



# Viral enfeksiyonlar ile mücadelede en hızlı silahlardan biri: antiserum/plazma tedavisi

Bahattin Taylan Koç<sup>1\*</sup>, Kadir Serdar Diker<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
<sup>2</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 14.06.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 06.10.2021

**Özet:** SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi, bulunduğumuz zaman diliminde hızla dünya popülasyonu arasında yayılmaya devam etmektedir. 2020 yılı ve 2021 yılı başlarında ortaya çıkan yeni mutant ve varyantlar virusa karşı mücadelede handikaplar yaratmaktadır. Özellikle akut enfekte olan bireylerde tedavi için acil olarak kullanılan ilaçların tam olarak standardize edilememesi bilim dünyasını COVID-19, ve gelecekteki muhtemel salgınlar için arayışlara yöneltmektedir. Bu araştırmalarda tarihte elde edilen kanıtlara ve verilere dayalı olarak bazı uygulamalar ön plana çıkmaktadır. Bu uygulamalardan en çok bilineni ve tarihte hemen her virus salgınında acil olarak tedavide kullanılan yöntem "antiserum" ya da konvelesan plazma tedavisidir. Geleneksel yöntem antiserum-plazma tedavisi başta olmak üzere antikör bazlı yeni nesil ilaçlar geçmişteki salgınlarda ve COVID-19 pandemisinde kullanımları, elde edilen sonuçlar bu makalede derlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Antiserum, COVID-19, Plazma, SARS-CoV-2, Virus

## One of the fastest weapons in fighting viral infections: antiserum/plasma therapy

**Abstract:** The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 continues to spread rapidly among the world population in the current period. New mutants and variants that emerged in 2020 and early 2021 create handicaps in the fight against the virus. The inability to fully standardize the drugs used urgently for treatment, especially in acutely infected individuals, led the scientific world to novel investigation for COVID-19, and potential epidemics in the future. In these studies, some applications come to the fore based on the evidence and data obtained in history. The most well-known of these applications and the method used in the emergency treatment of almost every virus epidemic in history is "antiserum" or "convalescent plasma therapy". The use of antibody-based new generation drugs, especially the traditional method antiserum-plasma therapy, in past epidemics and the COVID-19 pandemic, and the results obtained are compiled in this article.

**Keywords:** Antiserum, COVID-19, Plasma, SARS-CoV-2, Virus

## Giriş

"Antiserum Tedavisi" ya da "Plazma Tedavisi" tarihte birçok hastalıkla mücadelede başarı ile kullanılmış ve halen birçok hastalıkta ilk akla gelen acil tedavi seçeneklerinden biri olarak düşünülen pasif bağışıklık yöntemidir. "Antikör Tedavisi" veya "Pasif İmmünizasyon" olarak da adlandırılan bu tedavi, günümüzde COVID-19 pandemisi ile tekrar gündeme gelmiş ve iyileşen hastalardan alınan serumlar ile birçok hasta tedavi edilebilmiştir. Tarihte birçok farklı hastalık etkenine karşı kullanılan bu metot, bilimsel yeni ürünlerin (farklı aşı çeşitleri, gen terapisi, vs.) çıkmasıyla sürekli arka planda tutulmuş ve gereken önem verilememiştir. Bu yüzden bu tedavi seçeneği gerekli düzeyde geliştirilememiş ve modifiye edilememiştir. Günümüzde halen bazı hastalıklarda kullanılması ve özellikle COVID-19 pandemisinde başarılı bir tedavi

seçeneği oluşturmasından dolayı araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Aşıda da olduğu gibi bu tedavi seçeneğinin de yeni nesil ilaç boyutuna taşınması için bilimsel çalışmalar giderek artmaktadır. Bu doğrultuda geçmişin geleceğe ışık tutması perspektifiyle özellikle virüslere karşı tarihte uygulanan antiserum ve uygulama metotları bu derlemede konu edilmiştir.

Tarihte bilinen ilk antiserum uygulamaları, 19'uncu yüzyılın sonlarına doğru von Behring ve Kitasato (1891) tarafından *Corynebacterium diphtheriae* ve *Clostridium tetani* etkenlerine karşı yapılmıştır. von Behring ve Kitasato (1891), söz konusu bakterilere ait toksinleri atlara vererek immunsorum elde etmiştir. von Behring bu çalışması ile 1901 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. Antiserum ile yapılan bu ilk çalışmanın ardından 20. yüzyılda sağ-

lık-tıp alanında immün sistem ve elemanları üzerine çalışmalar hızla artmıştır. Özellikle Alman bilim insanı Paul Erlich immün sistem üzerine yaptığı çalışmalardan sonra ilk defa humoral bağışıklığı tanımlamıştır. Paul Erlich de bu keşfi ile 1908 yılında Nobel ödülü almıştır (Lindeman 1984). 1900'lü yılların başında immün sistem etmenleri ve bunlarla ilişkili medikal uygulamalar hakkında yapılan yoğun bilimsel çalışmalar, o zamanın koşulları için acil olarak tedavi ve/veya korunma seçeneği olarak insanlar için sunulmuştur. Bu doğrultuda söz konusu bilim insanları ve daha pek çoğu ticari olarak antiserum üretimi sağlayıp, tedavide kullanılması için piyasaya sürülmesine aracılık etmiştir (Hey 2015). Ancak o günün koşullarında etik koşulların tam anlamıyla sağlanamaması nedeniyle özellikle çapraz tür uygulamalarında istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. 1902 senesinde "Jim" adlı bir attan elde edilen anti-difteri serumunun tetani toksini ile kontamine olması sonucu, uygulanan 13 çocuğun ölümüne neden olmuştur. Bu olay büyük trajedi yaratsa da 1906 yılında biyolojik ürünlerin sıkı denetimi için Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)'nin kurulması ile sonuçlanan bir süreci başlatmıştır (Anonim 2018). Bu sayede yeni üretilen ilaçların yaygın kullanımından önce çeşitli kontrollerden geçerek kullanımının uygun olup olmadığının belirlenmesi sağlanmıştır (Anonim 2018). Antiserum, o dönem için farklı hastalıklara karşı atlar dışında köpek, koyun, keçi, sığır gibi hayvanlarda da üretilip kullanıma sunulmuştur.



**Şekil 1.** 1902 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde anti-difteri serumu üretmek için kullanılan at "Jim" (Bren 2006)

1918 yılında ortaya çıkan ve dünya popülasyonunun nerdeyse dörtte birini hasta eden İspanyol gribi pandemisine kadar antiserum uygulamaları genellikle heterolog olup, insanda çapraz reaktif antikorlar yoluyla immunizasyon sağlanmıştır.

Heterolog serum uygulamalarında görülen yüksek yan etki, sınırlı uygulama, zor üretilme, her etken için farklı bağışıklık gelişimi gibi engeller, 1918 yılındaki grip salgınıyla birleşmesi sonucu farklı metotların ve tekniklerin araştırılmasına yol açmıştır. Grip salgınının çok hızlı ilerlemesi ve iyileşen bireylerde nötralizan antikor varlığının bilinmesi bilim insanlarını hızlı bir pasif bağışıklık sağlayabilecek bir tedavi seçeneği olan homolog (iyileşen bireyden alınan serumun hasta bireye transfüzyon yoluyla verilmesi) antiserum tedavisine (konvelesan plazma) yönlendirmiştir (Garraud ve ark 2016).

Ancak 1928 yılında Alexander Fleming'in penisilin keşfi sonrası özellikle bakteriyel hastalıklarda antibiyotiklerin kullanılmasıyla antiserumun geniş kullanımı ve geliştirilmesini uzun bir süre sekteye uğramıştır. Benzer şekilde hücre kültürü kullanılması sonucu birçok viral hastalık için aşı geliştirilebilmesi, viral hastalıkların birçoğu için antiserum kullanımının neredeyse tamamen terkedilmesine yol açmıştır. Biyoteknolojinin gelişmesiyle birlikte moleküler araştırmalar artmış ve serum içinde bulunan spesifik antikorların elde edilmesi sağlanmıştır. Bu tedavi biçimi daha çok monoklonal antikor elde edilmesini temel almaktadır. Söz konusu tedavi tipine, antikor-temelli terapi (antibody-based therapy) de denilmektedir. Antikor-temelli terapi son 30 yılda oldukça gelişmiş olup birçok firma ticari ürün olarak piyasaya sürmüştür. Bu ürünlerin enfeksiyöz hastalıklardan ziyade, daha yoğun olarak onkoloji ve otoimmün hastalıklarda kullanılması söz konusu ilaçların geliştirilmesinin bu yönlü deplase olmasına neden olmuştur. Ticari monoklonal antikorların içinden Palivizumab (Synagis) isimli ilaç insanlarda görülen Respiratorik Sinsityal Virus (RSV) enfeksiyonuna karşı insan serumundan üretilen bir immunglobulin G1 (IgG1) olup, 1998 senesinde FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. Palivizumab, bir virusa karşı ticari olarak üretilmiş ilk antikordur. Palivizumab, günümüzde bir yaştan küçük neonatal predispozisyonlu bebeklerin (preterm) RSV profilaksisinde kullanılmaktadır (Anonim 2018a).

Enfeksiyon hastalıklarında her ne kadar antiserum uygulamalarının yerine spesifik ve hedef odaklı antikor terapisi teorik anlamda daha olumlu olarak görülse de bunun klinik bakımından pratiğe uygulanması halen oldukça zordur. Özellikle yeni ortaya çıkan ve kolay mutasyona uğrayan viruslara karşı

monoklonal antikorların üretilmesi, purifiye edilmesi, standardize edilmesi söz konusu enfeksiyonun klinik sürecine yetiştirilmesinde belli bir zaman periyoduna ve güvenilirlik testlerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla yeni ortaya çıkan virus ya da bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için "Antikor Kokteyli" uygulaması denenmektedir. Buna göre önceden bir antijene spesifik üretilmiş monoklonal ya da poliklonal antikorların yeni enfeksiyona yol açan bir etken-deki antijene çapraz reaksiyonla etkili olabileceğini düşünerek deneysel karışım halinde kullanılmalıdır. Ayrıca salgınların görüldüğü zaman dilimi çerçevesinde söz konusu virüsler veya antijenik epitoplara karşı üretilen spesifik antikorların karışık şekilde kullanılması da "Antikor Kokteyli" tedavisine girmektedir. Roche ve Regeneron firmalarının ürettiği antikor kokteyli farklı monoklonal antikorlar (REGEN-COV; casirivimab/imdevimab) içermekte olup, COVID-19 pandemisi için acil kullanıma sunulmuştur (Anonim 2020). Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanan antikor kokteyli, başarılı sonuçlar alınmasından sonra diğer ülkelerde de kullanılmaya

başlanmıştır (Anonim 2020). Amerika Birleşik Devletleri Eski Başkanı Donald Trump'ın da COVID-19 ile enfekte olduğu tespit edildiğinde söz konusu antikor kokteyli ve Remdesivir adlı antiviral ilacı kombine olarak kullandığı ve hızla sağlığına kavuştuğu rapor edilmiştir (Anonim 2020). Yine Eli Lilly firmasının ürettiği LY-CoV555 (Bamlanivimab) ve LY-CoV016 (Bamlanivimab/Etesevimab) ticari isimli antikor kokteylleri de 2020 yılı içinde FDA tarafından acil kullanım onayı almıştır. Ancak yapılan klinik çalışmalar sonucunda SARS-CoV-2'nin farklı varyantlarını istenilen düzeyde nötralize edememesinden dolayı 25 Nisan 2021'de FDA LY-CoV555 (Bamlanivimab)'in acil kullanım onayını geri çekmiştir (FDA 2021). Celltrion firmasının ürettiği CT-P/059 ticari isimli Regdanvimab monoklonal antikorunu SARS-CoV-2'ye ait "spike (S)" proteininin receptor-binding-domain (RBD)'ini nötralize etmektedir (Anonim 2021). Son yapılan çalışmalarda CT-P/059'un SARS-CoV-2'nin farklı varyantlarının başarılı bir şekilde nötralize edebildiği rapor edilmiştir (Anonim 2021).

**Tablo 1.** SARS-CoV-2 tedavisi için klinik deneme aşamasında olan ya da acil kullanım onayı almış öne çıkan monoklonal antikorlar ve antikor kokteylleri

Firma	Ticari isim	Monoklonal Antikorlar	Durumu
Regeneron-Roche	REGEN-COV	Casirivimab/Imdevimab	Acil Kullanım Onayı (EUA)*
Eli Lilly	LY-CoV016	Bamlanivimab/Etesevimab	Acil Kullanım Onayı (EUA)*
Eli Lilly	LY-CoV555	Bamlanivimab	Faz 3
Celltrion	CT-P/59	Regdanvimab	Faz3

\*Emergency Use Authorization (EUA): Acil Kullanım Onayı (FDA tarafından)

Günümüzde antiserumun kullanımı geçmişe göre sınırlı olup, daha çok omurgasız eklem bacaklılar (akrep), sürüngen (yılan), vs. zehirlenmeleri için yaygın olarak üretilmekte ve kullanılmaktadır. Her ne kadar aşısı geliştirilmiş olsa da bazı enfeksiyöz hastalıklarda da hızlı bir pasif bağışıklık sağlanması için antiserum kullanımına devam edilmektedir. Uygulanmaları vaka durumuna ve hekim değerlendirilmesine göre yapılmaktadır. Bu enfeksiyonların başında bakteriyel olarak *Clostridium tetani*, viral olarak ise Kuduz (Rabies) gelmektedir. Özellikle kuduz virusu ile enfekte olduğu kesin olarak bilinen bir hayvanın (genellikle köpek ya da vahşi hayvanlar) bu virüsü bir insana ya da hayvana bulaştırması sonucu immunizasyon ivedilikle oluşturulması bakımından antiserum uygulanması yapılmaktadır (Anonim 2017). 1975 yılından bu yana yapılan homolog kuduz antiserum tedavisi ile ABD'de 250 bin kişi sağlığına kavuşmuştur. Bu tedavi sonrası herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir (Anonim 2017). Çok ter-

cih edilmese de kuduz virusuna karşı tek tırnaklılara ait heterolog antiserumla da tedavi seçeneği mevcuttur (Anonim 2017). Özellikle heterolog antirabies serumun gelişmemiş ve az gelişmiş ülkelerde düşük maliyeti ve kolay ulaşılabilirliğinden dolayı günümüzde kullanımı mevcuttur (Anonim 2017). Ancak günümüzde kuduz aşısı oldukça iyi bir immunstimulasyon sağlamasından dolayı bu uygulama gelişmiş ülkelerde çok tercih edilmemektedir.

Tarihsel olarak viral hastalıklarda antiserum tedavisi (homolog) ve antikor terapisine baktığımızda, aslında uygulanmalarında iki farklı strateji ortaya çıkmaktadır. Antiserum tedavisi tarihte geniş kitleleri etkileyen virus salgınlarında mortalite oranını düşürmek amacıyla acil olarak kullanılan bir yöntem iken, antikor terapisi mutasyon dinamiği çok düşük veya konakta latent/kronik enfeksiyona neden olan virüslerin tedavisinde tercih edilen yöntem olmuştur. Süreç açısından değerlendirildiğinde halen antiserum uygulaması viral hastalıklarda ilk akla gelen acil

tedavi seçeneklerinden biridir (Joyner ve ark. 2020; Montelongo-Jauregui ve ark. 2020).

Antiserum uygulaması COVID-19 pandemi-sinde de ilk akla gelen tedavi seçeneklerinden biri olmuştur. Özellikle iyileşen hastalardan alınan serumlar hastanede yatan hastalara acil olarak uygulanmıştır. 16 Mayıs 2021 tarihi itibarıyla ise Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü (U.S. NIH)'ne ait Klinik Denemeler takip sistemi (ClinicalTrials.gov)'nde COVID-19'a karşı uygulanan plazma tedavisi bazlı klinik denemelerin sayısı 216'dir. Bu denemelerin üç adedi Türkiye'den olup halen devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021'in ilk ayları itibarıyla sağlık kurumlarında COVID-19'a karşı plazma uygulaması aylık olarak 100 binin üzerindedir. Yaklaşık bir buçuk yıllık sürede (Ocak 2020-Haziran 2021) PubMed ve MEDLINE veritabanlarından toplanan COVID-19 'a karşı randomize plazma terapisi verilerine göre bu terapi yönteminin toplamda mortalite oranının %42 oranında azalttığı ortaya konmuştur (Klassen ve ark. 2021). Bu sonuç, antiserum uygulamalarının acil kullanımda mortalite oranlarını ne ölçüde düşürebileceğini kanıtlamıştır.

COVID-19 pandemisinde olduğu gibi SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'un neden olduğu salgınlarda da çeşitli antiserum uygulamaları yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar COVID-19 salgınında uygulanan kadar sistematik ve randomize olmamasına karşın günümüzdeki antiserum uygulamaları için önemli katkılar sağlamıştır. 2003 yılında 3 aylık bir periyotta (Mart-Nisan-Mayıs 2003) Hong Kong'da SARS-CoV-1'e karşı 80 hastada iyileşen hastalardan alınan antiserum uygulaması yapılmıştır. Uygulanan bu tedavi sonucunda toplam mortalite oranının %17'den %12,5'a düştüğü gözlemlenmiştir (Cheng ve ark. 2005). 2015 yılında MERS-CoV salgınında Suudi Arabistan'da konvelesan plazma tedavisi yaygın olarak kullanılmıştır. Özellikle sürekli maruziyet altında olan sağlık çalışanları için yapılan bu tedavi ile hayatta kalma oranının arttığı rapor edilmiştir (Arabi ve ark. 2015). Ayrıca MERS-CoV için antikor kokteyl tedavisi de uygulanmıştır. SARS-CoV-2 için de antikor kokteyl tasarlayan Regeneron firması MERS-CoV'a karşı REGN3048 ve REGN3051 ticari isimli iki monoklonal antikor üretmiş ve 2018'de klinik denemelerine başlamıştır (Sivapalasingam ve ark 2021). Klinik denemelerde deney hayvanları üzerinde tedavi çalışmaları mevcut olsa da insanlarda sadece profilaktik amaçla bir çalışma yapılmıştır (Sivapalasingam ve ark 2021). Söz konusu çalışmada 48 gönüllü bireye iki gün arayla yapılan transfüzyonel uygulamalar ile 12 plaseboya karşı 36 bireyde MERS-CoV'a karşı

yüksek titrede IgG varlığı rapor edilmiştir (Sivapalasingam ve ark 2021).

Geçmiş yıllarda önemli viral solunum sistemi hastalıklarına karşı uygulanan antiserum ya da konvelesan plazma tedavilerine ait meta-veri analizleri yapılmıştır. Mair-Jenkins ve ark. (2015) yaptıkları meta analiz çalışmasında dört farklı solunum yolu sistemi virusunun konvelesan plazma ile tedavi sonuçlarını rapor etmiştir. İspanyol gribi adıyla bilinen influenza virus H1N1'in neden olduğu pandemi dünya nüfusunun üçte birini etkilemiş ve 50 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur (Mair-Jenkins ve ark 2015). Konvelesan plazma tedavisi o dönemde yeni uygulanan bir tedavi seçeneği olmasından ötürü birçok gözlemsel ve deneysel çalışma yapılmıştır (Mair-Jenkins ve ark 2015). Özellikle o dönem ayrıntılı olarak raporlanan iki çalışmada vaka ölüm oranlarının birinde %19 diğerinde ise %22 azaldığı belirtilmiştir (Gould 1919; Kahn 1919). O'Malley ve Hartman (1919) yaptığı çalışmada da ölüm vaka oranının plazma tedavisiyle %30'a yakın bir oranda azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmaların ardından Lesne ve ark. (1919) yapılan klinik uygulamalar sonucu plazma tedavisinin vaka ölüm oranının %50 azaldığını rapor etmiştir.

Avian influenza (Kuş Gribi) olarak bilinen zoonotik karakterli H5N1 influenza virusu neden olduğu 2003 yılındaki salgında da hastalar üzerinde plazma tedavisi uygulanmış ancak antiviral bir ilaç olan oseltamivir'in vakalarda iyi yanıt verdiği rapor edilmesinden dolayı uygulanması sınırlı kalmıştır. Plazma tedavisi uygulanan farklı vaka olgularında genellikle başarılı olduğu ancak yeterli düzeyde nötralizan antikor sağlanamadığı belirtilmiştir (Kong ve Zhou 2006). Ayrıca "domuz gribi" ya da "H1N1 influenza virusu" 2009 salgısını sırasında da antiserum/plazma tedavisi gündeme gelmiş ancak "oseltamivir" isimli antiviral oral olarak kullanılması klinik olarak daha pratik olmasından dolayı söz konusu pandemide daha ön plana çıkmıştır (Skarbinski ve ark 2011). Bir nöroaminidaz reseptör blokörü olan oseltamivir o dönemden bu yana farklı influenza salgınlarında tedavi için antiviral ilaç olarak kullanılmış ve halen kullanılmaktadır (CDC 2021). Ancak konvelesan plazma ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda mortalite düşürme açısından herhangi bir fark saptanamamıştır. Hatta bazı çalışmalarda "oseltamivir"e ait yüksek yan-etki görüldüğü ve nöroaminidaz inhibitörüne resistanslı suşlara etki etmediği rapor edilmiştir (Luke ve ark 2010; Moore ve ark 2011; Pizzorno ve ark 2011).

2014-2015 yıllarında Afrika kıtası başta olmak üzere dünyanın birçok yerinde görülen Ebola virusu

salgınında diğer virus salgınlarında olduğu gibi konvelesan plazma terapisi uygulanmıştır. Batı Afrika'da van Griensven ve ark (2016)'nın yaptığı çalışmada konvelesan plazma bir grup Ebola hastası ile farklı ilaçlar uygulanan bir başka grubu karşılaştırmışlardır. Buna göre konvelesan plazma uygulanan grupta mortalite oranı %31 iken kontrol grubunda bu oran %38 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada en dikkat çeken sonuç ise, plazma tedavisi gören beş yaş altındaki çocukların hepsinin iyileşmiş olmasıdır. van Griensven ve ark. (2016) bu sonucu transfüzyonel bazlı uygulamanın çocuklarda daha başarılı olabileceğini tartışmışlardır.

Ebola, influenza, hepatitis C gibi virüslere karşı halihazırda tasarlanmış ve üretilmiş monoklonal antikorlar mevcuttur. Ancak bu monoklonal antikorlar genel olarak güvenilirlik klinik deneme düzeylerinde olup birçoğu faz-1 deneme sürecine ulaşamamıştır (Pelegri ve ark. 2015).

Veteriner hekimlikte bazı virüslere karşı antiserum/plazma tedavisi yapılmıştır. Özellikle parvovirusların neden olduğu canine parvovirus (CPV) ve feline panleukopenia (FPV) enfeksiyonlarına karşı pasif immunizasyon amacıyla uygulanmış ve ticari olarak kullanıma sunulmuştur (Gerlach ver ark 2017). IDT Biologika firması tarafından üretilen Stagloban SHP isimli hiperimmun serum CPV ve canine adenovirus tip 1 (CAV-1)'e karşı immunglobulinleri içermekte olup yaklaşık 15 sene Almanya'da pasif immunizasyonda kullanılmış ancak daha sonra üretimine devam edilmemiştir. Bunun aksine kedilerde görülen FPV'ye karşı üretilen antiserum günümüzde kullanımdadır. Feliserin Plus isimli bu hiperimmun serum köpeklerde de profilaktik amaçla kullanılabilir. Atlardan elde edilen bu hiperimmun serum içerisinde FPV'nin yanı sıra feline calicivirus (FCV) ve feline herpesvirus tip 1 (FHV-1)'e karşı da immunglobulinler içermektedir. Almanya günümüzde kullanımda olan bu terapötik, diğer Avrupa Birliği ülkelerinde yasal izinlerle kullanılabilir (Gerlach ver ark 2017).

## Sonuç

Antiserum (plazma) uygulamalarında en sık görülen yan etki transfüzyona bağlı gelişen yan etkilerdir. Bunlardan en önemlisi ve sık gelişenleri transfüzyona bağlı akciğer hasarı (transfusion related acute lung injury; TRALI) ve transfüzyona bağlı sirkülasyona aşırı yüklenme (transfusion associated circulatory overload; TACO)'dur (Koç 2020). Bunların yanında daha az görülen transfüzyon sonrası antikora bağlı enfeksiyon artışı (antibody dependent enhance-

ment; ADE) şekillenebilmektedir (Koç 2020). Daha nadir görülmeyle beraber aşırı duyarlılık reaksiyonları, aşırı alerjik yanıt, şok gibi yaşamsal risk yaratan klinik görünüm de ortaya çıkabilmektedir (Koç 2020). Bu istenmeyen etkileri aşıp daha etkin ve hızlı terapi sağlayabilmek için monoklonal antikor kullanımını günümüzde ön plana çıkarmıştır. Ancak bu tip terapinin de zaman, maliyet, standardizasyon ve uygulama hız düşüklüğü bakımından handikaplar içermesinden ötürü acil pasif bağışıklığın sağlanması ve bir an önce mortalite oranlarının azaltılabilmesi açısından halen "antiserum" veya "konvelesan plazma" ön plana çıkmaktadır. Bu tekniklerin günümüzde yapılacak olan yeni çalışmalarla geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun sağlanması halinde önemli bir acil tedavi seçeneği olabilecektir.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Etik Bildirim:** Çalışma etik ilke ve kuralları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir ve deney hayvanları etik kurulu iznine gerek yoktur.

## Kaynaklar

- Anonim (2017) WHO, World Health Organization. Other rabies biological products. Erişim adres: [https://www.who.int/rabies/resources/other\\_rabies\\_biological\\_product/en/](https://www.who.int/rabies/resources/other_rabies_biological_product/en/), Erişim tarihi: 14.05.2021
- Anonim. (2018) FDA, Science and the regulation of biological products. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/science-and-regulation-biological-products>, Erişim tarihi: 08.05.2021
- Anonim. (2018a) Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab ile RSV Profilaksisi Önerileri. Erişim adresi: <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/TND-PalivizumabileRSVProfilaksisiOnerileri-2018.pdf>, Erişim tarihi: 12.05.2021
- Anonim. (2020) BBC News: Dexamethasone, remdesivir, Regeneron: Trump's Covid treatment explained. Erişim adresi: <https://www.bbc.com/news/health-54418464>, Erişim tarihi: 11.05.2021
- Anonim. (2021) Clinical Trials Arena. Celltrion's regdanvimab neutralises South African Covid-19 variant. Erişim adresi: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/celltrion-regdanvimab-south-african-variant/>, Erişim tarihi: 10.05.2021
- Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al-Omari A, Al-Hameed FM, Taha Y, Shindo N, Whitehead J, et al. (2015) Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. Springerplus. 4, 709. <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-015-1490-9>.
- Bren L. (2006) The road to the biotech revolution: highlights of 100 years of biologics regulation. *FDA Consum.* 40, 50-57.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2021) Influenza; Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm#overview>, Erişim tarihi: 15.05.2021

- Cheng FWT, Ng PC, Chiu WK, Chu WCW, Li AM, Lo KL, Hon EKL, Nelson EAS, Leung TF, Ng WH, et al. (2005) A case-control study of SARS versus community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 90, 747–749. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.063446>.
- FDA U.S. Food and Drug Administration (2021) Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab>, Erişim tarihi: 12.05.2021
- Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, Laperche S. (2016) Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol*. 23, 39–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.003>.
- Gerlach M, Proksch AL, Unterer S, Speck S, Truyen U, Hartmann K. (2017) Efficacy of feline anti-parvovirus antibodies in the treatment of canine parvovirus infection. *J Small Anim Pract*. 58, 408–415. <http://dx.doi.org/10.1111/jsap.12676>.
- Gould EW. (1919) Human serum in the treatment of influenza bronchopneumonia. *N Y Med J*. 109, 666–667.
- Hey A. (2015) History and practice: Antibodies in infectious diseases. *Microbiol Spectr*. 3, AID-0026-2014. <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.AID-0026-2014>.
- Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, Carter R, Klompas A, Wiggins C, Shepherd JR, et al. (2020) Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest*. 130, 4791–4797. <https://doi.org/10.1172/JCI140200>.
- Kahn MH. (1919) Serum treatment of postinfluenzal bronchopneumonia. *J Am Med Assoc*. 72, 102–103.
- Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, Carter RE, Wiggins CC, Shoham S, Grossman BJ, Henderson JP, Musser J, Salazar E, et al. (2021) The effect of convalescent plasma therapy on mortality among patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 96, 1262–1275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.02.008>.
- Koç BT. (2020) Current clinical trials and vaccine development. *Eurasian J Vet Sci*, COVID-19 Special Issue, 91-98. <http://dx.doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2020.299>.
- Kong LK, Zhou BP. (2006) Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J*. 12, 489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148811>.
- Lesne E, Brodin P, Saint-Girons F. (1919) Plasma therapy in influenza. *Presse Med*. 27, 181–182.
- Lindenmann J. (1984) Origin of the terms “antibody” and “antigen.” *Scand J Immunol*. 19, 281–285.
- Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. (2010) Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med*. 38, 66–73. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d44c1e>.
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR, et al. (2015) 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*. 211, 80–90.
- Montelongo-Jauregui D, Vila T, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. (2020) Convalescent serum therapy for COVID-19: A 19th century remedy for a 21st century disease. *PLoS Pathog*. 16, e1008735. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008735>.
- Moore C, Galiano M, Lackenby A, Abdelrahman T, Barnes R, Evans MR, Fegan C, Froude S, Hastings M, Knapper S, et al. (2011) Evidence of person-to-person transmission of oseltamivir-resistant pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in a hematology unit. *J Infect Dis*. 203, 18–24. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiq007>.
- O'Malley J, Hartman F. (1919) Treatment of influenzal pneumonia with plasma of convalescent patients. *J Am Med Assoc*. 72, 34–37.
- Pelegri M, Naranjo-Gomez M, Piechaczyk M. (2015) Antiviral monoclonal antibodies: Can they be more than simple neutralizing agents? *Trends Microbiol*. 23, 653–665. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>.
- Pizzorno A, Bouhy X, Abed Y, Boivin G. (2011) Generation and characterization of recombinant pandemic influenza A(H1N1) viruses resistant to neuraminidase inhibitors. *J Infect Dis*. 203, 25–31. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiq010>.
- Sivapalasingam S, Saviolakis GA, Kulcsar K, Nakamura A, Conrad T, Hassanein M, Sumner G, Elango C, Kamal MA, Eng S, et al. (2021) Human monoclonal antibody cocktail for the treatment or prophylaxis of Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *J Infect Dis*. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab036>.
- Skarbinski J, Jain S, Bramley A, Lee EJ, Huang J, Kirschke D, Stone A, Wedlake T, Richards SM, Page S, et al. (2011) Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in the United States--September-October 2009. *Clin Infect Dis*. 52, 50-59. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq021>.
- Van Griensven J, Edwards T, Baize S, Ebola-Tx Consortium. (2016) Efficacy of convalescent plasma in relation to dose of Ebola virus antibodies. *N Engl J Med*. 375, 2307–2309. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1609116>.
- Von Behring E, Kitasato S. (1991) The mechanism of diphtheria immunity and tetanus immunity in animals. 1890. *Mol Immunol*. 28, 1319–1320.