



Journal of

Molecular Virology and Immunology

SARS-CoV-2 Enfeksiyonlarında Konvalesan Plazma ve Hiperimmünglobulin Kullanımı

The Use of Convalescent Plasma and Hyperimmunoglobulin in SARS-CoV-2 Infections

Ramazan GÜMRAL¹ [ID], Fatih ŞAHİNER¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

Makale geçmişi [Article Info]: Geliş Tarihi (Received): 22.04.2020. Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 08.05.2020.

İletişim [Correspondence]: Fatih Şahiner; Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. E-posta: fsvirol@gmail.com [Fatih Şahiner; Assoc.Prof., Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey. E-mail: fsvirol@gmail.com]

Özet

Hastalıktan iyileşmiş kişiler veya aşılanmış donörlerden toplanan konvalesan plazma ve bu plazmaların işlenmesi ile elde edilen immünglobulinler standart tedavilerin dışında, hayatı tehdit eden veya yeni ortaya çıkan ve spesifik tedavi seçenekleri kısıtlı olan enfeksiyonların tedavisinde başvurulan geleneksel uygulamalardır. İmmün tam kan transfüzyonu, konvalesan plazma veya plazma türevli hiperimmünglobulinler enfeksiyonu henüz geçirmekte olan hastalara aktararak hastaların enfeksiyona verdiği cevap ve iyileşme süreci desteklenir. Poliklonal antikorlarla pasif bağışıklamayı amaçlayan bu geleneksel yaklaşımlar dışında, rekombinan gen teknolojisi prensibine dayalı yeni tekniklerle üretilen patojene spesifik monoklonal ve poliklonal antikorlar da profilaksi ve tedavi amaçlı yaygın kullanımı olan ve benzer etkiyi hedefleyen yeni alternatiflerdir. Plazma türevli tedavilerin influenza virus, kanamalı ateş virüsleri, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olabileceği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan birkaç çalışmada ise konvalesan plazmanın COVID-19 hastalarının tedavisinde yararlı olabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. Spesifik antiviral tedavilerin ve koruyucu bir aşının yokluğu da dikkate alındığında konvalesan plazma veya saflaştırılmış hiperimmünglobulin uygulamaları ülkelere göre değişmek üzere %3 ile %10'u bulan COVID-19 mortalite oranlarını azaltmada kısa sürede müdahale imkanı sunan umut vadeden seçenekler olarak görülmektedir. Standart önlemlere uyulması koşulu ile ulusal ve uluslararası resmi kurum ve kuruluşlar tarafından da desteklenen bu tedavi yaklaşımları pandemi yönetiminde ve stoklanabilir özellikleri ile gelecekteki yeni olası bölgesel epidemiler için erken dönem tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bu derleme makalede SARS-CoV-2 hastalarında konvalesan plazma ve hiperimmünglobulin kullanımının olası yararlılıkları ve bu tedavi yaklaşımı ile ilişkili olabilecek riskleri ele almak amaçlanmış ve bu konuda yürütülen güncel klinik çalışmaların bir özeti sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Covid 19, Pandemi, Poliklonal, Rekombinan.

Abstract

Convalescent plasma and immunoglobulins derived by processing these plasmas obtained from disease-healed individuals or vaccinated donors are traditional practices for the treatment of life-threatening or emerging infections for which no specific treatment exists. Immune whole blood transfusion, convalescent plasma or plasma-derived hyperimmunoglobulin are transferred to patients who have just had the infection,

and the response and recovery process of the patients are supported. Apart from these traditional approaches aimed at passive immunization with polyclonal antibodies, pathogen-specific monoclonal and polyclonal antibodies produced by new techniques based on the principle of recombinant gene technology are also new alternatives that have a common use for prophylaxis and therapeutic purposes. Studies have shown that plasma-derived treatments can be useful in the treatment of influenza virus, hemorrhagic fever viruses, SARS-CoV and MERS-CoV infections. Also, several recent studies have provided evidence that convalescent plasma may be useful in the treatment of patients with COVID-19. Considering the absence of a protective vaccine and specific antiviral treatments, convalescent plasma or purified hyperimmunoglobulin treatments are seen as promising options that offer a short-term intervention in reducing COVID-19 mortality rates ranging from 3% to 10% to vary according to countries. These treatment approaches, which are supported by national and international official institutions and organizations, provided that standard precautions are followed, are considered as early treatment options for pandemic management and new possible regional epidemics in the future because these are storable products. It is aimed to discuss the possible benefits of using convalescent plasma and hyperimmunoglobulin in SARS-CoV-2 patients and the risks that may be associated with this treatment approach, and a summary of current clinical studies conducted on this subject is presented in this review article.

Keywords: Covid 19, Pandemic, Polyclonal, Recombinant.

Giriş

Transplasental yolla anneden fetüse geçen immünglobulinlerin yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara karşı sağladığı kısmi koruma terapötik ve koruyucu pasif bağışıklama için ilham kaynağı olmuştur. Pasif bağışıklama bir hastalık için risk altında olan veya bağışıklık yanıtları zayıf olan kişilere immün tam kan, konvalesan plazma, intravenöz plazma kaynaklı immünglobulin veya rekombinan antikorlar şeklinde koruyucu antikor transferini içerir [1,2]. Plazma eritrositler, lökositler ve trombositler çıkarıldıktan sonra kanın kalan berrak ve sarımsı sıvı kısmıdır ve farklı klinik kullanımlara sahip çok sayıda bileşene sahiptir [3]. Plazmada bulunan polivalan normal immünglobulinler klinik uygulamalar ve terapötik açıdan önemli olan majör plazma proteinleridir [3]. Hiperimmünglobulin (HIG) preparatları ise plazmada bulunan immünglobulinlerin saflaştırılması ile elde edilen ve belirli bir etkene veya hedefe yönelik daha güçlü etki gösteren konsantre ürünlerdir [3].

Pasif bağışıklamanın terapötik amaçlı kullanımı 1891 yılında koyun antiserumunun difteri toksinine karşı kullanılmasıyla başlamıştır [4]. Hayvan antiserumları ile ilişkili alerjik reaksiyonların sık görülmesi nedeniyle standart insan serum immünglobulinlerinin kullanımına geçilmiş, hepatit A ve kızamık enfeksiyonlarında insan kaynaklı poliklonal antikorların kullanıldığı intramusküler uygulamalar gerçekleştirilmiştir

[4]. Standart immünglobulinlerin 10-20 kat daha yüksek dozlarda ve güvenle verilebildiği intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulamaları ise ilk olarak 1970'lerin sonlarında denenmiş ve 1980'li yıllarda ilk ürünler ruhsat almıştır [4,5]. Her yaşta uzun süreli kullanım için uygun olan güvenli immünomodülatör tedavi seçenekleri olarak kabul gören IVIG uygulamaları standart immünglobulinlerin dört-beş misli hatta bazen anti-HBs antikorlarında olduğu gibi 1000 kat fazla antikor titreleri içeren insan HIG'lerinin yani özgül immünglobulinlerin hazırlanmasına da olanak sağlamıştır [4,5]. Bu konudaki diğer bir önemli gelişme ise Respiratory Syncytial Virus (RSV) enfeksiyonlarının tedavisinde farelerden elde edilen insansılaştırılmış (humanize) monoklonal antikorların (*palivizumab*) onay alması ve kullanıma girmesi olmuştur [4].

Doğru uygulandığında kan transfüzyonu işleminden farklı bir risk taşımayan konvalesan (immün) plazma kullanımı spesifik rekombinan IVIG seçeneklerinin yokluğunda veya SARS-CoV (şiddetli akut solunum sendromu, severe acute respiratory syndrome coronavirus) ve H1N1 influenzavirus gibi toplumsal bağışıklığın bulunmadığı yeni viral etkenlerin neden olduğu salgınlarda kritik hastaların tedavisinde tercih edilen bir yaklaşım olmuştur [6,7]. Machupo virus (Bolivya hemorajik ateşi), Junin virus (Arjantin kanamalı ateşi), Lassa ateşi ve Ebolavirus gibi kanamalı ateş ile seyreden ve spesifik antiviral

tedavisi veya koruyucu aşısı bulunmayan yüksek mortaliteli hastalıkların tedavisinde başvuru olan immün tam kan ve konvalesan plazma uygulamaları ile mortalite oranlarının azalması sağlanmıştır [8-12]. Batı Nil virusu ensefalitinden iyileşen hastalardan toplanan plazma ve immünglobulinlerin, farelerde deneysel enfeksiyonlara karşı koruyucu etki gösterdiği ve tedavi altındaki hastalarda klinik tabloda iyileşme sağladığı gösterilmiştir [13,14]. Konvansiyonel plazmanın maruziyet sonrası profilaksi ve solunum yolları viral enfeksiyonları da dahil olmak üzere enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanıldığına dair literatürde daha birçok örnek bulunmaktadır [8,15].

Bu makalede konvalesan plazma ve HIG uygulamalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tedavisinde ve salgın yönetimindeki olası yararlılıkları ve risklerini ele almak hedeflenmiştir. Bu amaçla ilk olarak influenzavirus, SARS-CoV ve MERS-CoV (Orta Doğu solunum sendromu koronavirus, *Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus*) gibi solunum yolu viral enfeksiyonlarında edinilen yakın dönem tecrübeleri ele alınacak ve SARS-CoV-2 ile ilgili erken çalışmalarda sunulan veriler incelenecektir.

Terapötik Pasif Bağışıklama

Yeni ortaya çıkan virüsler koruyucu etkinliği olan bir aşı geliştirmek için nadiren zaman sağlarlar. Spesifik antiviral ilaçların yokluğunda aşı geliştirilmesine kadarki süreçte immün tam kan, konvalesan plazma ve HIG'lerin uygulamaları ile hastalara belirli bir pasif bağışıklık transfer edilerek enfekte kişilerde klinik hastalıkların gelişmesini önlemek veya hastalık semptomatolojisini değiştirmek amaçlanır [1,16]. Bir enfeksiyonu geçirip iyileşen (*yıllar öncesinde veya yakın bir zamanda*) kişilerin kanında ilgili hastalığa spesifik poliklonal immünglobulinler bulunabilmektedir [16]. Bu kişilerden alınan kan plazması iyileşme plazması, immün plazma veya konvalesan plazma olarak adlandırılır. Konvalesan plazma aynı zamanda standart IVIG ve HIG üretilmesi için de kaynak olarak kullanılmaktadır [1,2]. Standart IVIG'ler agammaglobulinemi, hipogammaglobulinemi ve diğer primer immün yetmezlikler, yenidoğan HIV enfeksiyonları, kemik iliği ve solid organ alıcıları, hematolojik malignitesi

olanlar, Guillain-Barré sendromu, Kawasaki hastalığı, miyastenia gravis ve benzeri diğer birçok hastalıkta profilaksi amaçlı kullanılmaktadır [1,2,4]. Bir antijene veya bir antijen grubuna spesifik konsantre immünglobulinler olan HIG ürünleri ise hepatit A, hepatit B, kuduz, boğmaca su çiçeği, tetanoz, sitomegalovirus, RSV gibi enfeksiyonlar için immünyetmezliği olan veya olmayan bireylerde enfeksiyon profilaksisi amacıyla kullanılabilmektedir [2,4,8,17].

HIG ürünleri, ilgilenilen spesifik immünglobulinler için yüksek titreli antikorlara sahip donörlerden üretilirler. Yüksek immünglobulin titreleri, doğal bağışıklık, profilaktik immünizasyon veya risk altındaki grupların veya bir salgının yayılmasına katkıda bulunma olasılığı daha yüksek olan bireylerin belirlenerek aşılmasını prensibine dayalı hedeflenmiş immünizasyon ile elde edilir [1]. Aşılardan donörlerin bağışıklık sistemleri, hastalık etkenine spesifik antikorlar üreterek aşıya yanıt verir, donörlerin antikor tepkileri ölçülür ve yeterince yüksek olduğunda gönüllü immünize donörlerden toplanan plazma HIG üretmek için kullanılır [1,8]. HIG ürünleri, IVIG üretiminde kullanılabilecek benzer şekilde üretilmektedir (*Şekil 1*), bununla birlikte, bağışıklar, ilgilenilen özgül immünglobulinler için yüksek titrelere sahip olmaları bakımından benzersizdir [2]. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ve IUIS (*International Union of Immunological Societies*) HIG ürünlerinin standart IVIG preparatlarına kıyasla en az beş kat artırılmış titrede immünglobulin içermesi gerektiğini belirtmektedir [1]. HIG preparatları standartlaştırılmış antikor dozları içerirler, ancak fraksiyonlama bazı virüslere karşı gerekli olabilecek IgM'leri ortadan kaldırmaktadır [18]. HIG ürünleri plazma gibi yıllarca saklanabilirken, bazı viral enfeksiyonlarda kümülatif viral mutasyonlara bağlı olarak pasif antikorların etkinliği azalabileceği için, ilerleyen dönemlerdeki enfeksiyon sezonlarında benzer şekilde yeniden üretilmeleri gerekebilir [18].

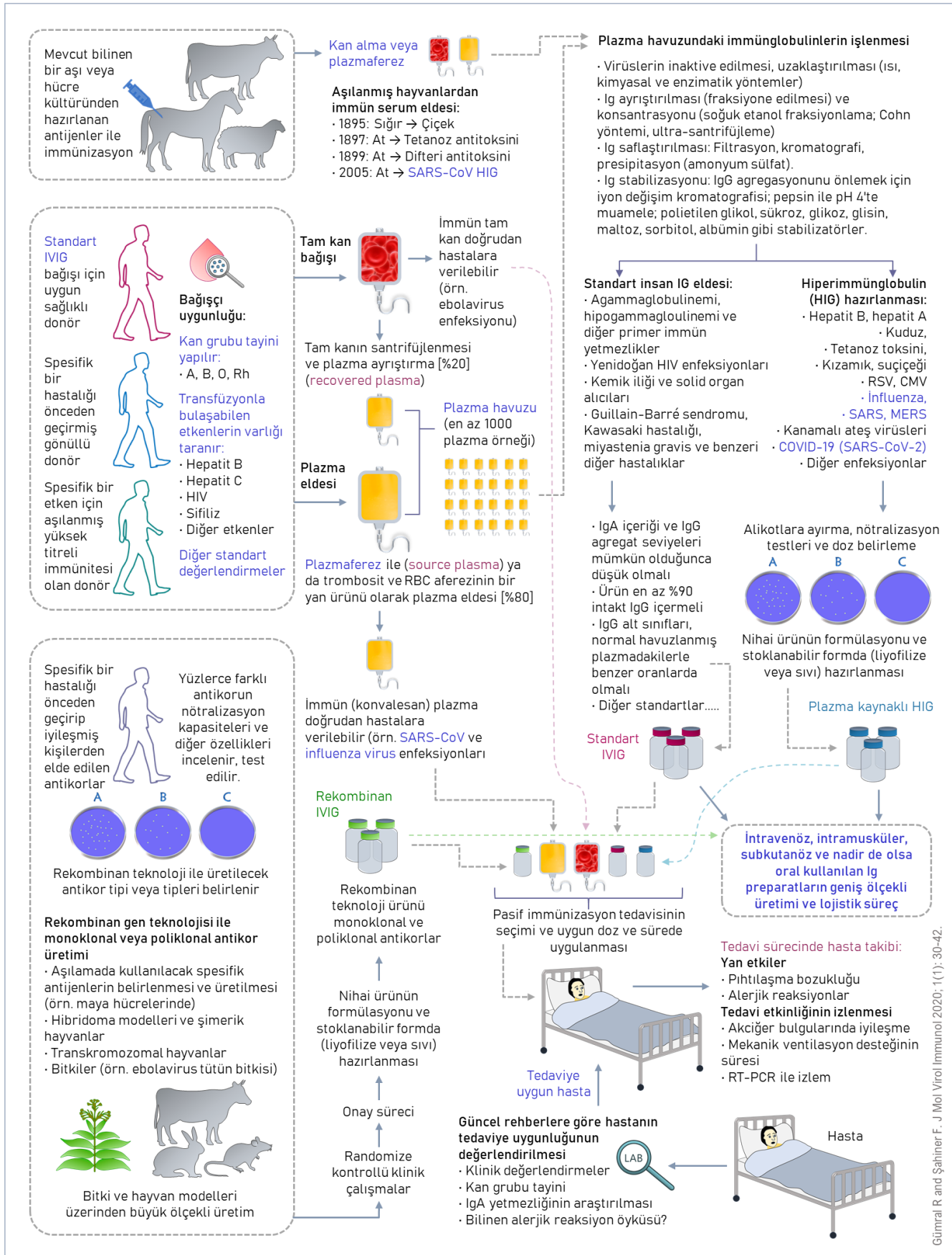
Geçmişte at, koyun ve sığır gibi hayvanlardan difteri ve tetanoz başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar için antiserumlar üretilmiştir [4]. Günümüzde de bu teknik daha gelişmiş modelleri ile geçerliliğini korumaktadır. Vero E6 hücre kültüründe SARS-CoV F69 kökeninin üretilmesi ile

elde edilen immünojen presipitatın sağlıklı atlara dört ardışık doz halinde uygulanması sonrası atlardan HIG üretimi denenmiş ve elde edilen antikorların nötralizan etkinliği gösterilmiştir [19]. Diğer bir yaklaşım iyileşen hastalarda oluşan antikorların benzerlerini biyoteknolojik araçları kullanarak üretmektir. Bu yaklaşımda ticari firmalar iyileşen hasta serumlarını inceleyip yüzlerce antikor arasından en uygun antikorları seçip daha sonra bunları biyoteknolojik araçlara (şimerik hayvanlar veya bitkiler gibi) kopyalayarak monoklonal antikorlar ya da monoklonal antikor kokteylleri şeklinde yüksek miktarlarda üretim gerçekleştirirler [20,21]. Monoklonal antikor kokteyllerinin doğası bir hastaya belirlenmiş bir dozda antikor verilebildiği için avantajlıdır, bununla birlikte, monoklonal antikor terapileri ile ilgili; üretim araçlarının sınırlılığı veya potansiyel kaçış mutantlarının ürün etkinliğini azaltabilmesi gibi bazı endişeler de bulunmaktadır [8,22]. Buna karşın bazı ticari firmalar olası kaçış mutantlarının etkilerini azaltmak için nötralizan ve nötralizan olmayan çeşitli poliklonal antikorları içeren ve transkromozomal hayvanlar üzerinde büyük ölçekli üretim imkanı sunan modeller üzerinde çalışmaktadır [23]. Bazı firmalar ise bir adım daha ileri gidip konvalesan plazma kaynaklı en etkili antikorların kopyaları yerine, ilgili genleri mRNA formunda içerecek tedavi yöntemleri üzerinde çalışmakta ve mRNA enjekte edilen kişilerin bir süre sonra kendi vücutlarında antikorlar üreterek ilgili enfeksiyondan korunmasını hedeflemektedir [20]. Bu mRNA temelli prosedürün en önemli avantajı büyük miktarlarda ilaç dozu veya antikoru biyoteknolojik olarak üretilmesine göre daha hızlı bir şekilde ürün elde edilmesini mümkün kılmasıdır, dezavantajı ise şu ana kadar bu şekilde çalışan onaylanmış bir ilacın olmamasıdır [20].

Konvalesan plazma örnekleri enfeksiyonu önceden geçiren kişilerden toplanabileceği gibi, yeni geçirip iyileşen kişilerden taze olarak da toplanabilmektedir. SARS-CoV-2 özelinde enfeksiyonu geçirip iyileşen ve son 14 gündür hastalık semptomları olmayan gönüllü donörlerden toplanan konvalesan plazmaların kullanılması önerilmektedir [24]. İyileşen SARS-CoV-2 hastalarından toplanan konvalesan plazmalar ve bu plazmalardan derive edilecek HIG

preparatlarının farklı viral epitoplara karşı önemli serum antikor yanıtı sağlaması ve bu antikor yanıtlarının bazılarının konakçı sisteminde virüsü nötralize etme potansiyeline sahip olması beklenmektedir [22]. SARS ve MERS enfeksiyonlarında olgu sayılarının az olması nedeniyle bu hastalıklardan iyileşen ve immün plazma toplanabilecek gönüllü sayısı yetersizken [25,26], SARS-CoV-2 salgınında dünya genelinde enfeksiyondan iyileşmiş kişi sayısının milyonları bulduğu dikkate alındığında plazma kaynaklı HIG üretimi uygulanabilir bir yaklaşım olarak görülebilir. HIG ürünleri monoklonal antikorlara kıyasla daha yüksek etkinlik göstermeleri ve doğal moleküller olmaları nedeniyle de sentetik antiviral ilaçlarda ortaya çıkabilen toksik etkilerin görülmemesi gibi bazı avantajlara da sahiptir [8].

COVID-19 enfeksiyonlarında konvalesan plazma kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda az sayıda olgu için hastanede üretilen plazmaferez ürünleri kullanılmıştır, bununla beraber artan talepleri karşılamak için bunu ölçeklendirmek gerekmektedir [6,18]. Bu yaklaşım, mevcut COVID-19 pandemisinde ve olası müteakip enfeksiyöz dalgalardaki enfekte hastaları tedavi etmek için konvalesan plazma ve HIG kullanımını tamamlayıcı bir şekilde kombine etmekle mümkün olacaktır [18]. Bu amaçla ilk olarak, sağlık çalışanları COVID-19 enfekte hastaları hastaneden taburcu olduktan sonra bağış yapmaya teşvik edebilir ve salgın bölgesindeki kan merkezleri konvalesan plazma vermek için gönüllü donörlerden plazma toplamaya başlayabilir [18]. Bu plazmalar test edilip, dondurularak ve gereksinim duyulan hastanelere dağıtılabilir. Hastanelerin plazma toplama kapasitelerinin yanı sıra akademik, endüstri ve devlet destekli araştırma girişimleri için finansman sağlanması da bu çabaları harekete geçirebilir [18]. İkinci bir seçenek olarak klinisyenlerin ayaktan tedavi verilen yerlerde veya doğrudan kliniklerde ve hastanelerde küçük hacimli HIG preparatlarını kullanmaya başlaması mümkün olabilir [18]. Konsantre HIG ürünlerinin kullanımı, viral ve bakteriyel hastalıklar için enjekte edilebilir formlarda test edilmiş bir yaklaşımdır ve COVID-19'a karşı belirlenmiş spesifiklikte, afinitede ve titrede antikor üretimi ve dağıtılması lojistik olarak plazmadan daha kolaydır [1,2,18].



Şekil 1. Pasif bağışıklama: İmmün kan nakli, immün plazma ve terapötik immünglobulinlerin üretim ve kullanım süreci (Kısaltmalar: Ig; immünglobulin. IVIG; intravenöz immünglobulin. HIG; hiperimmünglobulin. RT-PCR; reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu. CMV; sitomegalovirus. HIV; insan immünyetmezlik virüsü) [1,4,8,15,19,22,27,28].

İnfluenza

İnfluenzavirus enfeksiyonları tüm ülkeleri etkileyen ciddi bir küresel sağlık tehdididir ve her yıl dünya çapında 1 milyar vaka, 3-5 milyon ciddi vaka ve 290.000-650.000 influenza ilişkili ölüm olgusu meydana geldiği tahmin edilmektedir [29]. Konvalesan plazma transfüzyonunun H5N1 kuş gribi ve H1N1 influenzavirus enfeksiyonlarındaki yararlılıkları yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiş ve meta-analizler ile desteklenmiştir [12,13]. Bu çalışmalardan birinde pandemik influenza A 2009 (H1N1) ile şiddetli enfeksiyonları olan 18 yaş üstü hastalarla yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, nötralizan antikor titresi $\geq 1:160$ olan konvalesan plazma ile tedaviyi kabul eden grupta (20 hasta) bu tedavinin solunum yolu viral yükünü, serum sitokin yanıtını ve mortaliteyi kontrol grubuna göre (53 hasta) anlamlı derecede azalttığı (odds ratio: 0.20, %95 CI 0.06-0.69, $p=0.01$) gösterilmiştir [13]. Bu çalışmada tedavi sürecinde hiçbir olumsuz yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Çok merkezli, prospektif, çift kör, randomize kontrollü başka bir çalışmada ise influenza A H1N1pdm09 enfeksiyonlu 17 hastaya konvalesan plazmadan elde edilen intravenöz HIG uygulanırken, 18 hastaya 2009 öncesi hazırlanmış olan normal IVIG verilmiştir [30]. Çalışmada influenza A H1N1pdm09 enfeksiyonlarında konvalesan plazma kullanmanın semptom başlangıcından sonraki 5 gün içinde daha düşük bir viral yük ve azalmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [30].

Mair-Jenkins ve ark. [7] tarafından yapılan ve 27 farklı araştırmaya ait sonuçların dahil edildiği bir meta-analizde, ciddi akut solunum yolu enfeksiyonu (SARS ve influenza) olan ve çeşitli dozlarda konvalesan plazma tedavisi alan hastalarda mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu meta-analizde şiddetli klinik prezantasyonu olan hastaların konvalesan plazma ile tedaviden sonra klinik iyileşmeler gösterdiği, hastalık sürecinde tedavinin erken uygulanmasının (özellikle de semptomların başlamasından hemen sonra) en güçlü potansiyel klinik etki gösterdiği ve tedavi sürecinde ve sonrasında ise herhangi önemli bir yan etki veya komplikasyon görülmediğini vurgulanmıştır. Başka bir meta-analizde ise, 1918'den 1925'e kadarki dönemde influenza konvalesan insan kan

ürünleri infüzyonu alan influenza-1918 (İspanyol gribi) pnömonili 1703 hastayı içeren sekiz çalışma incelenmiş ve bu çalışma verilerinin havuzlaması ile tedavi sonrası vaka ölüm oranlarında %21'lik (%95 CI 15-27; $p < 0,001$) mutlak bir azalma olduğu gösterilmiştir [31].

SARS-CoV

SARS dünya çapında 8096 hastayı etkileyen ve 774 kişinin ölümüne neden olan (vaka-ölüm oranı %9.6) yeni bir koronavirusun neden olduğu bulaşıcılığı yüksek bir solunum yolu hastalığıdır [26]. Konvalesan plazma transfüzyonunun SARS-CoV enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğunu gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır [14,32,33]. SARS-CoV epidemisi sırasında yapılan bu çalışmaların sunduğu veriler, konvalesan plazma transfüzyonunun SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar için de faydalı olabileceğine işaret etmektedir. Hong Kong'da 2003 yılında yapılan ve SARS'lı 80 hastayı içeren bir çalışmada, konvalesan plazma verilen hastalarda, konvalesan plazma almayan hastalara kıyasla hastaneden taburcu olma sürelerinde iyileşme (kısalma) olduğu bildirilmiştir [33]. Bu çalışmada konvalesan plazma tedavisi için olumlu sonuç, SARS semptomlarının başlamasından sonraki 22. güne kadar taburcu olmak, kötü sonuç ise 22. günden önce ölüm veya 22. günden daha uzun hastane yatış süresi olarak tanımlanmıştır. Hastaneye başvuran 339 hastadan 92'si metilprednizolon tedavisine rağmen klinik gerileme göstermiştir. Bu hastaların seksenine (43 kadın ve 37 erkek) semptomların başlamasından sonraki 14. gün civarında (7-30 gün) konvalesan plazma tedavisi verilmiştir. Konvalesan plazma alan hastalarda (%58.3'e karşı %15.6; $P < 0.001$) ve bunlar arasında da plazma infüzyonu sırasında koronavirus için RT-PCR pozitif ve henüz seronegatif olanlarda daha yüksek (%66.7'ye karşı %20; $P = 0.001$) bir 22. gün taburculuk oranı gözlenmiştir.

MERS-CoV

MERS-CoV ilk olarak Eylül 2012'de şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu ve ciddi akut böbrek yetmezliği gelişen Suudi Arabistanlı bir hastadan alınan örneklerden tanımlanmıştır [34]. Eylül 2012'den bu yana, MERS-CoV için DSÖ'ne

laboratuvar onaylı 2494 enfeksiyon vakası ve 858 MERS-CoV ilişkili ölüm bildirilmiştir (*vaka-ölüm oranı %34.4*) [25]. MERS-CoV enfeksiyonlarında konvalesan plazma tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birinde solunum yetmezliği olan 13 MERS hastasının üçüne, MERS-CoV enfeksiyonu geçirip iyileşmiş hastalardan alınan konvalesan plazma infüzyonu uygulanmış ve bu hastalardan ikisinde nötralizan aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir [17]. Bu çalışmada PRNT (*plaque reduction neutralization test*) titresi 1:40 olan numunelerde anlamlı serolojik reaksiyon görülmezken, titresi 1:80 olan donör plazması konvalesan plazma infüzyonundan sonra anlamlı serolojik tepki göstermiş ve MERS'de etkili konvalesan plazma infüzyonu için PRNT titresi $\geq 1:80$ olan donör plazmalarının kullanılması gerektiği önerilmiştir. Araştırmacılar kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda nötralizasyon testlerinin yerine ELISA IgG testlerinden elde edilen sonuçların da kullanılabileceğini belirtmişlerdir [17]. MERS-CoV enfeksiyonlarında konvalesan plazma tedavisi için kurulan bir protokole ise koronaviruslar özelinde konvalesan plazma tedavisi ile ilgili standart uygulamaların bir modeli sunulmuştur [35]. Araştırmacılar bu çalışmanın bir sonraki adımının mortalite üzerindeki etkiyi tespit etmek için yeterince güçlendirilmiş ve hastalığın erken döneminde uygulanacak randomize kontrollü bir çalışma olması gerektiğini vurgulamışlardır [35].

SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 Çin'in Wuhan şehrinde başlayan ve dünya çapında hızla yayılarak Nisan 2020 sonu itibarıyla 4 milyonu geçen olgu ile 250 binden fazla kişinin ölümüne sebep olan bir pandemiye neden olmuştur [36]. Bu salgında vaka ölüm oranları ülkelere göre önemli derecelerde değişmekle beraber 01 Mayıs 2020 itibarıyla bu oran dünya genelinde %7.05 iken Türkiye'de yaklaşık %2.64'tür [6,36]. COVID-19 için spesifik bir terapötik ilaç veya koruyucu aşı mevcut değildir. DSÖ'ne göre, COVID-19'un yönetimi esas olarak enfeksiyonun önlenmesi, vaka tespiti-izlenmesi ve destekleyici bakım üzerine odaklanmıştır [37]. Farklı ülkelerde enfeksiyonların tedavisinde çeşitli antiviral ilaçlar kullanılmakta, ancak bu ilaçların etkinliği henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Geçmişte çeşitli viral enfeksiyonların tedavisinde ve salgın durumlarında başvuru konvalesan plazma uygulamalarının sunduğu verilere dayalı olarak SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda, bu yaklaşımın terapötik yararı olabileceği hipotezi konvalesan plazma ve HIG preparatlarının kullanılması yaklaşımını hızlı bir tedavi seçeneği olarak öne çıkarmaktadır [8]. SARS-CoV-2 hastalarında konvalesan plazma uygulamalarının sonuçlarını sunan az sayıda yeni çalışma da literatürdeki yer almıştır [6,38]. Bu süreçte birçok ticari kuruluş konvalesan plazmadan antikor saflaştırılması ve bunların intravenöz infüzyona uygun preparatlar (poliklonal anti-SARS-CoV-2 HIG) olarak üretilmesi için çalışmalara başlamış ve rekombinan monoklonal antikor seçeneklerinin değerlendirildiği ilk çalışma verileri yayımlanmıştır [20,39]. Geliştirilme aşamasındaki COVID-19 aşılardan birinin rhesus makaklarını SARS-CoV-2 enfeksiyonundan koruyabildiğine dair ön verilerin sunulduğu bir çalışma da pasif antikor transfüzyonunun etkili olabileceğine dair ümit verici bir gelişme olarak görülmektedir [40].

Laboratuvar olarak doğrulanmış SARS-CoV-2 ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan beş hastanın konvalesan plazma kullanılarak tedavi edildiğini bildiren Çin-Shenzhen'de yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler bu konuda yapılacak ileri çalışmalar için erken bir örnek niteliğindedir [6]. COVID-19 ve ARDS'li beş kritik hastanın sunulduğu bu vaka serisinde, nötralizan antikor içeren konvalesan plazma uygulaması ile hastaların klinik durumlarında iyileşme izlendiği bildirilmiştir. Bu vaka serisine; antiviral tedaviye rağmen sürekli yüksek viral yük ile seyreden, hızlı progresyon gösteren şiddetli pnömonisi olan, $PaO_2/FiO_2 < 300$ değerlerine sahip ve mekanik ventilasyona bağlı beş kritik hasta dahil edilmiştir. Hastaların tümü konvalesan plazma transfüzyonu ile tedavi edilmiş ve plazma transfüzyonu öncesi ve sonrasındaki klinik sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hastalara, COVID-19'dan iyileşen beş hastadan elde edilen ve SARS-CoV-2 spesifik antikor (IgG) bağlayıcı (*binding*) titresi 1:1000'den (ELISA end-point dilüsyon titresi) ve nötralizasyon titresi 1:40'tan yüksek olan konvalesan plazma transfüzyonu verilmiştir. Konvalesan plazma tedavisinin hasta başvurusundan 10 ila 22 gün sonra uygulandığı bu çalışmada, beş hastanın

tamamı (yaş aralığı, 36-65 yaş; 2 kadın) tedavi sırasında mekanik ventilasyon almış ve tüm hastalara antiviral ajanlar ve metilprednizolon verilmiştir. Plazma transfüzyonundan sonra, beş hastanın dördünde üç gün içinde vücut ısısının normaleştiği, SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, *Sequential Organ Failure Assessment*) skorunun düştüğü ve 12 gün içinde PaO₂/FiO₂ oranının arttığı (öncesi 172-276 ve sonrası 284-366), viral yükün transfüzyondan sonraki 12 gün içinde azalarak ve negatif hale geldiği ve transfüzyondan sonra SARS-CoV-2'ye özgü ELISA ve nötralizan antikor titrelerinin arttığı (yedinci günde 40-60 ve 80-320 aralığında) bildirilmiştir. Transfüzyondan 12 gün sonra dört hastada ARDS tablosu düzelmiş ve tedaviden 2 hafta sonra üç hasta mekanik ventilasyondan çıkarılmıştır. Beş hastanın üçü hastaneden taburcu edilirken (kalış süresi: 53, 51 ve 55 gün), ikisinin transfüzyondan 37 gün sonra stabil durumda olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle bu tedavinin potansiyel etkinliği hakkında kesin bir çıkarım yapmak güçtür ve bu gözlemin randomize klinik çalışmalarla ayrıca değerlendirmesi gerekmektedir [18]. Ayrıca, hastaların eş zamanlı olarak çok sayıda farklı tedavi almış olması (antiviral ajanlar ve steroidler dahil), konvalesan plazmasının klinik seyre veya sonuçlara spesifik katkısını değerlendirmeyi daha da karmaşıktırmaktadır [18]. Dahası, hastalara konvalesan plazma verilmesi hastaneye kabul edildiklerinden sonra 3 haftaya kadar uzamıştır ve bu zamanlamanın optimal olup olmadığı veya daha önceki uygulamaların farklı klinik sonuçlarla ilişkili olup olmadığı da belirsizdir [18]. Bu sınırlamalara rağmen, söz konusu çalışma COVID-19 ve ciddi hastalığı olan hastaları içeren daha detaylı araştırmalar için bu iyi bilinen tedaviyi değerlendirme olasılığını destekleyen bazı kanıtlar sunmaktadır.

Diğer bir çalışmada ise gerçek zamanlı viral RNA testi (RT-PCR) ile doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 10 ciddi hastanın prospektif izlem sonuçları sunulmuştur [38]. Bu hastalara maksimum destekleyici bakım ve antiviral ajanlara ilave olarak 1:640'ın üzerinde nötralizan antikor titreleri ile yakın zamanda hastalıktan iyileşen donörlerden elde edilen 200 mL'lik bir

konvalesan plazma dozu verilmiştir. Çalışmanın hedefleri konvalesan plazma transfüzyonunun güvenliği ve transfüzyondan sonraki 3 gün içinde klinik semptomların ve laboratuvar parametrelerinin iyileştirilmesi olarak belirlenmiştir. Hastalığın başlangıcından konvalesan plazma transfüzyonuna kadar geçen ortalama süre 16.5 gün iken, transfüzyondan sonra, beş vakada nötralizan antikor seviyesi hızla 1:640'a yükselirken, diğer dört vakada yine yüksek titrede (1:640) korunmuştur. Hastalarda klinik semptomlar, 3 gün içinde oksihemoglobin saturasyonunun artmasıyla birlikte önemli ölçüde düzelmiştir. Artmış lenfosit sayıları ($0.65 \times 10^9/L$ 'ye karşı $0.76 \times 10^9/L$) ve azalmış C-reaktif protein (55.98 mg/L 'ye karşı 18.13 mg/L) düzeyleri de dahil olmak üzere, transfüzyon öncesine kıyasla klinik parametrelerin iyileşme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Radyolojik incelemelerde 7 gün içinde akciğer lezyonlarının değişen derecelerde absorpsiyon gösterdiği ve daha önce viremişi olan yedi hastada transfüzyondan sonra viral yük saptanamadığı da izlenmiştir. Araştırmacılar tedavi sürecinde ve sonrasında hiçbir ciddi yan etkinin gözlenmediğini, konvalesan plazma tedavisinin iyi tolere edildiğini ve bu tedavinin ciddi COVID-19 vakalarında viremiyi nötralize ederek klinik sonuçları potansiyel olarak iyileştirebileceğine dikkat çekmişlerdir.

FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından 24 Mart 2020 tarihinde mevcut halk sağlığı acil durumu göz önüne alınarak SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında hasta ve bağışçı onayları alındıktan sonra kritik hastalarda konvalesan plazma tedavisinin güvenli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceği duyurulmuştur [24]. FDA tarafından konvalesan plazmaya acil erişim izni "ciddi veya hayatı tehdit eden covid-19 enfeksiyonları" olan hastalar için verilmiştir. Şiddetli hastalık; dispne, solunum sıklığı ≥ 30 nefes / dakika, kan oksijen saturasyonu ≤ 93 , arteriyel kısmi oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) < 300 , veya 24-48 saat içinde akciğer infiltratlarında $> 50\%$ artış olarak belirtilirken, hayatı tehdit eden hastalık; solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ disfonksiyonu veya yetmezliği olarak tanımlanmıştır [24]. Bununla beraber, SARS-CoV

ve influenza virus çalışmaları ve pasif antikor temelli profilaksinin temel prensipleri konvalesan plazma ve HIG tedavilerinin enfeksiyonun erken dönemlerinde uygulandığında klinik yararlılıklarının daha yüksek olduğuna işaret etmektedir [7,8]. SARS-CoV-2 hastalarında konvalesan plazma tedavisi sonuçlarının sunulduğu üçüncü bir çalışmadan elde edilen sonuçlar da bu bilgiyi destekler niteliktedir [41]. Bu çalışmada solunum yetmezliği olan altı COVID-19 hastasına, viral dökülmenin ilk tespitinden sonraki ortalama 21.5 günde konvalesan plazma tedavisi verilmiştir; tüm hastalar infüzyondan üç gün sonra SARS-CoV-2 RNA için negatif olarak test edilmiş, ancak izlenen hastaların beşi tedavi ve takip süreci sonunda hayatını kaybetmiştir [41]. Araştırmacılar, konvalesan plazma tedavisinin SARSCoV-2 atılımını (*viral shedding*) durdurabileceğini, ancak kritik son evre COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmada yetersiz kalabileceğini ve bu nedenle tedaviye daha erken başlanması gerektiğini vurgulamışlardır [41].

Türkiye’de salgın döneminde kritik hastalar için faydalı olacağı düşünülen bu tedavi yaklaşımı için Türk Kızılay’ı tarafından immün plazma tedariki sağlanmasına destek verilirken, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) ülkenin öncelikli ihtiyacı olan biyoteknoloji ürünleri (aşı, monoklonal antikor, plazma ve plazma ürünleri) kapsamında bu konuda yapılacak çalışma ve projelere destek sağlamaktadır [42]. Türkiye’de bazı merkezlerde konvalesan plazma tedavisinin ilk uygulamalarına ait olumlu sonuçlar paylaşılmış olsa da bu veriler henüz bir makaleye dönüştürülüp yayımlanmamıştır [43,44].

Tedavi Güvenliği ve Standartları

Yüz yılı aşkın bir süredir uygulanmakta olan konvalesan plazma ve HIG tedavileri son yirmi yılda SARS-CoV-1, H5N1 ve H1N1 influenza enfeksiyonlarında başarılı ve güvenli bir şekilde kullanılmıştır [22]. DSÖ 2014 Ebolavirus salgınında konvalesan plazma tedavisini güvenli bir yaklaşım olarak önermiş ve bazı projeleri de desteklemiştir [45]. Bununla birlikte konvalesan plazma tedavisinin uygulanmasında bazı noktalara dikkat etmek gerekmektedir; verici ve alıcının aynı kan grubundan olması, toplanan konvalesan plazma örneklerinin hepatit B, hepatit

C, HIV ve sifiliz gibi kan yoluyla bulaşabilen patojenler için taranması, virüslerin inaktive edilmesi ve/veya uzaklaştırılması (ısı, kimyasal ve enzimatik yöntemler), tüm prosedürlerin uluslararası standartlara ve güvenlik prosedürlerine uygun bir şekilde yapılması önem arz etmektedir.

Dünya çapında yürütülen özel ve kamu kuruluşları tarafından finanse edilen klinik çalışmaların yer aldığı bir veri tabanı olan ClinicalTrials.gov adresinde Mayıs 2020 itibarıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tedavisinde konvalesan plazma ve HIG kullanımı ve üretimini planlayan devam etmekte olan 50’ye yakın çalışma ve proje bulunmaktadır [46]. Bu bilgi konvalesan plazma ve HIG tedariki ve kullanımının SARS-CoV-2 salgınının kontrol edilmesinde umut verici ve güvenli stratejiler olarak görüldüğünün bir göstergesidir. Bununla beraber, COVID-19 hastalarının tedavisinde konvalesan plazma kullanımına izin veren FDA “*umut verici olmasına rağmen, konvalesan plazmanın çalışılan her hastalıkta etkili olduğu gösterilmemiştir*” notunu düşerek, bu yaklaşımın faydalı olup olmadığını görmek için daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğu konusunda uyarıda bulunmuştur [24]. Konvalesan plazmanın COVID-19 tedavisindeki yararlı terapötik etkilerini gösteren klinik verilerin sınırlı olduğu da dikkate alınarak hastanelerde COVID-19 hastalarına konvalesan plazma verilmeden önce bunu bir klinik çalışma bağlamında planlamak ve değerlendirmek gerekmektedir.

Konvalesan plazma tedavisi ile ilgili bilinen riskler arasında hafif ateş ve alerjik reaksiyonlar, bronkospazm, transfüzyonla bulaşabilen enfeksiyonlar (küçük fakat sıfır olmayan), serum hastalığı gibi immünolojik reaksiyonlar, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (*acute lung injury*; ALI) ve dikkatle izlenmesi gereken hastalarda dolaşım aşırı yüklenmesine kadar değişen nadir görülen olumsuz durumlar yer almaktadır [18]. Bu nedenle risk fayda analizlerinin doğru yapılması gerekmekte, ayrıca ciddi, hafif ve orta şiddetli hastalıklarda ve pediatrik hasta popülasyonunu gibi özel gruplarda konvalesan plazma ve plazma derive HIG kullanımının etkinliğini doğru planlanmış klinik çalışmalarla değerlendirmek gerekmektedir [15].

Bu ürünlerin maruziyet sonrası profilakside kullanılabilirliği, optimal dozlama ve tedavi süresi gibi birçok noktanın açıklığa kavuşturulması için yine ileri çalışmalara gereksinim vardır [15].

İnfluenza ve SARS enfeksiyonlarında konvalesan plazma uygulamaları ile ilgili klinik çalışmaların incelendiği bir meta-analizde 27 farklı çalışmanın verileri incelenmiş ve bu çalışmaların hiçbirinde ciddi bir olumsuz olayın bildirilmediği belirtilmiştir [7]. Bununla beraber, aynı makalede literatürdeki az sayıda çalışmanın tedavi komplikasyonlarına yer verdiği belirtilmiş ve bazı çalışmalarda minör komplikasyonların eksik bildirilmiş olabileceği de değerlendirilmiştir [7]. Ancak SARS-CoV ve influenza A (H1N1) pdm09 enfeksiyonları ile ilgili mevcut çalışmalarda sunulan veriler konvalesan plazma tedavilerinin hastalar için herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı ve hiçbir ciddi yan etki gözlenmediği şeklindedir [47, 32].

IVIG ve HIG tedavileri muhtemelen her yaşta uzun süreli kullanım için mevcut olan en güvenli immünomodülatör ilaçlar olmasına rağmen, bu tedavilerde de bazı olumsuz reaksiyonlar gelişebilmektedir [48]. En sık görülen yan etkiler; infüzyonun başlarında meydana gelen, ancak infüzyon hızı yavaşladıktan sonra dağılan baş ağrısı, titreme, kas ağrısı, bel ağrısı veya göğüs rahatsızlığı gibi küçük, kendi kendini sınırlayan reaksiyonlar; orta dereceli fakat nadir ve önemsiz aseptik menenjit veya deri döküntüleri; immünglobulin A (IgA) eksikliği olan hastalarda anafilaksi; böbrek hastalığı riski yüksek olan kişilerde akut ancak geri dönüşümlü renal tübüler nekroz gibi ciddi ancak nadir görülen reaksiyonlar ve vasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda görülebilen tromboembolik olaylar olarak sıralanabilir [48]. Örneğin 2003'teki SARS-CoV salgını sırasında IVIG Singapur'da yaygın olarak kullanılmış, bununla birlikte, düşük molekül ağırlıklı heparinin profilaktik kullanımına rağmen kritik hastaların üçte birinde pulmoner emboli de dahil olmak üzere venöz tromboembolizm olaylarının geliştiği bildirilmiştir [48]. Bu duruma SARS hastalarının hiper-koagulan durumlarında IVIG ile indüklenen viskozite artışının neden olduğu sanılmaktadır [5]. Serum viskozitesindeki küçük artışlar kılcak kan akışını etkilese ve immünglobulin agregasyonunu destekleyebilse de

bu durum sağlıklı insanlarda önemsizdir [48]. Bununla birlikte, önceden bozulmuş yüksek normal serum viskozitesi (hipergamaglobulinemi, hiperfibrinojenemi veya hiperkolesterolemiden), bozulmuş kardiyak debi, karotis arter hastalığı, hiperkoagulabilite durumu, immün-kompleks oluşumu, lökositöz veya trombositöz gibi diğer risk faktörleri olan hastalarda viskozitedeki küçük artışlar bile tromboembolik olayları hızlandıran semptomatik viskozite eşiğini geçebilir [48]. Bu nedenle konvalesan plazma veya HIG tedavisi planlanan hastalarda klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına göre tedavi yanıtının izlenmesi gerekmektedir [18]. Bu izlem olası istenmeyen durumların erken müdahale ile düzeltilmesine imkan vermesi yanında, klinik etkinliği öngörülen hasta ve donör faktörlerini tanımlamak ve daha iyi algoritmalar geliştirmek için de katkı sağlayabilir [18].

Diğer bir endişe konusu ise bir koronavirüs tipine karşı gelişmiş olan antikorların başka bir viral suşa karşı enfeksiyonu artırabileceği antikor bağımlı enfeksiyon gelişimi (ADE) konusundaki teorik risktir [22]. Nadir karşılaşılan bir durumla ilgili olan bu endişeler, SARS-CoV için esas olarak, monoklonal antikorların kullanıldığı in-vitro çalışmalardan kaynaklanmaktadır [49,50]. Bununla beraber, monoklonal antikorların tekli moleküller olarak hareket ettikleri durumda, diğer monoklonal antikorlarla kombinasyon halinde olduklarına kıyasla çok farklı özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir [51]. Bazı çalışmalarda ise akut enfeksiyon sırasında SARS-CoV aracılı ALI'de anti-S antikorlarının rolü olabileceği üzerinde durulmuştur [52,53]. Bununla beraber, konvansiyonel plazmada ve HIG preparatlarında bulunan poliklonal antikor bileşimi ile ADE ve ALI arasında bir ilişki olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır [15].

Sonuç

Bir pandemi ile mücadele etmek, kesin bir tedavinin bulunmaması ve etkili bir aşı geliştirmek için gereken muazzam zaman nedeniyle büyük bir zorluktur. Bu nedenle pasif immünoterapi, özellikle de konvalesan plazma, pandemilerle savaşta kritik önemi olan bir yaklaşım niteliğindedir. Klasik bir adaptif immünoterapi olan konvalesan plazma tedavisi, yüzyılı aşkın bir

süredir birçok bulaşıcı hastalığın önlenmesi ve tedavisinde uygulanmıştır. Mevcut kanıtlar, viral enfeksiyonlardan iyileşen hastalardan elde edilen konvalesan plazmaların ve HIG preparatlarının kritik hastaların tedavisinde ciddi advers olaylara neden olmayan bir tedavi aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla beraber, SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda iyileşmiş plazma transfüzyonunun etkinliğini detaylarıyla test etmek gerekmektedir. Advers reaksiyonları azaltmak amacıyla bireysel değişkenleri değerlendirmek için risk-fayda analizleri mutlaka yapılmalıdır. Koruyucu aşı geliştirilememesi olasılığı da göz önünde bulundurularak aktif olarak devam eden SARS-CoV-2 salgınında kullanılmak üzere ve bu enfeksiyonun gelecekteki olası yeni bölgesel epidemilerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını

önlemek ve semptomatik hastalığı olan kişileri tedavi etmek için hemen kullanılabilir hızlı müdahale araçları olarak konvalesan plazma ve HIG ürünlerinin eldesi ve stoklanması ve gerektiğinde enfeksiyonun erken dönemlerinde tedavide kullanılması hasta prognozuna ve sağ kalımına katkı sağlayabilir. Optimal doz, tedavi zamanı ve süresi ile birlikte konvalesan plazma ve HIG tedavilerinin klinik yararlarının daha iyi anlaşılması için, büyük örneklemelerde yapılan randomize kontrollü çalışmalara ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Hızla artan sayıda COVID-19 vakasının olması ve devam eden çok sayıda çalışmanın ve projelerin varlığı bu pandeminin seyrini değiştirmeye yardımcı olabilecek pasif antikör terapilerinin etkinliği konusunda yakın zamanda daha çok veriye ulaşılabileceğini göstermektedir.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. **Finansal Destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

- Restivo JSA, Karafin MS. Human Immunoglobulin Preparations, (Chapter-39). In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M (eds), Transfusion Medicine and Hemostasis, Clinical and Laboratory Aspects (3rd edition). 2019, Elsevier, Cambridge. pp:235-46. [[Crossref](#)]
- Karafin MS, Hillyer CD, Shaz BH. Transfusion of Plasma And Plasma Derivatives: Plasma, Cryoprecipitate, Albumin, And Immunoglobulins, (Chapter-115). In: Hoffman R, Benz EJ, Heslop H, Weitz J (eds), Hematology: Basic Principles and Practice (7th edition). 2018, Elsevier, Philadelphia. pp:1744-58.
- Burnouf T. An overview of plasma fractionation. Ann Blood 2018; 3:33 (1-10). [[Crossref](#)]
- Şenol E. Passive Immunization for Prophylaxis and Treatment of Infectious Diseases. Flora 2003; 8(3): 200-6.
- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020 May;92(5):479-90. [[Crossref](#)]
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA 2020. [Epub ahead of print] [[Crossref](#)]
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis 2015; 211(1): 80-90. [[Crossref](#)]
- Bozzo J, Jorquera JI. Use of human immunoglobulins as an anti-infective treatment: the experience so far and their possible re-emerging role. Expert Rev Anti Infect Ther 2017; 15(6): 585-604. [[Crossref](#)].
- Stinebaugh BJ, Schloeder FX, Johnson KM, Mackenzie RB, Entwisle G, De Alba E. Bolivian hemorrhagic fever. A report of four cases. Am J Med 1966; 40(2): 217-30. [[Crossref](#)]
- Ruggiero HA, Perez Isquierdo F, Milani HA, Barri A, Val A, Maglio F, Astarloa L, Gonzalez Cambaceres C, Milani HL, Tallone JC. Treatment of Argentine hemorrhagic fever with convalescent's plasma 4433 cases. Presse Med 1986; 15(45): 2239-42.
- Frame JD, Verbrugge GP, Gill RG, Pinneo L. The use of Lassa fever convalescent plasma in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1984; 78(3): 319-24. [[Crossref](#)]
- Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med 2007; 357(14): 1450-1. [[Crossref](#)]
- 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. [[Crossref](#)]
- Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24(9): 583-91. [[Crossref](#)]
- 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. pii: 138745. [[Crossref](#)]

16. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. Convalescent plasma therapy for COVID-19: State of the Art. Preprints 2020, 2020040097. [[Crossref](#)]
17. Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther* 2018; 23(7): 617-22. [[Crossref](#)]
18. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA* 2020. [[Crossref](#)]
19. Lu JH, Guo ZM, Han WY, Wang GL, Zhang DM, Wang YF, et al. Preparation and development of equine hyperimmune globulin F(ab')₂ against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26(12): 1479-84. [[Crossref](#)]
20. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA, Die forschenden Pharma-Unternehmen), Berlin, Germany. Therapeutic medicines against the coronavirus infection Covid-19. Available at: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/therapeutic-medicines-coronavirus-covid-19> [Accessed April 7, 2020].
21. Davidson E, Bryan C, Fong RH, Barnes T, Pfaff JM, Mabila M, et al. Mechanism of binding to Ebola virus glycoprotein by the ZMapp, ZMAb, and MB-003 cocktail antibodies. *J Virol* 2015; 89(21): 10982-92. [[Crossref](#)]
22. Anudeep TC, Jeyaraman M, Shetty DU, Raj MH, Ajay SS, Somasundaram R, et al. Convalescent Plasma as a Plausible Therapeutic Option for nCOVID-19 – A Review. *J Clin Trials* 2020; 10(3):1000409 (1-7) [[Crossref](#)]
23. Rosenke K, Bounds CE, Hanley PW, Saturday G, Sullivan E, Wu H, et al. Human Polyclonal Antibodies Produced by Transchromosomal Cattle Provide Partial Protection Against Lethal Zaire Ebolavirus Challenge in Rhesus Macaques. *J Infect Dis* 2018; 218(suppl_5): S658-S661. [[Crossref](#)]
24. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ* 2020; 368: m1256. [[Crossref](#)]
25. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available at: <http://applications.emro.who.int/docs/EMRPUB-CSR-241-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1&ua=1> [Accessed April 18, 2020].
26. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Summary of probable SARS cases with onset of illness from November 1, 2002 to July 31, 2003. Available at: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ [Accessed April 18, 2020].
27. Arntzen C. Plant-made pharmaceuticals: from 'Edible Vaccines' to Ebola therapeutics. *Plant Biotechnol J* 2015; 13(8): 1013-6. [[Crossref](#)]
28. McCarthy M. US signs contract with ZMapp maker to accelerate development of the Ebola drug. *BMJ* 2014; 349: g5488. [[Crossref](#)]
29. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Global Influenza Strategy 2019-2030. Available at: https://www.who.int/influenza/Global_Influenza_Strategy_2019_2030_Summary_English.pdf?ua=1 [Accessed April 18, 2020].
30. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013; 144(2): 464-73. [[Crossref](#)]
31. 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. [[Crossref](#)]
32. 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. [[Crossref](#)]
33. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(1): 44-6. [[Crossref](#)]
34. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1814-20. [[Crossref](#)]
35. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus* 2015; 4: 709. [[Crossref](#)]
36. Worldometer, Dadax Limited, Delaware, USA. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> [Accessed May 5, 2020].
37. 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. [[Crossref](#)]
38. 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. [[Crossref](#)]
39. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus ADME, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2251 (1-6). [[Crossref](#)]
40. Cohen J. COVID-19 shot protects monkeys. *Science* 2020; 368 (6490): 456-7. [[Crossref](#)]
41. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral

Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *J Infect Dis* 2020. pii: jiaa228. [Epub ahead of print] [[Crossref](#)]

42. Anadolu Ajansı, Ankara, Türkiye. Turkey: Good response for COVID-19 plasma treatment. Available at: <https://www.aa.com.tr/en/turkey/turkey-good-response-for-covid-19-plasma-treatment-/1801512> [Accessed April 12, 2020].

43. Anadolu Ajansı, Ankara, Türkiye. Antalya'da plazma nakledilen hastanın testi negatife döndü. Available at: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/antalyada-plazma-nakledilen-hastanin-testi-negatife-donddu/1804495> [Accessed April 12, 2020].

44. Anadolu Ajansı, Ankara, Türkiye. Türkiye'de ilk plazma tedavisi uygulanan Kovid-19 hastası iyileşti. Available at: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiyede-ilk-plazma-tedavisi-uygulanan-kovid-19-hastasi-iyilesti/1821009> [Accessed April 28, 2020].

45. Gutfraind A, Meyers LA. Evaluating large-scale blood transfusion therapy for the current Ebola epidemic in Liberia. *J Infect Dis* 2015; 211(8): 1262-7. [[Crossref](#)]

46. National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA. Clinical studies related to COVID-19. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=convalescent+plasma&cntry=&state=&city=&dist=> [Accessed May 5, 2020].

47. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare

workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 919-22. [[Crossref](#)]

48. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* 2003; 60(11): 1736-7. [[Crossref](#)]

49. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 2020; 94(5). pii: e02015-19. [[Crossref](#)]

50. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol* 2011 Oct; 85(20): 10582-97. [[Crossref](#)]

51. Chow SK, Smith C, MacCarthy T, Pohl MA, Bergman A, Casadevall A. Disease-enhancing antibodies improve the efficacy of bacterial toxin-neutralizing antibodies. *Cell Host Microbe* 2013; 13(4): 417-28. [[Crossref](#)]

52. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2019; 4(4). pii: 123158. [[Crossref](#)]

53. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol* 2006; 78(1): 1-8. [[Crossref](#)]