

Yoğun Bakımda Yatan COVID-19'lu Hastaların Tedavisinde Erken ve Geç Dönem Konvalesan Plazma Uygulamalarının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Comparison of Early and Late Administration of Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19 Patients Hospitalized in Intensive Care Unit Retrospectively

Duygu Kayar Çalılı¹, Abdullah Ömer Atsal¹, Belgin Tunçtürk Akan¹, Handan Ankaralı², Canan Çam Gönen¹, Işıl Özkoçak Turan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yoğun bakımda konvalesan plazma tedavisi alan Corona-virüs hastalığı 2019 (COVID-19)'lu hastaları tedavi uygulanma zamanlarından yola çıkarak, kan grupları, laboratuvar değerleri ve sonlanım açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmada yoğun bakımda 200 mL konvalesan plazma tedavisi almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Semptom başlangıcı göz önüne alınarak, erken tedavi grubu (≤ 7 gün) ve geç tedavi grubu (>7 gün) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, kan grupları, komorbiditeleri, tedavileri, laboratuvar değerleri [tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası 1. Gün (TS1), tedavi sonrası 3. Gün (TS3)] ve sonlanımları (mortalite) karşılaştırıldı.

Bulgular: Belirlenen kriterleri karşılayan 152 hasta oldu. Erken ($n=82$) ve geç ($n=70$) tedavi grupları arasında demografik özellikler, komorbidite, tedaviler, mortalite, yoğun bakım yatış süreleri açısından fark tespit edilmedi. Laboratuvar da TÖ ve TS1'de, erken tedavi grubunda ferritin değeri geç tedavi grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,023$, $p=0,015$). Geç tedavi grubunda, TS3'de C reaktif protein değeri, erken tedavi grubuna göre düşüktü ($p=0,011$). Tedavinin 1. günü ile 3. günü arasındaki değişim incelendiğinde ferritin ve fibrinojen değerlerindeki değişiminin geç tedavi grubunda erken tedavi grubuna göre daha fazla olduğu görüldü ($p=0,014$, $p=0,049$). Gruplar arasında, diğer laboratuvar değerlerinde farklılık saptanmadı. Erken ve geç dönem tedavi alanlar arasında sonlanım açısından fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda konvalesan plazma verilme zamanının sonlanım üzerine etkisinin olmadığını gördük. Laboratuvar sonuçlarında bulunan farklılığın kontrollü çalışmalar ile tekrar değerlendirilmesi gerektiği görüşündeyiz.

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım, COVID-19, konvalesan plazma, mortalite

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare laboratory and outcome of the patients who were hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) and transfused convalescent plasma based on timing of treatment.

Methods: Patients administered 200 mL of convalescent plasma were analysed retrospectively. Based on symptoms' onset, patients were divided into two groups as early (≤ 7 days) and late (> 7 days) plasma treatment groups. Patients' characteristics, comorbidities, treatments, laboratory (pre-transfusion, day 1 and day 3 after transfusion) and outcome were evaluated according to groups.

Results: A total of 152 patients matched criteria. There was no difference between the early ($n=82$) and late ($n=70$) treatment groups in terms of demographic characteristics, comorbidities, treatments, outcomes. Ferritin levels were higher in the early treatment group than in the late treatment group on before transfusion and day 1 ($p=0.023$, $p=0.015$). C reactive protein value was lower in the late treatment group on day 3 ($p=0.011$). Comparing the rate of change between day 1 and day 3 of treatment, it was observed that the changes in ferritin and fibrinogen values were higher in the late group than in the early group ($p=0.014$, $p=0.049$). There was no difference between the groups in other laboratory values and outcome.

Conclusion: In our study, we observed that the timing of convalescent plasma had no significant effect on outcome. However, more evidence was needed to prove the difference in laboratory results.

Keywords: Intensive care unit, COVID-19, convalescent plasma, mortality

Geliş tarihi/Received : 22.09.2022

Kabul tarihi/Accepted : 09.11.2022

Yayın tarihi : 30.01.2023

*Yazışma adresi: Duygu Kayar Çalılı • duyukayar@gmail.com

Duygu Kayar Çalılı • 0000-0001-9251-3708 / Abdullah Ömer Atsal • 0000-0001-9853-9992

Belgin Tunçtürk Akan • 0000-0003-1589-3553 / Handan Ankaralı • 0000-0002-3613-0523

Canan Çam Gönen • 0000-0002-5453-6543 / Işıl Özkoçak Turan • 0000-0002-0405-0107

Atf: Kayar Çalılı D, Atsal AÖ, Tunçtürk Akan B, Ankaralı H, Çam Gönen C, Özkoçak Turan I. Yoğun bakımda yatan COVID-19' lu hastaların tedavisinde erken ve geç dönem konvalesan plazma uygulamalarının retrospektif olarak karşılaştırılması. JARSS 2023;31(1):11-20.



GİRİŞ

Enfeksiyon ajanına karşı hümmoral bağışıklık geliştirmiş hastalardan elde edilen ve immün plazma olarak da adlandırılan konvalesan plazma, ciddi viral enfeksiyonların seyrini önleyici amaçla son yıllarda kullanılması önerilen bir pasif antikor tedavisidir (1). Konvalesan plazma tedavisi, hâlen bilinen spesifik tedavisi olmayan Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) için pandemi sürecinde de uygulanmış, özellikle orta-ağır semptomları olan hastaların tedavisinde yer almıştır (2-4). Konvalesan Plazma tedavisinin uygulanma zamanının etkinlik açısından önemli olduğu, viral klirensi sağlayabilmek için hastalık başladıktan sonra erken dönemde uygulanmasının olumlu sonuçlar verdiği ileri sürülmektedir (1,5). Tedavi ile hastaya verilen antikorlar direkt patojene bağlanma yoluyla enfektivitesini nötralize edebilmekte veya kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı sitotoksinite gibi antikor aracılı yollar ile etki gösterebilmektedir (1). Konvalesan plazma tedavisinde uygulanacak dozlar ile ilgili net öneri bulunmamakla beraber 200-500 mL arası kullanımı yaygındır (6).

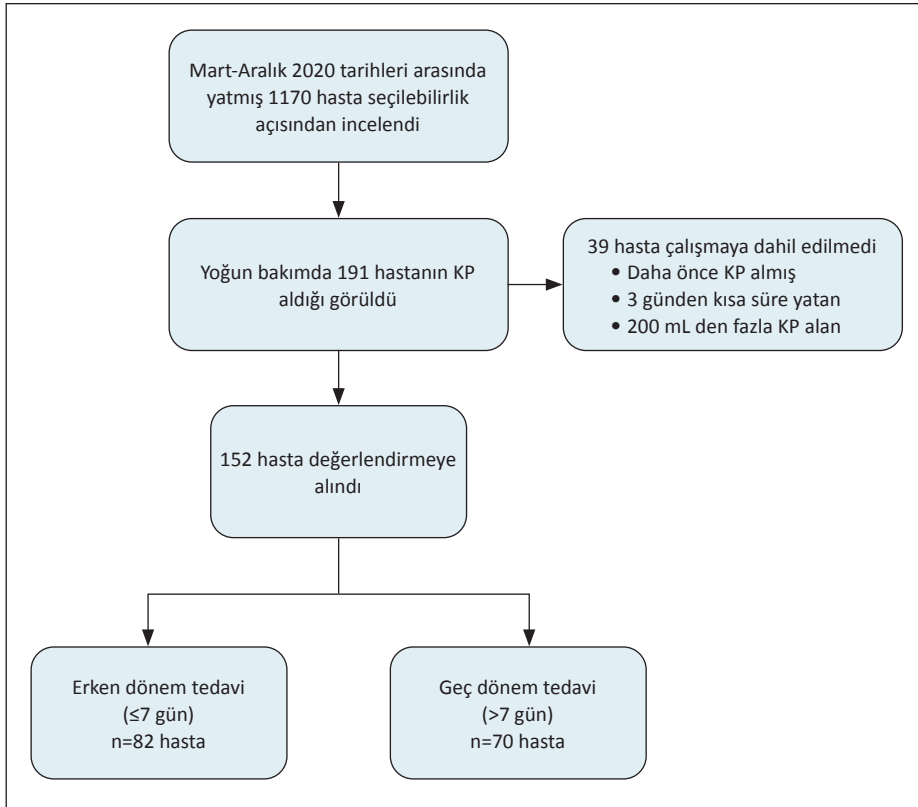
COVID-19' da konvalesan plazma uygulama zamanının farklı şekillerde ele alındığı ve en faydalı olduğu terapötik zaman aralığının net olarak değerlendirilemediği görülmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda COVID-19 tanısı ile yoğun bakımda yatan ve konvalesan plazma tedavisi uyguladığımız hastalarda konvalesan plazma tedavisi verilme zamanı ile laboratuvar

sonuçları ve sonlanım arasındaki ilişkileri incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retropektif gözlemsel olarak planladığımız çalışmamız için T.C. Sağlık Bakanlığı iznini takiben etik kurul onayı alındı (23.12.2020; E1-20-1362). Çalışmamız tersiyer bir hastanenin 3. basamak COVID Yoğun Bakımında Mart – Aralık 2020 tarihleri arasında yatmış, tanısı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile laboratuvarında konulmuş olan COVID-19 hastaları ile planlandı. Çalışmaya yoğun bakımda konvalesan plazma tedavisi almış, 3 günden uzun süre yatan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Yoğun bakıma yatışı öncesinde konvalesan plazma tedavisi almış, yoğun bakımda 200 mL den daha fazla konvalesan plazma tedavisi verilen, tedavi sonrasında 3 günden kısa süre yaşayan ve eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın akış diagramı Şekil 1'de verilmiştir. Yoğun bakımda konvalesan plazma tedavisi alan, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların immünglobulin A düzeylerinin düşük olmadığı doğrulandı. Konvalesan plazmalar, uygulanmaya hazır halde, hastanemizin kan bankasından temin edildi ve hastalara transfüze edildi.

Hastalar, semptom başlangıç süresi 7 gün ve daha az olanlar erken tedavi grubu ve 7 günden daha uzun olanlar geç tedavi grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı (Şekil 1). Gözlem kartları,



Şekil 1. Çalışma diagramı.
KP: Konvalesan plazma.

hemşire takip çizelgeleri, ilaç tedavi formları ve hasta epikrizleri incelendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), komorbiditeleri (hipertansiyon, akciğer hastalığı, diyabet, kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık), kan grubu, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skoru, şok varlığı (vazopresör tedavi kullanımı) ve konvalesan plazma tedavisine ait yan etkiler (ateş, döküntü, allerjik reaksiyon, sıvı yüklenmesi, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı vb.) kayıtlardan incelendi. Uygulanan tedaviler; solunum tedavileri (maske oksijen, yüksek akış nazal kanül, invaziv mekanik ventilasyon), immünmodülatör tedaviler (düşük doz steroid-metilprednisolon 1 mg kg⁻¹ gün⁻¹, pulse steroid-metilprednisolon dozu >250 mg gün⁻¹, interlökin 1 veya 6 antagonisti), hidrosiklorokin, diğer (sitokin filtresi, kolşisin) hasta dosyalarından incelendi. Hastaların konvalesan plazma tedavisi öncesi (TÖ), tedavi sonrası 1. gün (TS1) ve tedavi sonrası 3. günlere (TS3) ait C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), interlökin 6 (IL-6), D-dimer, fibrinojen, ferritin, nötrofil - lenfosit oranı (N/L), lökosit ve lenfosit değerleri elde edildi. Yoğun bakım yatış süreleri, hastane yatış süreleri, ventilatördeki gün sayısı (invaziv mekanik ventilasyon uygulandıysa), sonlanımları (taburculuk ve ölüm olarak) kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma (SS) ve frekanslar (n, %) olarak hesaplandı. Erken ve geç tedaviye başlanan gruplarda ayrı ayrı sayısal tipteki

özelliklerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve dağılımların normal dağılıma uymadığı belirlendi. Erken ve geç tedavi alan grupların kategorik özellikler bakımından karşılaştırılmasında Pearson chi-square testi kullanıldı. Ayrıca hastalık sürecini tanımlayan sayısal tipteki özellikler, biyokimyasal ölçümler ve bu ölçümlerde meydana gelen değişimler bakımından erken ve geç tedavi grupları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS (Ver. 23) programı kullanıldı.

BULGULAR

Erken (n=82) ve geç (n=70) tedavi grupları arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo I). Gruplar arasında komorbiditeler, uygulanan diğer tedaviler, solunum destek tedavisi, ventilatörde gün sayısı, organ yetmezliği ve şok varlığı, APACHE II skoru, mortalite, yoğun bakımda ve hastanede yatış süreleri açısından fark görülmedi (Tablo I ve II).

Hastaların kan grupları incelendiğinde, B kan grubunda olan hastaların konvalesan plazma tedavisini, diğer kan gruplarında olan hastalara göre anlamlı olarak geç dönemde aldıkları görüldü (p=0,037). Rh değerlerinde uygulanma zamanı açısından fark yoktu. Hastalarda transfüzyona bağlı kaydedilmiş yan etki görülmedi.

Tablo I. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Zamanı		p
	Erken (≤ 7 gün)	Geç (>7 gün)	
Yaş, yıl (Ort ± SS)	67,11 ± 14,19	67,37 ± 12,49	0,800
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	28 (34,1)	21 (30,0)	0,586
Erkek	54 (65,9)	49 (70,00)	
Kan Grubu (n, %)			
A	44 (53,7)	33 (47,1)	0,037
B	5 (6,1)	13 (18,6)	
AB	8 (9,8)	11 (15,7)	
0	25 (30,5)	13 (18,6)	
Rh (n, %)			
Pozitif	67 (81,7)	63 (90,0)	0,148
Negatif	15 (18,3)	7 (10,0)	
Sonlanım (n, %)			
Ölüm	51 (62,2)	41 (58,6)	0,649
Taburculuk	31 (37,8)	29 (41,4)	
Yoğun bakım yatış süresi, gün (Ort ± SS)	14,10 ± 8,56	14,56 ± 9,19	0,887
Hastane yatış süresi, gün (Ort ± SS)	19,29 ± 12,83	21,26 ± 14,72	0,473
Ventilatörde gün sayısı (Ort ± SS)	7,57 ± 7,85	7,51 ± 9,01	0,571

Tablo II. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Zamanı		p
	Erken (≤ 7 gün)	Geç (>7 gün)	
Organ yetmezliği (n, %)	35 (42,7)	26 (37,1)	0,487
Şok (n, %)	18 (22)	18 (25,7)	0,586
APACHE II (Ort \pm SS)	21,30 \pm 6,28	21,59 \pm 6,10	0,658
Komorbiditeler* (n, %)			
Hipertansiyon	41 (50,0)	33 (47,1)	0,725
Akciğer hastalığı	18 (22,0)	8 (11,4)	0,086
Diyabetes mellitus	24 (29,3)	19 (27,1)	0,772
Kardiyak hastalık	21 (25,6)	17 (24,3)	0,851
Böbrek yetmezliği	8 (9,8)	3 (4,3)	0,194
Nörolojik hastalık	9 (11,0)	7 (10,0)	0,845
Tedaviler** (n, %)			
Düşük doz steroid	53 (64,6)	51 (72,9)	0,277
Pulse steroid	27 (32,9)	22 (31,4)	0,844
Interlökin antagonist	18 (22,0)	20 (28,6)	0,347
Hidroksiklorokin	22 (26,8)	18 (25,7)	0,876
Diğer	13 (15,9)	5 (7,1)	0,098
Solunum tedavisi (n, %)			
Maske	6 (7,3)	5 (7,1)	
Yüksek akış kanül	22 (26,8)	23 (32,9)	0,715
İnvaziv ventilasyon	54 (65,9)	42 (60)	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II. *Çoklu komorbiditesi olan hastalar bulunmaktadır. **Hastalara çoklu tedaviler uygulanmıştır.

Bakılan laboratuvar değerlerinde, TÖ dönemde gruplar arasında CRP, PCT, IL 6, D-dimer, fibrinojen, N/L oranı, lökosit ve lenfosit değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Ferritin değeri TÖ dönemde, erken tedavi grubunda geç tedavi grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,023$) (Tablo III).

Ferritin değeri, TS1 döneminde, erken tedavi grubunda geç tedavi grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,015$). Diğer laboratuvar değerleri açısından TS1'de, iki grup arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo IV).

Grupların TS3 laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında CRP değerinin, geç tedavi grubunda erken tedavi grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0,011$) (Tablo V). Diğer laboratuvar değerlerinde TS3'de iki grup arasında fark görülmedi.

Hastaların laboratuvar değerlerindeki zamansal değişim durumları (TÖ-TS1, TS1-TS3, TÖ-TS3 zaman aralıklarındaki farkları; artışları veya azalışları) karşılaştırıldı (Şekil 2). Laboratuvar değerlerinin zaman içindeki değişimlerinin değerlendirilmesine göre, her üç dönemde de, CRP, PCT, IL 6, D-dimer ve N/L oranı değerleri ve lökosit, lenfosit sayılarındaki değişim gruplar arası anlamlı görülmedi. Erken tedavi grubunda TS1-TS3 değişim analizinde, fibrinojen değerinin arttığı, geç tedavi

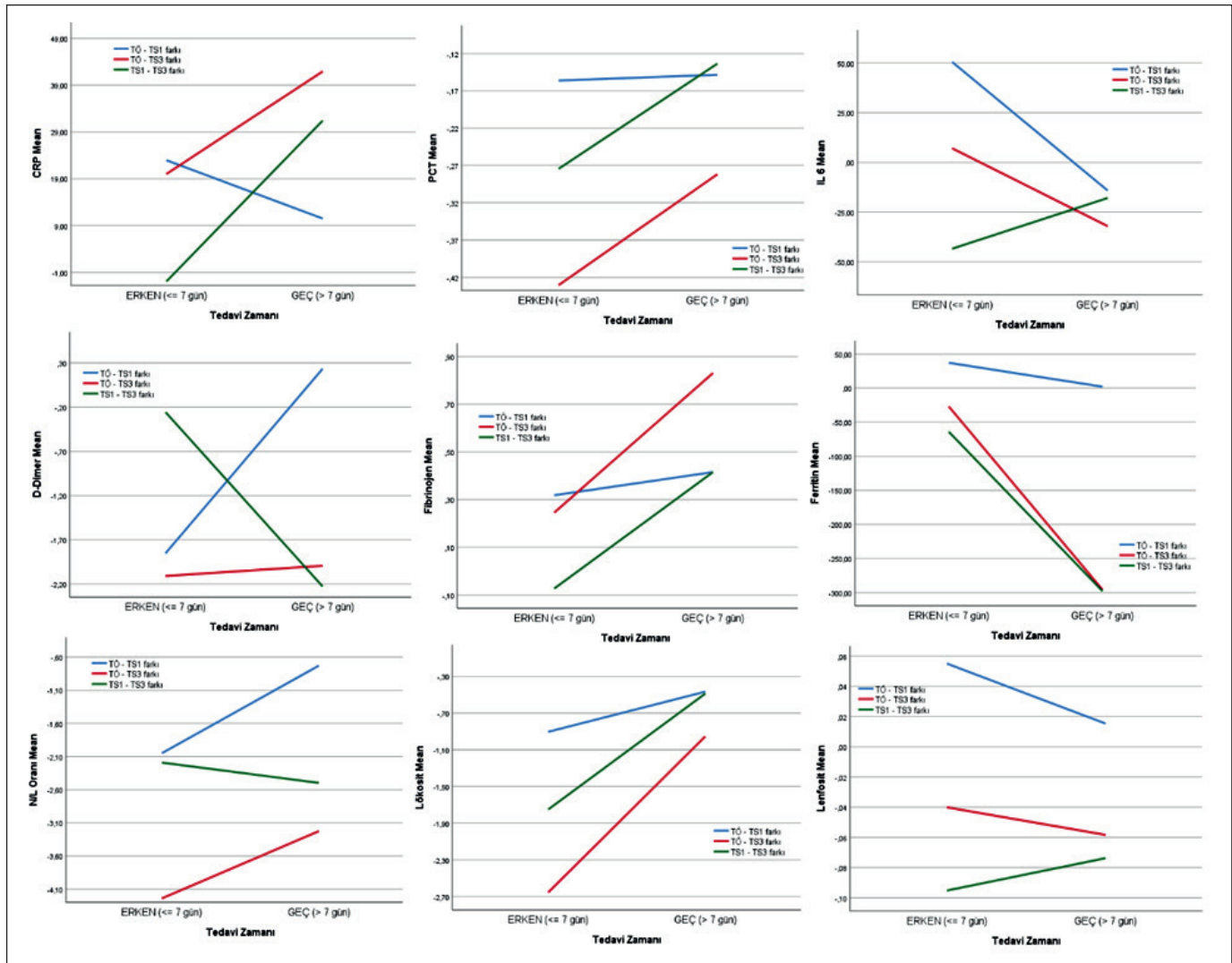
grubunda ise değerin azaldığı görüldü (Şekil 2). Grupların TS1-TS3 zamansal değişim değerlendirmesinde fibrinojen düzeylerindeki değişim farkı anlamlı kabul edildi ($p=0,049$). Ferritin değerlerinde, TÖ-TS1 zamansal değişim incelenmesinde, her iki grupta da azalma gözlenirken TÖ-TS3 ve TS1-TS3 incelemesinde artış olduğu görüldü (Şekil 2). Geç tedavi grubunda TS1-TS3 değişimi analizinde, ferritin artışının erken tedavi grubuna göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0,014$).

Kan grubu B olan hastaların konvalesan plazma tedavisini daha çok geç dönemde aldığı tespitini üzerine (Tablo I), TS1-TS3 periyodunda ferritin ve fibrinojen değerlerinin periyodik değişimi karşılaştırıldı. Erken tedavi grubunda olan B kan grubundaki hastalarda fibrinojen değişimi Ortalama \pm SS (Ort \pm SS) değeri $0,47 \pm 1,61$ g L⁻¹, geç tedavi grubunda ise $0,15 \pm 2,06$ g L⁻¹ olarak belirlendi, gruplar arasında fark bulunmadı. Kan grubu B olanlarda TS1-TS3 periyodunda, ferritin değişimleri incelendiğinde erken tedavi grubunda ferritin değişimi Ort \pm SS değeri $329,20 \pm 315,23$ μ g L⁻¹, geç tedavi grubunda ise $797,69 \pm 2106,40$ μ g L⁻¹ olarak görüldü. Kan grubu B olan hastalarda, erken tedavi grubunda olanlarda ferritin değerinde düşme gözlenirken geç tedavi grubunda olanlarda ferritin düzeyinde anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,007$).

Tablo III. Grupların Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tedavi Öncesi Değerler	Tedavi Zamanı		p
	Erken (≤ 7 gün)	Geç (>7 gün)	
CRP ($0-5 \text{ mg L}^{-1}$)	$129,44 \pm 76,165$	$114,371 \pm 60,77$	0,356
PCT ($< 0,16 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$)	$0,246 \pm 0,202$	$0,232 \pm 0,169$	0,966
IL 6 ($0-3,4 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$)	$172,08 \pm 363,58$	$169,24 \pm 305,33$	0,150
D-Dimer ($< 0,55 \text{ mg L}^{-1}$)	$4,98 \pm 7,48$	$6,69 \pm 9,78$	0,070
Fibrinojen ($1,7-4,2 \text{ g L}^{-1}$)	$5,16 \pm 1,46$	$5,24 \pm 1,80$	0,702
Ferritin ($10-291 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$)	$1093,90 \pm 899,04$	$831,30 \pm 749,32$	0,023
N/L Oranı	$16,70 \pm 11,47$	$18,43 \pm 11,90$	0,318
Lökosit ($3,6-10,5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	$10,077 \pm 5,264$	$10,803 \pm 5,171$	0,332
Lenfosit ($1,1-4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	$0,615 \pm 0,354$	$0,632 \pm 0,435$	0,849

Veriler; Ortalama \pm SS olarak verilmiştir. CRP: C reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, IL 6: İnterlökin 6, N/L: Nötrofil/lenfosit.



Şekil 2. Grupların laboratuvar değerlerinin zamansal değişim grafiği. CRP: C reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, IL 6: İnterlökin 6, N/L: Nötrofil/lenfosit, TÖ-TS1: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. gün, TÖ-TS3: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. gün, TS1-TS3: Tedavi sonrası 1. gün ve tedavi sonrası 3. gün.

Tablo IV. Grupların Tedavi Sonrası 1. Gündeki (TS1) Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tedavi 1. Günü Değerler	Tedavi Zamanı		p
	Erken (≤ 7 gün)	Geç (>7 gün)	
CRP (0-5 mg L ⁻¹)	106,47 \pm 58,467	103,871 \pm 73,341	0,451
PCT (< 0,16 μ g L ⁻¹)	0,40 \pm 0,42	0,38 \pm 0,37	0,710
IL 6 (0-3,4 pg mL ⁻¹)	121,60 \pm 219,29	183,37 \pm 262,66	0,253
D-Dimer (< 0,55 mg L ⁻¹)	6,83 \pm 10,56	6,46 \pm 7,72	0,066
Fibrinojen (1,7-4,2 g L ⁻¹)	4,85 \pm 1,56	4,82 \pm 1,60	0,855
Ferritin (10-291 μ g L ⁻¹)	1056,80 \pm 724,56	829,29 \pm 670,44	0,015
N/L Oranı	18,75 \pm 11,57	19,16 \pm 12,47	0,987
Lökosit (3,6-10.5 \times 10 ⁹ L ⁻¹)	10,981 \pm 5,905	11,271 \pm 5,496	0,489
Lenfosit (1,1-4 \times 10 ⁹ L ⁻¹)	0,560 \pm 0,318	0,617 \pm 0,420	0,663

Veriler; Ortalama \pm SS olarak verilmiştir. **CRP:** C reaktif protein, **PCT:** Prokalsitonin, **IL 6:** İnterlökin 6, **N/L:** Nötrofil/lenfosit.

Tablo V. Grupların Tedavi Sonrası 3. Gündeki (TS3) Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tedavi 3. Günü Değerler	Tedavi Zamanı		p
	Erken (≤ 7 gün)	Geç (>7 gün)	
CRP (0-5 mg L ⁻¹)	109,41 \pm 133,556	72,429 \pm 68,526	0,011
PCT (< 0,16 μ g L ⁻¹)	0,68 \pm 0,79	0,51 \pm 0,63	0,731
IL 6 (0-3,4 pg mL ⁻¹)	165,0 \pm 280,67	201,30 \pm 313,31	0,994
D-Dimer (< 0,55 mg L ⁻¹)	7,09 \pm 9,66	8,69 \pm 10,63	0,090
Fibrinojen (1,7-4,2 g L ⁻¹)	4,92 \pm 1,59	4,41 \pm 1,74	0,063
Ferritin (10-291 μ g L ⁻¹)	1120,90 \pm 1123,85	1127,00 \pm 1590,19	0,221
N/L Oranı	20,95 \pm 14,99	21,65 \pm 17,94	0,695
Lökosit (3,6-10,5 \times 10 ⁹ L ⁻¹)	12,731 \pm 8,179	11,759 \pm 5,727	0,894
Lenfosit (1,1-4 \times 10 ⁹ L ⁻¹)	0,655 \pm 0,547	0,691 \pm 0,533	0,582

Veriler; Ortalama \pm SS olarak verilmiştir. **CRP:** C reaktif protein, **PCT:** Prokalsitonin, **IL 6:** İnterlökin 6, **N/L:** Nötrofil/lenfosit.

TARTIŞMA

Araştırmamız sonucunda, erken ve geç dönemde konvalesan plazma uyguladığımız hastalarda sonlanım açısından farklılık bulamadık ancak laboratuvar değerlerinde anlamlı farklılıklar gözledik. Ferritin, CRP ve fibrinojen değerleri geç tedavi grubundaki hastalarda daha düşüktü ancak konvalesan plazma tedavisi ardi seyirde ferritin değerleri geç dönem hastalarda daha fazla artmıştı.

COVID-19 pandemisinin bilinen tedavisinin ve aşı ile bağışıklamanın olmadığı erken dönemde konvalesan plazma tedavisi yaygın olarak kullanılmıştır. Ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığının yayınladığı rehberde konvalesan plazmanın IgA düzeyi normal olan özellikle 60 yaş üzeri, kronik komorbiditeleri olan COVID-19 tanılı hastalarda, semptomların başlamasından sonra en geç 7 gün içerisinde kullanılabileceğini belirtmiştir (7). Pandeminin erken döneminde, kullanım zamanı ile ilgili yaygın çalışmaların ve kanıt düzeyi yüksek önerilerin olmadığı dönemde ülkemizde zamanlama bağımsız olarak konvalesan

plazma tedavisi uygulandı. Çalışmamızda pandeminin ilk aylarında, yoğun bakımda konvalesan plazma tedavisi verilen hastaların tedavi uygulanma zamanlarından yola çıkarak; erken ya da geç kullanımının kan grupları ve sonlanım açısından fark oluşturmadığı sonucuna vardık. Hastalıkla ilgili artan tecrübeler ve güncel bilgilerin ışığında Dünya Sağlık Örgütü yeni kılavuzunda konvalesan plazma kullanımını önermemektedir. Bu kılavuzda, tedavinin hafif olgularda kullanılmasının muhtemelen mortaliteye etkisinin olmadığı, ciddi ve kritik hastalarda ise sadece klinik çalışma yapılması durumunda kullanılabileceği belirtilmiştir (8). Biz de güncel kılavuz önerileri ışığında konvalesan plazma kullanımını sınırlandırdık.

Konvalesan plazmanın farklı zamanlarda uygulandığı, mortalite ve morbiditeye olumlu etkisinin olmadığını işaret eden çalışmalara literatürde rastlanmaktadır. Örneğin 5795 hastanın dahil edildiği RECOVERY çalışmasında konvalesan plazma tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışmada semptom başlangıç süresi ile tedavi arası ortalama süre 9 gün

Tablo VI. Laboratuvar Değerlerinin Periyotlar Arası Farklar Bakımından Karşılaştırılması

Değerlerin Zamansal Değişimi		Tedavi Zamanı		p
		Erken (≤ 7 gün)	Geç (>7 gün)	
CRP ($0-5 \text{ mg L}^{-1}$)	TÖ-TS1	22,96 \pm 73,72	10,50 \pm 64,01	0,476
	TÖ-TS3	20,02 \pm 143,4	41,94 \pm 90,32	0,188
	TS1-TS3	-2,94 \pm 140,5	31,44 \pm 85,65	0,126
PCT ($< 0,16 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$)	TÖ-TS1	-,16 \pm 0,39	-,15 \pm 0,34	0,627
	TÖ-TS3	-,43 \pm 0,76	-,28 \pm 0,65	0,400
	TS1-TS3	-,27 \pm 0,75	-,13 \pm 0,59	0,803
IL 6 ($0-3,4 \text{ pg mL}^{-1}$)	TÖ-TS1	50,45 \pm 271,27	-14,13 \pm 251,03	0,073
	TÖ-TS3	7,05 \pm 319,93	-32,06 \pm 384,92	0,338
	TS1-TS3	-43,40 \pm 215,12	-17,92 \pm 229,03	0,170
D-Dimer ($< 0,55 \text{ mg L}^{-1}$)	TÖ-TS1	-1,85 \pm 8,84	,23 \pm 8,71	0,720
	TÖ-TS3	-2,11 \pm 10,08	-2,00 \pm 11,50	0,962
	TS1-TS3	-,26 \pm 9,74	-2,23 \pm 10,60	0,744
Fibrinojen ($1,7-4,2 \text{ g L}^{-1}$)	TÖ-TS1	,32 \pm 1,38	,42 \pm 1,38	0,592
	TÖ-TS3	,25 \pm 1,83	,83 \pm 2,05	0,079
	TS1-TS3	-,07 \pm 1,63	,42 \pm 1,51	0,049
Ferritin ($10-291 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$)	TÖ-TS1	37,1 \pm 535,0	2,01 \pm 386,7	0,616
	TÖ-TS3	-27,0 \pm 1129,4	-295,7 \pm 1512,0	0,294
	TS1-TS3	-64,1 \pm 913,98	-297,7 \pm 1453,31	0,014
N/L oranı	TÖ-TS1	-2,05 \pm 8,03	-,73 \pm 9,39	0,403
	TÖ-TS3	-4,24 \pm 12,21	-3,23 \pm 17,02	0,394
	TS1-TS3	-2,19 \pm 10,93	-2,50 \pm 15,31	0,660
Lökosit ($3,6-10,5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	TÖ-TS1	-0,903 \pm 3,627	-0,467 \pm 3,840	0,520
	TÖ-TS3	-2,654 \pm 7,964	-0,955 \pm 4,544	0,202
	TS1-TS3	-1,750 \pm 7,629	-0,487 \pm 4,663	0,269
Lenfosit ($1,1-4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	TÖ-TS1	0,055 \pm 0,255	0,015 \pm 0,308	0,236
	TÖ-TS3	-0,040 \pm 0,550	-0,058 \pm 0,439	0,312
	TS1-TS3	-0,095 \pm 0,456	-0,073 \pm 0,385	0,845

Veriler; Ortalama \pm SS olarak verilmiştir. **CRP**: C reaktif protein, **PCT**: Prokalsitonin, **IL 6**: İnterlökin 6, **N/L**: Nötrofil/lenfosit, **TÖ-TS1**: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. gün periyodu, **TÖ-TS3**: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. gün periyodu, **TS1-TS3**: Tedavi sonrası 1. gün ve tedavi sonrası 3. gün periyodu.

olarak saptanmış ve gruplar arasında invaziv mekanik ventilasyonu önleme, 28 günlük mortalite ve hastaneden taburculuk oranları açısından farklılık saptanmamıştır (9). Semptom başlangıcı ve konvalesan plazma alımı arasındaki sürenin ortalama 4 gün olduğu bir diğer çalışmada, tedavinin yüksek riskli hastalarda hastalık progresyonunu engellemediği gösterilmiştir (10). Li ve ark. ciddi ve kritik 103 hasta ile yaptıkları, ortalama semptom süresinin 30 gün olduğu araştırmanın sonucunda konvalesan plazma tedavisinin taburculuk ve mortalitede olumlu etkisinin olmadığını belirtmiştir (11). Biz de çalışmamızda yoğun bakımda izlediğimiz hastalarda erken ya da geç uyguladığımız konvalesan plazmanın sonlanım açısından fark oluşturmadığını bulduk. Ancak bizim çalışmamızdaki hastaların hepsine tedavi uygulanmıştı, konvalesan plazma

almayan hastalardan oluşacak kontrol grubunun da değerlendirmeye alınmasıyla farklı sonuçlar ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde araştırma sonucumuzdan farklı olarak, erken dönemde uygulanan konvalesan plazmanın mortalitede azalmaya sebep olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Joyner ve ark.'ı %52'si yoğun bakım hastası olan 35.322 hasta ile yaptıkları çalışmada, konvalesan plazma hastaneye yatış sonrası ilk 3 gün içinde verildiğinde, hastaların mortalitesinin, 4. gün ve sonrasında verilen hastalardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (12). Salazar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ciddi veya kritik klinik tablodaki hastalarda ilk 3 gün içinde konvalesan plazma verilmesi ile 3. gün sonrası verilmesinin morta-

lite üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda ilk 3 günde uygulanan tedavinin mortaliteyi azalttığı, 3 günden sonra uygulanmasının ise mortalitede azalmaya sebep olmadığı gösterilmiştir (13). Briggs ve ark.'nın çalışmasında ise orta veya ağır klinikteki COVID-19 hastalarına konvalesan plazma uygulanmış, hastane yatışının ilk 6 gününde uygulanan tedavi erken dönem, 6 gün sonrası uygulanan ise geç dönem olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonucunda erken dönemde konvalesan plazma alan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (14).

Konvalesan plazmanın kalitesinin ve uygulanma zamanının, etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bileşenler olduğu düşünülmektedir (15). Libster ve ark. klinik olarak hafif şiddette, semptomların ilk üç günündeki hastalara yüksek titrede antikor içeren konvalesan plazma vermiş ve konvalesan plazmanın hastalık progresyonunu engellediğini göstermiştir (16). Salazar ve ark. erken dönemde (72 saat sonra) yüksek titrede antikor içeren konvalesan plazma verilen hastalarda mortalitenin azaldığını bildirmiştir (17). Orta ve ağır klinikteki 3097 hasta ile yapılan (hastaların %55'i ciddi klinik durumda) bir çalışmada, hastalara 10 mL kg⁻¹ yüksek antikor titrelili konvalesan plazma uygulanmış; çalışmada tedaviyi hastane yatışının ilk 5 gününde alanlar ile 5 günden sonra alanlar karşılaştırılmıştır. Yüksek antikor titrelerinde konvalesan plazma uygulanan, hastane yatışı ile tedavi arası süre 5 günün altında olan entübe hastalarda mortalite daha düşük sonuçlanmıştır (18). Her iki çalışmada da hastalık erken evresinde verildiği gibi antikor titrelerinin de yüksek olduğu belirtilmiştir. Konvalesan plazmaları hastanemiz kan bankasından hekim direktifi ile temin ettiğimizden plazmaların antikor titrelerini değerlendiremedik. Dolayısıyla uyguladığımız konvalesan plazmaların kalitesi bilinmemektedir. Bununla beraber hastalara özellikle yüksek titrelili olduğu bilinen ürünler transfüze edilirse farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Konvalesan plazma tedavisinin hastalık sürecinin daha geç döneminde olan hastalara uygulanmasının da etkin olabileceğine işaret eden çalışmalara rastlanmaktadır. Örneğin, ciddi COVID-19 kliniğinde olan 10 hastalık bir olgu serisinde semptom başlangıcı ile konvalesan plazma tedavisi arasındaki süre median değeri 16,5 gün olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, transfüzyon zamanı semptomların geç döneminde olmasına rağmen, 200 mL transfüzyon sonrası klinik ve laboratuvar değerlerinde düzelleme gözlenmiştir (19). Semptom başlangıcı ile tedavinin uygulanması arası geçen süre median 10 gün olan 25 hastalık başka bir olgu serisinde, hastalara 300 mL konvalesan plazma uygulanmış, çalışma sonucunda 7 ve 14. günlerde klinik iyileşme ve laboratuvar değerlerinde düzelleme gözlenmiştir (20). Rasheed ve ark.'nın yaptığı çalışmada enfeksiyon altındaki gün sayısı yaklaşık ortalama 15 olan 21 hastaya 400 mL konvalesan plazma verilmiş, tedavi uygulanan hastalarda kritik hastalıktan iyileşme

süresi daha kısa bulunmuştur (21). Tüm bu çalışmalarda olgu sayıları azdır. Farklı dozlarda konvalesan plazma tedavileri uygulanmıştır. Çalışmaların kısıtlılığı olarak da olgu sayılarının az olması belirtilmiştir. Biz çalışmamıza 200 mL olarak, tek doz konvalesan plazma tedavisi uyguladığımız hastaları dahil ettik. Bu miktarın üzerinde tedavi uygulanan hastaların sayısı çok az olduğu için bu hastalar istatistiksel standardizasyonun sağlanması açısından çalışmamıza dahil edilmedi. Viral yükte azalmaya sebep olduğu görülen, pasif antikor tedavisi olarak değerlendirilen konvalesan plazmanın yüksek dozlarda uygulanmasının etkinlik çalışmalarının sonuçlarını etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızda tedavi sonrası ferritin ve CRP değerlerinin geç tedavi grubunda daha düşük olması ve yine bu grupta fibrinojen düzeylerinde 1 ve 3. günler arasında anlamlı azalma olması, önce bize, konvalesan plazmanın geç tedavi grubunda daha etkin olduğunu düşündürdü. Ancak ferritindeki periyotlar arası değişim incelendiğinde, geç tedavi grubunda ferritin artışının daha fazla olduğunu gördük. Geç tedavi alanlarda tedavi öncesindeki ferritin değerleri, erken tedavi grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, değerlerde 3. günde belirgin artış olması konvalesan plazma tedavisinin geç dönemde daha etkin olabileceği düşüncemiz ile çalışmaktadır. Bu sonucun hastalara uygulanan diğer tedavilerin etkisi ve COVID-19'a bağlı olası ek klinik problemlerin katkısıyla oluşabileceği kanısındayız. Balcells ve ark.'nın 57 hasta ile yaptığı çalışmada, hastalar semptom süresi 7 gün altı ve semptom süresi 7 gün üzeri olanlar veya hastane seyrinde solunum sıkıntısı gelişenler olarak gruplandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında 0, 3 ve 7. günlerde bakılan CRP, IL6, lenfosit, prokalsitonin, D dimer, ferritin, LDH değerlerinde farklılık görülmemiştir. Bunun yanında, araştırma sonucumuz ile benzer şekilde, gruplar hastanede yatış, mekanik ventilasyon ve mortalite açısından benzer görülmüştür (22). Ciddi klinik durumdaki yoğun bakım hastalarının değerlendirildiği bir diğer çalışmada yoğun bakıma yatışın ilk 5 gününde konvalesan plazma alan hastalar erken tedavi grubu, 5 günden sonra alanlar geç tedavi grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında laboratuvar sonuçları, yatış ve mortalite açısından fark bulunmamıştır (23). Yatış süresi ve mortalite açısından sonuçlarımız bu çalışmalar ile de benzer olmakla beraber, araştırmamızda CRP ve ferritin değerlerini geç dönem konvalesan plazma alan grupta daha düşük bulduk. Çizmecioglu ve ark.'nın çalışmasında da yatışın ilk 5 gününde konvalesan plazma alan hastalarda yatışın 5. gününden sonra alanlara göre hastane yatışı daha kısa tespit edilmiş ancak gruplar arasında laboratuvar değerlerinde farklılık gözlenmemiştir (24). Çizmecioglu ve ark.'nın çalışma sonucundan farklı olarak, araştırma sonucumuza göre erken ve geç dönem tedavi alan hastaların hastane ve yoğun bakım yatış sürelerinde farklılık görülmedi.

Kan grubunun O olması ve Rh negatifliğinin COVID-19 da hastalık ciddiyetini azaltabileceği düşünülmektedir (25). Araştırmamızda geç tedavi alan B kan grubu hastalarının ferritin düzeyinde yükselme görülmesine rağmen erken tedavi alan B kan grubu hastalarında ferritin düzeyinde düşüş görüldü. Bu farklılığın, sadece B kan grubundaki hastalar değil, tüm hastalar değerlendirildiğinde gözlenen, erken tedavi grubundaki ferritin değerinin geç tedavi grubuna göre daha az yükselmiş olması sonucu ile paralellik gösterdiği düşüncesindeyiz. Mahapatra ve ark. 1189 hastada konvalesan plazma tedavisi etkinliğini ve kan grupları ile ilişkisini değerlendirmiş, tedavi alanlarda taburculuk oranı daha yüksek, mortalite ise daha düşük bulunmuştur (26). Yine aynı çalışma sonucunda O Rh pozitif grupta konvalesan plazma etkinliğinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (26). Konvalesan plazma tedavisi ve kan grupları arasındaki ilişkiyi değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Araştırmamızın retrospektif olmasını, kontrol grubu yokluğunu, hastalarda klinik sınıflama ve randomizasyon yapamamış olmamızı, konvalesan plazmalardaki antikor miktarlarını değerlendirememiş olmamızı ve tüm hastalara ağırlık ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak 200 mL plazma uygulamamızı araştırmamızın sınırlılıkları olarak değerlendirdik.

SONUÇ

Araştırmamız sonucunda erken ve geç dönem konvalesan plazma alan gruplar arasında klinik sonlanım açısından fark bulunamadı. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması sonucunda konvalesan plazma tedavisinin geç tedavi grubunda daha etkin olabileceği düşünülse de, geç tedavi grubunda ferritin değerlerinde periyodik artışın daha fazla olması bizi bu konuda net kaniye varmaktan uzaklaştırmaktadır. Laboratuvar değerlerindeki farklılıkların kontrollü prospektif homojen gruplarla ve daha fazla hasta ile yapılan çalışmalar ile desteklenmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: DKÇ, İÖT

Veri toplama: AÖA, HA, ÇÇG

Veri analizi ve yorumlama: DKÇ, HA, BAT

Makalenin taslağının hazırlanması: DKÇ, İÖT

Makalenin kritik revizyonu: İÖT, BAT, DKÇ

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, gereç, vb.): ÇÇG, AÖA

Tüm yazarlar (DKÇ, AÖA, BAT, HA, ÇÇG, İÖT) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son halini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130(6):2757-65.
2. Sun M, Xu Y, He H, et al. A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease. *Int J Infect Dis* 2020;98:334-46.
3. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: A living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5(5):CD013600.
4. Biernat MM, Kolasińska A, Kwiatkowski J, et al. Early administration of convalescent plasma improves survival in patients with hematological malignancies and COVID-19. *Viruses* 2021;13(3):436.
5. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211(1):80-90.
6. Vegivinti CTR, Pederson JM, Saravu K, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Apher* 2021;36(3):470-82.
7. TC Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Kullanım Klavuzu, 5. Sürüm, Ekim 2020. Available from: <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/39179/0/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberipdf.pdf>. Available date: 5/11/2020
8. World Health Organization, Publications, Therapeutics and COVID-19: Living guideline, March 2022, Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>. Available date: 3/3/2022
9. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10289):2049-59.
10. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, et al. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385(21):1951-60.
11. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(5):460-70.
12. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: Initial three-month experience. *medRxiv* 2020;2020.08.12.20169359.

13. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol* 2020;190(11):2290-303.
14. Briggs N, Gormally MV, Li F, et al. Early but not late convalescent plasma is associated with better survival in moderate-to-severe COVID-19. *PLoS One* 2021;16(7):e0254453.
15. Hassan Nashaat HA, Anani M, Attia FM. Convalescent plasma in COVID-19: Renewed focus on the timing and effectiveness of an old therapy. *Blood Res* 2022;57(1):6-12.
16. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *N Engl J Med* 2021;384(7):610-8.
17. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Significantly decreased mortality in a large cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients transfused early with convalescent plasma containing high-titer anti-severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein IgG. *Am J Pathol* 2021;191(1):90-107.
18. Fazeli A, Sharifi S, Behdad F, et al. Early high-titer convalescent plasma therapy in patients with moderate and severe COVID-19. *Transfus Apher Sci* 2022;61(2):103321.
19. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(17):9490-6.
20. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients with convalescent plasma. *Am J Pathol* 2020;190(8):1680-90.
21. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med* 2020;28(3):357-66.
22. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS Med* 2021;18(3):e1003415.
23. Kocayigit H, Demir G, Karacan A, et al. Effects on mortality of early vs late administration of convalescent plasma in the treatment of COVID-19. *Transfus Apher Sci* 2021;60(4):103148.
24. Akay Cizmecioglu H, Goktepe MH, Demircioglu S, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Transfus Apher Sci* 2021;60(4):103158.
25. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association between ABO and Rh blood groups and SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 illness: A Population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174(3):308-15.
26. Mahapatra S, Rattan R, Mohanty CBK. Convalescent plasma therapy in the management of COVID-19 patients-the newer dimensions. *Transfus Clin Biol* 2021;28(3):246-53.