

COVID-19 TEDAVİSİNDE İMMUN PLAZMA UYGULAMALARI

IMMUNE PLASMA APPLICATIONS IN COVID-19 TREATMENT

Esra NURLU TEMEL¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Isparta

Cite this article as: Nurlu Temel E. Immune Plasma Applications in COVID-19 Treatment. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):87-92.

Öz

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) pandemisi tüm dünyada hız kesmeden devam etmektedir. Umut verici aşı ve ilaç çalışmalarına rağmen pandeminin kontrol altına alınamaması nedeni ile iyileşen hastalardan elde edilen immün plazmanın koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tedavisinde uygulanması, alternatif tedavi seçeneklerinden biri olarak güncelliğini korumaktadır. İyileşen hastalardan elde edilen plazmaların salgın hastalıklarda kullanımı yeni bir yöntem olmayıp tarihte birçok bulaşıcı hastalığın tedavisinde denenmiştir. İmmün plazma içinde bulunan nötralizan antikorların bilinen etki mekanizması virüsün hücre içine girişinin, füzyonunun ve çıkışının engellenmesidir. Plazma tedavisinin erken dönemde (<7 gün) kullanılmasının hastalık şiddetini azaltarak hem hastanede kalış süresini kısalttığını hem de sağ kalımı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Güvenlik ile ilişkili olarak biriken veriler; immün plazma tedavisinin diğer plazma ürünleri ile benzer yan etkilere sahip olduğu yönündedir. İmmün plazmanın, duyarlı kişilerde doğrudan SARS-CoV-2'yi hedefleyebilecek etkili ve hızlı bir tedavi stratejisi olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede güncel veriler ışığında COVID-19 pandemisinde hızla kullanım alanı bulan plazma tedavisi uygulamaları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Konvalesan plazma, COVID-19, antikor, SARS-CoV-2, transfüzyon

Abstract

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic continues unabated all over the world. Despite promising vaccine and drug studies, since the pandemic cannot be controlled, immune plasma continues to be up-to-date as one of the alternative treatment options in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The use of plasma obtained from recovered patients in epidemic diseases is not a new method, and has been tried in the treatment of many infectious diseases in history. The known mechanism of action of neutralizing antibodies in the immune plasma is to prevent the entry, fusion, and exit of the virus into the cell. Studies are showing that the use of plasma therapy in the early period (<7 days) decreases the severity of the disease and reduces the length of hospital stay and increases survival. Data accumulated about security; It is that immune plasma treatment has similar side effects with other plasma products. It is thought that immune plasma can be an effective and rapid treatment strategy that can directly target SARS-CoV-2 in susceptible individuals. In this review, in light of current data, plasma therapy applications that are rapidly used in the COVID-19 pandemic will be discussed.

Keywords: Convalescent plasma, COVID-19, antibody, SARS-CoV-2, transfusion

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dresratemel@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.04.2021

ORCID IDs of the authors: E.N.T. 0000-0003-4618-168X

Giriş

Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2), Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Vuhan şehrinde belirli bir neden olmaksızın gelişen ateş, öksürük ve nefes darlığı yakınmaları ile başvuran hastalar üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda, 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu bu hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiştir (1). İnsandan insana bulaşarak hızla yayılması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de küresel salgın yani pandemi ilan edilmiştir. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen SARS-CoV-2 salgını, önemli bir halk sağlığı tehdidi olarak varlığını sürdürmektedir. İnsanlarda basit soğuk algınlığından ağır solunum yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen COVID-19 hastalığıyla mücadele son hızla devam etmektedir. İspanyol gribinden sonra dünyayı etkileyen yüz yılın en önemli pandemisinde aşı ve ilaç çalışmaları da artarak sürdürülmektedir. Bu kapsamda tarihsel bir öneme sahip olan pasif bağışıklama uygulamaları tekrar gündeme gelmiştir. İmmün plazma tedavisi, COVID-19 hastalığına yakalanmış, iyileşmiş ve virüs yükü kalmamış bağışıklardan elde edilen plazmanın transfüzyon ile verilmesi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. "Konvalesan plazma (KP)" veya "Hiperimmün plazma" terimleri de immün plazma yerine kullanılabilir.

İmmün plazma tedavisi yeni bir tedavi olmayıp iyileşmiş hastaların kanında bulunan nötralizan antikorların tedavi amacıyla kullanılması ile ilgili tarihsel izler 1800'lü yılların sonuna dayanır. Emil Adolf von Behring tarafından 1890 yılında, inaktif difteri toksinlerinin verilmesiyle bağışıklık kazanan kobaylardan elde edilmiş serumların, ölümcül dozda toksin verilmiş başka bir hayvana aktarılması, antitoksinlerin transfer edilerek tedavide kullanılabileceğini göstermiştir (2). Bu çalışması ile Behring 1901 yılında ilk defa verilen Nobel Tıp ve fizyoloji ödülünü kazanmıştır.

Yirminci yüzyıla gelindiğinde kızamığın tedavisi ve önlenmesi için insanlardan elde edilen immunglobulinlerin kullanımı ile plazma tedavilerinin ilk temelleri atılmaya başlanmıştır (3). Konvalesan plazma tedavisi İspanyol gribi (H1N1) sırasında 1918 ve 1924 yılları arasında da kullanılmıştır. Bu dönemde yapılmış çalışmaları değerlendiren bir meta analizde KP tedavisi uygulananlarda fatalite hızı %16 uygulanmayanlarda %37, erken tedavi uygulananlar arasında %19 (≤ 4 gün) daha geç uygulananlar arasında ise %59 olarak tespit edilmiştir (4). Yakın geçmişimize baktığımızda yine influenza virüs A (H1N1), avian influenza A virüs (H5N1), Ebola virüs, SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs) ve MERS-CoV

(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirüs)'lara bağlı gelişen salgın hastalıklarda KP uygulandığı bildirilmiştir (5-9).

Günümüze gelindiğinde KP'nin COVID-19 hastalığında kullanımı ile ilgili ilk uygulama Çin'de 1 Şubat 2020'de toplanan plazmanın, 9 Şubat 2020'de başka bir hastaya verilmesi ile başlamıştır. Hemen ardından KP nin etkin ve güvenli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Konvalesan plazma tedavisinin etkinliğine yönelik geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte COVID-19 hastalığında kullanımının etkin ve güvenli olduğunu destekleyen geniş çaplı retrospektif çalışmalar ve raporlar mevcuttur (10). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi FDA (Food and Drug Administration) tarafından 24 Mart 2020 tarihinde yayınlanan deklarasyonda immün plazma tedavisi için acil kullanım ile ilgili tavsiye kararı alınmıştır (11). Ülkemizde de T.C Sağlık Bakanlığı Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı tarafından İmmün plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi nisan ayı içinde yayınlanmış olup ilk uygulama, Malatya İnönü Üniversitesinde 56 yaşında erkek bir hastaya yapılmıştır (12,13).

Konvalesan Plazma Tedavilerinin Etki Mekanizması

Konvalesan kelimesi "iyileşme gösteren" anlamına gelir ve iyileşen kişilerde nötralizan antikorların bulunması esasına dayanır. Nötralizan antikorlar viral klirenste ve hastalıklardan korunmada önemli bir yere sahiptir. Konvalesan plazma tarafından sağlanan bu nötralizan antikorlar enfeksiyonları sınırlandırabilir. Konvalesan plazma tedavisinin etkinliği bağışıklardan elde edilen plazmaların içindeki nötralizan antikor konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir (14). İçinde yaşadığımız pandemi döneminde de COVID-19 hastalığını geçiren bireylerden alınan plazma ürünlerinde etken spesifik IgM ve IgG tipi antikorların bulunduğu, MERS-CoV ve SARS-CoV türlerine karşı çapraz reaksiyon göstermediği bildirilmiştir (15).

Konvalesan plazma içinde bulunan nötralizan antikorların bilinen etki mekanizması virüsün hücre içine girişinin, füzyonunun ve çıkışının engellenmesidir (16). Virüse özgü oluşan antikorlar terapötik etkilerini virüs nötralizasyonu, kompleman aktivasyonu, opsonizasyon ve hücrel sitotoksitesite gibi birçok farklı mekanizma aracılığı ile gösterebilirler (16-18). Du ve ark. SARS ve MERS'de Nab'ların, spike bağlayıcı proteine bağlanarak virüsün hücre içine girişini ve çoğalmasını engellendiğini göstermişlerdir (19).

Genel olarak identifikasyonu yapılan nötralizan antikorların çoğunluğu SARS-CoV-2 spike glikoproteini-

nin (S proteini) reseptör bağlanma domainine (RBD) karşı gelişen antikorlardan oluşsa da, COVID-19'da etkin antijen ve antikor sınıfları netlik kazanmamıştır (20). Yine yapılan bir çalışmada, iyileşen hastaların antikor düzeylerinde varyasyonlar olduğu ve hastaların %30'unda antikor titrelerinin yüksek olmadığı gösterilmiştir (17,21). Bu varyasyonlar yaş, kandaki lenfosit sayısı, C-reaktif protein düzeyi ile ilgili olabileceği gibi plazmanın antikor dışındaki komponentlerinin de iyileşmede etkin olabileceğini düşündürmektedir (17). Çünkü plazmanın içinde nötralizan antikorlara ek olarak nötralizan olmayan antikorlar, anti-inflamatuvar sitokinler, koagülasyon faktörleri, defensinler, pentaksinler, eksozomlar ve tanımlanmamış maddeler de bulunmaktadır.

Konvalesan plazma tedavisinin immunomodülatör etkilerini gösteren çalışmalar, Nab dışı moleküllerin plazmadaki varlığını desteklemektedir. Zhang ve ark. koagülopatinin eşlik ettiği, yoğun bakımda takip edilen kritik bir COVID-19 hastasında, anti-kardiopilin IgA ile birlikte anti- β 2-glikoprotein I IgA ve IgG antikorlarını tespit etmişlerdir (22). Ağır hastalıklarda ve bazı infeksiyonlarda oluşabilen bu antikorlar tromboza neden olabilir. Konvalesan plazma tedavisi, otoantikorların inhibisyonuna neden olacak antikorların transferi ile tromboz gelişimini de azaltabilir.

Geçmişte yapılmış çalışmalarda KP ile verilen antikorlar tarafından TNF α , IL-1 β , C3a ve C5b'nin inhibe edildiği gösterilmiştir (23,24). Dolayısıyla pasif immunoterapi, hücresel hasarın altında yatan aktif kompleman aktivasyonunda ve inflamasyon yollarında etkili olabilir. Doğal immunitenin elemanları olan hücreler de COVID-19'da akciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (25). Blanco-Melo ve ark. COVID-19 hastalarında doğal immunité hücrelerinin kontrolünde artmış kemokinlerin etkili olabileceğini bildirmişlerdir (26). Konvalesan plazma tedavisi kemokin inhibisyonu yapan antikor transferi ile doğal immunité hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe edebilir.

Sonuç olarak KP tedavisinin COVID-19 patogenezindeki etkinliği açıklama bekleyen bir konudur. Pasif immunoterapi uygulamalarının, immun sistemin birçok aşamasında COVID-19 hastalığını potansiyel olarak sınırlandırdığına dair çalışmalar giderek artmaktadır. İçinde bulunduğumuz pandemi sürecinde spesifik antiviral tedavilerin olmaması nedeni ile KP kullanımını alternatif bir tedavi olarak uygulamaya devam etmektedir.

Konvalesan Plazmanın Klinik Kullanımı

COVID-19 hastalığında KP kullanımının endikasyonlarını, etkinlik ve güvenliğini değerlendiren geniş çaplı prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Ancak tarihsel kullanım geçmişi ile birlikte ve şu ana kadar yapılmış çalışmalar KP tedavilerinin klinik seyir, hastanede kalış süresi ve sağ kalım üzerine olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Konvalesan plazma kullanımı ile ilgili olarak yapılmış ilk randomize çalışma Çin'de gerçekleştirilmiştir. Li ve ark. KP tedavisi ile birlikte standart tedavi alan 52 hasta ile sadece standart tedavi alan 51 hastayı karşılaştırmıştır. Mortalite ve hastaneden taburcu olma oranları arasında 28 gün sonunda farklılık olmadığı, ancak viral yükte KP uygulanan grupta 72 saat içinde anlamlı bir azalma gerçekleştiği bildirilmiştir (27). İmmun plazma tedavilerinin etkinliğini ve güvenliğini araştıran birçok klinik araştırma bulunmaktadır. Ön inceleme aşamasında olan Joyner ve ark. tarafından yapılan, 2706 merkezin katıldığı ve yoğun bakım desteği alan kritik hasta popülasyonunun yüksek olduğu ve 35,322 hastanın değerlendirildiği plazma ile yapılmış en geniş çaplı bu çalışma KP tedavisinde daha net bir bakış açısı sağlamıştır (10). Çalışmada; KP tedavisinin 3 gün içinde uygulanmasının ve antikor titresinin yüksek olmasının 7-30 günlük mortalite hızını anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (10). Yine aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada, KP tedavisinin güvenliği, hastanede takip edilen 20,000 hasta için değerlendirilmiş ve ciddi yan etkilerin oldukça düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (28). Bu çalışma sonuçlarından sonra FDA, 4 Şubat 2021'de yayınladığı deklarasyon ile KP uygulamasını "hastanede yatan ve hastalığın erken döneminde bulunan hastalara yüksek titrelili plazma verilmesi" ile sınırlandırdı (29). Yakın zamanda yayınlanan (5 Mart 202) IDSA (Infectious Diseases Society of America) rehberinde de hastanede yatan orta, ağır ve kritik hastalarda yalnızca klinik araştırma bağlamında kullanımı önerildi (30). Ancak henüz yayınlanmamış randomize klinik çalışmaların sonuçlarını da içeren bir meta analiz farklı sonuçlar ortaya çıkardı. Bu meta analize RECOVERY çalışmasının, veri izleme komitesi tarafından durdurulan KP kolunun, 10 406 hastaya ait verileri de eklendi. Konvalesan plazma tedavisi uygulanan COVID-19 hastaları ile kontrol grubu arasında mortalite, hastaneye yatış süresi, mekanik ventilasyon, klinik iyileşme ve yan etki oranları arasında fark bulunmadı (31).

Literatürdeki kanıtlar ışığında ülkemizin ulusal rehberinde KP tedavisi; COVID-19 tanısı olan hastalara semptomların başlamasından sonra en geç 7 gün içinde, özellikle 60 yaş üzeri veya 18-60 yaş aralığında olup ciddi komorbiditeleri olan (kanser, DM, KOAH, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, bağışıklık sistemini baskılayan hastalık veya ilaç kullanımı) hastalara önerilmektedir (32).

Uygulanması gereken KP miktarı klinik uygulamalarda tartışılan konulardan biridir. İyileşen hastalardan elde edilen Nab düzeylerine, alıcının viral yüküne ve immün sistemin durumuna göre etkili olabilecek optimal immün plazma dozunu belirlemek oldukça zordur. Duan ve ark. SARS'da kullanılan immün plazma tedavilerini kriter olarak, Nab tıresi $>1/640$ olan 1 ünite (200ml) plazma kullanmışlardır (33). Ye M ve ark. KP tedavisinin etkinliğine dair yaptıkları çalışmada, KP miktarını en az 1 ünite, en fazla 3 ünite olarak belirlemişlerdir (34). Standart bir uygulama olmamakla birlikte pandemi dönemlerinde 1 ünite ile başlanabilir ve tekrar verilmesi gerektiğinde 24-48 saat ara ile en fazla 3 defa uygulanabilir. Konvalesan plazma tedavisi öncesi ABO/Rh kan grubu uyumu ve anafilaksi riskini azaltmak için alıcıda Ig A eksikliği mutlaka değerlendirilmelidir.

Konvalesan Plazma Bağışçısı Adayların Seçimi ve Plazmanın Hazırlanması

Bağışçılardan elde edilen KP, aferez yoluyla veya tam kan bağışından sonra plazmanın ayrılması ile elde edilir. Plazma, Nab'lar ile birlikte immünooglobulin M ve G antikorlarını, organik bileşenleri, albümin, koagülasyon faktörleri ve antitrombotik faktörleri içerir (35). COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve iyileşen bireylerin bağışçısı olabilmeleri için bazı kriterler belirlenmiştir (36).

- 18-65 yaş arası ve 50 kg üstünde olmak
- COVID-19 tanısının laboratuvar testleri (PCR testi veya SARS-CoV-2 antikor testi) ile doğrulanmış olması
- Klinik iyileşmenin (ateş, öksürük, halsizlik gibi semptomların) üzerinden 14 gün sürenin geçmiş olması
- Nazofarenksten alınan PCR örneklerinden bir tanesinin son 48 saatte alınmış olması koşuluyla, iki PCR test sonucunun negatif olması gerekir.

Yukarıda sayılan kriterleri karşılayan bağışçılara aferez uygulanmadan önce plazma bağışının güvenli olması için bazı testler yapılır. İlk adım olarak bağışçılardan COVID-19 İmmün Plazma Bağışçısı Bilgilendirme ve Onam Formu'nu doldurulmasıdır. Fizik muayene yapıldıktan sonra ise testlere geçilir, sırasıyla (36);

- Mikrobiyolojik serolojik testlerin (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1-2) yapılması (yapılabiliyor ise HBV-DNA, HCV-RNA, HIV 1,2-RNA testlerinin çalışılması)
- Doğum ya da düşük yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin bağışçısı olması durumunda HLA antikorlarının taranması sağlanır

İmmün plazma içeriğinde bulunan antikor miktarı toplama zamanlamasına göre değişebilir. Serokonversiyon gelişimi yakınmalar başladıktan 8-21 gün sonra gerçekleşir (37,38). Çin'de yapılmış bir çalışmada, iyileşmeden 14 gün ve sonrasında elde edilen plazmaların yüksek antikor içerdiği bildirilmiştir (39). Ancak KP ile transfer edilmiş antikorların etkinlik süresi net bilinmemektedir. Shen ve ark. bağışçıların 1.800 ile 16 200 arasında SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş antikor geliştirdiğini ve nötralizan antikor düzeyinin 80-480 arasında olduğunu göstermişlerdir (40). Ülkemizde yayınlanan rehberde nötralizan antikor titrelerinin $1/80$ ve üstünde olması önerilmiştir (32).

Tüm kan ve kan ürünlerin de olduğu gibi hemovijilans kuralları plazma ürünleri için de uygulanır. Plazmalar toplandıktan sonra transfüzyon ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için bazı merkezlerde patojen inaktivasyon işlemi uygulanır (41). Plazmalar dondurulmuş olarak muhafaza edilebilir (42).

Konvalesan Plazma Tedavisi ve Yan Etki Profili

Günümüze gelinceye kadar birçok hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmış olmasına rağmen başta enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlar olmak üzere KP uygulamaları kaygı yaratmıştır. Transfüzyon alanındaki gelişmeler özellikle enfeksiyon olasılığını elimine etmiştir. Fakat akut akciğer hasarı (Tranfusion Related Acute Lung Injury; TRALI) ve alerjik olaylar özellikle göz önünde tutulması gereken en önemli yan etkilerdir (42).

Kalp yetmezliği olan hastalarda ve geriatric bireylerde KP tedavisi sonrası dolaşım yüklenmesi ve solunum problemleri ortaya çıkabilir. Artmış pulmoner inflamasyon, vasküler geçirgenlik ve miyokardit varlığı COVID-19'da Transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesine (Tranfusion-Associated Circulatory Overload; TACO) neden olabilir (43). Konvalesan plazma tedavisinden önce hastaların dolaşım ve kalp hastalıkları açısından değerlendirilmesi önemlidir.

Konvalesan plazma tedavisinin geçmişte kullanımı sırasında karşılaşılan antikora bağlı enfeksiyon veya inflamasyon yanıtlarının alevlenmesi (Antibody Dependent Enhancement ADE) COVID-19 tedavisinde tekrar gündeme gelmiştir. ADE; antikor düzeyinin virüsün hücreye girişini engellemek için yetersiz, ancak hücreye girişi kolaylaştıracak opsonizasyon için yeterli düzeyde olması durumudur (42,44). Antikor ile birleşen virüs, makrofaj, monosit ve B lenfositlerin üzerinde yoğunlaşan Fcy'lere bağlanarak kolayca hücre içine girebilir (42). Bu olay deng virüsü enfeksiyonlarında bildirilmiş olup, SARS, MERS veya COVID-19 enfeksiyonlarında henüz tespit edilmemiştir (45). An-

tikoların ADE geliştirme potansiyellerini belirleyen birçok faktör vardır. S proteininin RBD bölgesine bağlanan yüksek düzey Nab'lar yerine S proteininin farklı epitoplarına bağlanan, miktarı ve affinitesi düşük antikoların ADE gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (42,46).

Sonuç

İmmün plazma ürünleri, SARS-CoV-2'ye karşı etkili ilaçların henüz geliştirilmemiş olması nedeni ile COVID-19 tedavisinde güncelliğini korumaktadır. Özellikle pandemi dönemlerinde yeni aşı ve ilaç bulunana dek uygulanabilecek hızlı bir tedavi seçeneğidir. Bağışıklık sistemi zayıflamış ve COVID-19 hastalığından daha fazla etkileneceği düşünülen hastalarda hayat kurtaran bir strateji olarak uygulanabilir. Tedavi alternatiflerinin kısıtlı kaldığı ağır klinik sonuçlara yol açabilecek farklı enfeksiyonların tedavisinde de KP tedavileri kullanım alanı bulabilir. Ancak geçmişten günümüze gelinceye kadar yapılmış birçok çalışmaya rağmen KP uygulamalarında belirsizlik devam etmektedir. Konvalesan plazma tedavisinde optimal doz, nötralizan antikor içeriği, uygulama zamanı ve yan etki potansiyelini değerlendirecek multi disiplinler planlanmış, randomize, kontrollü geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak şu ana kadar yapılmış çalışmalar ışığında yüksek risk grubunda bulunan COVID-19 hastaların da, yakınmaların başladığı ilk 7 gün içerisinde, yüksek nötralizan antikor içeriğine sahip CP tedavisi etkili görünmektedir.

Kaynaklar

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China, 2020[J]. China CDC Weekly, 2020;2(8): 113-22.
2. Winau F, Winau R. Emil von Behring and serum therapy. Microbes and Infection 2002;4(2):185-8.
3. Zingher A, Mortimer P. Convalescent Whole Blood, Plasma and Serum In Prophylaxis Of Measles. JAMA.1924;82(15):1180-87.
4. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? Ann Intern Med. 2006;145(8):599-609.
5. 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(7):676-8.
6. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2007;357(14):1450-1.
7. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011;52(4):447-56.
8. World Health Organization (2020). Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease (online) 14 September 2014. Website: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2014.8>.(accessed 10 March 2021).
9. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? Vox Sang. 2020;115(6):488-494.
10. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, MillsJR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. Preprint. medRxiv. 2020;2020.08.12.20169359. Published 2020 Aug 12.
11. Food and Drug Administration (2020). Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup, March 24, 2020 (online) 24 March 2020. Website: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-march-24-2020> (accessed 20 March).
12. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi (online). Website: <https://shgm.saglik.gov.tr/TR-65033/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-yayinlanmistir.html> (accessed 16 March 2021).
13. <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiyede-ilk-plazma-tedavisi-uygulanan-kovid-19-hastasi-iyilesti/1821009>.
14. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(11):1015-27.
15. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature. 2020;584(7819):115-9.
16. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):339-41.
17. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102554.
18. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest. 2020;130(6):2757-65.
19. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2009;7(3):226-36.
20. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol. 2020;17(6):613-20.
21. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody re-sponses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications.medRxiv2020.03.30.200473652020.
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(17):e38.
23. Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. Immunol Rev. 1994;139:5-19.
24. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi LI, et al. F(ab)'2-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. Nat Med. 2003;9(4):431-8.
25. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev. 2020;19(6):102537.
26. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. 2020;181(5):1036-45.

27. 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(5):460-70.
28. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-97.
29. Food and Drug Administration (2020). FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data [online] 4 February 2021. Website: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data> [accessed 13 March 2021]
30. Infectious Diseases Society of America (2020). IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [online] 4 November 2020. Website: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> [accessed 20 March 2021]
31. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Heprich M et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(12):1185-95.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi V3 [online]. Website: <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-76536/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncellendi.html> [accessed 1 March 2021].
33. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-96.
34. 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;92(10):1890-1901.
35. Benjamin RJ, McLaughlin LS. Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion*. 2012 ;52(1):9S-19S.
36. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi V4 [online] September 2020. <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-72136/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncellendi.html> [accessed 10 March 2021]
37. Taşkın G. İmmün plazma tedavisi. Yamanel HL, editör. Yoğun Bakım ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.103- 7.
38. Okba N, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1478-88.
39. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 117(17):9490-6.
40. 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(16):1582-9.
41. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging virüses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(3):102790.
42. Özel İÖ. COVID-19 ve konvalesan plazma tedavisi. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.67-72.
43. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg*. 2009;108(3):759-69.
44. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronavirüses? *microbes and Infection*. 2020; 22:72-3.
45. Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A*. 2020;97(7):662-7.
46. Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? *Swiss Med Wkly*. 2020;150: w20249.