

BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE COVID-19 ENFEKSİYONU NEDENİ İLE İMMÜN PLAZMA UYGULANAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PATIENTS WHO RECEIVED IMMUNE PLASMA DUE TO COVID-19 INFECTION IN AN EDUCATIONAL AND RESEARCH HOSPITAL

Derya HIRÇIN CENGER¹, Sevinç YENİCE AKTAŞ¹, Burcu İLERİ FİKRİ², Hatice KUTBAY¹, Merih Dilan ALBAYRAK¹, Sedat ALTIN¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

Cite this article as: Hırçın Cenger D, Yenice Aktaş S, İleri Fikri B, Kutbay H, Albayrak MD, Altın S. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde COVID-19 Enfeksiyonu Nedeni ile İmmün Plazma Uygulanan Hastaların Değerlendirilmesi. Med J SDU 2022; 29(2): 229-236.

Öz

Amaç

COVID-19 enfeksiyonu tedavisi için immün plazma uygulanan hastaların demografik ve klinik verilerinin ve immün plazma transfüzyonu ile ilişkili reaksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alınan çalışma, retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırmadır. 2020 yılında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle immün plazma uygulanan 130 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları ve transfüzyon merkezi sisteminde kayıtlı olan bilgileri değerlendirilerek araştırmacılar tarafından SPSS paket programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular

İmmün plazma klinik uygulama kriterlerini sağlayan 130 hastaya 154 kez immün plazma transfüzyon uygulaması yapıldı. Hastaların bir ya da birden fazla kötü prognostik ölçüte sahip, orta ve ağır pnömo-

ni hastaları olduğu, ortalama 17,9 gün hastanede yatarak tedavi gördüğü, %35,4'ünde sürecin ölümle sonuçlandığı belirlendi. İmmün plazma transfüzyon reaksiyonu sıklığı %1,95 olarak saptandı. Anti - A antikoruna sahip hastalarda %23,1'inde sürecin ölümle sonuçlandığı belirlendi.

Sonuç

İmmün plazma uygulanan bir veya daha fazla kötü prognostik kritere sahip orta ve şiddetli pnömonili hastalar hakkında veri sağlanmasının literatüre katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmün plazma, Prognoz, Transfüzyon reaksiyonu, ABO grupları

Abstract

Objective

It is aimed to evaluate the demographic and clinical data of patients receiving immune plasma for the treatment of COVID-19 infection and reactions associated with

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: D.H.C. / deryacenger@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.10.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 31.05.2022

ORCID IDs of the authors: D.H.C: 0000-0003-1470-1783; S.Y.A: 0000-0003-0877-9162;

B.İ.F: 0000-0002-9220-5294; H.K: 0000-0001-5048-7118; M.D.A: 0000-0002-6396-8807;

S.A: 0000-0001-7521-8651

immune plazma transfusion.

Materials and Methods

The study, which received the approval of the ethics committee, is a retrospective and descriptive study. In 2020, 130 patients who were administered immune plasma due to COVID-19 infection were included in the study. The patients' files and information stored in the transfusion center system were evaluated and analyzed by the researchers using the SPSS package program.

Results

Immune plazma transfusion was performed 154 times in 130 patients who met the criteria for clinical application of immune plazma. It was determined that

the patients had moderate and severe pneumonia with one or more poor prognostic criteria, were hospitalized for an average of 17.9 days, and the process resulted in death in 35.4% of them. The frequency of immune plazma transfusion reaction was found to be 1.95%. It was determined that the process resulted in death in 23.1% of patients with anti - A antibody.

Conclusion

It is thought that the provision of data on patients with moderate and severe pneumonia with one or more poor prognostic criteria undergoing immune plazma may contribute to the literature.

Keywords: Immune plazma, Prognosis, Transfusion reaction, ABO groups

Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVİD-19) pandemisine neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) virusu oldukça bulaşıcı ve patojenik bir koronavirüstür (1). İmmün plazma tedavisi, COVİD-19 için potansiyel yardımcı tedavilerden birisidir. Literatürde, immün plazma tedavisi sonrası klinik iyileşme olduğunu bildiren olgu serileri yer almaktadır (2, 3). Bunun yanısıra The United States Food and Drug Administration (FDA), COVİD-19 immün plazma kullanımının antikor aracılı enfeksiyon artışına, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarına ve alerjik transfüzyon reaksiyonlarına neden olarak olumsuz etkilerinin de olabileceğini bildirmiştir (1). Pandemi döneminde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (T.C. Sağlık Bakanlığı) immün plazma tedavisine yönelik hasta ve donör seçimine ait kriterlerin yer aldığı bir rehber yayımlamış ve süreç içinde güncellenmeler yapmıştır. Anti-SARS COV-2 antikorlu içeren immün plazmanın hazırlanmasına ve klinik kullanımına ilişkin düzenleme ile belirlenen kurallara uygun olarak COVİD-19 enfeksiyonlu olgularda immün plazma tedavisi gerçekleştirilmiştir (4,5).

Çalışmamızda, immün plazma uygulanan hastaların demografik ve klinik verilerinin, laboratuvar sonuçlarının, immün plazma transfüzyonuna bağlı reaksiyonların ve hastaların klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12.06.2020 tarihli toplantısında 2395 karar numarası ile onaylanan çalışma retrospektif, tanımlayıcı bir

araştırmadır. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine'ne COVİD-19 enfeksiyonu nedeni ile yatan hastaların tedavileri ulusal tedavi rehberleri doğrultusunda yürütülmekte olup 2020 yılında immün plazma uygulanan 130 hasta çalışmaya dahil edildi (4-6). COVİD-19 immün plazma ile hastanın ABO kan grubunun uyumlu olması, hastanın IgA eksikliği olmaması ve COVİD-19 İmmün Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberinde yer alan klinik kullanım kriterlerinin sağlanması halinde hastalara COVİD-19 immün plazma, minimum doz 200 mililitre COVİD-19 immün plazma ünitesinden günde 1 adet, gerek görülürse 2 gün ara ile maksimum 3 doz (600 mililitre) şeklinde uygulandı.

Hemovijilans sorumlusu ve hemşiresi tarafınca, COVİD-19 immün plazma transfüzyonu ilişkili reaksiyonlar değerlendirilerek kayıt altına alındı.

COVİD-19 pandemisi sırasında immün plazma uygulanan hastaların dosyaları, transfüzyon merkezi sisteminde kayıtlı olan verileri değerlendirilerek araştırmacılar tarafından SPSS paket programıyla analiz edildi. Tanımlayıcı veriler olarak merkezi dağılım ve yayılım ölçütlerinin (sıklıklar, yüzdelikler, ortalama, ortanca, minimum-maksimum değerleri) tek değişkenli verilerin karşılaştırmasında sürekli değişkenlerde veri normal dağılıma uyuyorsa student-t testi, uymuyorsa Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı.

Bulgular

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine'ne COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile yatan ve klinik kriterlere uyumlu olan 130 hastaya 154 kez immün plazma transfüzyon uygulama-

sı yapıldı. İmmün plazma hastaların %83,1'inde bir doz uygulanırken 22 hastaya birden daha fazla doz uygulandı. Hastaların tümü ulusal tedavi rehberlerine uygun olarak diğer standart tedavilerini aldı. İmmün plazma uygulanan hastaların özellikleri ve kötü prognostik gös-

tergelerin dağılımı Tablo 1. ve Tablo 2.'de verilmiştir.

Transfüzyon öncesi yapılan kan grubu tetkikleri değerlendirildiğinde en sık saptanan kan grubu A Rh-pozitif oldu. ABO grubuna göre dağılımı; A grubu %50,8,

Tablo 1

İmmün plazma uygulanan hastaların demografik özellikleri ve kötü prognostik göstergelerin dağılımı

	Ortalama	Standart hata	Sayı	Yüzde
Yaş (yıl)	61,3	± 1,4 (min: 23 max:93)		
Cinsiyet				
Kadın			40	30,8
Erkek			90	69,2
Kronik hastalık varlığı			91	70
Kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütler				
Lenfosit sayısı	932	± 587 (min:150 max:3400)		
D-dimer	3,02	± 4,52 (min:0,04 max:27,3)		
Ferritin	692	± 512 (min: 10,4 max:2000)		
CRP	82,7	± 7,2 (min:0,09 max:315)		
IgA	2,7	± 1,2 (min:0,7 max:8,3)		
Almakta olduğu solunum destek tedavisi				
Maske veya nazal kanül ile O2 tedavisi			52	40
Noninvaziv mekanik ventilasyon desteği			55	42,3
İnvaziv mekanik ventilasyon desteği			23	17,7
SPO2	92,8	± 3,8 (min:80 max:99)		
Yoğun bakım yatışı olan hastalar (gün)	17,9	± 13,5 (min:0 max:65)	51	39,2
Hastanede yatış süresi (gün)	17,1	± 13,4 (min: 2 max:122)	130	100

Tablo 2

İmmün plazma uygulanan hastaların sonlanıma göre kötü prognostik faktörlerin dağılımı

	İmmün plazma uygulanan hastalarda		Ölen hastalarda		Sağ kalan hastalarda	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
65 yaş üstü	60	46,2	20	43,5	40	47,6
Erkek	90	69,2	34	73,9	56	66,7
Diyabet	39	30	18	39,1	21	25
Hipertansiyon	56	43,1	25	54,3	31	36,9
Kronik akciğer hastalığı	26	20	13	28,3	13	15,5
Kronik kalp hastalığı	30	23,1	16	34,8	14	16,7
Malignite	14	10,8	7	15,2	7	8,3
Lenfosit sayısı <800/μl	64	49,2	31	67,4	33	39,3
D-dimer > 1 mg/L	68	58,6	32	80	36	47,6
Ferritin >500 ng/L	66	51,2	23	50	43	51,2
CRP > NÜSX10	75	57,7	26	56,5	49	58,3
SPO2 < 93	59	45,4	27	58,7	32	38,1

O grubu %24,6, B grubu %15,4 ve AB grubu %9,2 olup, Rh'a göre dağılımın da ise %93,1'i Rh pozitif olarak saptandı. Hastaların %40'ı Anti-A antikoruna sahipti. İmmün plazma alan hastaların kan grubu dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Uygulanan 154 İmmün plazma transfüzyonu sonucunda istenmeyen ciddi reaksiyonun doğrulandığı üç hasta (%1,95) oldu. Transfüzyon reaksiyonlarının dağılımı değerlendirildiğinde; %1,30'unda febril non-hemolitik, %0,65'inde hafif alerjik transfüzyon reaksiyonu saptandı.

Tablo 3 İmmün plazma uygulanan hastaların kan grubu dağılımı*

Hasta kan grubu	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
A Rh - pozitif	61	46,9
O Rh - pozitif	29	22,3
B Rh - pozitif	19	14,6
AB Rh - pozitif	12	9,2
A Rh - negatif	5	3,8
O Rh - negatif	3	2,3
B Rh - negatif	1	0,8
Toplam	130	100,0

*İstanbul ili 2012-2018 yılları arasında, 123,900 sağlıklı bireyin kan grupları analizinde; 47,496 (%38,3) kişi A Rh (+), 36,427 (%29,4) kişi O Rh (+), 16,294 (%13,2) kişi B Rh (+), 7,971 (%6,4) kişi AB Rh (+), 6,793 (%5,5) kişi A Rh (-), 5451 (%4,4) kişi O Rh (-), 2,560 (%2,1) kişi B Rh (-), 908 (%0,7) kişi AB Rh (-) olarak saptanmıştır (7).

Tablo 4 İmmün plazma uygulanan hastaların sonlanıma göre kötü prognostik faktörlerin dağılımı

Sonlanım	Ölü (Sayı:46 %35,4)				Sağ (Sayı:84 %64,6)			
	Ortalama	Standart hata	Sayı	Yüzde	Ortalama	Standart hata	Sayı	Yüzde
Yaş (yıl)	63,1	± 12,9			60,3	± 14,0		
Cinsiyet								
Kadın			12	26,1			28	33,3
Erkek			34	73,9			56	66,7
Kronik hastalık varlığı			36	78,3			55	65,5
Kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütler								
Lenfosit sayısı	0,7	± 0,5			1,0	± 0,6		
D-dimer	1,8	± 0,4			1,5	± 0,5		
Ferritin	747,2	± 535,8			661,5	± 498,6		
CRP	89	± 82,6			79,2	± 66,4		
IgA	2,7	± 1,4			2,7	± 1,1		
Almakta olduğu solunum destek tedavisi								
Maske veya nazal kanül ile O ₂ tedavisi			5	10,9			47	56
Noninvaziv mekanik ventilasyon desteği			21	45,7			34	40,5
İnvaziv mekanik ventilasyon desteği			20	43,5			3	3,6
Yoğun bakım yatışı olan hastalar (gün)	14,2	± 13,3			2,6	± 8,5		
Hastanede yatış süresi (gün)	19,2	± 13,2			17,3	± 13,8		

İmmün plazma uygulanan hastaların ortalama 17,9 gün hastanede yatarak tedavi gördüğü, %39,2'sinin ortalama 17,1 gün yoğun bakım yatışı olduğu belirlendi. Hastaların %35,4'ünde süreç ölümle sonuçlandı. Anti-A antikoruna sahip olan hastaların %23.1'i, Anti-A bulunmayan hastaların 43,6'sının ölümle sonuçlandığı belirlendi. İmmün plazma uygulanan hastaların sonlanıma göre kötü prognostik faktörlerin dağılımı Tablo 4'te yer almaktadır.

Tartışma

Pasif antikor tedavisi, belirli bir ajana karşı antikorların, o ajandan kaynaklanan bir bulaşıcı hastalığı önlemek veya tedavi etmek amacıyla duyarlı kişiye uygulanması şeklinde kullanılır (8). Pasif antikor tedavisi, solunum sistemini ilgilendiren bulaşıcı hastalıkların tedavisinde uzun süredir denenen bir tedavi stratejisidir. İmmün plazmanın, COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde de kullanımı denenmiş ancak tedavideki etkinliği halen belirsizliğini korumaktadır (9,10). Solunum sistemini ilgilendiren bulaşıcı hastalıkların tedavisinde pasif antikor tedavisi deneyimleri; 2009 H1N1 influenza virüsü pandemisinde, yoğun bakım gerektiren şiddetli H1N1 2009 enfeksiyonunun immün plazma ile tedavisinin solunum yolu viral yükünü, serum sitokin yanıtlarını ve mortaliteyi azalttığını, Sierra Leone'de yapılan bir çalışmada, standart tedavi alanlara göre immün tam kanla tedavi edilenler için önemli ölçüde daha yüksek sağkalım olduğunu, H7N9 salgınında immün plazma kullanımının etkili olduğu hastaların hayatta kaldığını göstermişti (11-13). SARS - CoV - 1 gibi diğer koronavirüslerle gelişen önceki salgınlardan edinilen deneyimler ise bu tür immün serumların ilgili virüse karşı nötralize edici antikorlar içerdiğini göstermekteydi (14). Covid-19 pandemi sürecinde de immün plazma tedavisi sonrası klinik iyileşme olduğunu bildiren olgu serileri literatürde yer almış ve FDA COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların yönetimi için immün plazma kullanımına izin veren bir acil kullanım iznini yayımlayarak bilinen ve potansiyel faydalarının bilinen ve potansiyel risklerden daha ağır bastığını bildirmiştir (2,3,15). COVID-19 hastalarında immün plazma tedavisinin etkinliğini değerlendiren 19 Nisan 2020 tarihine kadar yapılan çalışmaları kapsayan sistematik derlemede; COVID-19 hastalarında immün plazma tedavisinin güvenli, klinik olarak etkili görünmesi yanında mortaliteyi azalttığı belirtilmiş ve Ye ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma tedavisi ümit verici olarak tanımlanmıştır (16, 17). İmmün plazma tedavisinin uygulama zamanlaması değerlendirildiğinde erken uygulama yapılan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edildiği, tanıdan sonraki 3 gün içinde plazma transfüzyonu alan hastaların, tanıdan itibaren 3 günden uzun süre sonra transfüzyon alanlara

kıyasla ya da daha yüksek antikor seviyelerine sahip plazma uygulamasıyla, hem 7 hem de 30 günde daha düşük ölüm oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir (18, 19). Literatürde yer alan farklı çalışmalarda ise güçlü antiviral immün yanıtlar ve organ komplikasyonları geliştirmiş kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının immün plazma tedavisinin etkinliğinin sınırlı olduğu belirtilmektedir (20, 21). İmmün plazmanın uygulanacağı hasta grubu net olarak tanımlayacak kontrollü bir çalışma mevcut olmadığı ancak pandemi sırasında medRxiv web portalında yayımlanan immün plazma tedavisinin iyi tolere edildiğini ve ciddi COVID-19 vakalarında viremiyi nötralize ederek klinik sonuçları potansiyel olarak iyileştirebileceğini gösteren çalışma ve FDA tarafından yayımlanan deklarasyonla, yaşamsal risk taşıyan hastalarda tercihen 7-14 gün aralığında ve sitokin fırtınası başlamadan önce kullanılması önerilmiştir (3,22). Literatürde yer bulan sürekli güncellenen bilimsel veriler doğrultusunda T.C. Sağlık Bakanlığı immün plazma tedavisine yönelik bir rehber yayınlanmış, klinik uygulamalarla ilişkili kriterler doğrultusunda COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde immün plazma kullanılmıştır (4).

COVID-19 pandemisinde hafif ve orta şiddette pnömoni varlığında, kötü prognostik faktör varlığı, ileri yaş ve komorbite hastalıkların bulunması halinde ve ağır pnömoni hastalarına hastane yatışı verilmesi, ek olarak immün plazmanın kesin (moleküler laboratuvar test sonucu pozitif) veya kuvvetle olası (klinik/radyolojik bulgular + PCR bekleniyor) COVID-19 tanısı olan, 18 yaşın üzerindeki hastalarda ve hastalığın ilk 14 gününde semptomların başlamasından 7-10 gün sonra kullanılması, Nisan-Ekim 2020 tarih aralığında yaşamsal risk taşıyan bu hastalardan belirli kriterleri sağlayanların tedaviyi alması, çalışmadaki hasta dağılımını etkilemiştir. Çalışmada, immün plazma uygulanan hastaların %69,2'si erkek cinsiyeteydi, %46,2'si 65 yaş üstündeydi ve %70'inin bir ve birden fazla kronik hastalığı vardı. Literatürde yer alan çalışmalarda erkek cinsiyet, ileri yaş ve komorbiditelerin, kötü prognoz ve ciddi hastalık ile ilişkilerine dair güçlü epidemiyolojik kanıtlara sahip olduğu vurgulanmaktadır (23, 24). COVID-19'lu erkekler yaştan bağımsız olarak daha kötü sonuçlar ve ölüm için daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (25). Şiddetli COVID-19 hastalarının prognozunu SpO2, lenfosit, CRP, PCT ve LDH seviyelerinin öngörebileceği bildirilmektedir (6, 26). İmmün plazma uygulanan hastaların %2,3'ünün kan tetkiklerinde tanımlanan kötü prognostik ölçütlerden (SPO2, lenfosit sayısı, D dimer, ferritin, CRP) herhangi birine rastlanmadı.

İmmün plazma uygulamasında, hastaya verilecek olan COVID-19 immün plazma ile hastanın ABO kan

grubu uyumlu olmalıdır ancak Rh kan grubu göz ardı edilebilmektedir (4). İmmün plazma uygulaması öncesi yapılan ABO kan grubu değerlendirilmesinde en sık (%50,8) A kan grubuna rastlandı. Literatürde ABO grubu ile COVID-19'un şiddeti veya mortalitesi arasında hiçbir korelasyon bulunmadığını, kan grubu A olan hastaların SARS - CoV - 2 enfeksiyonu için artmış risk taşıdığını, ABO kan gruplarının SARS - CoV - 2 duyarlılığı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar yer almaktadır. SARS - CoV - 2 enfeksiyonuna karşı değişken duyarlılığın, virüs-hücre yapışma sürecini etkileyebilecek ve hatta engelleyebilecek dolaşımdaki anti - A antikorlarına bağlanabileceği de farklı bir bakış açısı olarak literatürde yerini almıştır (27-30). Çalışmamızda immün plazma uygulanan hastaların %40'ı Anti - A antikoruna sahipti bunların %23,1'inde Covid-19 enfeksiyonu ölümlerle sonuçlandı.

Mekanik ventilasyon almayan COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar arasında, daha yüksek anti-SARS - CoV - 2 IgG antikor seviyelerine sahip plazma transfüzyonunun, daha düşük antikor seviyeli plazma transfüzyonuna göre daha düşük ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Anti-SARS COV-2 antikorları içeren immün plazmanın hazırlanması ile ilgili düzenlemede, plazmalardan anti-SARS - CoV - 2 titreri nötralizan antikor değeri 1:80 ve üzerinde olanların seçilmesi planlanmış olup tüm immün plazmalar Türk Kızılay'ı tarafınca sağlanmıştır. İmmün plazma dozu 200 mililitrelik COVID-19 immün plazma ünitesinden günde 1 adet, gerek görülürse 48 saat ara ile maksimum 3 doz (600 mililitre) şeklindedir (4). Çalışmamızda 154 immün plazma transfüzyonu gerçekleştirildiği ve 22 hastaya birden fazla doz verildiği belirlendi.

İmmün plazma uygulanmasından kaynaklanan riskler; bilinen ve teorik olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Bilinen riskler, başka bir bulaşıcı hastalık ajanı ile yanlışlıkla enfeksiyonu ve serum hastalığı gibi immünolojik reaksiyonlar dahil olmak üzere serum bileşenlerine reaksiyonları içeren kan maddelerinin transferiyle ilişkili risklerdir. Kan yoluyla bulaşan patojenleri taşıyan ve donör ve alıcıların kan grubuyla eşleşen modern kan bankası teknikleriyle, bilinen bulaşıcı ajanların yanlışlıkla transfer edilmesi veya transfüzyon reaksiyonlarının tetiklenmesi riski düşüktür (8). Tedavi amacı ile kullanılan immün plazma, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) için risk taşımaktadır (32). Rizk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, immün plazmanın transfüzyonundan sonraki ilk 4 saat içinde hastaların %1'inden daha azında transfüzyonla ilişkili dolaşım yükü, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, şiddetli alerjik transfüzyon reaksiyonu bildirilmiş bu olayların 146'sından sadece 13'ünün klinik olarak kesinlikle transfüzyonla ilişkili olarak değer-

lendirildiği bildirilmiştir (19). Çalışmamızda ise immün plazma transfüzyon uygulamalarının %1,30'unda febril nonhemolitik, %0,65'inde hafif alerjik transfüzyon reaksiyonu geliştiği saptandı.

Ağır COVID-19 pnömonisi olan yetişkin hastaları kapsayan randomize kontrollü çalışmada toplam SARS - CoV - 2 antikor titrelerinin, müdahaleden sonraki ikinci günde immün plazma grubunda daha yüksek olduğu ancak olumsuz olayların ve ciddi yan etkilerin iki grupta da benzer olduğu bildirilmiştir. İmmün plazma ile tedavi edilen hastalar ile plasebo alan hastalar arasında klinik durumda veya genel mortalite açısından önemli bir farklılık gözlenmediği saptanmıştır (33). 1 Ocak 2020 ve 16 Ocak 2021 tarihleri arasındaki COVID-19 enfeksiyonunda immün plazma tedavisinin mortalite üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalara ait bir meta analizde; immün plazma transfüzyonu yapılan COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların toplam mortalite oranının, immün plazma transfüzyonu yapılmayan hastalardan daha düşük olduğu, yüksek titreli plazmanın erken transfüzyonunun COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (34). Literatürde yer alan ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların dahil edildiği çalışmada ölüm oranı %61,5 olarak bildirilmişken, Grasselli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %53,4'ünün hastanede yatış sırasında öldüğü bildirilmiştir (35, 36). Çalışmamızda immün plazma uygulanan hastalar ortalama 17,9 gün hastanede yatarak tedavi gördüğü, %39,2'sinin ortalama 17,1 gün yoğun bakım yatışı olduğu ve %35,4'ünde sürecin ölümle sonuçlandığı belirlendi.

Sonuç

COVID-19 pandemisi ortaya çıktığından beri, COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılmak üzere immün plazma gibi alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılması da dahil olmak üzere yapılan bilimsel çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Pandemi dinamik bir süreç olup, pandemide hastane yatış kriterlerinin ve immün plazma klinik uygulama kriterlerini sağlayan hastalara immün plazma uygulaması yapılmasının çalışmadaki hasta dağılımını etkilediği görülmüştür. Bu nedenle çalışmada, çoğunlukla bir ya da birden fazla kötü prognostik ölçüte sahip orta ve ağır pnömoni hastaları yer almaktaydı. Çalışmamızın, immün plazma uygulanan bu hastalarda Covid-19 enfeksiyonunun klinik seyrine, sonlanımına ek olarak immün plazmanın transfüzyonuyla ilişkilendirilen reaksiyonlara ait veri sağlamanın literatüre katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12.06.2020 tarihli toplantısında 2395 karar numarası ile onaylanmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS - CoV - 2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.
- 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.
- 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.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik Ve Klinik Kullanım Rehberi, [cited 12 Apr 2020]. Available at: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37163,COVID-19-immun-plazma-rehberi-12-nisan-2020-sonv1-ti-neopdfpdf.pdf?0>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis Ve Septik Şok Yönetimi. [cited 27 May 2021]. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40781/0/COVID-19rehberiairpnomoniardssepsisveseptik-sokyontemipdf.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Erişkin Hasta Tedavisi, [cited 7 May 2021]. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/COVID-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>
- Eren C, İstanbul ilinde ABO ve Rh Kan Grupları Dağılımının Analizi. *Dicle Med J.* 2019;46 (2): 241-6.
- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-8.
- Joyner M.J., Senefeld J.W., Klassen S.A. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. [cited 12 August 2020]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1>
- Pau AK, Aberg J, Baker J, Belperio PS, Coopersmith C, Crew P, et al. Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Perspectives of the National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):93-5.
- 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.
- Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR, Sesay FR, Lamin JM et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola virus disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect.* 2017;74(3):302-9.
- Wu XX, Gao HN, Wu HB, Peng XM, Ou HL, Li LJ. Successful treatment of avian-origin influenza A (H7N9) infection using convalescent plasma. *Int J Infect Dis.* 2015;41:3-5.
- Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu Y, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol.* 2005;77(2):147-50.
- FDA. Emergency Use Authorization (EUA) of COVID-19 Convalescent Plasma for treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. [cited 2 Feb 2021]. Available at: www.fda.gov/media/141479/download. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-COVID-19-treatment>
- Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(9):1475-83.
- 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):1890-901.
- 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.
- Rizk JG, Forthal DN, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, et al. Expanded Access Programs, compassionate drug use, and Emergency Use Authorizations during the COVID-19 pandemic. *Drug Discov Today.* 2021;26(2):593-603.
- Lindemann M, Lenz V, Knop D, Klump H, Alt M, Aufderhorst UW, et al. Convalescent plasma treatment of critically ill intensive care COVID-19 patients. *Transfusion.* 2021;61(5):1394-403.
- Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, Christensen PA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol.* 2020;190(8):1680-90.
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. [cited 23 March 2020]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1.full-text>
- Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020 ;12(13):12493-503.
- Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10229):1014-5.
- Jim JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152.
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020;17(9):1281-92.
- Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020 ;509:220-3.
- Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):328-31.
- Wu BB, Gu DZ, Yu JN, Yang J, Shen WQ. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2020 ;84:104485.
- Gérard C, Maggipinto G, Minon JM. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. *Br J Haematol.* 2020;190(2):93-4.
- 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.
- Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):886-91.
- Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Valone MG, Vázquez C, et al. Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-29.
- Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, Carter RE, Wiggins CC, Shoham S, et al. The Effect of Convalescent Plasma Therapy on Mortality Among Patients With COVID-19: Systematic

Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2021;96(5):1262-75.

35. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS - CoV - 2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-81.
36. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020;180(10):1345-55.