

COVID-19 Enfeksiyonlarında İmmün Plazma Tedavisi ve Sonuçları

Convalescent Plasma Treatment and Results in COVID-19 Infections

Hüseyin Saffet Beköz¹ , Hülya Bilgen² , Seniye Sema Anak³ 

Öz

COVID-19 enfeksiyonu, solunum yollarını tutan SARS-CoV-2 (ağır akut solunum sendromuna yol açan coronavirus 2) olarak adlandırılan bir zoonotik virustan kaynaklanmaktadır; 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde başlayarak tüm dünyada büyük bir pandemiye yol açan, yüksek mortalite oranları nedeniyle medikal ve sosyoekonomik bir karmaşaya neden olan, tedavisi henüz çok çeşitlilik gösteren, aşı ile korunması olmayan bir hastalıktır. Klinik bulgular (en sık ateş ve öksürük, daha nadir miyalji ve yorgunluk; nadiren baş ağrısı ve gastro-intestinal semptomlar görülür; nezle ve boğaz ağrısı görülmez) hafif başlayıp RDS ve şoka gidebilir, genellikle ağır seyretmektedir ve total mortalite %2-3 civarındadır. Yoğun bakımdaki hastalarda, Klorokin, Remdesivir, Lopinavir-ritonavir, sitokin salınımı sendromu için Tocilizumab ve Sarilumab (İnterlökin-6 antagonistleri), Kortikosteroidler, sekonder enfeksiyonlar için antibiyotikler, antifungaller, destek tedaviler, antikoagülanlar, non-invazif veya mekanik ventilasyonlar kullanılmaktadır, buna ilave olarak hastalığı tamamen iyileşen kişilerden toplanan plazma ile yapılan immün plazma tedavisi de uygulanmaktadır. İmmün plazma tedavisinin etkinliği için olası bir açıklama, immün plazmadan alınan antikorların viremiyi baskılayabilmesidir, erken immünite gelişeceğinden hastalığın erken evresinde uygulanması daha etkili olmalıdır. Pasif Antikor Tedavisi (immün plazma tedavisi), söz konusu patojene karşı immün sistemi aktive olmuş bireylerden patojene karşı duyarlı bireylere tedavi veya profilaksi amacıyla antikorların aktarılması olarak tanımlanmaktadır. Bu tedavinin olumlu sonuçlanmasında en önemli etkenlerden birisi nakledilen plazmada yeterli miktarda nötralizan antikorun olması, bir diğeri ise yaş gibi potansiyel risk faktörlerinin olduğu bireylerin tedavisine hızlı başlanması şeklinde özetlenebilir. İyileşen hastaların plazmasında zamana bağlı antikorların azalabileceği konusunda sınırlı çalışmalarda bu düşüş gözlenmemiştir. Özellikle bir tedavi olduğundan verici, ortam, işlemi yapacak merkezin ve personelin yeterliliği önemlidir. Bağışçı adayı, hastanede yatarak tedavi görmüş bir kişi ise en az 24 saat ara ile iki nazofarenks sürüntü örneğinin SARS-CoV-2 moleküler test sonuçları "NEGATİF" bulunmalı ve klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olmalıdır. Gönüllü COVID-19 immün plazma bağışçısı olabilmek için "Tam Kan Bağışı" için gereken şartların mevcut olması gereklidir. İmmün plazma bağışçıları tercihen erkeklerden, gebe kalmamış (doğum/düşük/kürtaj) kadınlardan ve kan transfüzyonu yapılmamış kişilerden seçilmelidir. İmmün plazma bağışı, ilk bağışın yapıldığı tarih başlangıç tarihi olarak kabul edilmek kaydıyla, en az 7-10 günde bir olmak üzere bir ay içerisinde en fazla 3 kez yapılabilir. Plazmalardan, anti-SARS-CoV-2 titreleri nötralizan antikor değeri 1:80 ve üzerinde olanların seçilmesi, bu test yapılabilir hale gelene kadar, bu ölçüm yapılmadan 200-600 ml plazmanın aferezle alınması, patojen inaktivasyonu ve 30Gy ışınlanması önerilmektedir. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), halk sağlığı acil durumu sırasında COVID-19'dan (COVID-19 immün plazma) iyileşen bireylerden toplanan incelenen immün plazmanın yönetimi ve araştırılması konusunda sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve araştırmacılara öneriler sunmak için bir rehber yayınlamıştır. Buna göre Covid-19 immün plazma adayı hasta uygunluk kriterleri şunları içerir: Laboratuvar onaylı COVID-19, şiddetli (nefes darlığı (dispne), solunum frekansı ≥ 30 / dak, kan oksijen saturasyonu ≤ 93 , PAO2 / FIO2 <300 , 24 ila 48 saat içinde akciğer infiltratları >50) veya hemen hayatı tehdit eden COVID-19 enfeksiyonu (solunum yetmezliği, septik şok, çoklu

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji/Onkoloji/KHT Ünitesi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Transfüzyon Merkezi, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji/KHT Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ORCID: H.S.B. 0000-0003-1237-8281;
H.B. 0000-0002-7424-8688;
S.S.A. 0000-0001-8489-7449

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Hüseyin Saffet Beköz, İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Hematoloji/Onkoloji/KHT Ünitesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: hsynbkz@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 04.05.2020

Atıf/Citation: Bekoz HS, Bilgen H, Anak SS. Convalescent Plasma Treatment and Results in COVID-19 Infections. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S68-S77. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0009>

organ disfonksiyonu veya yetersizliği) varlığı, hasta veya sağlık vekili tarafından bilgilendirilmiş onam alınması. Literatürde covid-19 immün plazmanın kullanımı ile ilgili üç çalışma vardır. Bu çalışmalar, kontrolsüz küçük vaka serilerinden oluşmaktadır ve eş zamanlı tüm hastalara diğer standart bakımlar ve anti viral ilaçlar verilmiştir. Ayrıca her üç çalışmada da tedavi iyi tolere edilmiş ve ciddi bir immün plazma ilişkili yan etki gelişmemiştir. Pilot çalışma sonuçları, immün plazmanın SARS-CoV-2 ile enfekte olan kritik hastalar için potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, hastaların eş zamanlı destekleyici bakım, araştırma tedavileri, antiviral ilaçlar da almaları ve çalışmalarda kontrol grubunun olmaması nedeni ile verilen immün plazmanın sağkalım üzerine katkıları net değildir. İmmün plazma ve / veya destekleyici bakımın herhangi bir klinik yarar sağlayıp sağlamadığı bu nedenle tam olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda iyileşmiş plazma transfüzyonunun güvenliği ve etkinliği iyi tasarlanmış, kontrollü, geniş vaka sayısı içeren klinik çalışmalar bağlamında incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID19 enfeksiyonu, immün plazma tedavisi

ABSTRACT

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a respiratory tract infection with a coronavirus thought to have originated as a zoonotic virus. In 2019, this outbreak began from Wuhan, China, causing a pandemic with a high mortality rate and medical and socioeconomic turmoil all over the world and with no proven treatment and vaccination. Clinical findings (commonly fever, cough, rarely headache, gastrointestinal symptoms; rhinorrhea, sneezing, sore throat are unusual) starting mildly, progress (in some cases) to the point of respiratory distress and shock. Mortality rate among is generally about 2% to 3% in severe cases. For patients with severe disease in ICU, drugs like Chloroquine and hydroxychloroquine, Remdesivir, Lopinavir-ritonavir, Tocilizumab and Sarilumab (Interleukin-6 antagonists for cytokine release syndrome), Corticosteroids, antibiotics for secondary infections, antifungals, antivirals, supportive treatment, anticoagulants, non-invasive or mechanical ventilations are being used; in addition to them, immune convalescent plasma from cured patients is being used recently. The efficacy of immune convalescent plasma for patients in ICU, might come from the suppression of viremia by antibodies; early usage may result with early immunity. Passive Antibody Treatment (immune convalescent plasma) is defined as transfer of antibodies from patients with activated immune system against this pathogen to severe patients for treatment or prophylaxis. Sufficient levels of neutralizing antibodies in plasma and early treatment for patients with high risk factors are the key factors for the success of this treatment. Loss of these antibodies in time could not be proven in limited number of studies. For this specific treatment, the donors, and the experience of the center and staff is crucial. The donor, if treated inpatient, must have two negative molecular nasopharyngeal swab tests for SARS-CoV-2, at least 24 hours apart Their clinical findings (cough, fever, dyspnea, fatigue, etc) must have disappeared for at least 14 days. The rules for being a blood donor should also be checked. Males, women with no history of pregnancy and no transfusion in the past are preferable. Immune plasma donation might be applied for three times/month (7-10 days apart) starting from the initial donation. The convalescent plasma, must have >1:80 neutralizing antibody titers for anti-SARS-CoV-2 if possible. Until the test becomes possible, 200-600 ml of plasma should be collected by apheresis and pathogen inactivation and irradiation (30Gy) must be considered. FDA from USA prepared a guide for this procedure. According to this guide, this treatment must be given to severe COVID-19 patients with the following findings: laboratory proven COVID-19, severe (dyspnea, respiration rate ≥ 30 /min, blood oxygen saturation ≤ 93 , PAO₂ / FIO₂ <300, increasing lung infiltration >50% in 24-48 hours) or life threatening (respiratory failure, septic shock, multiorgan dysfunction or failure); informed consent is also needed. There are three main studies for the usage of immune convalescent plasma for COVID-19. These studies are with small number of patients, uncontrolled and together with standart therapies and antivirals. In all three studies, this treatment is well tolerated without any severe side effects. The results of these pilot studies showed that immune convalescent plasma might be a potential treatment for SARS-CoV-2 (+), critical patients. But, the effect of convalescent plasma on overall survival is still obscure as these patients are also getting supportive care, experimental drugs, antivirals and there were no control groups. So the clinical efficacy of immune convalescent plasma and/or supportive care could not be estimated clearly. The effect and safety of convalescent plasma transfusions for SARS-CoV-2 (+) patients must be tested with well designed, controlled studies with more patients.

Keywords: COVID19 infection, immune convalescent plasma treatment

GİRİŞ

COVID-19 enfeksiyonu, solunum yollarını tutan ve yeni tanımlanan SARS-CoV-2 (ağır akut solunum sendromuna yol açan coronavirus 2) olarak adlandırılan bir zoonotik virustan kaynaklanmaktadır. İnsana da mutasyonlar ile değişerek adapte olan bir virustur. SARS (ağır akut solunum sendromu) and MERS (Orta Doğu solunum sendromu) ile aynı gruptadır (1,2).

COVID-19 enfeksiyonu, 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinden başlayarak tüm dünyada büyük bir pandemiye yol açan, yüksek mortalite oranları nedeniyle medikal ve sosyoekonomik bir karmaşaya neden olan, tedavisi henüz çok çeşitlilik gösteren, aşı ile korunması olmayan bir hastalıktır.

Hastalık asemptomatik, orta ve ağır tablolarda seyretmektedir. Klinik bulguları olanlar genellikle ağır seyretmektedir ve total mortalite %2-3 civarındadır (bu değerler kesin değildir, ülkeye, hafif veya asemptomatik olgu oranlarına göre değişmektedir) (3,4).

Değişik klinik düzeylerde seyreden COVID-19'da risk grupları belirlenmeye çalışılmaktadır. Saptanan risk grupları: Yaşlılar: bu risk aşağı yukarı 60 yaşında başlar ve ilerleyen yaşla birlikte artar; Erkeklerde daha sık görülmektedir; Temel rahatsızlıkları bulunanlar: yüksek tansiyon, şeker hastalığı, akciğer hastalıkları (örneğin KOAH), kanser hastalıkları, bağışıklık sistemi zayıf olanlar, başka türden tıbbi temelli özel bağışıklık sistemi zayıflığı bulunanlar; Bir temel hastalığı bulunanlar olarak sıralanabilir (3,5).

Çocuklarda enfeksiyon nadirse de, ağır geçen (özellikle altta yatan, immün süpresyon yapan başka hastalıkları olan) olgular da görülebilmektedir. En çok süt çocukları etkilenmektedir, ancak çok ağır seyretmemektedir (6).

Enfekte kişilerle temas çok önemlidir. Klinik bulgular her sistemi etkileyebilir. Klinik bulgular (en sık ateş ve öksürük, daha nadir miyalji ve yorgunluk; nadiren baş ağrısı ve gastro-intestinal semptomlar görülür; nezle ve boğaz ağrısı görülmez) hafif başlayıp solunum sıkıntısı (RDS) ve şoka gidebilir. Dispne orta ve ağır vakalarda sıktır (7). Çocuklarda mental değişiklikler, taşikardi veya bradikardi, uzamış kapiller dolma zamanı, taşipne, ciltte renk değişiklikleri, peteşi, purpura, oligüri, hipertermi veya hipotermi görülebilir (8).

Tanıda nazofarenjial dokudan alınan örnekte PCR standarttır, akciğer görüntülemesi (PA grafi ve bilgisayarlı tomografi, ultrason) yardımcı olabilir. Periferik oksijen satürasyonu izlenmelidir. Diğer virüsler da dışlanmalıdır. Rutin kan testleri (Tam Kan Sayımı (lökopeni, lenfopeni, anemi, trombositoz veya trombositopeni), koagülasyon testleri (protrombin zamanında uzama, D-dimer ve fibrinojende artış), hepatik (AST, ALT) ve renal testler, ağır vakalarda LDH ve kan kültürleri) gereksinime göre yapılır. Prokalsitonin düzeyi, sekonder enfeksiyonlar dışında normaldir (9).

Tedavide hastanın görüntülemesinde pnomoni, hızlı giden hastalık, risk faktörlerinin varlığı hastane bakımını gerektirir. WHO kriterlerine göre, erişkinde taşipne (solunum sayısı >30/dak) ile giden ağır pnomoni, ağır solunum güçlüğü, SpO₂ <%93 varsa, çocukta sentral siyanoz veya SpO₂ <%90, ağır solunum yetmezliği bulguları (hırıltı, göğüste çekilmeler, vb), sıvı içememe veya anne sütü alamama, letarji, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, yaşa göre ağır taşipne, ağır komplikasyonların (septik şok, ARDS, vb) varlığı yoğun bakıma gitme kriterleridir. Standart hastalarda, Klorokin, Azitromisin kullanılmaktadır (10,11); Yoğun bakımdaki hastalarda, Klorokin, Remdesivir, Lopinavir-ritonavir, sitokin salınımı sendromu için Tocilizumab ve Sarilumab (İnterlökin-6 antagonistleri), Kortikosteroidler, sekonder enfeksiyonlar için antibiyotikler, antifungaller, antiviraller, destek tedaviler, antikoagülanlar, non-invaziv veya mekanik ventilasyonlar kullanılmaktadır (12,13). Bu hastalarda Ebola, SARS ve MERS'de de denenen İmmün plazma tedavisi kullanıma girmiştir. Hastalığı tamamen iyileşen kişilerden toplanan plazma hastaya uygulanmaktadır. Uzun dönemde, hiperimmün globüline gidebilecek bu tedavinin etkinliği randomize çalışmalarla da araştırılmaktadır (14). Bu konudaki bilgiler, aşağıda özetlenecektir.

Hastalığa bağlı komplikasyonlar, ARDS, septik şok, böbrek ve miyokard zedelenmesi, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, multiorgan yetmezliği sıralanabilir. İntubasyonlu hastalarda fatalite daha yüksektir. Uzun dönemde ortaya çıkabilecek sorunlar henüz bilinmemektedir.

Etki Mekanizması

İmmün plazma tedavisinin etkinliği için olası bir açıklama, immün plazmadan alınan antikörlerin viremiyi baskılayabilmesidir. Schoofs ve arkadaşları, HIV-1'e karşı geniş bir nötralize edici antikör olan 3BNC117 aracılı immünoterapinin, HIV-1'e karşı, konakçı humoral bağışıklığını arttırdığını bildirdi. Bir in vivo çalışma ayrıca bu antikörün etkilerinin sadece viral klirens ve yeni enfeksiyonu engelleme ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda enfekte olmuş hücre klirensinin hızlanmasını da sağladığını gösterdi. Viremi, çoğu viral hastalıkta enfeksiyonun ilk haftasında zirve yapar. Hasta genellikle 10-14. günlerde birincil bağışıklık yanıtı geliştirir ve bunu virüs klirensi izler. Bu nedenle, teorik olarak, iyileşme plazmasının hastalığın erken evresinde uygulanması daha etkili olmalıdır (15).

Virüsün yeni ve RNA tabanlı olduğu düşünüldüğünde ise virüsü direk hedefleyen ilaç çalışmaları umut verici olmakla beraber henüz bu da geliştirilememiştir. Bu nedenle ilk akla gelen ve direkt SARS-CoV-2'yi hedefleyebilecek en hızlı tedavi seçeneklerinden biri ve en kolay görüleni bu hastalığı atlatan insanların bu virüse karşı antikör içerdiği kabul edilen serum veya plazmalarının gerek koruyucu ve gerekse de tedavi amaçlı olarak kullanılmasını içermektedir. Bu kullanım açısından farklı olarak pasif antikör tedavisi sınıfına girmekte olup fayda ve riskleri de bünyesinde bulundurmaktadır. Pasif Antikör Tedavisi (PAT - immün plazma tedavisi), söz konusu patojene karşı immün sistemi aktive olmuş bireylerden patojene karşı duyarlı bireylere tedavi veya profilaksi amacıyla antikörlerin aktarılması olarak tanımlanmaktadır.

Bu kapsamda tarihsel olarak Pasif Antikör Tedavisi'ni ele alacak olursak, 1890'larda Behring ve Kitasato'nun bakteriyel toksinlere karşı spesifik antikörlerin koruyucu olabileceği düşüncesi ile başlamış ve geliştirilmiştir (16).

Hastalığa karşı spesifik antikör tedavisi hedeflenen patojenlere karşı aşılardan hayvanlardan veya düşünülen hastalığı atlatan insanlardan alınan serumların transferiyle yapılmıştır. Hayvan menşeli serum kullanımı -türe özgü proteinler içerdiğinden verilen insanlarda antijen-antikör kompleks hasta-

lıklarından olan aşırı duyarlılığa neden olabilme riskini beraberinde getirmiştir (17).

Konu SARS-CoV-2 açısından değerlendirildiğinde ise immün plazmada, asıl amaç enfekte olan hastalardaki virüslerin hızla nötralizasyonudur. Bunun yanında antikora bağımlı enfekte hücrelerde toksisite ve sonrasında fagositozu da amaçlanmaktadır. Bu antikörlerin elde edilmesindeki en kolay yol hastalığı iyileşerek atlatmış olan bireylerden plazma alınmasıdır.

Bu tedavinin olumlu sonuçlanmasında en önemli etkenlerden birisi nakledilen plazmada yeterli miktarda nötralizan antikörün olması, bir diğeri ise yaş gibi potansiyel risk faktörlerinin olduğu bireylerin tedavisine hızlı başlanması şeklinde özetlenebilir. Kısaca iyileşen hastaların bağışıklık sistemleri virüse karşı farklı reaksiyon vermiş olduğundan yeterli miktarda antikör oluşmamış veya çok az ihtimalde olsa hiç oluşmama olasılığı dikkate alınarak tedavi yönlendirilmelidir. İlk plazma tedavisini takiben 1 hafta sonrası yapılacak tedavide başka bir vericinin plazması veya hastaya bir vericiden değil birkaç vericiden alınan plazmanın verilmesi daha uygun görülmektedir (19). Bu güncel durum için geçerli fakat ilerleyen dönemlerde nötralizasyon açısından verilmeden önce etkinlik testinin yapılması da beklenmektedir. Örneğin SARS çalışmasında incelenen 99 örnekten 87'sinde nötralizan antikörler tespit edilmiştir (20).

Bunun yanında iyileşen hastaların plazmasında zamana bağlı antikörlerin azalabileceği de dikkate alınmalıdır. Çin'de yapılan bir basın açıklamasında Covid-19 plazma tedavisi ile 245 hastanın 91'inde iyileşme görüldüğü bildirilmiş, immün plazma tedavisinin hastalarda güvenli ve etkin olduğu açıklanmıştır. En önemlisi de muhtemelen virüsün ilk çıktığı yer olduklarından bu konuda daha ilerlemiş olmalarından dolayı verilmek üzere alınan plazmalarda nötralizan antikörlerin varlığını belirlemiş olmalarıdır.

Wan ve arkadaşlarının (2020) yapmış olduğu bir çalışmada monoklonal antikörün koronavirüs saçağına bağlanması sonrası virüste konformasyonel değişiklikler meydana gelerek proteolitik aktivasyona daha yatkın bir hale gelmektedir. Antikör hücre yüzey IgG Fc reseptörüne bağlanarak kanonik viral-reseptör bağımlı yolak üzerinden virüsün hücreye girişine ne-

den olabilmektedir. Kısaca bu antikor/Fc reseptör kompleks virüsün hücreye girişi için reseptör haline gelebilmektedir. Bu husus, diğer bir koronavirüs hastalığı olan MERS için tanımlanmış olup SARS-CoV-2 içinde dikkat edilmesi gereken olası bir risktir. Bununla beraber güncel olarak Covid-19'a karşı planlanan PAT tedavisinde hedef hastalığı atlattığı bireylerde yüksek titreli anti-SARS-CoV-2 antikorlu plazma alınması sonrası hasta tedavisi olduğundan bu risk ihmal edilebilecek düzeydedir. Bunun yanında bir diğer risk olarak antikor tedavisinin kazanılmış bağışıklığın gelişimini baskılama riski de söz konusudur. Bu durum PAT tedavisinde yeterli titrede antikor seviyesinin hastalık tamamen ortadan kalkana kadar sağlanmasını gerektirmekle beraber dışarıdan verilen antikorların metabolize edilerek ortadan kalkmasından dolayı bir immün hafızanın oluşamayacağını da dikkate almak gerekmektedir (21).

Bu nedenle PAT tedavisi doğrudan virüsü hedefleyen başka bir tedavinin olmadığı koşullarda, örneğin günümüz koşullarında Covid-19 tedavisi için kullanılabilir görülürken iyileşme süreci sonrası hastalığın tekrar bulaşmasını etkilemeyecektir. Bununla birlikte Covid-19 pozitif ağır ve kritik ileri evre hastalarda da immün plazma uygulaması ile klinik ve laboratuvar iyileşme gerçekleştiği de gösterilmiştir.

İmmün Plazma Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gerekenler ve Gereksinimler

İmmün plazma tedavisi için bağışçıdan plazma hazırlanması bazı ayrıcalıklar içermektedir. Normalde enfeksiyon geçiren kişinin bağışçı seçim kriterlerinde 28 günden önce bağışçı kabul edilememesi gerekirken immün plazma bağışçısı bu kriterden muaf tutulmaktadır. İmmün plazma tedavisinde dikkat edilmesi gerekenler aşağıda sıralanmıştır (22).

1. Bu tedaviyi yapacak personelin olası riskler ve etkinlikler açısından eğitilmiş olması
2. Hastalığı immün plazma tedavisi almadan atlatan plazma verebilecek sağlıklı bireylerin seçim kriterlerinin oluşturulması ve diğer hastalıklar açısından incelenmiş olması
3. Transfüzyon Merkezi veya aferez imkanlarının yeterli olması

4. Serolojik testlere hâkim viroloji analiz laboratuvarları hem SARS-Cov-2 ve hem de nötralizasyon antikor tespiti ve titresi için var olması
5. Vericiden bulaşabilecek olası diğer hastalık risklerinin en aza indirilmiş olması
6. İmmün plazma için protokollerin açık olarak ilgili dokümantasyonun ayrıntılı hazırlanması
7. Kullanılan diğer tedavilerin ayrıntılı olarak dokümantasyonu
8. Hastanın diğer hastalıkları varsa onlar için verilen ilaçların da dokümantasyonu
9. Etik kurallar ve verilerin sağlıklı kurullarınca denetlenmesi ve ilgili kurumlara raporlanması
10. İmkân dahilinde nakledilecek serumda nötralizan antikor titresinin bilinmesi ve gerektiğinde diğer serumlar ile etkin doza ulaşmak için karıştırılması
11. Profilaktik mi yoksa tedavi için mi verileceği dikkate alınarak dozlanması gerekir, profilakside daha az doz kullanılabilirliği dikkate alınmalıdır
12. Hekim ve yardımcı personelinin bilgilerinin sürekli oluşan yeni durum ile ilgili güncellenmesi
13. Toplumda hastalığın ciddiyetinin farkındalığının artırılması ve bu sayede çekinmeden karantinaya girerek hastalığın erken döneminde bu tedavi imkanından yararlanabileceğinin bilinçlendirilmesi
14. İmmün plazma tedavisinin sadece geçici koruma sağladığı hasta bu sayede iyileşse bile onu bir sonrakinden korumayacağını farkındalığının oluşturulması
15. Antikorların vericilere göre hastalık üzerindeki etkinliğinin kayıt altına alınması ve ileride etkin antikor seçimi için numunelerinin saklanması. Bu genetik mühendislik çerçevesinde hangi antikorun hastalık olmadığına üretilmesi gerektiği konusunda fikir verecek olup aşı çalışmalarını için de mutlaklıdır (23).

COVID-19 İmmün Plazma Bağışçı Adaylarının Seçimi İçin Gereken Şartlar

COVID-19 İmmün Plazma bağışçıları, ulusal mevzuata uygun olarak, tam kan bağışı için gereken koşulların yanı sıra aşağıda yer alan istisnai şartları da karşılıyor olmalıdırlar. COVID-19 virüs enfeksi-

yonuna yakalanmış ve sonrasında iyileşmiş bireylerin bağışçı olabilmeleri için (24):

1. Tüm bağışçı adaylarının mutlaka COVID-19 enfeksiyonu tanısı aldığına dair laboratuvar test sonucu olmalıdır
2. Bağışçı adayı, hastanede yatarak tedavi görmüş bir kişi ise en az 24 saat ara ile iki nazofarenks sürüntü örneğinin SARS-CoV-2 moleküler test sonuçları "NEGATİF" bulunmalı ve klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olmalıdır.
3. En az 24 saat ara ile yapılmış iki "NEGATİF" moleküler test sonucu olmayan COVID-19 immün plazma bağışçıları için COVID-19 tanısı almış ancak tedavi ve/veya karantina sürecini evde tamamlayan bağışçı adaylarının klinik olarak tam iyileşmesinin üzerinden en az 28 gün geçmiş ve bağış öncesinde nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış SARS-CoV-2 moleküler test sonucu "NEGATİF" olmalıdır. Bu kişilerin hastalık dönemine ait kayıtları eksiksiz, takip edilebilir ve dokümanite edilebilir olmalıdır.
4. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş kişilerin, immün plazma bağışçısı olmaları gönüllülük esasına dayanır. Gönüllü COVID-19 immün plazma bağışçısı olabilmek için "Tam Kan Bağışı" için gereken şartların mevcut olması gerekliliği kapsamında; Bağışçı adayının yasal mevzuata uygun olarak aferez bağışçısı olabilmesi için gerekli sorgulamanın yapılması; Kısa Fizik Muayene, Kan Bağışçısı Kayıt Formu, Kan Bağışçısı Sorgulama Formu, Aferez Bağışçısı Bilgilendirmiş Onam Formu'nun COVID-19 İmmün Plazma Bağışçı Sorgulama Formu ve COVID-19 İmmün Plazma Bağışçısı Bilgilendirme ve Onam Formu'nun birlikte doldurulması ve değerlendirilmesi (22),
5. Bağışçı adaylarında, mikrobiyolojik tarama testlerinin (serolojik olarak HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1-2 ve anti-sifiliz Ab testleri ve yapılabiliyorsa HBV-DNA, HCV-RNA, HIV 1,2-RNA Nükleik Asit Amplifikasyon Tarama (NAT) testlerinin çalışılması gerekmektedir.
6. İmmün plazma bağışçıları tercihen erkeklerden, gebe kalmamış (doğum/düşük/kürtaj) kadınlar-

dan ve kan transfüzyonu yapılmamış kişilerden seçilmelidir. Doğum ya da düşük yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin bağışçı olabilmeleri için HLA antikorları açısından taranmaları ve negatif olduklarının gösterilmesi gerekmektedir (24)

7. COVID-19 İmmün Plazma bağışçılarının antikor tarama (İndirekt Coombs) test sonucu negatif olmalıdır.
8. İmmün plazma bağışı, ilk bağışın yapıldığı tarih başlangıç tarihi olarak kabul edilmek kaydıyla, en az 7-10 günde bir olmak üzere bir ay içerisinde en fazla 3 kez yapılabilir. Bir bağışçıdan bir ay içerisinde en fazla 1800 ml plazma toplanabilir (25).

COVID-19 İmmün Plazma Bağışçıları ve Ürüne Uygulanacak İşlemler

1. Teknik imkanlar olarak verdiği takdirde plazmalardan, anti-SARS-CoV-2 titreleri nötralizan antikor değeri 1:80 ve üzerinde olanların seçilmesi veya ELISA testi ile bu değere karşılık gelen eşik değer literatürde tanımlandıktan sonra, bu eşik değer üzerinde antikor değeri olanların seçilmesi gerekmektedir (26).
2. Test yapılabilir hale gelene kadar, bu ölçüm yapılmadan alınan plazmalardan antikor titresi tayini için numune ayrılmalı ve dondurularak saklanmalıdır,
3. Transfüzyon güvenliğini mümkün olan en üst düzeye çıkarabilmek adına alınan plazmaların "Patojen İnaktivasyonu"na tabi tutulması önerilmektedir.
4. Plazma bağışı için aferez yöntemi seçilmelidir. Bağışçılardan bu kapsamda antikoagülan solüsyon miktarı göz ardı edilerek 200 ila 600 ml plazma toplanabilir. 200 ml'nin üzerinde bileşen toplanması halinde bileşenler, 200 ml'lik bölünmüş bileşen olarak ayrı ayrı etiketlenmeli (27).
5. Takip edilebilirlik sağlanmalıdır.
6. COVID-19 immün plazma, toplama işlemini takiben toplanan plazma 6 saat içerisinde dondurulmadan kullanılacak ise 30 Gy ışınlanmalıdır. Altı saat içerisinde kullanılmayacak olan bileşenler için "Kan Hizmet Birimleri İçin Ulusal Stan-

dartlar” rehberine uygun olarak aferez işleminin tamamlanmasından sonraki ilk 6 saat içinde dondurma işlemine başlanılmış olmalıdır (28).

Araştırmalar ve Klinik Kullanım

Literatürde COVID-19 immün plazmanın kullanımını ile ilgili üç çalışma vardır. Bu çalışmalar, kontrolsüz küçük vaka serilerinden oluşmaktadır ve eş zamanlı tüm hastalara diğer standart bakımlar ve anti viral ilaçlar verilmiştir. Ayrıca her üç çalışmada da tedavi iyi tolere edilmiş ve ciddi bir immün plazma ilişkili yan etki gelişmemiştir.

İlk çalışmada, Real-time viral RNA testi ile doğrulanmış on ciddi hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. 1: 640’ın üzerinde nötralizan antikor titerlerine sahip, yakın zamanda iyileşmiş donörlerden elde edilen 200 mL immün plazma dozu, maksimum destekleyici tedavi ve antiviral ajanlara ilave olarak hastalara verilmiş, immün plazma transfüzyonundan sonra, beş vakada nötralize edici antikor seviyesi hızla 1: 640’a yükselirken, diğer dört vakadan daha yüksek bir seviyede (1: 640) korunmuştur. Klinik semptomlar, 3 gün içinde oksihemoglobin saturasyonunun artmasıyla birlikte önemli ölçüde iyileşmiştir. Artmış lenfosit sayıları ($0.65 \times 10^9 / L$ ’ye karşı $0.76 \times 10^9 / L$) ve azalmış C-reaktif proteini ($55.98 \text{ mg} / L$ ’ye karşı $18.13 \text{ mg} / L$) dahil olmak üzere, transfüzyonla karşılaştırıldığında çeşitli parametrelerde iyileşme eğilimi göstermiştir. Radyolojik incelemeler 7 gün içinde akciğer lezyonlarının değişen derecelerde düzeldiğini göstermiştir. Daha önce viremi olan yedi hastada transfüzyondan sonra viral yük saptanamamıştır. Hiçbir ciddi yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (29).

İkinci çalışma, aşağıdaki kriterleri karşılayan, laboratuvarında doğrulanmış COVID-19 ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan 5 kritik hastadan oluşan vaka serisinden oluşmaktadır: Vaka özelliklerinde, antiviral tedaviye rağmen hızlı progresyon ve sürekli yüksek viral yük ile ağır pnömoni; Pao2 / Fio2 <300 saptanmış ve mekanik ventilasyon yapılmıştı.

Beş vakanın tümü, COVID-19’dan iyileşen 5 hastadan elde edilen, SARS-CoV-2’ye spesifik antikor (IgG) bağlayıcı titresi 1: 1000’den büyük ve 40’tan büyük nötralizasyon titreye sahip immün plazma

transfüzyonu ile tedavi edildiler. İmmün plazma başvurusundan 10 ila 22 gün arasında uygulandı

Beş hastanın tamamı (yaş aralığı, 36-65 yaş; 2 kadın) tedavi sırasında mekanik ventilatöre bağlıydı ve antiviral ajanlar ve metilprednizolon almıştı. Plazma transfüzyonunu takiben, 5 hastanın 4’ünde 3 gün içinde vücut ısısı normaleşti, SOFA skoru düştü ve PAO2 / FIO2 12 gün içinde arttı (aralık, 172-276 öncesi ve sonrası 284-366). Viral yükler de transfüzyondan sonraki 12 gün içinde azaldı ve negatif hale geldi, ayrıca transfüzyondan sonra SARS-CoV-2’ye özgü ELISA ve nötralize edici antikor titreleri arttı (öncesinde 40-60, 7. günde 80-320 aralığında). ARDS, transfüzyondan 12 gün sonra 4 hastada düzeldi ve tedaviden 2 hafta sonra 3 hasta mekanik ventilatörden ayrıldı. Beş hastanın 3’ü hastaneden taburcu edildi (kalış süresi: 53, 51 ve 55 gün) ve 2’si transfüzyondan 37 gün sonra stabil durumdaydı (30).

Üçüncü çalışmada, destekleyici bakım, anti viral tedavi ve immün plazma alan, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan dört kritik hastanın vaka raporları sunulmaktadır. Vakaların yaşları sırasıyla 69, 55, 73, 31 idi. Üçü mekanik ventilatöre bağlıydı. Dört hastanın tümü (vakalardan biri gebe) SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra iyileşmiştir. Üç vaka taburcu edilirken, 1 vaka normal yoğun bakıma refere edilmiştir (31).

İmmün Plazma Alıcı Kriterleri

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), halk sağlığı acil durumu sırasında COVID-19’dan (COVID-19 immün plazma) iyileşen bireylerden toplanan incelenen immün plazmanın yönetimi ve araştırılması konusunda sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve araştırmacılara öneriler sunmak için rehberlik yayınlamıştır. Buna göre Covid-19 immün plazma adayı hasta uygunluk kriterleri şunları içerir:

- Laboratuvar onaylı COVID-19
- Şiddetli veya hemen hayatı tehdit eden COVID-19, Örneğin:
 - o Şiddetli hastalık aşağıdakilerden biri veya daha fazlası olarak tanımlanır:
 - § Nefes darlığı (dispne),
 - § Solunum frekansı $\geq 30 / \text{dak}$,
 - § Kan oksijen saturasyonu ≤ 93 ,
 - § PAO2 / FIO2 <300,

§ 24 ila 48 saat içinde akciğer infiltratları > % 50
o Hayatı tehdit eden hastalık aşağıdakilerden
biri veya daha fazlası olarak tanımlanır:

§ Solunum yetmezliği,

§ Septik şok,

§ Çoklu organ disfonksiyonu veya yetersizliği

- Hasta veya sağlık vekili tarafından bilgilendirilmiş onam (32).

Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı Covid 19 pozitif hastalarda da araştırılmak üzere, benzer endikasyonlar ile hastalara immün plazma kullanılmasını onaylamıştır (28).

SONUÇ

Pilot çalışma sonuçları, immün plazmanın SARS-CoV-2 ile enfekte olan kritik hastalar için potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermektedir. İmmün plazmanın transfüzyonu ile ilişkili ciddi bir advers reaksiyon gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, hastaların eş zamanlı destekleyici bakım, araştırma tedavileri, antiviral ilaçlar da almaları ve çalışmalarda kontrol grubunun olmaması nedeni ile verilen immün plazmanın sağkalım üzerine katkıları net değildir. İmmün plazma ve / veya destekleyici bakımın herhangi bir klinik yarar sağlayıp sağlamadığı bu nedenle tam olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda iyileşmiş plazma transfüzyonunun güvenliği ve etkinliği iyi tasarlanmış, kontrollü, geniş vaka sayısı içeren klinik çalışmalar bağlamında incelenmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.S.A.; Veri Toplama- S.S.A., H.S.B., H.B.; Veri Analizi/Yorumlama- S.S.A., H.S.B., H.B.; Yazı Taslağı- S.S.A., H.S.B., H.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.S.A., H.S.B., H.B.; Son Onay ve Sorumluluk- S.S.A., H.S.B., H.B.; Malzeme ve Teknik Destek- S.S.A., H.S.B., H.B.; Süpervizyon- S.S.A.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.S.A.; Data Acquisition- S.S.A., H.S.B., H.B.; Data Analysis/Interpretation- S.S.A., H.S.B., H.B.; Drafting Manuscript- S.S.A., H.S.B., H.B.; Critical Revision of Manuscript- S.S.A., H.S.B., H.B., E.Y.;

Final Approval and Accountability- S.S.A., H.S.B., H.B.; Technical or Material Support- S.S.A., H.S.B., H.B.; Supervision- S.S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. WHO: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report--51. WHO website. Published March 11, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf> 2.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses: The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *2020;395(10223):507-513.*
4. CDC: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary. CDC website. Updated March 26, 2020. Reviewed March 26, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html>
5. WHO: Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance. WHO website. Updated March 13, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-ncov-infection-is-suspected>
6. Lu X, Zhang L, Du H et al: SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663-5

7. Babiker A, Myers CW, Hill CE, et al. SARS-CoV-2 testing. *Am J Clin Pathol* 2020;XX:1-3 DOI: 10.1093/ajcp/aqaa052
8. WHO: Global Surveillance for Human Infection With Coronavirus Disease (COVID-19): Interim Guidance. WHO website. Updated February 27, 2020. Accessed April 6, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
9. WHO: Laboratory Testing Strategy Recommendations for COVID-19: Interim Guidance. Updated March 21, 2020. Accessed April 6, 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf
10. Hinton DM: [Letter granting emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the Strategic National Stockpile for treatment of coronavirus disease 2019.] FDA website. Published March 28, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.fda.gov/media/136534/download>
11. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
12. Jin YH, Cai L, Cheng ZS et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
13. Cao B, Wang Y, Wen D et al: A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* March 18, 2020;1-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282 [Epub ahead of print]
14. FDA: Investigational COVID-19 Convalescent Plasma--Emergency INDs. FDA website. Updated April 3, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-ber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>
15. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9
16. Casadevall, Arturo; Scharff, Matthew D. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Aug;38(8):1695-702.
17. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA.. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(9):695-703.
18. Türkiye Bilimler Akademisi ,Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu ,21.Nisan 2017 ISBN: 978-605-2249-43-7, Ankara
19. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK., et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):919-22.
20. Zhang JS, Chen JT, Liu YX, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147-50.
21. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020; 94(5). pii: e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19
22. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi. Erişim 19 Nisan 2020. https://www.kanver.org/Upload/Dosya/ulusal_kan_rehberi.pdf
23. WHO Blood Regulators Network (BRN), "Interim position Paper on blood regulatory response to the evolving out-break of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2." erişim 19 Nisan 2020. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasm 19 Nisan 2020.
24. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>

25. Council of Europe, European Committee on Blood Transfusion (CD-P-TS). 19th Edition of the Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. <https://www.edqm.eu/en/bloodguide> 12. Epstein, J., Burnouf, T. (On behalf of the ISBT Working Party on Global Blood Safety). Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma, erişim 19 nisan 2020.
26. International Society of Blood Transfusion :Erişim 19.Nisan. 2020 http://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Points_to_consider_in_the_preparation_of_COVID_convalescent_plasma_-_200331_ISBT_WP_GBS_Final.pdf
27. American Association of Blood Banks , erişim 19 Nisan 2020. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Convalescent-Plasma-Collection.pdf>
28. T.C Sağlık Bakanlığı, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-PlazmaUygulamaRehberi.pdf> erişim 20.Nisan.2020
29. Duan, K., Liu, B., Li, C. et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. March 23, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>
30. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
31. Zhang B, Liu S, Tan T, et al, Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV2 infection. Chest. 2020 Mar 31. pii: S0012-3692(20)30571-7. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039. [Epub ahead of print]
32. FDA, “Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs.”, erişim 25 Mart 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>