

COVID-19'da Yoğun Bakım Hastalarında İmmün Plazma Tedavisi

● Fulya Ciyiltepe, ● Yeliz Bilir, ● Elif Bombacı, ● Kemal Saraçoğlu

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

Geliş tarihi: 23.06.2020
Kabul tarihi: 11.07.2020

İletişim: Fulya Ciyiltepe, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Turkey

E-posta: drfulyadanaci@hotmail.com



Anahtar sözcükler: Ağır pnömoni tedavisi; konvelesan plazma tedavisi; SARS-CoV-2.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ÖZET

Çin'in Wuhan eyaletindeki yeni "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" insan koronavirüsünün neden olduğu "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)", dünya çapında bir solunum yolu salgınına tetiklemiştir. Bugüne kadar, sıtma ilacı hidroklorokin, remdesivir, lopinavir/ritonavir ve favipravir gibi bazı antiviraller, SARS-CoV-2 için bir tedavi seçeneği olarak bulunmuştur. Kritik hastalarda oksijen tedariki ve ekstra korporeal membran oksijenasyonu gibi destekleyici tedaviye ek olarak, sitokin inhibitörleri, kök hücre tedavisi ve immün konvelesan plazma (KP) gibi çeşitli tedaviler de araştırılmaktadır. Belirli bir ajana karşı olan antikorların, bu ajana bağlı bulaşıcı bir hastalığa karşı koruma veya tedavi amacıyla duyarlı bir kişiye verilmesi, pasif antikor tedavisi yani KP tedavisi olarak adlandırılmaktadır. Dünya çapında, COVID-19'dan iyileşmiş ve ayrıntılı bir klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinden sonra ele alınabilecek, COVID-19 KP donörü adayı yüz binlerce hasta bulunmaktadır. Transfüze edilen plazma tarafından pasif olarak aktarılan SARS-CoV-2'ye özgü IgG antikorları viral partikülleri nötralize edebilir ve kompleman sistemini aktive edebilir. Böylece viral eliminasyonu mümkün olabilir. Bununla birlikte, plazma transfüzyonlarının alerjik reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı ve dolaşımdaki aşırı yüklenme gibi transfüzyon reaksiyonlarıyla ilişkili olabileceğini bilmek de önemlidir. Mevcut pandemiye yanıt olarak KP'nin toplanması, hazırlanması ve uygulanması için protokollerin oluşturulması esastır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bu derlemede, COVID-19 için terapötik bir seçenek olarak KP tedavisi için mevcut literatürde yer alan önerilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Giriş

Koronavirüs, insanlarda tehlikeli olan "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)" ve "Middle East Respiratory Syndrome (MERS)" gibi çeşitli hastalıklara neden olabilen bir virüs ailesidir. Koronavirüsün neden olduğu ilk tespit edilen ciddi enfeksiyon, Çin'de 2003 SARS salgını ile ortaya çıkmıştır.^[1] Suudi Arabistan'da 2012 yılında MERS ile birlikte ikinci ciddi enfeksiyon salgını başlamıştır.^[2]

Aralık 2019 tarihinden itibaren, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" olarak adlandırılan "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" ile ilişkili bir pnömoni olarak Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkmıştır.^[3] Hastalık dünya çapında üç ay içinde hızla yayılmış ve 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından bir salgın olarak nitelendirilmiştir. Tüm dünyayı etkisi altına alan virüs için çeşitli tedavi yöntemleri denenmeye ve aşı çalışmaları geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde, yeni virüsü hedefleyen onaylanmış spesifik antiviral ajanlar olmamakla birlikte, remdesivir ve lopinavir/ritonavir de dahil olmak üzere bazı antiviral ilaçlar ve antiinflamatuvar, antisitokin destek te-

daviler hala araştırılmaktadır.^[4,5] Diğer yandan, sıtma ilacı olan hidroklorokin COVID-19 için bir tedavi seçeneği olduğu öne sürülmüştür. Fransa'dan küçük bir grup üzerinde randomize olmayan bir çalışma, hidroklorokin ve azitromisin tedavisinin COVID-19 hastalarındaki viral yükü azalttığını göstermektedir.^[6] Bu çalışmanın ardından, Fransa'dan başka bir grup, hidroklorokin ve azitromisin birlikte uygulanmasının ciddi şekilde etkilenen COVID-19 hastalarında güçlü bir antiviral aktiviteye sahip olmadığını bildirmiştir.^[7] Çin'den yapılan klinik çalışmalar ise hidroklorokin COVID-19 hastalarında ciddi hastalığa ilerleme riskini azalttığını göstermektedir.^[8]

Klorokin ve hidroklorokin, aşırı dozda, yüksek derecede toksik olup, santral sinir sistemi toksisitesinin (nöbetler ve koma) ve kardiyovasküler yetmezliğin hızlı başlamasına neden olabilmektedir.^[9] Hidroklorokin, 3 Nisan 2020 tarihinden itibaren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nden acil kullanım izni almış olup, COVID-19 için optimal dozlar ve tedaviler hakkında halen birçok soru mevcuttur.

Remdesivirin ABD'den bir COVID-19 hastasında potansiyel antiviral etkiye sahip olduğu bildirilmiş olsa da güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için bu ilacın randomize kont-

rollü çalışmaları devam etmektedir.^[10] Ayrıca, COVID-19 akciğer hasarı için kortikosteroid tedavisi, viral enfeksiyonun tedavisinin gecikmesi ve komplikasyonlar nedeniyle tartışmalıdır.^[11]

İnsan koronavirüsünün neden olduğu şiddetli pnömoni, hızlı viral replikasyon, yüksek inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve akciğerlerin alveollerinde artmış proinflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu tablo sitokin fırtınası ile karakterizedir. Bu klinik tablo akut pulmoner hasar ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ilişkilendirilmiştir.^[12]

COVID-19 ile ilgili son çalışmalar, periferik kandaki lenfosit sayılarının önemli ölçüde azaldığını ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) desteği gerektiren hastalarda, interlökin (IL)-6, IL-10, tümör nekroz faktörü (TNF) dahil olmak üzere plazmada sitokin seviyelerinin ve granülositmakrofaj koloni uyarıcı faktörün YBÜ koşullarına ihtiyaç duymayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir.^[1,13] Bu nedenle diğer bir önerilen tedavi de IL-6 reseptör inhibitörü, tosilizumab ve IL-1 reseptör inhibitörü-anakinra olmuştur. Ancak bu tedavilerin de etkinliği ve getirebilecek olduğu riskler halen araştırılmaktadır.

Virüse karşı hümmoral bağışıklık geliştiren iyileşmiş COVID-19 hastalarından elde edilen konvelesan plazma (KP), SARS-CoV-2'yi nötralize edebilen ve patojeni kan dolaşımından ve pulmoner dokulardan yok edebilen çok miktarda nötralize edici antikor içermektedir.^[14] Yüksek nötralize edici antikor titresi ile COVID-19'dan iyileşen hastalar, değerli bir donör KP kaynağı olabilir. Bununla birlikte, COVID-19'da, potansiyel klinik fayda ve konvelesan kan ürünleri transfüzyonunun riski belirsizliğini korumaktadır. Etkili aşı ve spesifik antiviral ilaçlar mevcut olmadığından, özellikle ağır hastalar arasında COVID-19 tedavisi için alternatif bir strateji aramak acil bir ihtiyaç haline gelmiştir. Şu an için etkinliği kesinleşmiş bir tedavi yönteminin olmaması nedeniyle iyi bir hastane organizasyonu ve hastaların stabilizasyonu ön plandadır.^[15]

Konvelesan Plazma Tedavisi

Klasik bir adaptif immünoterapi olan immün plazma tedavisi, bir yüzyıldan fazla bir süredir buluşucu hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde uygulanmaktadır. Son 20 yılda, KP tedavisi SARS, MERS ve 2009 H1N1 salgını tedavisinde tatmin edici etkinlik ve güvenlik ile başarıyla kullanılmıştır.^[16,17]

Kontrolsüz randomize olmayan klinik çalışmalarda metilprednizolona yanıt vermeyen SARS hastalarında, KP veya immünglobulinlerin, hastanede kalış süresini kısalttığı ve mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir.^[16,18] Cheng ve arkadaşları^[16] 1775 SARS hastasını araştırmışlar ve SARS KP'si transfer edilen 80 hastanın, transfüze edilmiş hastalara kıyasla daha düşük mortalite oranına sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (%12.5 vs. %17).

Otuz iki SARS-CoV enfeksiyonu ve şiddetli influenza hastasına ait sonuçları içeren bir meta-analiz, KP tedavisinden sonra plaseboyla veya terapi almayanlarla karşılaştırıldığında (olasılık oranı, 0.25; %95 güven aralığı, 0.14–0.45)

mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir.^[19] Bu nedenle, SARS-CoV-2'yi nötralize eden insan monoklonal antikorunun tanımlanması önemlidir. Bu çapraz nötralize edici antikorlar, bu virüsler üzerinde ortak bir epitopu hedefleyebilmekte ve COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için potansiyel sunmaktadır. Virolojik ve klinik özellikler SARS, MERS ve COVID-19^[20] arasında benzerlik gösterdiğinden, KP tedavisi COVID-19 için umut verici bir tedavi seçeneği olabilir görüşü ön plana çıkmıştır.^[21]

Dünya Sağlık Örgütü "Kan Mevzuat Düzenleyicileri Sürveysan Ağı" tarafından 28 Ocak 2020 tarihinde yayımlanan Mevcut Durum Bildirgesi'nde, daha önce MERS salgınında uygulandığı gibi, aşı ve/veya etkin antiviral ilaçlara ulaşamadığında, immün plazma, serum veya immünglobulin konsantrasyonlarının SARS-CoV-2 için de kullanılabilirliği belirtilmiştir. FDA 24 Mart 2020 tarihinde "COVID-19 Konvansiyonel Plazma Araştırması-Acil Durum" bildirgesi ile bir tavsiye kararı yayımlamıştır. Ülkemizde de etkisini gösteren COVID-19 pandemisinde ihtiyaç duyulan hastalarda kullanmak üzere, SARS-CoV-2 antikorunu içeren immün plazmanın hazırlanmasına ve klinik kullanımına yönelik bir kılavuz hazırlanmıştır.

Shen ve arkadaşları^[22] iyileşmiş plazma transfüzyonunun SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kritik hastaların tedavisinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Yazarlar SARS-CoV-2'li beş kritik hastaya nötralize edici antikorlar içeren iyileşmiş plazma uyguladılar. Hastaların tümü 65 yaşın (35–65) altındaydı ve hastaneye yatıştan 10 ila 22 gün sonra COVID-19 KP transfüzyonu aldıklarında birkaç antiviral ilaçla birlikte metilprednizolon tedavisini uygulamışlardı. ABO uyumlu plazmalar COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen beş asemptomatik hastadan aferez ile toplanmış; 400 mL immün plazmaferez toplamanın aynı gününde uygulanmıştı. Yazarlar, plazma transfüzyonundan sonra beş hastanın dördünün vücut sıcaklığının üç gün içinde normaleştiğini; PAO₂/FiO₂ oranlarının 12 gün içinde arttığını; dört hastada ARDS'nin 12 gün içinde düzeldiğini; viral yüklerinin de 12. günde negatifleştiğini ve hem IgG hem de nötralize edici antikor titrelerinin yedinci günde arttığını bildirmişlerdir. En önemlisi, beş hastanın üçü sırasıyla 51, 53 ve 55 gün kaldıktan sonra taburcu edilmişti ve diğer iki hasta, KP transfüzyonundan 37 gün sonra stabil bir klinik durumdaydı. Yazarlar, verilerinin kritik hastalarda COVID-19 KP transfüzyonunun potansiyel bir faydası olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, az sayıda hasta ve bir kontrol grubunun bulunmaması, bu tedavinin potansiyel etkinliği hakkında kesin bir açıklama yapılmasını engellemektedir. Randomize klinik çalışmalarla daha fazla değerlendirme için ek kanıtlar gerekmektedir.

Duan ve arkadaşlarının^[23] çalışmasında gerçek zamanlı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile doğrulanan 10 ciddi hasta prospektif olarak kaydedildi. 1/640'ın üzerinde nötralize edici antikor titreleri ile yakın zamanda geri kazanılan donörlerden türetilen 200 mL KP dozu, maksimum destekleyici bakım ve antiviral ajanlara ilave olarak hastalara verildi. Birincil sonlanım

noktası KP transfüzyonunun güvenliği idi. İkincil sonlanım noktası, KP transfüzyonundan sonraki üç gün içinde klinik semptomların ve laboratuvar parametrelerinin iyileştirilmesi idi. Hastalığın başlangıcından KP transfüzyonuna kadar geçen ortalama süre 16.5 gündü. Klinik semptomlar, üç gün içinde oksihemoglobin doygunluğunun artmasıyla birlikte önemli ölçüde iyileşmişti. Artmış lenfosit sayıları ($0.65 \times 10^9/L$ vs. $0.76 \times 10^9/L$) ve azalmış C-reaktif protein (55.98 mg/L vs. 18.13 mg/L) dahil olmak üzere, çeşitli parametrelerin iyileşme eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Radyolojik incelemeler yedi gün içinde akciğer lezyonlarının değişen derecelerde rezolüsyonunu göstermiştir. Daha önce viremi olan yedi hastada transfüzyondan sonra viral yük saptanamamış ve ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu çalışmada, KP tedavisinin iyi tolere edildiği ve ciddi COVID-19 olgularında viremiyi nötralize ederek klinik sonuçları potansiyel olarak iyileştirebileceği yorumunda bulunulmuştur.

Wuhan'da yapılan bir çalışmada, altı COVID-19 hastasına ABO uyumlu immün plazma transfüzyonu yapılmış olup, bu müdahalenin etkinliği semptomların hafifletilmesi, radyolojik anormalliklerde değişiklik ve laboratuvar testleriyle belirlenmiştir.^[24] Tedavi sırasında belirgin bir yan etki gözlenmemekle birlikte beş hastada konsolidasyona yol açtığı bildirilmiştir. Boğaz sürüntüsünde SARS-CoV-2 ile başvuran iki hastada, immün plazma tedavisi virüs eradikasyonu sağlamıştır. Bu çalışmada, immün plazma tedavisinin COVID-19 için etkili ve spesifik olduğu ifade edilmiştir.

Zhang ve arkadaşlarının^[25] çalışmasında biri gebe dört SARS-CoV-2 hastasına KP tedavisi uygulanmış ve dördünün de iyileştiği bildirilmiştir.

İmmün plazma tedavisinin etkin olduğunu bildiren bu dört küçük çalışmanın aksine 3 Haziran 2020 tarihinde 101 hastadan oluşan randomize kontrollü bir çalışma yayınlanmıştır.^[26] Yedi tıp merkezinin dahil olduğu bu randomize kontrollü çalışmada 52 hastaya standart tedaviye ek KP verilmiş ve 51 hasta da sadece standart tedavi alan kontrol grubunu oluşturmuştur. Plazma verilen hastaların %96'sına tek doz, 200 mL plazma uygulanmıştır. Ciddi veya hayatı tehdit eden COVID-19 hastaları arasında, sadece standart tedaviye kıyasla, standart tedaviye eklenen KP tedavisi alanlarda 28 günlük mortalite bakımından anlamlı bir fark bulunamamış ve çalışma erken sonlandırılmıştır.

Konvelesan plazma tedavisinin etkinliğiyle ilişkili en önemli faktörlerden biri nötralize edici antikor titresidir. MERS-CoV enfeksiyonunda yapılan bir çalışma, etkili KP tedavisi için nötralize edici antikor titresinin 1/80'i aşması gerektiğini göstermiştir.^[17] Yüksek düzeyde nötralize edici antikor bulunan uygun donörlerin bulunması bir ön koşuldur. Cao ve arkadaşları,^[27] SARS-CoV-2'ye spesifik nötralize edici antikor seviyesinin hastalık sürecinden dört ay sonra kademeli olarak azaldığını, hastalık durumundan 36 ay sonra hastaların %25.6'sında (IgG) ve hastaların %16.1'inde (nötralize edici antikorlar) tespit edilemeyen seviyelere ulaştığını göstermiştir.

Tarih boyunca vireminin doğal kinetiği belirsiz kalsa da SARS-CoV-2 RNA azalması ve KP tedavisi ile nötralize edici antikorların optimum konsantrasyonu ve tedavi programı arasındaki ilişki daha fazla açıklığa kavuşturulmalıdır. Tedavi sırasında sitokinlerin dinamik değişiklikleri araştırılmamıştır. Optimal doz ve zamanlama noktası ile birlikte KP tedavisinin klinik yararı, daha iyi kontrol edilen daha büyük çalışmalarda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.

COVID-19 İmmün Plazma Bağışçısı Adaylarının Seçimi İçin Gereken Şartlar

Standart bağışçısı seçimi kriterleri Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi ile Avrupa İlaç ve Sağlık Hizmetleri Kalite Direktörlüğü (EDQM) talimatları doğrultusunda yapılmakla beraber ek olarak COVID-19 İmmün Plazma bağışçılarında özel olarak düzenlenen istisnai şartları da karşılıyor olmalıdır. Türkiye Sağlık Bakanlığı immün plazma tedavisine yönelik bir rehber düzenlemiştir. Hasta ve donör seçimine ait kriterler bu rehber doğrultusunda hazırlanmıştır.^[28]

Bunlar;

- COVID-19 enfeksiyonu tanısı, laboratuvar testi olan nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış PCR test pozitifliği ya da serolojik olarak SARS-CoV-2 antikorlarına ait test pozitifliği sonuçlarına göre alınmış olmalıdır.
- Klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmenin üzerinden en az 14 gün geçmiş olmalıdır.
- Nazofarenks sürüntü örneklerinden çalışılmış en az iki adet PCR test sonucu negatifliğinin (testlerden birisi son 48 saat içerisinde yapılmış olmalı) olması gerekmektedir. Klinik iyileşmenin üzerinden 28 gün geçti ise test negatifliği şartı aranmaz. Bu kişilerin hastalık dönemine ait kayıtları eksiksiz, takip edilebilir ve dokümanite edilebilir olmalıdır.
- İmmün plazma bağışçısı tercihen erkeklerden, gebe kalmamış (doğum/düşük/kürtaj) kadınlardan ve kan transfüzyonu yapılmamış kişilerden seçilmelidir. Doğum ya da düşük yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin bağışçısı olabilmeleri için HLA antikorları açısından taranmaları ve negatif olduklarının gösterilmesi gerekmektedir.^[29]
- COVID-19 immün plazma bağışçılarının antikor tarama (indirekt coombs) test sonucu negatif olmalıdır.
- İmmün plazma bağışçısı, ilk bağışın yapıldığı tarih başlangıç tarihi olarak kabul edilmek kaydıyla, en az 7-10 günde bir olmak üzere bir ay içerisinde en fazla üç kez yapılabilir. Bir bağışçıdan bir ay içerisinde en fazla 1800 mL plazma toplanabilir.^[30]

Konvelesan Plazma Tedavisi İçin Hasta Seçimi

Bu tedavi yönteminin kullanılacağı hasta grubunu net olarak tanımlayacak kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Ancak salgın sırasında Çinli bilim insanları tarafından medRxiv web portalında yayımlanan ve ardından gelen çalışmaları takiben, FDA tarafından yayımlanan deklarasyonda, yaşamsal risk taşıyan hastalarda tercihen 7-14 gün aralığında ve sitokin

fırtınası başlamadan önce kullanılması önerilmektedir.^[22,23,31]

Moleküler laboratuvar test sonucu pozitif veya klinik ve radyolojik bulgularla kuvvetle olası COVID-19 tanısı olan hastalarda 18 yaşın üzerinde olmaları ve serum IgA düzeyi bakılarak normal olduğunun dokümanite edilmesi halinde tedavi planlanabilir. Aşağıdaki bulguların varlığıyla tedavi düşünülmelidir:

- Yedi gün boyunca düşmeyen ateş,
- BT bulgularının COVID-19 ile uyumlu olması ve 24–48 saat içinde akciğer infiltrasyonunda >%50 artış,
- Takipne varlığı: solunum sayısı >30/dakika,
- PaO₂/FiO₂ <300 mmHg,
- 5 L/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen SaO₂ <%90,
- 5 L/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen PaO₂ <70 mmHg,
- Mekanik ventilasyon ihtiyacı,
- SOFA skorunda en az 2 puanlık artış,
- Vazopressör ihtiyacı,
- Hızlı klinik progresyon beklenen hastalar ile kötü prognozistik parametreleri olan hastalar: ciddi lenfopeni; ciddi CRP yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin, laktat dehidrogenaz, D-dimer yüksekliği.

Bir hasta için önerilen minimum doz 200 mL'lik COVID-19 immün plazma ünitesinden 48 saat ara ile günde 1 ünite, 1–2 doz olup gerek görülürse maksimum üç doz (600 mL) şeklindedir. Hastaya verilecek olan COVID-19 immün plazma ile hastanın ABO kan grubu uyumlu olmalıdır. AB kan grubu plazma transfüzyonunda genel vericidir. Rh kan grubu göz ardı edilebilir. Bu yöntemin profilaktik olarak kullanımı ile ilgili bir veri ve öneri henüz mevcut değildir.

Konvelesan Plazma Tedavisi Yan Etkileri

Kritik hastalarda TACO ve TRALI: Transfüzyonla ilişkili dolaşım aşırı yüklenmesi (TACO), transfüzyonun en yaygın ve ciddi yan etkisi olarak kabul edilmektedir. Mekanik ventilasyon ile desteklenen akut akciğer hasarı olan yaşlı COVID-19 hastalarında TACO insidansının daha da yüksek olması beklenir. Bu durum, özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karakterize pulmoner inflamasyon ve artmış vasküler geçirgenlikle ilişkilendirilebilir.^[32] Son veriler, COVID-19 olan bazı hastalarda miyokardiyal hasarın mevcut olduğunu ve erişkin solunum sıkıntısı sendromu ve artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^[33]

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon sonrası altı saat içerisinde gelişen akut nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda nefes darlığı, hipoksemi, ateş ile beraber, akciğer grafisinde yeni gelişmiş veya ilerlemiş pulmoner ödem görülmektedir. Bu durumun nedeni olarak, anti-human lökosit antijen (HLA) ve anti-human nötrofil antijeni (HNA) antikorlarına karşı akciğerlerde meydana gelen reaksiyonun olduğu düşünülmektedir.^[34]

Kompleman ve pıhtılaşma: Konvelesan plazma, saflaştırılmış immünglobulin preparatlarında bulunmayan önemli miktarda tamamlayıcı protein ve pıhtılaşma fak-

törlerinin doğrudan infüzyonuyla sonuçlanmaktadır. COVID-19, hem yüksek derecede inflamatuvar hem de protrombotiktir. Kompleman aracılı doku hasarının kesin rolü belirsizdir. Kompleman infüzyonları ile ilgili ek bir endişe, komplemente bağımlı antikor gelişiminin gösterildiği insan immün yetmezlik virüsü^[35] ve Ebola^[36] gibi diğer enfeksiyonlardaki araştırmalardan kaynaklanmaktadır. Ebola'da, antiviral antikor, kompleman reseptörleri taşıyan hücrelerin enfeksiyonunu arttıran virüse kompleman bağlanmasını tetiklemiştir. Böyle bir mekanizmanın, COVID-19 hastalarında şu anda gözlemlenen lenfopeniye neden olan lenfositlerin viral enfeksiyonunu arttırıp arttırmayacağı henüz bilinmemektedir.

COVID-19 hastalığının antikora bağımlı gelişimi (ADE): Antikor tarafından hücrelere viral girişin kolaylaştırılması veya viral toksitenin antikoruyla arttırılması olarak karakterize edilmektedir. ADE'nin geleneksel olarak antikor seviyelerinin viral girişi tamamen bloke etmek için yeterli olmadığı, ancak virüsü opsonize etmek için yeterli olduğu durumlarda meydana geldiği bildirilmiştir. ADE nedeniyle belirli bir virüsün önceki türleriyle karşılaşmış olabilen yaşlı yetişkinlerin, virüse önceden maruz kalmayan küçük çocuklara göre enfeksiyonu daha ağır geçireceği öne sürülmüştür. ADE'nin COVID-19'da bir rol oynayıp oynamadığı henüz bilinmemekle birlikte, ADE ile ilgili bazı çalışmalar, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastaların KP infüzyonları için güvenliği ile ilgili endişelerle ilgilidir.

Hong Kong'da SARS-CoV-1 enfeksiyonu ile ilgili klinik bir çalışmada, akut akciğer hasarı olan hastaların %80'inde 12 günlük enfeksiyondan sonra ARDS geliştiği bildirilmiştir.^[37] SARS-CoV-1'de yapılan bu çalışma, antikorun ortaya çıkışı ile şiddetli pulmoner toksite arasında geçici bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Her ne kadar pulmoner inflamasyon ve akut akciğer hasarı COVID-19 enfeksiyonu olan hastanede yatan hastaların büyük bir bölümünü karakterize etse de akciğer hasarı mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Son zamanlarda, Fu ve arkadaşları^[38] COVID-19 enfeksiyonunda ciddi pulmoner inflamasyonla sonuçlanan üç olası mekanizmayı gözden geçirmiştir: hızlı viral replikasyon ve hücresel hasarın neden olduğu inflamasyon; virüs kaynaklı ACE-2 down regülasyonunun neden olduğu iltihaplanma ve ADE. ADE ile ilgili birçok çalışmanın temalarından biri, bir antikorun "nötraliz edici" olarak sınıflandırılacağı, ancak yine de olumsuz klinik etkilere yol açabileceğidir. İnfluenza A^[39] veya RSV'de^[40] sonuçları iyileştirmek için randomize kontrollü çalışmalarda hiperimmünglobulinin başarısızlığı göz önüne alındığında COVID-19'da bir ya da iki doz KP'nin anlamlı bir yararı olmayacağı düşünülebilir.

Sonuç

Geniş olgu serili kontrollü klinik araştırmaların gerekliliği açıktır. COVID-19'da KP tedavisi, her ne kadar tartışılan ve etkinliği belirsizliğini koruyan bir tedavi metodu olarak görülsede henüz spesifik ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavinin bulunmamış olması KP uygulamasının bir ümit dahilinde devam etmesine neden olmaktadır.

Kaynaklar

- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020;323:707-8. [CrossRef]
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23:130-7. [CrossRef]
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. [CrossRef]
- Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020;14:69-71. [CrossRef]
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71. [CrossRef]
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949. [CrossRef]
- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirth L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50:384. [CrossRef]
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* Mar 30 2020, doi: 10.1101/2020.03.22.20040758. [CrossRef]
- de Olano J, Howland MA, Su MK, Hoffman RS, Biary R. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. *Am J Emerg Med* 2019;37:2264.e5-8.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-36. [CrossRef]
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5. [CrossRef]
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39. [CrossRef]
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [CrossRef]
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liunbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016;14:152-7.
- Demirhan R, Çimenoglu B, Yilmaz E. The effects of hospital organization on treatment during COVID-19 pandemic. *South Clin Ist Euras* 2020;31:89-95. [CrossRef]
- Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6. [CrossRef]
- Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther* 2018;23:617-22. [CrossRef]
- Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676-8. [CrossRef]
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al; Convalescent Plasma Study Group. 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;211:80-90. [CrossRef]
- Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:365-7. [CrossRef]
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20:398-400. [CrossRef]
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582-9. [CrossRef]
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *MedRxiv* Mar 23 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.
- Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020 Apr 15 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/jmv.25882.
- Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest* 2020;158:e9-13. [CrossRef]
- Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, 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;324:460-70. [CrossRef]
- Cao WC, Liu W, Zhang PH, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med* 2007;357:1162-3. [CrossRef]
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı. COVID-19 İmmün (konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi, 2020. Available at: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37320,covid-19-immun-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-r1-v1pdf.pdf?0>. Accessed Sep 10, 2020.
- COVID-19 Convalescent Plasma Collection: Donor Eligibility, Processing, Labeling, and Distribution. Available at: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Convalescent-Plasma-Collection.pdf>. Accessed Sep 10, 2020.
- Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK. 8th ed. Available at: <https://www.transfusionsguidelines.org/red-book/chapter-3-care-and-selection-of-whole-blood-and-component-donors-including-donors-of-pre-deposit-autologous-blood/3-6-frequency-of-donation>. Accessed Sep 10, 2020.
- FDA. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs. Available at: <https://www.fda.gov/media/136470/download>. Accessed Sep 10, 2020.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nar Rev Cardiol* 2020;17:259-60. [CrossRef]
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10. [CrossRef]
- Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016;388:2825-36. [CrossRef]
- Wiley S, Aasa-Chapman MM, O'Farrell S, Pellegrino P, Williams I, Weiss RA, et al. Extensive complement-dependent enhancement of HIV-1 by autologous non-neutralising antibodies at early stages of infection. *Retrovirology* 2011;8:16. [CrossRef]

36. Takada A, Ebihara H, Feldmann H, Geisbert TW, Kawaoka Y. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 2:S347–56. [\[CrossRef\]](#)
37. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol* 2006;78:1–8. [\[CrossRef\]](#)
38. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* 2020;35:266–71. [\[CrossRef\]](#)
39. Davey RT Jr, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al; INSIGHT FLU-IVIG Study Group. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:951–63. [\[CrossRef\]](#)
40. Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997;100:937–42. [\[CrossRef\]](#)

Immune Plasma Treatment in COVID-19 Intensive Care Patients

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by the new Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) human coronavirus in Wuhan province of China triggered a worldwide respiratory outbreak. To date, antimalarial hydroxychloroquine and some antivirals such as remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir was found to be a treatment option for SARS-CoV-2. In addition to supportive therapy such as oxygen supply and extra corporeal membrane oxygenation in critically ill patients, various treatments such as cytokine inhibitors, stem cell therapy, and immune-convalescent plasma (CP) are being explored. Administration of antibodies against a particular agent to a susceptible person for protection or treatment against an infectious disease associated with this agent is called passive antibody therapy, namely, CP therapy. In the worldwilde, so many recovering patient can be candidates of COVID-19 CP donors after detailed clinical and laboratory evaluations. SARS-CoV-2-specific IgG antibodies passively transmitted by transfused plasma can neutralize viral particles and activate the complement system. Thus, viral elimination may be possible. However, it is also important to know that plasma transfusions may be associated with transfusion reactions such as allergic reactions, transfusion-associated acute lung injury and circulating overload. It is essential to establish protocols for the collection, preparation and implementation of the CP in response to the current pandemic. However, the results of the studies on this issue are controversial. In this review, it is aimed to summarize the recommendations in the current literature for the treatment of CP as a therapeutic option for COVID-19.

Keywords: Convalescent plasma therapy; SARS-CoV-2; treatment of severe pneumonia.