipleri ile aynı olan bir değer tarama amaçlı kullanılan serolojik testidir. Bu yöntemde işaretleme enzim yerine radyo aktif maddelerle yapılır (Bilgehan, 2002; s.:283).

1.2.2. Doğrulama Testleri

Rekombinant immunoblot assay (RIBA); HIV ve HCV'nin doğrulamasında kullanılır. Rekombinant teknikle elde edilmiş HCV/HIV antijenleri nitroselüloz şeritler üzerinde bantlar oluşturacak şekilde yerleştirilmiştir. Test edilen serumda varsa antikorlar şerit üzerindeki uygun yerlere yapışır. Oluşan renk antikor miktarı ile orantılı olarak koyulaşır (Bilgehan, 2002; s.:199).

Line Immuno Assay (LIA); HCV ve HIV doğrulamasında kullanılan yüksek duyarlılıkta bir testtir. Sentetik ve rekombinant antijenler naylon strip üzerine kaplanmıştır. Test edilen serumda aranan antikorlar var ise strip üzerinde uyun yerlere yapışır. Oluşan renk değişikliğine göre test sonucu yorumlanır (Bilgehan, 2002;s.:283).

Westernblot (WB) tekniği, viral lizat veya rekombinant antijenlerin poliakrimil jel zemininde moleküler ağırlıklarına göre elektroforetik olarak ayrılması esasına dayanır. Polipeptid paternler ikinci bir elektroforez işlemi ile nitroselüloz membran şeritler üzerine transfer edilir. Örnek test serumunda aranan antikorlar var ise nitroselüloz membran şeritler üzerinde antijenlerin bulunduğu bölgelerde bantlar oluşur (Bilgehan, 2002; s.:199).

1.2.3 Nükleik Asit Amplifikasyon Teknolojisi (NAT)

Test edilen örnekte aranan mikroorganizmaların nükleik asiti çoğaltılarak (amplifikasyon) ölçülebilir düzeye getirildiği yöntemlerdir. NAT testlerinin kan bankacılığında kullanıma sokulmasının başlıca amacı pencere dönemi bulaş riskinde azalma sağlamaktır (Heper, 2007).

1.3. Tarama Testlerinde Algoritma

Bir testin tanı koymadaki değeri duyarlılık ve özgüllüğüne bağlıdır. Analitik ve tanısal olmak üzere iki tür duyarlılık ve özgüllük vardır. Analitik duyarlılık; bir testin incelenen örnekte aranan maddeyi ne kadar düşük yoğunlukta saptayabildiğini gösterir. Tanısal duyarlılık ise testin toplumda belli bir hastalığı olanların ne kadarını doğru olarak saptayabildiğini gösterir. Analitik özgüllük; bir testin belli bir maddeyi benzer maddelerden ayırt etme gücünü gösterir. Tanısal özgüllük ise bir testin

toplumda belli bir hastalığı olmayanları ne kadar doğru tespit edebildiğini gösterir (Uğurman ve Berktaş, 2003).

Tarama testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllükte olması istenir. Bir laboratuar testi için özgüllük ve duyarlılık sabit bir değer iken, tahmin ettirici değer o enfeksiyonun toplumdaki prevalansına göre değişir. Bir etken için kullanılan test yöntemi ne kadar duyarlı olursa olsun, etkenin o toplumdaki prevalansı düşük ise pozitif prediktif değer, yani çıkan sonucun gerçek bir enfeksiyonu gösterme olasılığı o kadar düşüktür. Bu nedenle özellikle prevalansı düşük enfeksiyonlar için reaktif sonuçlar standart bir algoritma içerisinde doğrulanması gerekir. Elde edilen yanlış reaktif sonuçlar gereksiz ürün imhası, bağışçı kaybı ve bunların getireceği mali ve psikolojik olumsuzluklara yol açar (Heper, 2007).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Çalışma Tasarımı

Çalışmamız tanımlayıcı bir araştırma olarak planlanmıştır.

2.2.Çalışmanın Yapıldığı Yer

Çapa Kızılay Kan Merkezi Müdürlüğü.

2.3.Verilerin Toplanması

Ocak-Aralık 2007 tarihinde kan bağışında bulunan bağışçılara ait demografik veriler, HBV, HCV ve HIV mikrobiyolojik tarama sonuçları ile HCV ve HIV seropozitif bağışçıların doğrulama test sonuçları laboratuar kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

HBV, HCV ve HIV testlerinde pozitif saptananların, birinci ve tekrarlanan testlerdeki cutoff değerleri ile serum absorbans değerleri kaydedildi. Cutoff değerlerinin serum absorbans değerlerine bölünmesi ile s/co indeks değeri hesaplandı.

2.4 Tarama ve Doğrulama Testlerinde Algoritma

2.4.1. HBs Ag Testi

Tüm kan bağışçılarında HBsAg testi, otomatik EIA cihazında (Davinci, Biomerieux) tek adımlı ‘’sandwich’’ prensibine dayanan mikroelisa kiti ile (Hepanostika, HBsAg Uni-Form II, bioMerieux, NL) üretici firmanın önerilerine uygun olarak çalışıldı.

Test sonuçlarının yorumlanmasında kullanılan eşik değer (co), cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmaktaydı. Çalışılan serumlarda elde edilen absorbans değeri cihazın verdiği co değerinden büyük olması durumunda, birinci test pozitif olarak rapor edildi. Birinci testte pozitif saptanan tüm serum örnekleri üretici firmanın önerisi doğrultusunda, aynı test sisteminde iki kez daha çalışıldı. Tekrarlanan testlerden en az birisinin pozitif saptanması durumunda sonuç HBsAg pozitif olarak rapor edildi.

2.4.2. Anti-HCV Testi

Tüm kan bağışçılarında anti-HCV testi, otomatik EIA cihazında (Davinci, Biomerieux) HCV'nin CORE, NS3, NS4 ve NS5 antijenlerini içeren 4. kuşak EIA kiti ile (Innotest, HCV Ab IV, Innogenetics N.V. Belçika) üretici firmanın önerilerine uygun olarak çalışıldı.

Test sonuçlarının yorumlanmasında kullanılan eşik değer (co), cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmaktaydı. Testin duyarlılığını artırmak için gri zon (şüpheli indeks değer) uygulaması yapıldı. Buna göre hesaplanan co değerlerinden, %30'unun çıkartılması ile elde edilen değer ($co_2=co_1-(co_1x30/100)$), pozitiflik sınırını belirlemede esas alındı. Serum absorbans değerleri, hesaplanan co değerlerinden yüksek olması durumunda test sonucu pozitif kabul edildi. Birinci testte pozitif saptanan tüm serum örnekleri, üretici firmanın önerisi doğrultusunda aynı test sisteminde en az iki kez daha çalışıldı. Bu testlerden en azından birinde pozitiflik saptanması durumunda tarama testinin kesin sonucu pozitif olarak rapor edildi.

Anti-HCV pozitif örneklerin doğrulaması, HCV genomunun C1, C2, E2, NS3, NS4, NS5 bölgelerini içeren 3.kuşak LIA kiti (INNO-LIA, HCV Score, Innogenetics, Belçika) ile yapıldı.

LIA sonuçları üretici firmanın önerileri doğrultusunda yorumlandı. Buna göre çalışılan serumda en az iki HCV antijen bandında reaktivite görülmesi durumunda LIA pozitif kabul edildi. HCV antijen bantlarının hiçbirinde reaktivite görülmemesi veya NS3 haricinde sadece bir bantta zayıf pozitif kontrole eşdeğer reaktivite görülmesi durumlarında LIA sonucu negatif olarak rapor edildi. Sadece bir HCV antijen bandında reaktivite görülmesi veya diğer tüm antijen bantlarında reaktivite görülmez iken sadece NS3 bandında zayıf kontrole eşdeğer reaktivite görülmesi durumlarında LIA sonucu belirsiz olarak değerlendirildi. LIA ile pozitif sonuçlanan örnekler gerçek pozitif olarak rapor edildi. LIA sonucu negatif olanların EIA sonuçları yalancı pozitif olarak kabul edildi. LIA sonucu pozitif ve belirsiz çıkan bağışçılar HCV enfeksiyonu yönünden ileri değerlendirme yapılması amacı ile bir sağlık merkezine yönlendirildi.

2.4.3. Anti-HIV Testi

Tüm kan bağışçılarında anti-HIV testi; otomatik EIA (Davinci, Biomerieux) cihazında tek adımlı ‘’sandwich’’ prensibine dayanan mikro partikül enzim immunassay kiti ile (Vironostika, HIV Uni-Form II Ag/Ab, NL) üretici firmanın önerilerine uygun olarak çalışıldı.

Serum absorbans değerleri, hesaplanan co değerlerine %25 gri zon uygulaması ile edilen sonuçlar ile karşılaştırılarak, co değerinin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Birinci testte pozitif saptanan tüm serum örnekleri üretici firmanın önerisi doğrultusunda aynı test sisteminde en az iki kez daha çalışıldı. Bu testlerden en azından birinde pozitiflik saptanması durumunda sonuç anti-HIV pozitif olarak rapor edildi.

Anti-HIV pozitif EIA sonuçlarının doğrulaması HIV 1,2 ve HIV 1 grup O antijenlerini içeren LIA kiti ile (INNO-LIA, HIV I/II Score, Innogenetics, Belçika) yapıldı.

LIA sonuçları üretici firmanın önerileri doğrultusunda yorumlandı. Buna göre, iki zarf antijeni bandında veya bir zarf antijeni ile p24 antijen bandında birlikte reaktivite görülmesi durumlarında sonuç pozitif olarak değerlendirildi. Bantların hiçbirinde reaktivite görülmemesi veya sadece bir bantta zayıf kontrole eşdeğer reaktivite görülmesi durumlarında sonuç negatif olarak değerlendirildi. Bunların arasındaki sonuçlar belirsiz olarak yorumlandı. LIA negatif sonuçlarda, EIA sonuçlarının yalancı pozitif olduğu kabul edildi. LIA sonucu pozitif ve belirsiz çıkan bağışçılar HCV enfeksiyonu yönünden ileri değerlendirme yapılmak üzere bir sağlık merkezine yönlendirildi.

2.4.4. Gri Zon Uygulaması

Anti HCV ve anti HIV EIA sonuçlarının yorumlanmasındaki gri zon uygulamaları, üretici firmanın bir önerisi veya literatürde yer alan bir uygulama değildir. ÇAPA Kızılay Kan Merkezinin 2005 yılında test sonuçları internal kontrol çalışmalarında, cihazın hesaplandığı absorbans değerlerinin HCV için %30’un altındaki, HIV için %25’in altındaki değerlerde NAT ile bulaştırıcılığın olduğunun gösterilmesinden sonra, tüm Kızılay Kan Merkezlerinde test sonuçlarının değerlendirilmesinde yer

alan bir uygulamadır. Bu çalışmada, HCV ve HIV sonuçlarının değerlendirilmesinde gri zon uygulamasının gerekliliği de araştırılmıştır.

2.5 İşlem Karakteristiği Eğrisi (ROC)

ROC adı, bir radar terimi olan ve doğru radyo sinyallerini gürültüden ayırt etmeye yarayan Receiver Operating Characteristic'ten gelmektedir. Bu yöntem, testin ayırt etme gücünün belirlenmesinde, çeşitli testlerin etkinliklerinin kıyaslanmasında, uygun pozitif eşiğin belirlenmesinde, laboratuar sonuçlarının kalitesinin izlenmesinde kullanılmaktadır. ROC eğrisi, koordinat sisteminin ordinatına duyarlılık ve apsisine ise yanlış pozitiflik (1-seçicilik) konularak çizdirilir. Tanı testi, ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya ve sola doğru kayar. Eğri çizdirildikten sonra, eğrinin altında kalan alan (Under Curve Area-UCA) hesaplanabilir. UCA değeri ne kadar yüksek ise, tanı testi o kadar iyi bir ayrım yeteneğine sahiptir. UCA'nın 1'e yakın olması testin tanısal yeterliliğini göstermektedir. UCA'nın 0,5'den farklı olup olmadığı istatistiksel olarak test edilerek, buna ait p değeri birlikte verilmelidir. Çalışmamızda, tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu indeks değerlerinin hesaplaması ile duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları ROC analizi ile yapıldı.

2.6. İstatistiksel Analiz

Elde ettiğimiz veriler, SPSS 11.0 for Windows paket programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan parametrelerin ortalamaları, standart sapmaları ve dağılımları belirlendi.

Tarama testlerinde birinci test ile tekrar testleri arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu indeks değerlerinin hesaplaması ile duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları ROC analizi ile yapıldı. Sonuçların karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Mikrobiyolojik Tarama Sonuçları ve HBsAg, anti-HCV, anti-HIV Seroprevalansı

Çapa Kızılay Kan Merkezinde, Ocak-Aralık 2007 tarihleri arasında 72 695 kan bağışçısının tamamında, EIA yöntemi ile HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV taraması yapıldı. Birinci tarama testi sonucunda 1377 HBsAg, 393 anti-HCV, 198 anti-HIV pozitifliği saptandı. Pozitif serum örneklerinde, iki kez daha aynı test çalışıldı. Tekrarlanan testlerde en az bir pozitif sonucun saptanması durumunda, tarama test sonucu pozitif kabul edildi. Birinci testte pozitif saptanan örneklerde, tekrarlayan pozitiflik oranları HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV için sırasıyla %92,8 (1278/1377), %91,6 (360/393) ve %62,1 (123/198) olarak bulundu (Çizelge 1).

Tarama test sonuçlarına göre HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seropozitiflik oranı sırası ile %1,76, %0,50, %0,17 idi (Çizelge 2). HBsAg sonuçlarında ilave doğrulama testi yapılmadı. Buna göre çalışmamızda HBsAg seroprevalansı %1,76'dır. Birinci testi pozitif 393 anti-HCV örneğinin 360'ında tekrarlayan reaktivite, bunlarında 54'ünde LIA ile pozitiflik saptandı. Belirsiz sonuçlar hariç bırakıldığında anti-HCV seroprevalansı %0,07 (54/72695) bulunmuştur. 123 tekrarlayana rekativite gösteren anti-HIV pozitif örnekten sadece 6'sı LIA ve WB ile doğrulandı. Buna göre çalışmamızda HIV seropozitifliği %0,008 (6/72695)'dır.

Çizelge 1. Tarama testlerinde tekrarlayan pozitiflik oranı.

	Tekrarlayan pozitiflik*		**Toplam**	**P**
	Gri zon HCV; (0,70–1,00) HIV; (0,75–1,00)	**Pozitif sınır indeks ≥1,00**		
HBsAg		1278/1377 (%92,8)	1278/1377 (%92,8)	
Anti-HCV	105/130 (%80,8)	255/263 (%97,0)	360/393(% 91,6)	<0,0001
Anti-HIV	52/79 (%65,8)	71/119 (%59,7)	123/198 (%62,1)	<0,0001

*Başlangıç testi pozitif örneklerin tekrarlanan testlerinde en az bir pozitiflik olması durumu

Çizelge 2. Kan bağışçılarında HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansı.

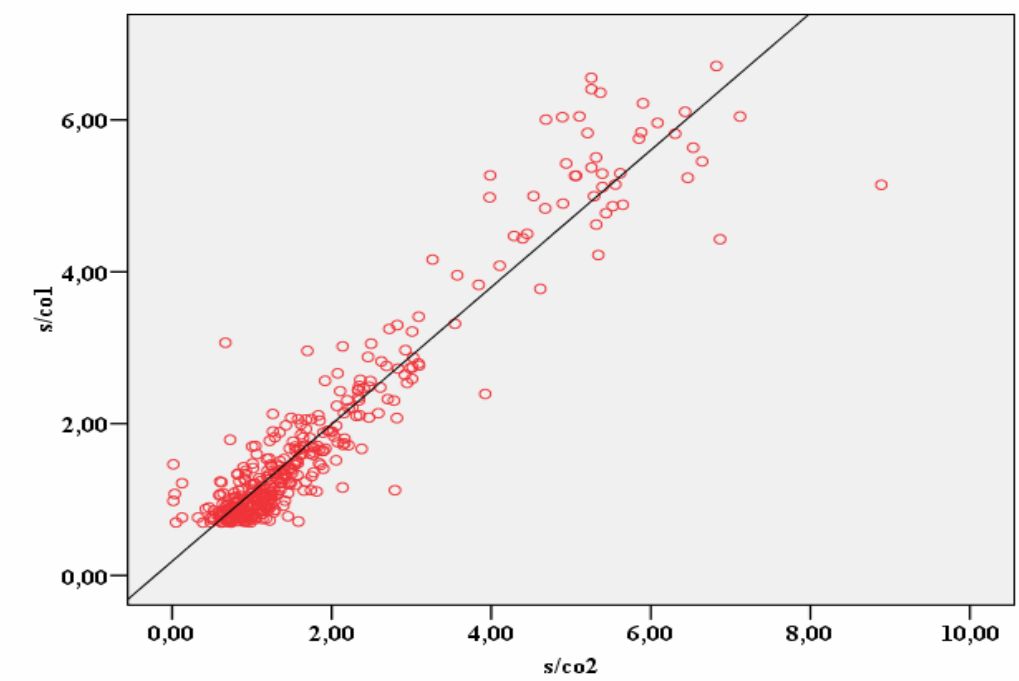
S=72 695	**Tarama Sonuçlarına Göre**		**Doğrulama Sonuçlarına Göre**	
	S	**%**	**S**	**%**
HBsAg*	1278	1,76	1278	1,76
Anti-HCV	360	0,50	54	0,07
Anti-HIV	123	0,17	6	0,008

***** HBsAg EIA sonuçlarına doğrulama testi uygulanmadı.

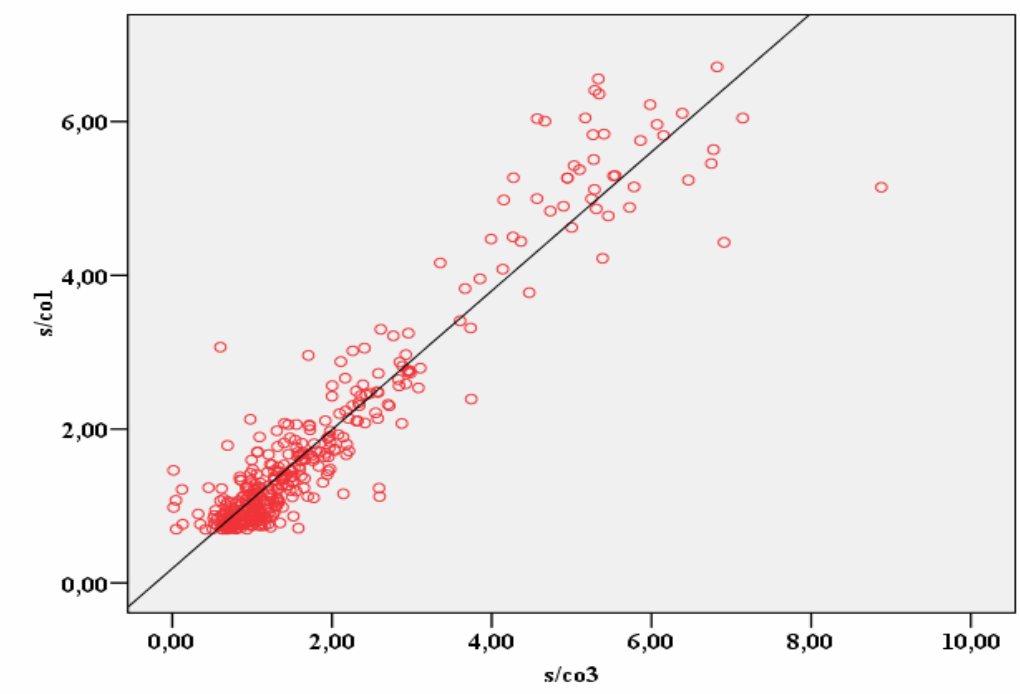
3.2. Tarama Testlerinde Tekrar Edilen Testler Arasındaki Korelasyon

Birinci ve tekrarlanan testlerde ortalama s/co değerleri, anti-HCV için; 1,83 (0,70–6,71), 1,82 (0,01–8,89), 1,82 (0,02–8,88), anti-HIV için; 2,14 (0,75–17,2), 1,48 (0,23–18,3), 1,47 (0,04–18,5), HBsAg için 26,5 (1,00–35,86), 26,9 (0,48–42,20), 26,6 (0,46–38,41) olarak bulundu.

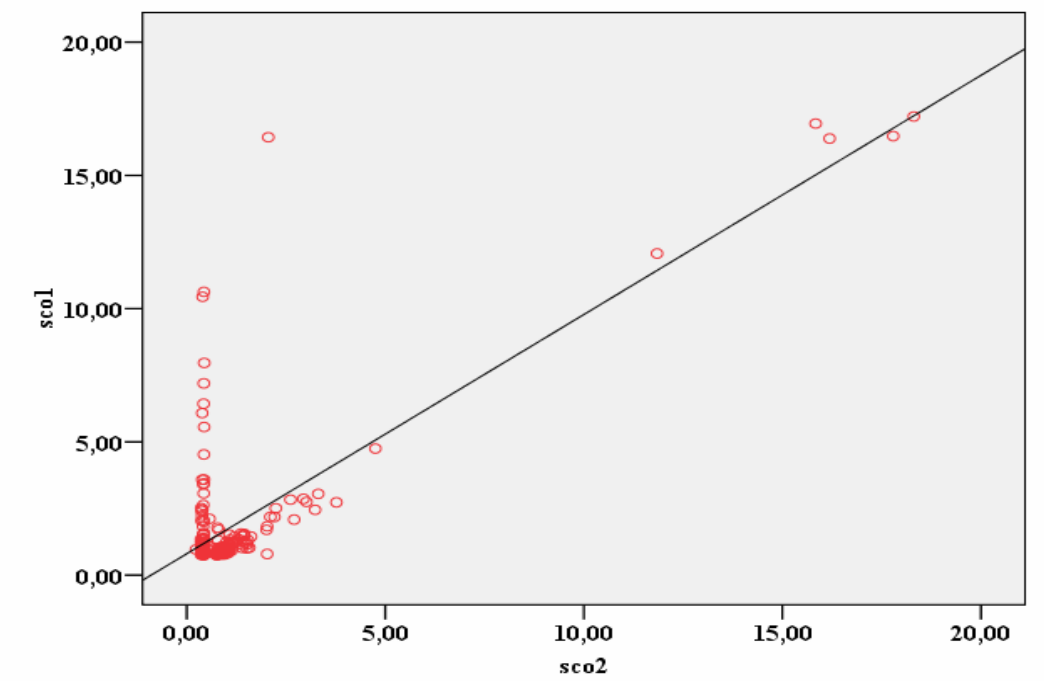
Birinci ve tekrar testlerinde elde edilen indeks değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında; anti HCV testlerinde sırasıyla s/co1-s/co2 ($r = 0,948$; $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,946$; $p < 0,0001$), s/co2-s/co3 ($r = 0,996$; $p < 0,0001$) arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon saptandı (Şekil 1, 2). Anti-HIV testlerinde sırasıyla s/co1-s/co2 ($r=0,827$, $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,819$; $p < 0,0001$), s/co2-s/co3 ($r = 0,992$; $p < 0,0001$) arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon saptandı (Şekil 3, 4). HBsAg testlerinde sırasıyla s/co1-s/co2 ($r=0,948$, $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,939$; $p < 0,0001$), s/co2-s/co3 ($r = 0,980$; $p < 0,0001$) arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Şekil 5, 6).



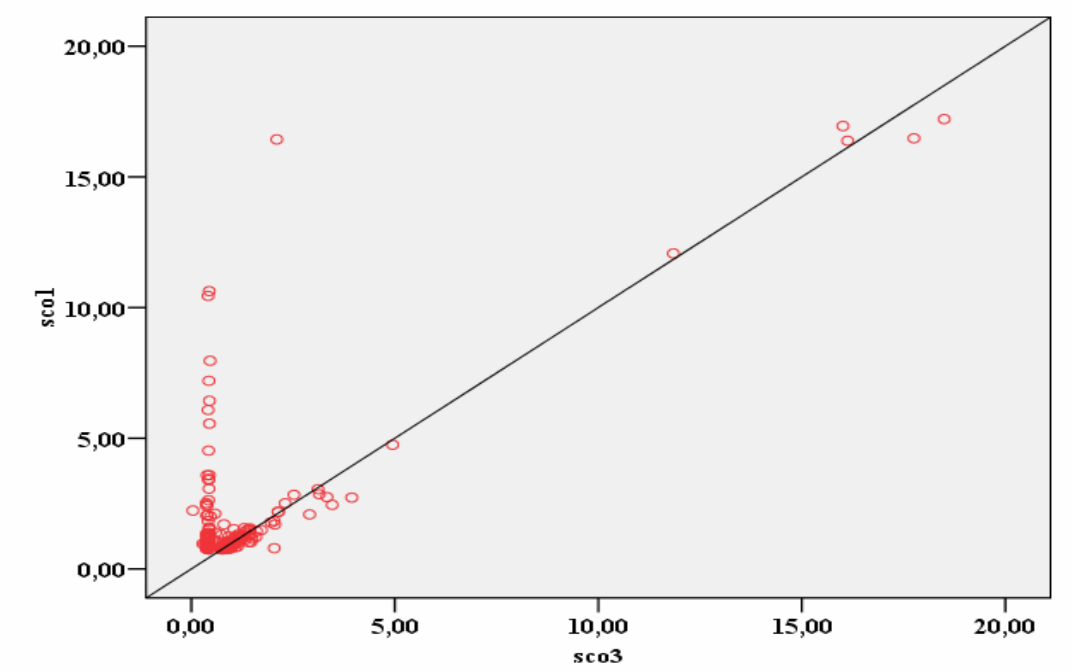
Şekil 1. Anti-HCV başlangıç ve tekrar edilen 2. teste ait indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği. Testler arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon ($r = 0,948$; $p < 0,0001$) vardır.



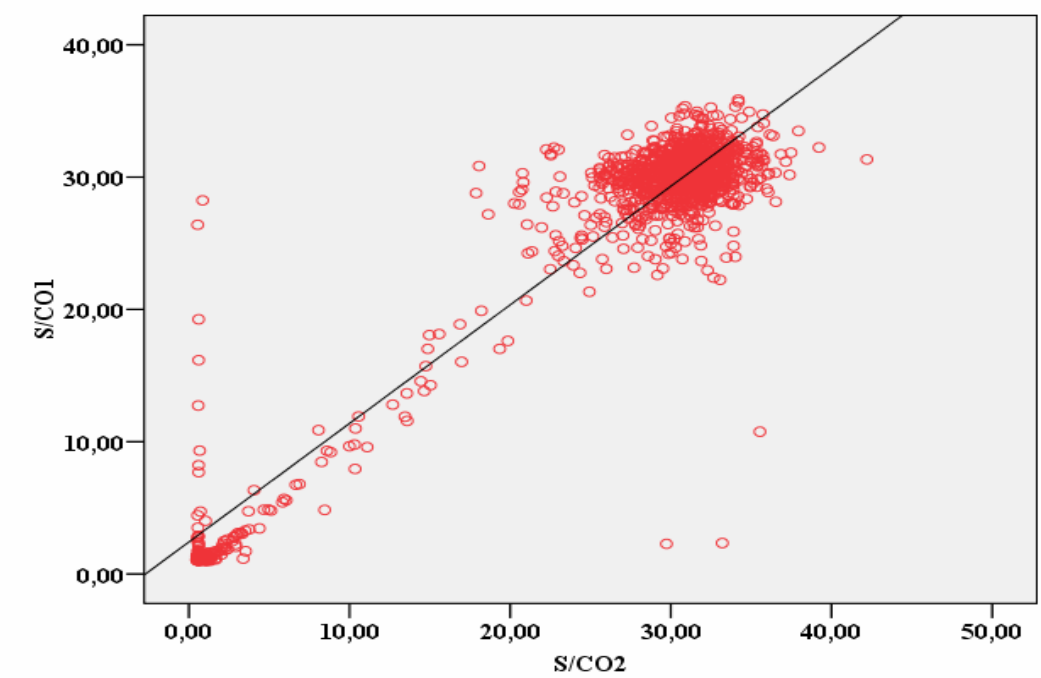
Şekil 2. Anti-HCV başlangıç ve tekrar edilen 3. teste ait indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği. Testler arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon ($r = 0,946$; $p < 0,0001$) vardır.



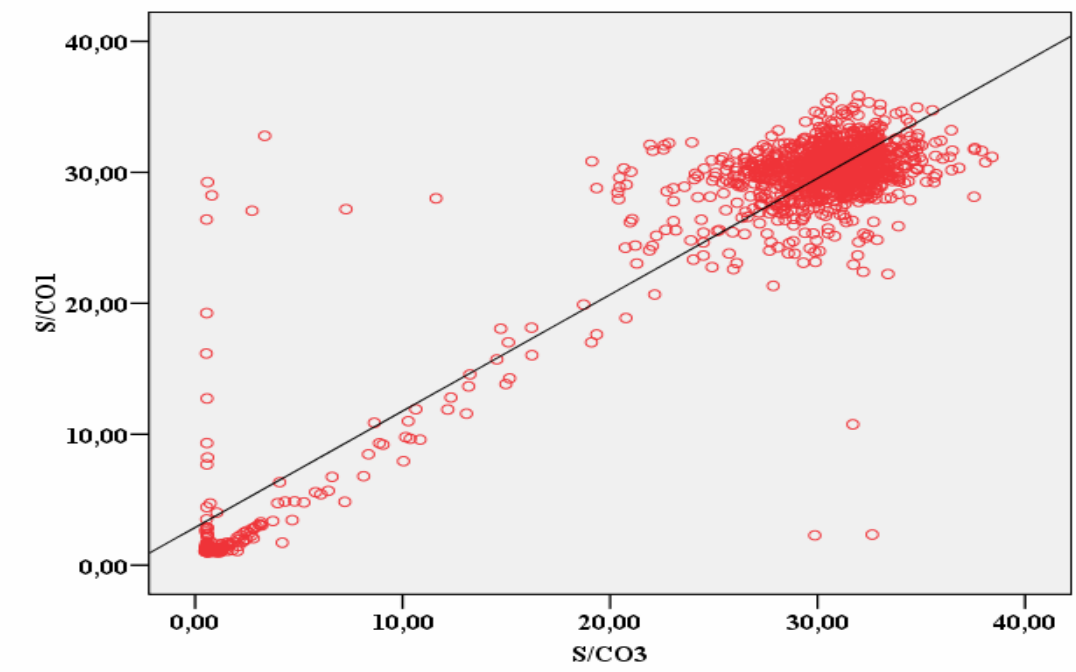
Şekil 3. Anti-HIV başlangıç ve tekrar edilen 2. test indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği. Testler arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon (r = 0,827; p < 0,0001) vardır.



Şekil 4. Anti-HIV başlangıç ve tekrar edilen 3. test indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği. Testler arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon (r = 0,819; p < 0,0001) vardır.



Şekil 5. HBsAg başlangıç ve tekrar edilen 2. test indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği. Testler arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon (r = 0,948; p < 0,0001) vardır.



Şekil 6: HBsAg başlangıç ve tekrar edilen 3. test indeks değerleri arasındaki korelasyon grafiği. Testler arasında iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon (r = 0,939; p < 0,0001) vardır.

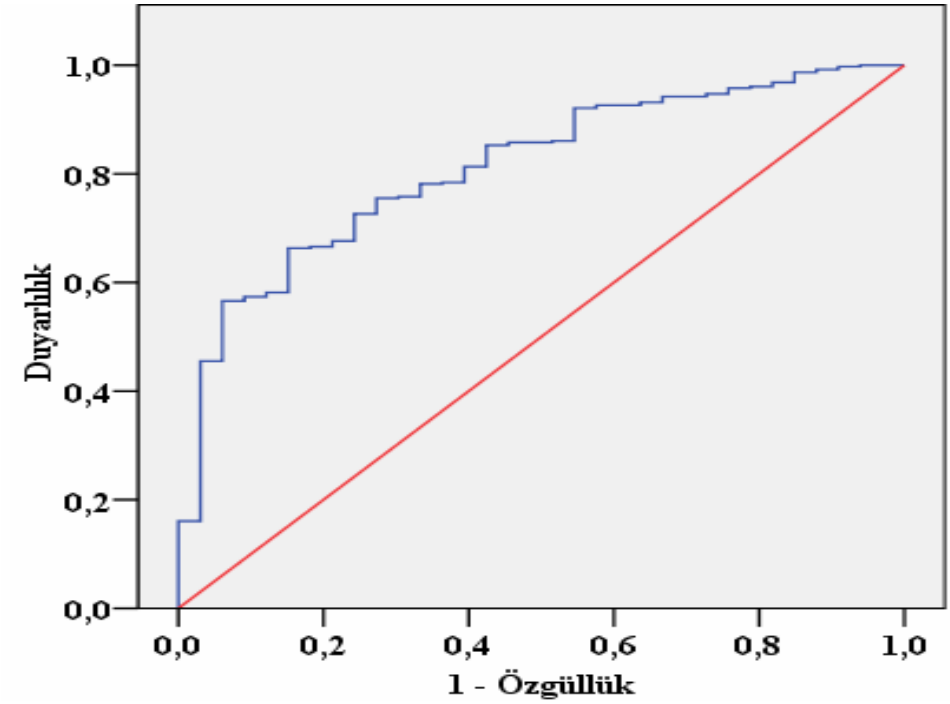
3.3. Tarama Test Sonuçlarının Tekrarlayan Reaktiviteye Göre Tanı Değeri

Tekrarlayan reaktivite kesin sonuç olarak kabul edildiğinde HBsAg, Anti-HCV ve anti-HIV EIA indeks değerlerindeki duyarlılık, yalancı pozitiflik oranları ve tekrarlanabilirliğin en yüksek olduğu indeks değerleri ROC analizi ile hesaplandı.

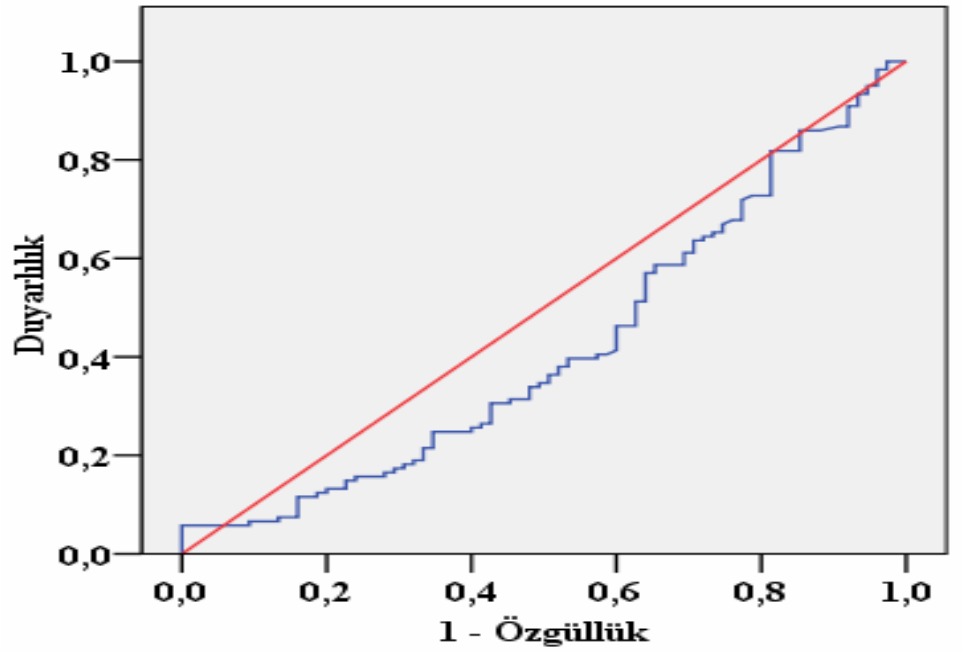
Anti-HCV için, %30 gri zon uygulamasının yapıldığı sınır indeks değerinde (kuşkulu sınır indeks değer) (s/co: 0,70) duyarlılık %100, yalancı pozitiflik oranı %97; üretici firmanın önerdiği pozitif sınır indeks değerinde (s/co: 1,00) duyarlılık %71, yalancı pozitiflik oranı %24 olarak hesaplandı. Tekrarlanabilir pozitifliğin mutlak olduğu indeks değeri ise 3,07 olarak saptandı (Şekil 7). Örneklerin %13,5'i bu değerin üzerinde s/co oranına sahipti.

Anti-HIV için %25 gri zon uygulamasının yapıldığı kuşkulu sınır indeks değerinde (s/co: 0,75) duyarlılık %100, yalancı pozitiflik oranı %99, üretici firmanın önerdiği pozitif sınır indeks değerinde (s/co: 1,00) duyarlılık %57, yalancı pozitiflik oranı %64 olarak hesaplandı. Tekrarlanabilir pozitifliğin mutlak olduğu EIA indeks değeri ise 11,34 olarak saptandı (Şekil 8). Birinci testi reaktif gelen örneklerin %4,5'inin indeks değerleri 11,34'ten büyük olduğu hesaplandı.

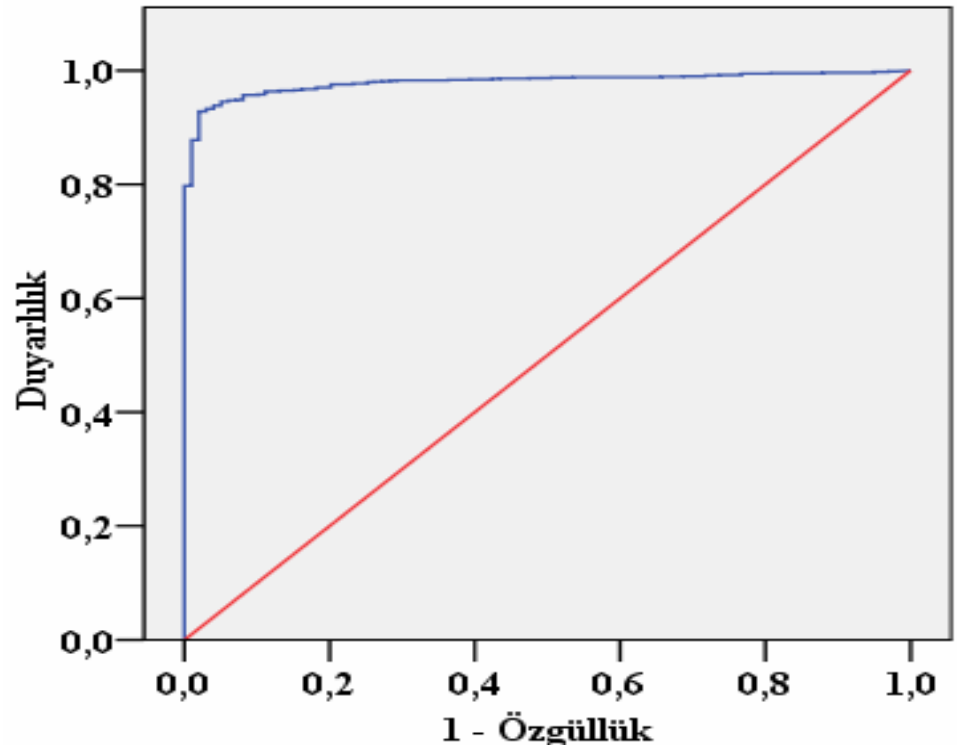
HBsAg için pozitif sınır indeks değerinde (s/co: 1,00) duyarlılık %99,8, yalancı pozitiflik oranı %98 olarak hesaplandı. Tekrarlanabilir pozitifliğin mutlak olduğu EIA indeks değer ise 28,25 olarak saptandı. Birinci testi reaktif gelen örneklerin %74'ünün indeks değerleri 28,25'ten büyük olduğu hesaplandı. Sınır indeksi 5,00 olarak alındığında duyarlılığın %95, yalancı pozitiflik oranının %8, indeks değeri 10,00 alındığında duyarlılığın %94, yalancı pozitiflik oranının %5, indeks değeri 26,2 alındığında, duyarlılık %88, yalancı pozitiflik oranı %1 olduğu görüldü. (Şekil 9).



Şekil 7. Tekrarlayan reaktivite kesin sonuç kabul edildiğinde, anti-HCV EIA test sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesinde elde edilen ROC eğrisi. UCA=0,805, p<0,0001; UCA değerinin 1'e yakın olması başlangıç HCV EIA sonuçlarının tanısal yeterliliğinin başarılı olduğunu ve test tekrarına gerek olmadığını göstermektedir.



Şekil 8. Tekrarlayan reaktivite kesin sonuç kabul edildiğinde, anti-HIV EIA test sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesinde elde edilen ROC eğrisi. UCA=0,429, p=0,094 bulunmuştur. UCA değerinin 0,5'in altında olması, başlangıç HIV EIA test sonuçlarının tanısal yeterliliğinin olmadığını ve tekrar testlerine geçilmesinin gerekliliğine işaret etmek etmektedir.



Şekil 9. Tekrarlayan reaktivite kesin sonuç kabul edildiğinde, HBsAg EIA test sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesinde elde edilen ROC eğrisi. UCA=0,980, p<0,0001 hesaplandı. UCA değerinin 1'e yakın olması, başlangıç HBsAg EIA sonuçlarının tanısal yeterliliğinin başarılı olduğunu ve test tekrarına gerek olmadığını göstermektedir.

3.4. Doğrulama Sonuçları

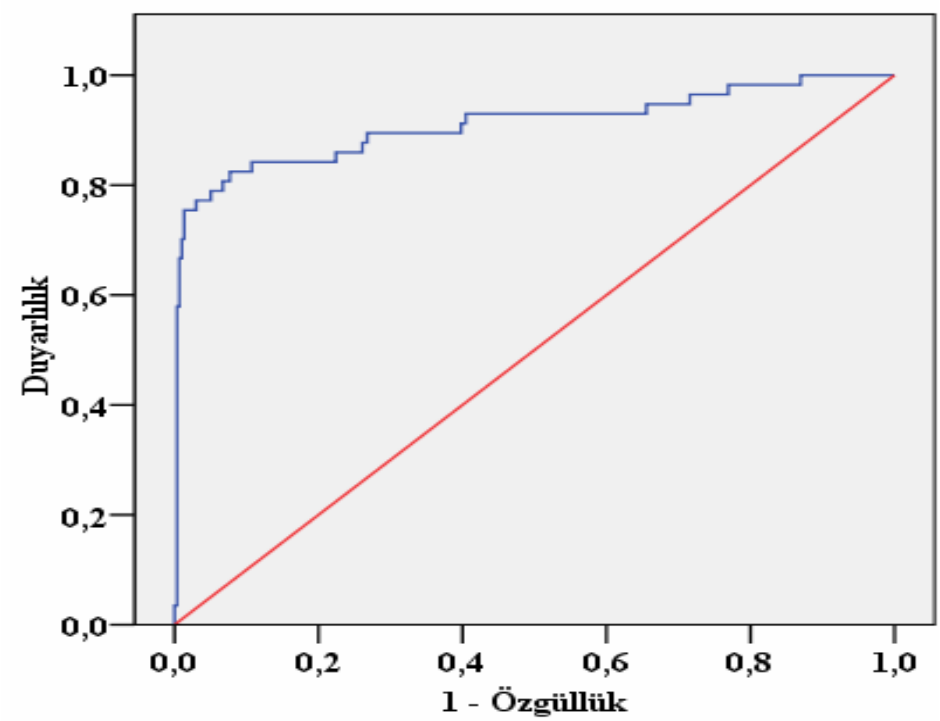
Tekrarlayan pozitiflik saptanan 360 Anti-HCV pozitif serum örneğinde LIA ile doğrulama testi çalışıldı. LIA ile çalışılan örneklerde; 54 (%15) pozitif, 217 (60,3) negatif, 89 (24,7) belirsiz sonuç elde edildi (Çizelge 3).

Çizelge 3. Anti-HCV EIA sonuçların LIA ile doğrulama sonuçları.

	LIA Sonucu		
	Pozitif	**Negatif**	**Belirsiz**
Gri zon (105)	2 (%1,9)	80 (%76,2)	23 (%21,9)
Pozitif İndeks (255)	52 (%20,4)	137 (%53,7)	66 (%25,9)
Toplam (360)	54 (%15,0)	217 (60,3)	89 (24,7)
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Anti-HCV sonuçlarının doğrulama test sonucuna göre duyarlılık, özgüllük, yalancı pozitiflik oranı ve pozitif tahmin ettirici değerleri ROC analizi ile hesaplandı. Buna göre; gri zon (kuşkulu sınır) indeks değerinde (s/co=0,70) duyarlılık %100, yalancı pozitiflik oranı %99,7 iken pozitif sınır indeks değerinde (s/co=1.00)

duyarlılık 96,3 yalancı pozitiflik oranı %66,3 olarak hesaplandı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde en uygun indeks değerinin 3,8 olduğu görüldü. Bu indeks değerinde duyarlılık %79,6, özgüllük %98,7, yalancı pozitiflik oranı %1,3, pozitif tahmin ettirici değer 98,3 olarak hesaplandı. 6,38 üzerindeki indeks değerlerinde doğrulama sonucunun mutlak pozitif olduğu görüldü (Şekil10).



Şekil 10. LIA sonuçları kesin sonuç olarak kabul edildiğinde Anti-HCV testinde elde edilen indeks değerlerinin duyarlılık, özgüllük, yalancı pozitiflik ve pozitif tahmin ettirici oranlarının ROC analizi ile hesaplanması. UCA=0,935, p<0,0001 hesaplandı. UCA değerinin 1'e yakın olması testin tanısal ayırım gücünün iyi olduğunu göstermektedir. EIA ≥3,8 indeks değerlerinde, duyarlılık %79,6, özgüllük %98,7, yalancı pozitiflik oranı %1,3, pozitif tahmin ettirici değer 98,3 olarak hesaplandı.

Tekrarlayan pozitiflik saptanan 123 anti-HIV pozitif serum örneğinin tamamına LIA ile doğrulama testi çalışıldı. LIA pozitiflik saptanan örneklerin doğrulaması ise bir referans merkezinde WB ile yapıldı. LIA ile çalışılan örneklerde; 8 (%6,5) pozitif, 115 (%93,5) negatif sonuç elde edildi (Çizelge 4). WB sonuçları Çizelge 5'te sunulmuştur.

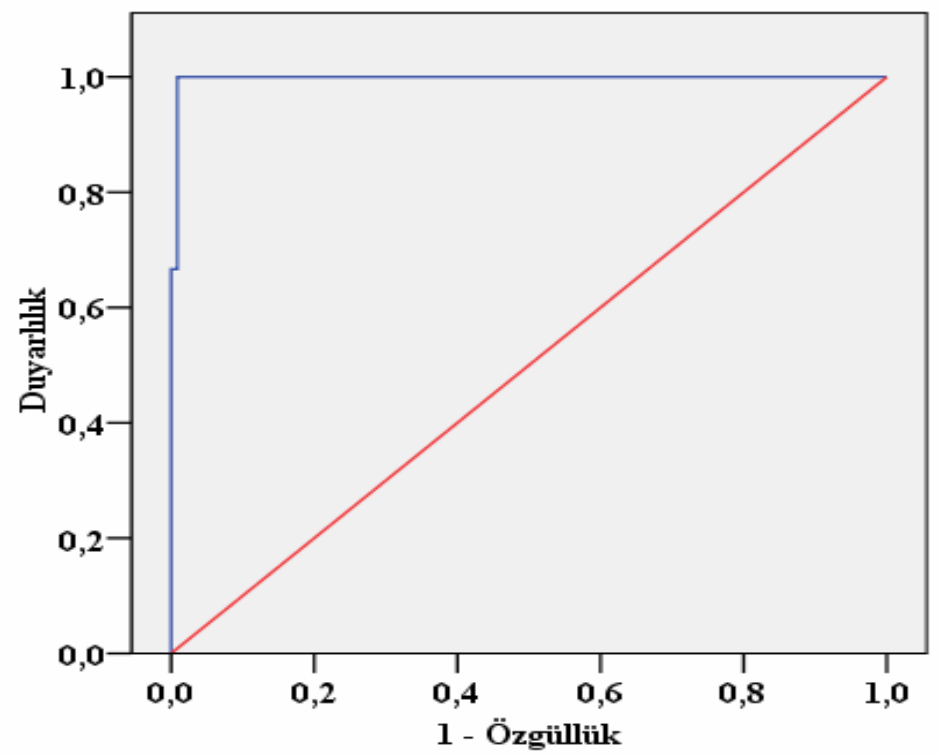
Çizelge 4. Anti-HIV EIA sonuçların LIA ile doğrulama sonuçları.

	LIA Sonucu		
	Pozitif	**Negatif**	**Belirsiz**
Gri zon (52)	0 (%0)	52 (%100)	0
Pozitif İndeks (71)	8 (%11,3)	63 (%88,7)	0
Toplam (123)	8 (%6,5)	115(%93,5)	0
P	0,020	0,020	

Çizelge 5. Anti-HIV ve HIV LIA pozitif sonuçların Westernblot ile doğrulama sonuçları.

	WB Sonucu		
	Pozitif	**Negatif**	**Belirsiz**
8	6	1	1

Anti-HIV sonuçlarının LIA test sonucuna göre duyarlılık, özgüllük, yalancı pozitiflik oranı ve pozitif tahmin ettirici değerleri ROC analizi ile hesaplandı. Buna göre; gri zon (kuşkulu sınır) indeks değerinde (s/co=0,75) duyarlılık %100, yalancı pozitiflik oranı %99,1 iken pozitif sınır indeks değerinde (s/co=1.00) duyarlılık %100 yalancı pozitiflik oranı %53,9 olarak hesaplandı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde en uygun indeks değerinin 5,6 olduğu görüldü. Bu indeks değerinde duyarlılık %100 özgüllük %99, yalancı pozitiflik oranı %0,9, pozitif tahmin ettirici değer %99 olarak hesaplandı. 16,40 üzerindeki indeks değerlerinde doğrulama sonucunun mutlak pozitif olduğu görüldü (Şekil 11).



Şekil 11. LIA sonuçları kesin sonuç olarak kabul edildiğinde anti-HIV EIA testinde elde edilen indeks değerlerin duyarlılık, özgüllük, yalancı pozitiflik ve pozitif tahmin ettirici oranlarının ROC analizi ile hesaplanması. UCA=0,995, p<0,0001 hesaplandı. UCA'nın 1'e yakın olması testin tanısal ayırım gücünün iyi olduğunu göstermektedir. EIA ≥ 5,6 indeks değerlerinde, duyarlılık %100 özgüllük %99, yalancı pozitiflik oranı %0,9, pozitif tahmin ettirici değer %99 olarak hesaplandı.

3.5 Tarama ve Doğrulama Test Maliyeti

Çalışma süresince 75 449 HBsAg, 73 481 anti-HCV ve 73 091 anti-HIV olmak üzere toplam 22 2021 EIA testi çalışıldı. 8 saatlik çalışma süresince günlük ortalama çalışılan test sayısı 608,2 olarak bulundu. Test kitlerinin birim maliyeti EIA HBsAg 1,07 YTL, anti-HCV 5,02 YTL, anti-HIV 1,21 YTL idi. Yapılan test sayısına göre; HBsAg için 80 730,43 YTL, anti-HCV için 368 874,62 YTL, anti-HIV için 88440,11 YTL olmak üzere toplam test maliyeti 538 045,16 YTL olarak hesaplandı.

Tekrarlayan pozitif sonuç veren 360 anti-HCV ile 123 anti-HIV örnekte, LIA ile doğrulama testi çalışıldı. LIA test birim maliyeti 50 YTL idi. Doğrulama test maliyeti 24150 YTL olarak hesaplandı.

4. TARTIŞMA

Çeşitli virüsler, bakteriler ve parazitler kan ve kan ürünleri ile bulaşabilmektedir. Bunlar arasında, kan ve kan ürünlerinin hemen her türü ile bulaşabilmeleri, neden olduğu enfeksiyonların ciddi klinik sorunlara yol açmaları, bazı coğrafi bölgelerde yüksek prevalansları ve kronik enfeksiyona yol açabilmeleri nedeni ile özellikle virüsler kan bankacılığında büyük sorun oluşturmaktadırlar. Virüsler içinde de HBV, HCV, HIV 1 ve 2 en önemli, virüslerdir (Bihl ve ark., 2007).

Çalışmamızda kan bağışçılarında HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı sırasıyla %1,76, %0.07, %0,008 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan en geniş serili kan bağışçısı HBsAg ve anti-HCV prevalansını araştıran çalışmada HBsAg %4,9, anti-HCV %0,38 oranlarında bildirilmiştir. Aynı çalışmada 1991 yılında %5,23 olan HBsAg prevalansının 2004'te %2,10'a, 1998'de %0,56 olan anti-HCV prevalansının ise 2004'te %0,34'e gerilediği vurgulanmıştır (Gürol ve ark., 2006). Sonuçlarımıza göre, yıllar içinde bağışçı popülasyonunda HBsAg ve anti-HCV prevalansındaki azalmanın devam ettiği görülmektedir. Çalışmamızda HBsAg ve anti-HCV prevalansındaki azalmada, toplumun bilinçlenmesi, gönüllü bağışçı sayısındaki artış, bağışçı sorgulaması ve muayenesinin daha dikkatli yapılması, HBV aşı uygulamasının yaygınlaşmasının yanında tarama sonuçlarımızın duyarlı bir doğrulama testi ile konfirme edilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Transfüzyonla enfeksiyon etkenlerinin bulaşmasını önlemeye yönelik iki yol izlenir. Birincisi, bağışçılar olası riskler açsından ayrıntılı şekilde sorgulanır. Risk taşımadığı düşünülen bağışçılar, transfüzyonla bulaşan etkenler açısından tarama testleri ile taranır. HBV, HCV ve HIV taramasında en sık kullanılan test EIA testleridir. Bu testlerle, taranan etken açısından reaktiflik saptandığında, serum örneğinin aynı test ile iki kez daha çalışılması ve en az bir tekrarlayan pozitifliğin olması durumunda, test sonucunun pozitif kabul edilmesi önerilir. EIA testlerinin yorumlanması ve test tekrarının gerekliliği, üretici firmaların yaptıkları çalışmalara dayandırılmaktadır (Alter ve ark., 2003). Oysa, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından chemiluminescence assay (CAI) (VITROS Anti-HCV assay, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) testi ile elde edilen anti-HCV pozitifliğinin tekrarına gerek olmadığı bildirmiştir (Alter ve ark., 2003). Buna ilave olarak, yakın

zamanda yapılan bir çalışmada, biri EIA, diğer ikisi CAI üç ayrı ticari anti-HCV kitinde, tekrarlanan testler arasında iyi derecede, pozitif korelasyon olduğu, reaktif sonuçlarda test tekrarına gerek olmadığı bildirilmiştir (Contreras ve ark., 2007). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitif 196'şar örnekte, EIA ile tekrar testleri çalışılmış, birinci test sonucundaki anti-HCV için ≥ 2,28, HBsAg için ≥ 5,22 ve anti-HIV için ≥ 2,78 indeks değerlerinde tekrarlanabilirliğin %100 olduğu, bu indeks değerlerinin üzerindeki sonuçlarda test tekrarına gerek olmadığı sonucuna varılmıştır (Özkütük ve ark., 2006). Bu sonuçlara bakıldığında, test tekrarı gerekliliğinin sınırda pozitif örneklerle sınırlandırılması akla yatkın görülmektedir.

Bizim çalışmamızda, testlerin tekrarlayan pozitiflik oranları HBsAg için %92,8, anti-HCV için %91,6 ve anti-HIV için %62,1 idi. Her üç test içinde, testler arasındaki korelasyon iyi derecede, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde idi. Korelasyonun gücü, birinci ve tekrarlayan testlerdeki sonuçların, birbiri ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Anti-HIV birinci test pozitif örneklerin %40'ının s/co ≤1 (gri zon uygulaması), %73'ünün s/co ≤1,5 indeks değerlerinde olması, testler arasındaki iyi derecede korelasyona rağmen, tekrarlayan pozitiflik oranının %62,1 gibi diğer testlere oranla nispeten düşük seviyede kalmasını açıklamaktadır.

Testlerin tekrarlayan pozitiflik oranları ile s/co değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde; HBsAg için s/co ≥ 28,25, anti-HCV için s/co ≥ 3,07 ve anti-HIV için s/co ≥ 11,34 değerlerinde, tekrarlanabilirliğin %100 olduğu görüldü. HBsAg test sonuçlarının %74'ü, bu değerinin üzerinde iken, anti-HCV sonuçlarının %13,5'i, anti-HIV sonuçlarının ise %4,5'i, bu değerlerinin üzerindeydi.

Tekrarlayan pozitiflik gösteren örnek sayısı, anti-HIV için az olmasına rağmen, anti-HCV ve özellikle HBsAg için oldukça fazla sayıda olduğu görülmektedir. Çapa Kızılay Kan Merkezinde 2007 yılı içinde, 72 695 kan bağışçısı adayının tamamında EIA ile HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV tarandı. Birinci testte 1 377 HBsAg, 393 anti-HCV ve 198 anti-HIV pozitiflik saptandı. Birinci testi pozitif olan bu örneklerde iki kez daha aynı test çalışıldı. Tekrarlanan testlerle birlikte 75 449 HBsAg, 73 481 anti-HCV ve 73 091 anti-HIV olmak üzere toplam 222 021 EIA testi çalışıldı. Eğer yukarıda belirtilen tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu indeks değerlerinin üzerindeki

örneklerde tekrar testi yapılmamış olsa idi, HBsAg için 2 038 test, anti-HCV için 106 test, ani-HIV için 18 test daha az çalışılacaktı. Test birim maliyeti ve ünitenin günde 400 test çalışma kapasitesi gözetildiğinde indeks değerine göre test tekrarı kararının 2 734,56 YTL ve 6 iş günü tasarruf sağlayabildiği görülmektedir.

Kan bankalarında kullanılan 3. ve 4. kuşak EIA/ELISA tarama testlerinin özgüllükleri ve duyarlılıkları ≥%99'dır (Colin ve ark., 2001). Yüksek özgüllüklerine rağmen, taranan etken açısından düşük prevalanslı topluluklarda, testin pozitif tahmin ettirici değeri düşüktür. Örneğin anti-HCV prevalansının < %10 olduğu kan bağışçısı gibi düşük riskli gruplarda, 2.-3. kuşak EIA testlerindeki sonuçların yaklaşık %35'inin (%15–60) yanlış pozitif olduğu bildirilmektedir (Alter ve ark., 2003). CDC, serolojik testlerle HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği saptanması durumunda, sonuçların RIBA gibi daha spesifik bir serolojik testle veya NAT testleri ile doğrulanmasını önermektedir (CDC, MMWR, 1998; CDC, MMWR, 1991; CDC, MMWR, 2001). Amerikan Kızılhaç'ı ve Amerika Kan Merkezi tarafından yapılan bir çalışmada, 47041 HCV EIA pozitif örneğin, sadece %49,3'ünde RIBA ile pozitiflik ve bunlarında %79,2'sinde HCV RNA saptanmıştır (Kleinman ve ark., 2006). Yine, 2005 yılında Amerikan Kızılhaç'ının yaptığı bir çalışmada, HCV ELISA ile tekrarlayan pozitiflik saptanan 6 024 örneğin, sadece %37'si RIBA veya NAT testleri ile doğrulanmıştır (Nelson ve Shan, 2008). Benzer şekilde Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, anti-HCV pozitif örneklerin, sadece %38,9'unda RIBA veya NAT ile gerçek pozitiflik saptanmıştır (Nelson ve Shan, 2008). Ülkemiz verilerine bakılacak olursak, Emektaş ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, 10050 anti-HCV tekrarlayan pozitif örneğin, %67,2'si RIBA-3 ile doğrulanmıştır (Gürol ve ark., 2006). Bu sonuçlar göstermektedir ki, anti-HCV EIA pozitif sonuçlar, bağışçıya bildirilmeden ve donasyon açısından kesin ret kararı verilmeden önce, duyarlı bir yöntemle doğrulanmalıdır.

Bizim çalışmamızda, tekrarlayan pozitiflik gösteren 360 anti-HCV pozitif örneğin, doğrulama testi (LIA) ile 54'ü (%15) pozitif, 89'u(%24,7) belirsiz ve 217'si (%60,3) negatif sonuçlandı. Belirsiz sonuçlar hariç bırakıldığında, anti-HCV EIA sonuçlarının %60,3'ü, belirsiz sonuçları dâhil edildiğinde %85'i yalancı pozitiftir. Çalışmamızda yalancı pozitiflik oranının bu kadar yüksek olmasının nedeni, anti-HCV sonuçlarının, gri zon eşik değerine göre yorumlanmasından kaynaklanıyor

olabilir. Anti-HCV sonuçlarını değerlendirirken, pozitif sınır olarak gri zon uygulanan 105 örneğin LIA sonucu, 2'si (%1,9) pozitif, 80'i (%76,2) negatif, 23'ü (%21,9) belirsiz sonuçlanmış, pozitif örneklerin NAT testi ise negatif gelmişti. Gri zon uygulananlardaki LIA ile gerçek pozitiflik oranı %1,9, doğrulamaya NAT ilave edilmesi durumunda %0'dır. Ülkemizde 1996–2004 yıllarını kapsayan en geniş serili çalışmada (Gürol ve ark., 2006), anti-HCV prevalansı %0,38 olarak bildirilmiş iken, bizim çalışmamızda tarama sonuçlarına göre %0,50, doğrulanma test sonuçlarına göre %0,07 bulunmuştur. Bu durumda, ülkemizdeki kan bağışçılarında anti-HCV prevalansının çok düşük olduğu, gönüllü bağışçı sayısında artışa ve bağışçı sorgulamasındaki dikkate paralel olarak yıllar içinde azalmaya devam ettiği söylenebilir.

Bir testin pozitif tahmin ettirici değeri test edilen hastalığın toplumdaki prevalansı ile paralellik gösterir, yani prevelans azaldıkça pozitif tahmin ettirici değerde azalır. HCV prevalansı ülkemiz kan bağışçılarında çok düşük olduğuna göre, EIA testinin yorumlanmasında pozitif sınır indeks değeri yerine %30 altındaki gri zon uygulaması, yalancı pozitifliği artırmaktadır. Bu nedenle, testin yorumlanmasında üretici firmanın önerdiği eşik değeri kullanmak, kaynakları sınırlı olan ülkemiz için daha akla yatkın görünmektedir. Çalışmamızda EIA testlerinin yorumlanmasında, eğer gri zon uygulaması yapılmasaydı, 260 test tekrarına gerek kalmayacak, 105 anti-HCV pozitif sonuca da LIA testi uygulanmayacaktı. Test birim maliyeti ve ünitenin günde 20 LIA testi çalışma kapasitesi gözetildiğinde, gri zon uygulamasının yapılmaması durumunda, 6 555 (5 250 LIA, 1 305 EIA) YTL ve 6 iş günü tasarruf sağlanabilirdi.

Çalışmamızda tekrarlayan pozitiflik gösteren 123 anti-HIV pozitif örneğin sadece 8'i (%6,5) LIA ile pozitif, bunlarında 6'sı WB ile pozitif sonuçlandı. Buna göre anti-HIV seropozitifliği %0,008'dir. Anti-HIV EIA test sonuçlarının %95'i yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlarımıza benzer şekilde, Kiely ve arkadaşlarının (2003) yaptıkları çalışmada, anti-HIV EIA sonuçlarının %88,4'ü yalancı pozitif olarak sonuçlanmıştı. Ülkemizde yakın zamanda Ağuş ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmada, 61 449 kan bağışçısında anti-HIV pozitifliği %0,027, doğrulama testi sonrası %0,007 bulunmuş, anti-HIV EIA sonuçlarının %75'i yalancı pozitiflikle sonuçlandığı bildirilmiştir. Anti-HIV EIA

sonuçlarımızdaki yalancı pozitiflik oranının diğer araştırmacıların bildirdiklerinden daha yüksek olmasının nedeni, anti-HCV testlerinde olduğu gibi anti-HIV testlerinin yorumlanmasında da %25 gri zon uygulamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Gri zon pozitif 52 örneğin tamamının LIA sonucu negatif idi. Eğer gri zon uygulanmayıp üretici firmanın önerdiği pozitif sınır eşik değeri testlerin yorumlanmasında kullanılmış olsa idi, 158 EIA test tekrarına ve 52 LIA testine gerek kalmayacaktı. Bu durumda 2 791,18 YTL (2 600 YTL LIA, 191,18 YTL EIA) ve 3 iş günü tasarruf sağlanabilirdi.

Kan bankalarının öncelikli sorumluluğu alıcılara transfüzyonla enfeksiyon bulaşını önlemek olmakla birlikte, enfeksiyon saptanan bağışçıların doğru bilgilendirilmesi ve gerekli ise tıbbi tedavi için yönlendirilmesi görevi de vardır. Bu bakımdan tarama testlerinin yorumlanması ve doğrulama testi seçimi ve bağışçının bilgilendirilmesi önem taşımaktadır. Fakat doğrulama testleri her zaman kolay yorumlanabilir sonuçlar vermemekte ve yüksek maliyeti beraberinde getirmektedir. ABD'de birçok laboratuar anti-HCV pozitif sonuçlara doğrulama testi uygulamamakta, bunu klinisyenin kararına bırakmaktadır (Alter ve ark., 2003). Ülkemizde anti-HIV sonuçlarının doğrulanması ve bildirimi Sağlık Bakanlığının direktifi doğrultusunda yapılmakta ve doğrulama için belirlenmiş referans merkezleri bulunmaktadır. Oysa anti-HCV sonuçlarının değerlendirilmesindeki durum farklıdır. Kan bankalarının çoğunda bu testler için gerekli alt yapının olmaması, tarama ve doğrulama testlerinin yorumlanmasındaki bilgi yetersizliği ve doğrulama testlerindeki yüksek maliyet nedeniyle, anti-HCV EIA sonuçlarına doğrulama yapılamamaktır. Bunun sonucunda da gereksiz bağışçı kaybına ve bağışçılarda olumsuz sosyal ve psikolojik sonuçlara yol açılmaktadır.

Doğrulama testlerinin gerekliliği tartışılmazdır, ancak yukarıda belirtilen kısıtlamalardan dolayı, kan bankacılığında tarama testlerinin yorumlanmasında yeni algoritmalar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan biri, CDC'nin tarama testinin s/co oranının kuvvetine bakılarak doğrulama testi kararının verilmesi tavsiyesidir (Alter ve ark., 2003). CDC'nin yaptığı çalışmada, HCV prevalansı düşük (%2), orta (%9,5) ve yüksek (%25) üç ayrı popülasyonda, Abbott 2. kuşak EIA ve Ortho 3. kuşak ELISA testleri ile tekrarlayan pozitif örneklerin s/co oranı ≥3,8 olduğunda, doğrulama testleri ile gerçek pozitiflik oranının ≥%95 olduğu, bu değerin altındaki

s/co oranlarının düşüklüğü ile yalancı pozitiflik oranları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (Contreras ve ark., 2007). Çin'de yapılan benzer bir çalışmada, Ortho 3. kuşak ELISA ile s/co ≥ 3,8 olan örneklerde RIBA veya NAT ile pozitiflik oranının %96,1 olduğu bildirilmiştir (Nelson ve Shan, 2008). Özellikle kaynakları sınırlı ülkelerde, tarama testlerinin yorumlanmasında ve doğrulama testlerine karar verilmesinde test s/co oranının kuvvetinin esas alınması akla yatkın görülmektedir.

Çalışmamızda, anti-HCV s/co oranları ile doğrulama test sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde, s/co ≥ 3,8 değerlerinde pozitif tahmin ettirici değer %98,3 bulundu. İndeks değer ≥ 6,38 olduğunda ise LIA ile doğrulama sonucu mutlak pozitif olmaktaydı. Ülkemizdeki kan bankalarının çoğunda doğrulama testi yapılamadığı, bu durumun gereksiz bağışçı kaybı ve bağışçıların bilgilendirilmesinde sorunlara neden olduğu dikkate alındığında, tarama testi s/co değerine göre sonuçların yorumlanması güvenilir ve maliyet etkin bir algoritma olduğunu söylemek mümkün. Anti-HCV sonuçlarına s/co oranına bakılarak doğrulama kararı verilmiş olsaydı, çalışmamızdaki anti-HCV pozitif örneklerin %12'sinde doğrulama testi çalışılmayacaktı. Bu durumda 2 160 YTL ve 2 iş günü tasarruf edilebilirdi.

Anti-HIV testlerinde s/co oranları ile doğrulama test sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında, s/co 5,6 değerinde doğrulama testi ile pozitiflik oranı %99, s/co değeri ≥16,40 olduğunda doğrulama sonucu mutlak pozitif olmaktaydı. Anti-HIV EIA test sonucu s/co oranına bakarak kesin pozitif olguları yüksek tahmin ettirici oranlarda saptamak mümkün olmasına rağmen hastalığın özelliği, acil tedavi gerekliliği ve yasal zorunluluk nedeni ile uygulanabilirliği yoktur. Bu yöntemin anti-HCV EIA testlerinin yorumlanmasında kullanılması ve HBsAg testleri içinde kullanılabilirliğinin araştırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu s/co değerlerinin üzerinde test tekrarı yapılmadığında, anti-HIV ve anti-HCV için gri zon uygulaması yerine üretici firmanın önerdiği eşik değer kullanıldığında ve anti-HCV sonuçlarında sadece s/co ≥3,8 üzerindeki örneklere doğrulama yapıldığında 14 240,94 YTL ve 18 iş günü tasarruf sağlanabilmektedir (Çizelge 6). Ülkemizde yılda ortalama 500 000 kan bağışçısı taraması yapıldığı kabul edilirse, önerdiğimiz algoritma ile toplam kazanç yaklaşık 97 950 YTL ve 124 iş günü olmaktadır. Bu hesaplamada sadece test

maliyeti dikkate alınmış olup cihaz ve testlerin uygulanmasındaki ek malzemeler ve personel maliyeti hesaba katıldığında bu rakamın çok daha artacağı sonucu çıkmaktadır.

Çizelge 6. Test tekrarına ve doğrulama testlerine karar vermede indeks değerlerinin temel alınmasının test maliyetleri üzerine etkisi

Başlangıç Testi Pozitif Örnek Sayısı	EIA Testlerinde Tasarruf			Doğrulama Testlerinde Tasarruf			
	Gri zon uygulaması yapılmadığında [a]	Tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu değerlerlerin üzerinde test tekrarı yapılmadığında [b]	EIA Test Maliyeti [c]	Gri zon uygulanması yapılmadığında [d]	s/co değerine göre doğrulama kararı verildiğinde [e]	LIA Test maliyeti [f]	
HBsAg (1377)		1377x74/100x2=**2038**	1,07x2038=**2180,66**				
Anti-HCV (393)	130x2=**260**	393x13,5/100x2=**106**	5,02x366=**1837,32**	105	360x12/100=43,2	50x148,2=**7410**	
Anti-HIV (198)	79x2=**158**	193x4,5/100x2=**18**	1,21x176=**212,96**	52		50x52=**2600**	
Toplam			**4 230,94**			**10 010**	**14 240,94**

a: Anti-HCV pozitif 393 örneğin 130'u, anti-HIV pozitif 198 örneğin 72'si gri zon uygulanan örneklerdir. Başlangıç testi pozitif örneklerde 2 kez test tekrarı yapıldığından, testlerin değerlendirilmesinde gri zon uygulanmasaydı, 260 anti-HCV, 158 anti-HIV testi çalışılmayacaktı.
b: Tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu indeks değerleri HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV için sırasıyla 28,25, 3,07 ve 11,34 idi. HBsAg pozitif örneklerin %74'ünün, anti-HCV pozitif örneklerin %13,5'inin, anti-HIV pozitif örneklerin %4,5'inin indeks değerleri bu değerlerin üzerinde idi. Bu değerlerin üzerinde test tekrarı yapılmamış olsaydı 2038 HBsAg, 106 anti-HCV, 18 anti-HIV testi çalışılmayacaktı.
c: EIA test birim maliyetleri sırasıyla HBsAg 1,07 YTL, anti-HCV 5,02 YTL ve anti-HIV 1,21 YTL'dir.
d: Gri zon indeks değerindeki anti-HCV örneklerin 105'i, anti-HIV örneklerin 52'si tekrarlayan pozitiflik göstermişti. Gri zon uygulaması yapılmasaydı bu sonuçlara doğrulama testi çalışılmayacaktı.
e: Anti-HCV s/co ≥ 3,8 değerlerinde doğrulama test soncunun pozitif çıkma olasılığı (pozitif tahmin ettirici değeri) %98,3 idi. Anti-HCV pozitif örneklerin %12'sinin s/co değeri 3,8'in üzerinde idi. Doğrulama testi kararı s/co değerine göre verişmiş olsaydı, 360 örneğin %12'sine (43,2) doğrulama testi çalışılmayacaktı.
f: HCV ve HIV LIA test birim maliyeti 50 YTL'dir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kan bağışçılarında HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı %1,76, %0.07, %0,008 olup, HBsAg ve anti-HCV prevalansında önceki çalışmalarda bildirilen oranlara göre istatiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. HBsAg ve anti-HCV prevalansındaki azalmada, gönüllü bağışçı sayısındaki artış, bağışçı sorgulaması ve muayenesinin daha dikkatli yapılması, HBV aşı uygulamasının yaygınlaşmasının ve anti-HCV sonuçlarımızın duyarlı bir destekleyici testle konfirme edilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Kan bağışçılarında doğrulanmış anti-HIV pozitifliğinin olması, bağışçı sorgulamasında adayların cinsel davranışları ve uyuşturucu alışkanlıkları hakkında yeterince doğru cevaplar vermediğini düşündürmüştür.

Kan bankacılığında kullanılan enfeksiyöz tarama testlerinin yorumlanmasında, büyük ölçüde üretici firmaların yaptığı klinik çalışmalar esas alınmaktadır. Sıklıkla kullanılan EIA testlerinde tüm pozitif sonuçların en az iki kez incelenmesi, tekrarlanan pozitifliğin saptanması durumunda doğrulama testlerine geçilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda tekrar testleri arasındaki yüksek korelasyon olduğu ve tekrarlanabilirliğin s/co oranının kuvveti ile paralellik gösterdiğini tespit ettik. HBsAg için s/co $\geq$ 28,25, anti-HCV için s/co $\geq$ 3,07 ve anti-HIV için s/co $\geq$ 11,34 değerlerinde tekrarlanabilirlik %100 olmaktadır. Bu değerlerin üzerinde EIA s/co oranına sahip örneklerde, test tekrarına gerek olmadan ileri tetkiklere geçilmesinin maliyet ve iş gücü açısından verimlilik sağlayacağını düşünmekteyiz.

Kan bankalarında kullanılan mikrobiyolojik tarama testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüklerine rağmen, taranan etken açısından düşük prevalanslı topluluklarda testin pozitif tahmin ettirici değeri düşüktür. Yüksek yalancı pozitiflik oranı gereksiz kan imhası ve bağışçı kaybına yol açmaktadır. Bu nedenle sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Çalışmamızda, anti-HCV s/co 3,8 değerinde LIA ile doğrulama sonucun pozitif gelme olasılığı %98,3 olup bu değer artıkça sonucun pozitif tahmin değeri de artmaktadır. Ülkemizdeki kan bankalarının çoğunda anti-HCV EIA sonuçlarına doğrulama testi yapılamadığı bu durumun gereksiz bağışçı kaybı ve bağışçıların bilgilendirilmesinde sorunlara neden olduğu dikkate

alındığında, tarama testindeki s/co değerine göre sonuçların yorumlanmasının güvenilir ve maliyet etkin bir algoritma olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, kan bankalarında bağışçı tarama test sonuçlarını yorumlarken, birinci testte pozitif sonuçlanan örneklerde test tekrarı ve anti-HCV için doğrulama testi yapılması kararı s/co oranına bakılarak karar verilebilir. EIA testlerinde gri zon uygulaması ek bir katkı sağlamadığı gibi yalancı pozitiflik oranında artışa yol açmaktadır. Başlangıç testinde yüksek s/co oranına sahip örneklerde test tekrarı yapılmadan doğrulama testlerine geçilmelidir. Anti-HCV ve anti-HIV pozitif sonuçların büyük bir kısmı yalancı pozitif olduğundan doğrulama yapılmadan bağışçıya kesin sonuç bildirilmemeli ve bağışçı panelinden çıkarılmamalıdır. Anti-HCV testlerinin yorumlanmasında, her laboratuar kullandığı test kitine uygun pozitif doğrulama sonucu en yüksek tahmin ettirici s/co oranını belirleyerek, kendi koşulları için en uygun algoritmaları oluşturabilir.

ÖZET

Kan Bağışçılarında HBV, HCV, HIV Tarama Testlerinin Doğrulanması: Tarama Testlerinin Pozitif Prediktivitesi ve Doğrulama Testlerinin Maliyeti

EIA testleri, kan bankalarında HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV taramasında en sık kullanılan testlerdir. Bu testler ile pozitif bir sonuç elde edildiğinde testin iki kez daha tekrarlanması, tekrarlanan testlerde en az bir pozitifliğin saptanması durumunda sonucun pozitif kabul edilerek doğrulama testlerine geçilmesi önerilir. Çalışmamızda, kan bağışçılarında EIA testlerinde birinci ve tekrar edilen testlerin indeks değerleri (s/co) arasındaki korelasyon ve tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu indeks değerleri belirlenerek, tekrar testlerinin gerekliliği araştırılmıştır. Ayrıca anti-HCV pozitif EIA tarama test sonuçlarının doğrulanmasında, pozitif testin s/co oranının kullanılabilirliği incelenmiştir.

Çalışmamızda, Çapa Kızılay Kan Merkezine 0cak-Aralık 2007 yılı arasında kan bağışı yapan 72 695 bağışçının HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV EIA tarama sonuçları ile anti-HCV LIA ve anti-HIV LIA ve WB doğrulama test sonuçları kullanıldı. Testler arasındaki korelasyon pearson korelasyon testi ile, tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu indeks değerleri ve anti-HCV s/co oranlarının LIA doğrulama sonuçları arasındaki ilişki ROC analizi ile hesaplandı.

Bağışçılarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı sırasıyla %1,76, %0.07, %0,008 idi. Birinci ve tekrar testleri s/co oranları arasındaki korelasyon sırasıyla; HCV testlerinde s/co1-s/co2 ($r = 0,948$; $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,946$; $p < 0,0001$), anti-HIV testlerinde s/co1-s/co2 ($r=0,827$, $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,819$; $p < 0,0001$), HBsAg testlerinde s/co1-s/co2 ($r=0,948$, $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,939$; $p < 0,0001$) olarak bulundu. Tekrarlanabilir pozitifliğin mutlak olduğu indeks değerleri HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV için sırasıyla $\geq 28,25$, $\geq 3,07$ ve $\geq 11,34$ olarak saptandı. Anti-HCV s/co oranları ile doğrulama test sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde s/co$\geq$ 3,8 değerlerinde pozitif tahmin ettirici değer %98,3 bulundu. İndeks değer $\geq 6,38$ olduğunda ise LIA ile doğrulama sonucu mutlak pozitif olmaktaydı.

Kan bankalarında bağışçı tarama test sonuçlarını yorumlarken, birinci testte pozitif sonuçlanan örneklerde test tekrarı ve anti-HCV için doğrulama testi yapılması kararı s/co oranına bakılarak karar verilebilir. Başlangıç testinde HBsAg (Hepanostika) için $\geq$ 28,25, anti-HCV (Innotest)için $\geq$ 3,07 ve anti-HIV (Vironostika) için $\geq$ 11,34 s/co değerlerinde test tekrarı yapılmadan doğrulama testlerine geçilmelidir. Anti-HCV (Vironostika) s/co $\geq$ 3,8 değerlerinde doğrulama testi yapılmasına gerek yoktur.

Anahtar sözcükler: Hepatit B, Hepatit C, HIV, transfüzyon, tarama testleri, doğrulama testleri, kan bağışçıları

SUMMARY

HBV, HCV, HIV Screening and Confirmatory Testing of Blood Donors: Positive Predictive Value of Screening Tests and Cost of Confirmatory Assays

EIA tests are the most often used tests for screening of the HBsAg, anti-HCV and anti-HIV. When a positive result is obtained with these tests repetition of the tests for two more times is recommended. If at least one positive result on the duplicate tests is determined the result should be accepted as positive and the confirmation tests should be performed. In our study absolute index value (s/co) correlation between first and repetitive EIA tests of the blood donors was determined and the necessity of the duplication test was investigated. Utility of the s/co ratio to confirm the anti-HCV positive EIA screening test results was researched.

In this study HBsAg, anti-HCV and anti-HIV EIA screening test results and anti HCV LIA, anti-HIV LIA and WB confirmation test results of the 72695 blood donor's referred to Çapa Turkish Red Crescent Blood center between January – December 2007 were used. Correlation analysis was made by Pearson correlation test. Index value with an absolute repetition and anti-HCV s/co ratio relation with LIA confirmation results was determined with ROC analysis.

HBsAg, anti-HCV and anti-HIV seroprevelance of the donors were 1,76 %, 0,07 %, 0,008 respectively. Correlation between the first and duplication test s/co ratio were respectively found as follows; s/co1-s/co2 ($r = 0,948$; $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,946$; $p < 0,0001$) for HCV tests, s/co1-s/co2 ($r=0,827$, $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,819$; $p < 0,0001$) for anti–HIV tests, s/co1-s/co2 ($r=0,948$, $p < 0,0001$), s/co1-s/co3 ($r = 0,939$; $p < 0,0001$) for HBsAg tests. Index value of absolute positive repetitive tests were respectively ≥ 28,25, ≥ 3,07 and ≥ 11,34 for HBsAg, anti–HCV, and anti–HIV. When the relation between Anti–HCV s/co ratio and confirmation test results were examined positive predictive value was determined as 98,3 % for s/co≥ 3,8 values. Confirmation result with LIA was absolute positive for the index value ≥ 6,38.

When examining the screening test results of the blood bank donors, repetition test decision for the samples with a positive result of the first test and confirmation test decision for anti-HCV can be made according to s/co ratio. In cases of initial test results detected as follows; HBsAg (Hepanostika) ≥ 28,25, anti-HCV (Innotest) ≥ 3,07 and anti-HIV (Vironostika) ≥ 11,34 s/co ratio, confirmation test should be performed by omitting a duplication test. There is no need to perform a confirmation test with a s/co ≥ 3,8 anti-HCV (Vironostika) value.

Key Words: Hepatitis B, hepatitis C, HIV, transfusion, screening tests, confirmatory assays, blood donors

KAYNAKLAR

AĞUŞ N, YILMAZ NÖ, CENGİZ A, ŞANAL E, SERT H. (2008). Kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansı. *ANKEM Derg*. **22:**7-9.

ALTER HJ, HOUGHTON M. (2000). Hepatitis C virus and eliminating post transfusion hepatitis. *Nat Med*., 6: 1082-1086.

ALTER MJ, KUNHERT WL, FINELLI L.(2003). Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and results reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recommm Rep*. **52 (RR-3):**1-15.

ANNA S.F.LOK, BRIAN J.MCMAHON. (2007). Chronic hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* .**45:**507-539.

BİLGEHAN H. (2002). Klinik mikrobiyolojik tanı. **3. Baskı**, İzmir. 205-286.

BIHL F, CASTELLI D, MARINCOLA F, DODD RY, BRANDER C. (2007). Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine.* **25:**1-11.

CELİKBAS A, ERGONUL O, BAYKAM N. (2008). Epidemiologic and Clinical Characteristics of HIV/AIDS Patients in Turkey, Where the Prevalence is the Lowest in the Region. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. **7:** 42-5.

CDC. (1998). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR.* **47:**1–33.

CDC.(1991). Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR*. **40:**1–17.

CDC. (2001). Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *MMWR*. **50:**1–53.

COLIN C, LANOIR D, TOUXET S. (2001). Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. J Viral Hepatitis., 8: 87-95.

COMANOR L, HOLLAND P. (2006). Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas. *Vox Sang*., 1-12.

CONTRERAS AM, TINOCO E, CELIS A, NOVELO B, ROMERO MVP.(2007). Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion*., **47:**1686-1690.

COSTE J, REESİNK HW, ENGELFRİET CP. (2005). Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. *Vox Sang*., **88:** 289-303.

CURRY MP, CHOPRA S. (2005). Acute viral hepatitis. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6 th ed. Ed.: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Churchill Livingstone, p.: 1426–41.

DODD RY, NOTARI EP, STRAMER SL. (2002). Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* **42:** 975–979.

FANG CT. (2006). Blood screening for HBV DNA. *Journal of Clinical Virology*., **36:** 30-32

GÜROL E, ŞABAN C, ORAL O, ÇİĞDEM A, ARMAĞAN A. (2006). Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. Eur *J Epidemiol*., **21(4):** 299-305

HEPER Y. (2007). Transfüzyonda mikrobiyolojik tarama testleri. *ANKEM Derg*., **21(Ek 2):**146-152.

KAUR P, BASU S. (2005). Transfusion-transmitted infections: Existing and emerging pathogens. J Postgrad Med., **51:** 146-151.

KLEINMAN SH, STRAMERSL, BRODSKY JP, CAGLIOTI S, BRUSCH MP.(2006). Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. *Transfusion*., **46:** 695-702.

KIELY P, WILSON D.(2000). Result of HCV screening of volunteer blood donors with a chemiluminescent immunoassay and a second- or third-generation EIA: overlap of false-positive reactivity and its impact on donor management. *Transfusion*., **40:** 580-4.

KIELY P, STEWART Y, CASTRO L. (2003). Analysis of voluntary blood donors with biologic false reactivity on chemiluminescent immunoassays and implications for donor management. *Transfusion*., **43:** 584-590.

LAI CL, RATZIU V, YUEN MF, POYNARD T. (2003). Viral hepatitis B. *Lancet*., **362:** 2089-94.

LEE SR, PETERSON J, NIVEN P, BAHL C, PAGE E, DELEYS R, GIORDANO-SCHMIDT D, BAGGETT D. (2001). Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of 'window-phase' blood donations. *Vox Sanguinis*., **80:** 19-23.

NELSON KE, SHAN HUA. (2008). Confirmatory testing of hepatitis C virus-positive enzyme immunoassay results in limited-resource countries: should it be attempted? *Transfusion*., **48:** 1239-1244.

ÖZKÜTÜK A, ERGÖR A, GÜZÜNLER M, SAYINER AA, ABACIOĞLU YH. (2006). AxSYM ile yapılan kan bankası tarama testlerinde EIA tekrarlarını engelleyecek indeks değerlerinin belirlenmesi. İnfeksiyon Dergisi., **20:** 117-120.

ÖZDEMİR D, KURT H. (2007). Hepatit B Virüsü Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2007, 1. Baskı. Ed., Tabak F, Balık İ, Tekeli E. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, s.: 108-117.

ÖZSAN M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. (2007). Viral Hepatit 2007. 1. Baskı. Ed., Tabak F, Balıkİ, Tekeli E. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, s.: 124-134.

SCHREİIBER GB, BRUSCH MP, KLEINMAN SH, KORELITZ JJ. (1996). The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med*., **334:** 2685-90.

SÜNBÜL M. (2007). HCV Enfeksiyonun epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2007, 1. Baskı. Ed., Tabak F, Balık İ, Tekeli E. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, s.: 208-219.

THOMAS DL, RAY SC, LEMON SM. HEPATITIS C. (2005). In: *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th ed. Ed.: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R. Philadelphia: Churchill Livingstone, p.: 1950-1981.

UNAIDS / WHO. AIDS Epidemic Update 2007. http: // www.unaids.org / en/ KnowledgeCenre / HIVData / EpiUpdate / EpiUpdArchive /2007/

UĞURMAN F, BERKTAŞ MB. (2003). Tıpta tanı testleri ve risk değerlendirmelerinde kullanılan temel kavramlar. Akciğer Arşivi., **4:** 235-240.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı	: Ali
Soyadı	: ACAR
Doğum yeri ve tarihi	: Bursa, 27.01.1974
Uyruğu	: T.C.
Medeni durumu	: Evli
Askerlik durumu	: Muaf
İletişim adresi ve telefon	: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi

II- Eğitimi

2005-2008	: Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı, Transfüzyon Tıbbı ve Kan Bankacılığı Yüksek Lisans Eğitimi
2000-2004	: GATA Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Eğitimi
1991-1997	: GATA Tıp Fakültesi
1985 1991	: Bursa Erkek Lisesi
Yabancı Dili	: İngilizce

III- Ünvanları

1997 : Tıp Doktoru
2004 : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı
2006 : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Yardımcı Doçenti

IV- Mesleki deneyimi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı olarak görev yapmaktayım.

V- Üye olduğu bilimsel kuruluşlar

KLİMİK Derneği
Ankara Mikrobiyoloji Derneği
Viral Hepatitle Savaşım Derneği

VI- Bilimsel ilgi alanları

Makale

GÖRENEK L, ACAR A, AYDIN A, POLAT EC, ÇETİNKAYA A, EKEN A, SAYAL A. (2006). Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pagylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. *J Transl Med*. 20;4(1):25

Derlemeler

ACAR A, BEŞİRBELLİOĞLU B. Kuş Gribi (Avian Influenza). (2005). TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2005: 4(6); 345-353.

ACAR A. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.(2006) TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 5(4); 287- 295.

ACAR A, ÖNCÜL O. Toplum Kökenli Pnömoniler. (2007) Klimik Dergisi.: 3-16.

ACAR A,ÖNCÜL O. (2007). Cerrahi Alan İnfeksiyonları. Klimik Dergisi.: 20 (2); 35-46.

Editöre Mektup

ONCUL O, ACAR A. (2008). Bacterial infections in burn patients. *Indian J Med Res*., **127**: 415-416

Bildiriler

AYDIN AF, BEŞİRBELLİOĞLU BA, GÜLEÇ B, ACAR A, EYİGÜN CP, PAHSA A. Smoking and surgical wound infections. Congress of Balkan Military Medical Committee. October 6-10,2002;Athens,Greece.

ACAR A, GÖRENEK L, AYDIN A, EYİGÜN CAN P, EKEN A, SAYAL A, PAHSA A. Investigation of oxidative stress in patient with hepatitis B virus infection. 11 th. Congress of Balkan Military Medical Committee. June 18-22,2006; Athens, Greece.

HAZNEDAROĞLU T, TURHAN V, ONCUL O, ACAR A, CAVUSLU S, and Infection Study Group(Ozyurt M, Ardıc N, Karademir F, Ulkur E, Solmazgul E, Dere K, Filiz A, Turegun OE, Aydın F). Nosocomial Infections In Intensive Care Units Of A training Hospital With 1000-Bed For One-Year Period Of 2006: Prospective Study. (OC22) 37th World Congress on Military Medicine. May 20-25, 2007; Tunisia

GÖRENEK L, DİZER U, BEKER CM, ACAR A, ÖZGÜVEN V, PAHSA A. Diagnosis of Neurobrucellosis. 7 th. Congress of Balkan Military Medical Committee. October 6-10,2002;Athens,Greece.

PAHSA A, ERDEM H, ÇINAR E, ACAR A. Hepatitis B and C prevalances on the admission of military obligate service. 9 th. Congress of Balkan Military Medical Committee. June 21-24, 2004; Antalya-Turkey.

TURHAN V, ACAR A, COBAN M, ONCUL O, CAVUSLU S. Recurrent Gastrointestinal Bleeding, Intraabdominal Abscesses Wıth Syncronies Candidemia And Meningitis Due to Leflunomide therapy: A Case Report. (P325) 37th World Congress on Military Medicine. May 20-25, 2007; Tunisia

ARDİC N, OZYURT M, HAZNEDAROGLU T, TURHAN V, ACAR A and Infection Study Group (cavuslu S, Karademir F, Oncul O, Solmazgul E, Dere K, Filiz A, Turegun OE, Aydın F). The Evaluation of Microorganisms Isolated From A 1000-Bed Training Hospital Along One-year period Of 2006: Prospective Study. (P226) 37th World Congress on Military Medicine. May 20-25, 2007; Tunisia

ONCUL O, CAVUSLU S, HAZNEDAROGLU T, TURHAN V, ACAR A and Infection Study Group (Ozyurt M, Karademir F, Ulkur E, Ardıc N, Solmazgul E, Dere K, Filiz A, Turegun OE, Aydın F). The Rate Of Invasive Device Usage And Related Nosocomial Infections: A Prospective Study. (P322) 37th World Congress on Military Medicine. May 20-25, 2007; Tunisia

O. ONCUL, E. ULKUR, A. ACAR, F. AYDIN, B. CELIKOZ, S, CAVUSLU: Nasocomial Infections in a Turkish Burn Care Center; Analysis of Six-Years Active Surveillance. (K-1069) 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Septmber 17-20, 2007; Chicago, USA.

T. HAZNEDAROGLU, O. ONCUL, M. OZYURT, A. ACAR, N. ARDIC, V. TURHAN, Y. KUCUKARDALI, S. CAVUSLU. Nosocomial Infections in a Turkish Training Hospital for Three-Years Period: Prospective Study. (K-1067) 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Septmber 17-20, 2007; Chicago, USA.

KAVRUK U, ÖNCÜL O, ÖZYURT M, ACAR A, HAZNEDAROĞLU T, ÇAVUŞLU Ş. Hastane infeksiyonu etkeni olan gram negatif nonfermantatif

bakterilerde karbapenem direncinin epidemiyolojik ve klinik boyutu: Prospektif çalışma. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2006). 14-18 Mart 2007, (SS-05) Belek-Antalya.

KARACAER Z, ACAR A, KAVRUK U, ÖNCÜL O, ÇAVUŞLU Ş. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan olgularda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2006). 14-18 Mart 2007, (SS-18) Belek-Antalya.

BEKER CM, CEYLAN S, DİZER U, ACAR A, ÇINAR E. İnfluenza aşısı uygulamasının üst solunum yolu infeksiyon sıklığı, işgücü ve maliyet üzerine etkisi. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2003). 30 Mart-3 Nisan 2003. İstanbul.

ACAR A, GÖRENEK L, AYDIN A, EYİGÜN CP. HBV infeksiyonunda oksidatif stresin rolü. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2005). 16-20 Kasım 2005, Belek-Antalya

ACAR A, GÖRENEK L, AYDIN A, EYİGÜN CP. HBV infeksiyonunda antioksidan kapasitenin rolü. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2005). 16-20 Kasım 2005, Belek-Antalya.

ACAR A, TURHAN V, AKTAŞ H, ÖNCÜL O, ÇAVUŞLU Ş. Renal, kardiyolojik ve osteoartiküler komplikasyonlarla seyreden bruselloz olgusu. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2006). 14-18 Mart 2007, (P03-016) Belek-Antalya.

ACAR A, ÖNCÜL O, KÜÇÜKARDALI Y, ÖZYURT M, HAZNEDAROĞLU T, ÇAVUŞLU Ş. GATA H.Paşa Eğitim Hastanesinde 2006 Yılında Yoğun Bakım Ünitelerinde Kandida İzole Edilen Hastaların Özellikleri. III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Simpozyumu. 21-24 Haziran 2007, (P-003) Trabzon.

AYDIN F, ÖZDEMİR ET, ACAR A. Hastanede Yatan ve Dirençli Mikroorganizmalarla Klonize/Enfekte Hastaların İzolasyon Önlemlerinin Değerlendirilmesi. III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Simpozyumu. 21-24 Haziran 2007, (P-003) Trabzon

F. UYGUR, O. ÖNCÜL, R. EVİNÇ, H. DİKTAŞ. A. ACAR. B. ÇELİKÖZ. Acinetobacter baumanii ile kontamine sıçan cildinde oluşturulmuş yanık alanında pansuman malzemelerinin etkinliğinin karşılaştırılması. 29. Türk Plastik Rekonstrüktif ve estetik Cerrahi Ulusal Kongresi. 17-20 Ekim 2007, (P-143, 166) Eskişehir.