



CORONAVIRUS DISEASE 2019: CORONAVIRUSES AND BLOOD SAFETY

KORONAVİRÜS 2019 HASTALIĞI: KORONAVİRÜSLER VE KAN GÜVENLİĞİ

ALINTI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>

YAZARLAR: Le Chang, Ying Yan, Lunan Wang

ÖZETLEYEN: Doç. Dr. Hakan TEMİZ

GİRİŞ:

Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), bir solunum yolu hastalığı etkeni olmasına rağmen transfüzyon alıcısının güvenliğini de etkilemektedir. Önceki çalışmalar viral RNA tespitinin SARS-CoV, MERS-CoV veya SARS-CoV-2 için semptomların başlamasından sonraki farklı dönemlerde olabileceğini göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kan ürünlerinin transfüzyonu nedeniyle herhangi bir SARS-CoV-2 vakası bildirilmediğini belirtmesine rağmen, SARS-CoV'in transfüzyon yoluyla bulaşma konusunda hala teorik olarak bir risk mevcuttur. COVID-19 vakalarının giderek artan sayıda asemptomatik olarak geçirilmesi nedeniyle kan güvenliği dikkate alınmalıdır. Bu derlemede SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin transfüzyon ile bulaşına ilişkin veriler incelenmiş ve patojen inaktivasyon yöntemleri tartışılmıştır.

KORONAVİRÜSLERİN ÇEŞİTLİLİĞİ: RNA virüsleri olan CoV'lar dört cinse ayrılır: α -CoV'lar, β -CoV'lar, γ -CoV'lar ve δ -CoV'lar. SARS-CoV-2'nin, Ocak 2020'de yeni nesil sekanslama ile tanımlanarak β -CoV'ların yeni bir üyesi olduğu belirlenmiştir.

SARS-CoV: SARS-CoV'un neden olduğu varsayılan atipik pnömoni ilk olarak Kasım 2002'de Çin'in Guangdong Eyaletindeki bir salgının ardından belirlenmiştir. Bu hastalığın ana bulaş yolunun solunum damlacıkları olduğu ve yüksek derecede bulaşıcı olduğu kanıtlanmıştır.

MERS-CoV: 2012 yılında, MERS virüsü ilk olarak Suudi Arabistan'da akut pnömoni ve böbrek yetmezliği olan 60 yaşındaki bir erkekte teşhis edilmiştir. MERS ölümcül bir solunum yolu hastalığıdır ve ölüm oranı SARS'dan daha yüksektir. Kanda virüs nadiren saptanabildiğinden ve MERS viral yükü düşük olduğundan, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), kan donasyonu için SARS salgınına benzer bazı erteleme kriterleri önermiştir: Son maruziyetten sonra 14 gün,



seyahat/ikamet maruziyetinden sonra ABD'ye varıştan 14 gün veya semptomların geçmesi ve tedavinin kesilmesinden sonra 28 gün içerisinde başvuran bağışçıların bağışları ertelenmelidir.

SARS-CoV-2: COVID-19 olan bireylerde genellikle ateş ve alt solunum yolu semptomları vardır ve tahmini inkübasyon süresi 14 gündür. Sınırlı veriler, viral RNA'nın plazmada veya COVID-19 hastalarından alınan serumda tespit edilebildiğini göstermiştir. PCR ile kanda çok düşük konsantrasyonda RNA tespit edilmiş, hafif bulgusu olan hastalar ve yoğun bakım hastaları arasında RNA düzeyi açısından bir fark bulunmamıştır. Ocak 2020'de, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB) SARS-CoV-2 salgını ve kan güvenliğinin hızlı risk değerlendirmelerini yayınlamıştır.

ECDC, SARS-CoV ve MERS-CoV için kullanılan yaklaşımı uygulayarak; doğrulanmış bir hastaya veya Wuhan'dan (Çin) dönen herhangi birine teması olanlardan 21 gün boyunca kan ve hücre bağışı alınmamasını tavsiye etmiştir. Ek olarak, iyileşmekte olan teyit edilmiş COVID-19 hastalarının bağışları, semptomların geçmesi ve tedavinin tamamlanmasından en az 28 gün sonrasına ertelenmelidir. AABB, FDA ve ECDC şu anda kan alma ve test etme konusunda herhangi bir işlem önermemektedir; çünkü SARS-CoV-2'nin transfüzyon yoluyla bulaş riski bulunduğunu gösteren veri yoktur.

Transfüzyon ve organ nakli söz konusu olduğunda şu 4 nokta önem taşıyabilir: 1) COVID-19 hastalarında bulguların ortaya çıkışından sonraki ilk 2-3 gün içerisinde plazma veya serumda viral RNA tespit edilebilmektedir; 2) çoğu hasta, özellikle de kan bağışlayabilecek genç yetişkinler, daha yaşlı yetişkinlere göre daha hafif semptomlar göstermektedirler; 3) Çin'de ateşi olmayan hastalar ve asemptomatik taşıyıcılar tespit edilmiştir, bu da bir COVID-19 hastası veya taşıyıcısının kan bağışlama ihtimalini arttırmaktadır; 4) kuluçka dönemindeki hastaların bulaştırıcılığı veya viral yüküyle ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bağışların ertelenmesi, SARS-CoV-2 RNA taraması, virüsle ilişkili antikorların test edilmesi veya patojenle inaktive edilmiş kan ürünlerinin kullanımı ile ilgili her türlü önlem üzerinde dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekmektedir.

KAN ÜRÜNLERİNDE KORONAVİRÜSÜN İNAKTİVASYONU: Koronavirüsler, zarflı, pozitif-polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. Genellikle, asit pH, bazik pH ve ısıya duyarlıdır ancak 4°C sıcaklıkta daha stabil görünmektedirler. Enfeksiyöz virüs titresi, 25 devir çözülme ve donma



döngüsünden sonra belirgin bir azalma göstermemektedir. SARS ve MERS salgınlarından sonra; koronavirüslerin kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşma potansiyelini azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak amacıyla patojen inaktivasyon/azaltma teknolojileri (PRT'ler) in-house veya ticari yöntemlere dayanarak araştırılmış ve bu çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Genel olarak, tüm kan ürünleri için tek bir PRT uygun değildir, çünkü bazı kan bileşenleri PRT tedavisi nedeniyle hasar görebilmektedir. Plazma ve trombosit süspansiyonlarında koronavirüsleri etkisiz hale getirme yöntemlerinin in-house çalışmaları esas olarak ısı ve çözücü/deterjan (Ç/D) işlemine odaklanmıştır. Genellikle, SARS-CoV'un hücre içermeyen plazmada azaltılması için plazmanın 60°C' de 15-30 dakika tutulması yeterlidir. Plazma ürünlerinde inaktivasyon ise plazmanın 10 saat boyunca 60°C'de tutulması ile gerçekleştirilebilir. Isıtma, kan ürünlerinde proteini denatüre edebileceğinden, sadece üretilen plazma türevi ürünlerde kullanılabilir. Ayrıca; SARS-CoV'un, TNBP/Triton X-100, TNBP/Tween 80 ve sodyum cholate gibi çözücü ve deterjanlara duyarlı olduğu bulunmuştur.

Kandaki SARS ve MERS virüsünün aktiviteleri farklı dalga boylarıyla aydınlatmadan etkilenmektedir. Ultraviyole (UV)-A ve UV-B ışığı Amotosalen veya riboflavin varlığında patojenlerin nükleik asitlerini inaktive edebilirken, üçüncü bir PRT yöntemi sadece UV-C ışığını kullanmaktadır. Bu ticari sistemler, plazma veya trombosit konsantrelerindeki SARS ve MERS virüslerinin aktivitelerini değişen derecelerde azaltabilmektedir. Metilen mavisi ile birlikte kullanılan görünür ışın da plazmada koronavirüsleri inaktive etme yeteneğine sahiptir. Maliyet, PRT kullanımı için önemli bir engel olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, bu PRT'lerin SARS-CoV-2'ye karşı uygulanıp uygulanamayacağı, farklı bölgelerde COVID-19'un şiddetine ve yaygınlığına ve SARS-CoV-2'nin transfüzyon ile bulaşmasının gerçek riskine bağlıdır.

SONUÇ: Koronavirüsler öncelikle orta ile şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olsa da, transfüzyonla bulaşma potansiyeli dikkate alınmalıdır. Çin'de, kan merkezlerinin çoğu mevcut salgın sırasında aşağıdaki önlemleri almıştır: 1) kan bağışından önce vücut ısısının ölçülmesi; 2) donör sorgulama formlarına; donör veya yakınlarının ilişkili semptomlara sahip olup olmadığı, 28 gün içinde SARS-CoV-2'nin lokal yayılımının olduğu bölgelere (Wuhan veya Hubei eyaleti) seyahat edip etmediği veya yüksek riskli donörler olup olmadığı ile ilgili ek sorular eklenmesi; 3) tüm kan bağışçıları geri çağırarak bağışçılara ve ailelerine bağıştan sonra mevcut fiziksel

durumlarının sorulması; ve 4) enfekte donörlerden alınmış ve halen transfüze edilmemiş kan ürünlerinin geri çağırılması. Bununla birlikte, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 arasındaki farklar göz önüne alındığında, SARS ve MERS için kullanılan önceki önerilerin yeterli olup olmadığı bilinmemektedir. Birçok bilinmeyenle karşı karşıya olduğumuzdan dikkatli izleme ve daha fazla çalışma devam etmelidir. Gerekirse, kan bağışlarının viral RNA ve virüsle ilişkili antikor taraması veya bazı bölgelerde PRT kullanımı gibi daha sıkı önlemler uygulanabilir. Bildiğimiz gibi, Wuhan Kan Merkezi ve Hubei eyaletindeki tüm kan bankaları, 10 Şubat'tan beri bağışlanan kanlarda SARS-CoV-2 RNA'sını test etmeye başladı. Bunun yanı sıra, koronavirüs RNA'sı plazma veya lenfositlerde tespit edildiğinden, kan merkezleri ve laboratuvarlardaki personel salgın sırasında biyogüvenlik korumasını geliştirmelidir. Önümüzdeki aylar, SARS-CoV-2 ve COVID-19 hakkında çok sayıda yeni bilgiyi önümüze serecek ve bu yeni virüs ve kamu güvenliği ile ilgili kararlar almamızı sağlayacaktır.

Table 1
Different methods on inactivation of coronavirus in blood products and laboratory tissue culture

Methods	Commercial systems	Mechanism of action [56]	SARS-CoV	MERS-CoV
Heat	N/A	Denaturing the secondary structures of proteins	Products without cells 56°C 20 min in serum 65°C 10 min in serum 60°C 25 min in 25% BSA solution [49] Plasma products 60°C 10 h [52]	DMEM + 5% FBS 56°C 25 min (reduction of 4 log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) [53]
S/D treatments	Octaplas (Octapharma)	Disruption of lipid membranes	Products without cells 2 h for TNBP/Triton X-100 in PBS or 10% BSA 2 h for TNBP/Tween 80 in PBS or 10% BSA 24 h for sodium cholate in 10% BSA [49] Products without cells 30 min (reduction of >5.75 ± 0.3 log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) [50] MEM + 10% FBS (reduction of >5.8 log ₁₀ PFU/mL) [51]	N/A
Amotosalen + UV-A light	INTERCEPT Blood system for plasma and platelets (Cerus)	Amotosalen (S-59) intercalates into nucleic acid and induces covalent cross-linking upon UV-A exposure	N/A	Platelet concentrate (reduction of 4.48 ± 0.3 log ₁₀ PFU/mL) [46] Fresh-frozen plasma (reduction of 4.67 ± 0.25 log ₁₀ PFU/mL) [47]
Riboflavin + UV-B light	MIRASOL PRT system for plasma and platelets (Terumo)	Riboflavin associates with nucleic acids and mediates an oxygen-independent electron transfer upon UV exposure	N/A	reduction of >4.07 log ₁₀ PFU/mL for pooled plasma reduction of >4.42 log ₁₀ PFU/mL for individual donor plasma [54]
UV-C light	THERAFLEX UV-Platelets (Macopharma)	UV-C directly interacts with nucleic acids, causing the formation of nucleotide dimers	Platelet concentrates (reduction of ≥3.4 log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) [45]	Platelet concentrates (reduction of ≥3.7 log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) [48]
Methylene blue + Visible light	THERAFEX MB (Macopharma)	MB intercalates into nucleic acid and mediates the formation of singlet oxygen upon illumination	Plasma (reduction of >3.1 log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) [45]	Plasma (reduction of >3.3 log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) [48]

BSA, bovine serum albumin; DMEM, Dulbecco modified Eagle medium; FBS, fetal bovine serum; MB, methylene blue; N/A, not available; PBS, phosphate-buffered saline; PFU, plaque-forming units; TNBP, tri-*n*-butyl phosphate.