



## Derleme Makale / Review Article

Journal of Medical Topics & Updates (Journal of MTU)

Doi: 10.5281/zenodo.6989673

### X'e bağı agamaglobulinemi hastalarında uygulanan COVID-19 tedavi prosedürleri

#### COVID-19 treatment procedures applied to patients with X-linked agammaglobulinemia

Hatice KÖSE<sup>1</sup> İhsan ÇİFTÇİ<sup>2</sup> Ayten GÜNDÜZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

<sup>3</sup> Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.

#### ÖZET

**Amaç:** COVID-19 pandemisi 2019 yılında başlayan ve birçok kişinin ölümüne neden olan küresel bir salgındır. X'e bağı agamaglobulinemi (XLA) B hücrelerinin oluşumunu engelleyen genetik bir hastalıktır. İmmüoglobülin replasmanı ile ömür boyu tedavi gerektirir. Bu bireylerde olgun B hücrelerinin olmamasının COVID-19 seyrini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Toplumdaki bazı bireylerde olduğu gibi bu bireylerde COVID-19 enfeksiyonunu hafif atlatanlar görülmüştür. Bu çalışmada PCR ile COVID-19 tanısı konulan XLA hastalarının COVID-19 süreçleri ve bu hastalara uygulanan tedaviler ele alınmıştır.

**Materyal ve Metot:** Bu derlemede 15 Kasım 2021'e kadar PubMed, Web of Science, TRDizin ve Dergi Park web sitelerinde yayınlanan çalışmalar ele alındı. İngilizce ve Türkçe dilinde yapılmayan ve tam metni olmayan çalışmalar elendi. Bu çalışmalar arasında yalnızca XLA hastalarına ait COVID-19 olgu vakaları seçildi. Seçilen 16 makalede toplam 22 vaka incelendi.

**Bulgular:** Vakaların büyük çoğunluğunun COVID-19 süreçlerini daha ağır ve uzun süreli geçirdiği gözlemlendi. Bu hastalarda tedavi için antiviraller, anti-SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar ve immünomodülatör ajanlar kullanıldığı belirlendi.

**Sonuç:** XLA sahip bireylerde tedavi için antiviraller ve anti-SARS-CoV-2 nötralize edici antikorların etkili olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** X'e bağı agamaglobulinemi, Bruton agamaglobulinemisi, COVID-19, SARS-CoV-2, Konvelesan plazma

#### ABSTRACT

**Background:** COVID-19 is a pandemic that started in 2019 and caused the death of many people. X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a genetic disease that prevents the formation of B cells. This disease requires lifelong treatment with immunoglobulin replacement. It is thought that the absence of mature B cells in these individuals may adversely affect the course of the disease. As in some individuals in the society, it was seen that these individuals survived the disease mildly. In this study, the COVID-19 processes of XLA patients who were diagnosed with PCR and the treatments applied to these patients were discussed.

**Materials and Methods:** In this review, studies published on PubMed, Web of Science, TRDizin and Dergi Park websites until November 15, 2021 were discussed. Studies that were not made in English and Turkish languages and did not have full text were eliminated. Among these studies, only COVID-19 cases of XLA patients were selected. 22 cases were analyzed in 16 selected articles.

**Results:** It was observed that the vast majority of cases had more severe and prolonged COVID-19 processes. Antivirals, anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and immunomodulatory agents have used for treatment in these patients.

**Conclusions:** Antivirals and anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies have been considered effective for treatment in individuals with XLA.

**Keywords:** X-Linked agammaglobulinemia, Bruton agammaglobulinemia, COVID-19, SARS-CoV-2, Convalescent plasma

Geliş Tarihi / Received: 28.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 05.08.2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hatice KÖSE, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye. e-mail: hatice.kose@ozal.edu.tr

## GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu oldukça bulaşıcı bir hastalık olan koronavirüs hastalığı-19 (coronavirus disease-19; COVID-19) 2019 yılında küresel pandemiye neden olmuştur (Cascella et al., 2022). COVID-19 klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan interstisyel pnömoniye ve hatta genellikle çoklu organ yetmezliği ile birlikte akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar değişmektedir (Milosevic et al., 2020). COVID-19 tedavisinde antiviral ilaçlar, anti-SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar, immünomodülatör ajanlar ve Janus kinaz (JAK) inhibitörleri kullanılmaktadır. Antiviral ilaçlar: remdesivir, hidroksiklorokin ve klorokin, lopinavir/ritonavir, nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir, fluvoxamine, paxlovid, lucrmectindir (Atmar & Finch, 2022; Wen et al., 2022). Anti-SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar: konvelesan plazma, REGN-COV2 (casirivimab ve imdevimab), bamlanivimab ve etesivimab, sotrovimab; İmmünomodülatör ajanlar: kortikosteroidler, interferon-β-1A (IFN-β-a), interleukin (IL)-1, anti-IL-6 reseptör monoklonal antikor, tocilizumab, sarilumab ve siltuvimab; JAK inhibitörleri: baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib, Bruton trozin kinaz inhibitörleri (ibrutinib, rilzabrutinib, acalabrutinib) olarak sıralanabilir (Cascella et al., 2022).

X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA), Bruton'un tirozin kinazındaki (Btk) mutasyona bağlı olarak B hücrelerinin kusurlu gelişimine sebep olan ve antikor eksikliklerine neden olan hümmoral immün yetmezliktir. İmmünoglobulinler (veya antikorlar) olmadan, XLA hastaları özellikle kapsüllü bakteriler kaynaklı invaziv enfeksiyonlara karşı savunmasızlardır. Hümmoral yanıtın olmaması, T-hücre yanıtında, özellikle bağışıklık belleğinde değişikliklere de neden olur. T-hücre hafızasındaki bu değişiklikler, kan yoluyla bulaşan virüslere karşı artan bir duyarlılığa neden olur. Solunum yolu virüslerinin duyarlılık artışına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak SARS-CoV-2 için yeterli veri bulunmamaktadır (Hovey et al., 2020; Lackey & Ahmad, 2021).

XLA sadece erkeklerde görülür. XLA'nın prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte tahmini prevalansının milyonda bir ila dokuz olduğu bildirilmektedir. XLA için halen iyileştirici bir tedavi yoktur. Hayat boyu immünoglobulin replasman tedavisi uygulanır (Lackey & Ahmad, 2021). Tedavide kullanılacak immünoglobülin Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre 4000'den fazla kişiden alınan plazmalardan üretilmektedir. Tedavi deri altı ya da intravenöz olarak uygulanabilir (Uysal, 2018).

Bu derlemede X'e bağlı agammaglobulinemi hastalarının COVID-19 süreçleri ve tedavileri irdelenecektir. Amacımız XLA hastaların normal hastalara göre COVID-19 süreçlerini farklılıklarını incelemek ve uygulanan tedavileri inceleyerek bu hastaların tedavisinde kullanılan yöntemleri ve etkinliklerini tartışmaktır.

## MATERYAL VE METOT

Derlemede XLA hastalarının COVID-19 süreç ve tedavilerini anlatan makaleler ele alındı. 15 Kasım 2021 tarihine kadar İngilizce ve Türkçe dillerinde yayınlanan çalışmalar online veri tabanlarında araştırıldı.

Pubmed ve Web of Science veri tabanlarında "X-linked agammaglobulinemia COVID-19", "Bruton agammaglobulinemia COVID-19", "X-linked agammaglobulinemia SARS-CoV-2" ve "Bruton agammaglobulinemia SARS-CoV-2" anahtar kelimeleri aratıldı. Pubmed veri tabanında toplam 35 makale bulundu. Web of Science arama motorunda 10 adet makale bulundu. Her iki veri tabanındaki makaleler karşılaştırıldı ve yinelenenler kaldırıldıktan sonra Pubmed arama listesinden farklı sonuç bulunamadı.

TR Dizin ve Dergi Park veri tabanlarında "X-linked agammaglobulinemia COVID-19", "Bruton agammaglobulinemia COVID-19", "X-linked agammaglobulinemia SARS-Cov-2", "Bruton agammaglobulinemia SARS-Cov-2", "X'e bağlı agammaglobulinemi COVID-19", "Bruton agammaglobulinemisi COVID-19", "X'e bağlı agammaglobulinemi SARS-CoV-2" ve "Bruton agammaglobulinemisi SARS-CoV-2" anahtar kelimeleri aratıldı. Herhangi bir eşleşme bulunamadı.

Aramalar sonucunda bulunan 35 makalenin 31 tanesinin tam metni mevcuttu. Tam metni olmayan ve İngilizce ya da Türkçe dilinde yazılmayan makaleler elendi. Geriye kalan makalelerden COVID-19 geçiren XLA vakalarını içeren toplam 16 makale bu derlemede incelenmek üzere seçildi.

## BULGULAR

Seçilen 16 makalede toplam 22 XLA hastasının COVID-19 süreçleri incelendi.

Buckland ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde 31 yaşında son immünoglobulin replasman tedavisini atlamış bir hastayı ele almıştır. Hastanın COVID-19 tanısı 19. gün konulmuştur. Hastada pnömoni gelişmiştir. Hasta öncelikle hidroksiklorokin ile tedavi edilmiştir. Akut solunum yetmezliği sendromu

gelişmiş ve birçok organı tutmuştur. Bu nedenle 34. gün 10 günlük remdesivir tedavisine başlamıştır. Hastanın durumu iyiye gitmiş ve 43. gün taburcu edilmiştir. 50. gün hastanın durumu yeniden kötüleşmeye başlamış ve 54. gün hastaneye tekrar yatırılmıştır. 61. gün 10 günlük remdesivir tedavisi verildikten sonra hastanın semptomları gerilemeye başlamıştır. 69. ve 70. gün hastalığın yeniden nüksetmesini önlemek amacı ile konvelesan plazma verilmiştir. Hasta 3 gün sonra yani 73. günde tamamen iyileşmiş olarak taburcu edilmiştir. Remdesivirin COVID-19 için etkili olduğu savunulmuştur (Buckland et al., 2020).

Hovey ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde 26 yaşında bir yıldır immünoglobülin replasman tedavisi almayan bir hastayı ele almıştır. Hasta 7. gün hastaneye başvurmuş ve COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Post-viral bakteriyel pnömonisi nedeniyle immünoglobülin replasman ve antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Hastaneye yatışının 11. günü hastaya konvelesan plazması verilmiştir. Hasta durumun düzelmesi üzerine 3 gün sonra hastalığının 21. günü taburcu edilmiştir. Konvelesan plazmasının XLA hastaları için tedavi yöntemi olabileceği düşünülmüştür (Hovey et al., 2020).

Jin ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde üç hastayı ele almışlardır. İlk hasta 10 yaşında haftada bir immünoglobülin replasman tedavisi almaktadır. Hasta 10. gün hastaneye başvurmuş COVID-19 testi negatif çıkmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotik ve intravenöz immünoglobülin (IVIG) ile tedavi edilmiş fakat durumu kötüye gitmiştir. Hastaneye yatışının 19. günü COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Hastaya 10 günlük remdesivir tedavisi başlanmış ve hastaneye yatışının 22. ve 23. gününde konvelesan plazma verilmiştir. Hastanın durumu düzelmiş ve hastaneye yatışının 29. gününde taburcu edilmiştir. İkinci hasta 24 yaşında 3 haftada bir immünoglobülin replasman tedavisi almaktadır. Hastanın 5. gün yapılan COVID-19 testi negatif çıkmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotik ile rutin olarak alması gereken IVIG tedavisi verilmiş ve 8. gün taburcu edilmiştir. Hasta 13. gün yeniden hastaneye yatırılmış ve COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Pnömonisi için antibiyotik tedavisi verilmiştir. 16. gün konvelesan plazma verilmiştir. Hastanın durumu iyiye gitmiş ve 19. gün taburcu edilmiştir. Üçüncü hasta 40 yaşında üç haftada bir immünoglobülin replasman tedavisi almaktadır. Yedi hafta boyunca evde tedavi görmüş ve antibiyotik kullanmıştır. 42. gün COVID-19 testi pozitif çıkmış ve hastaneye yatırılmıştır. 44. gün konvelesan plazma verilmiştir. 45. gün hastanın durumu düzelmiş ve taburcu edilmiştir. Makalede konvelesan plazmanın virüsü nötralize ederek hastaların çabuk iyileşmesinde etkili olduğu düşünülmüştür (Jin et al., 2020).

Mira ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde 39 yaşında ayda bir immünoglobülin replasman tedavisi alan bir hastayı ele almışlardır. Hastanın 14. gün COVID-19 testi pozitif çıkmış ve hastaneye yatırılmıştır. Hasta hidroksiklorokin ve pnömonisi için antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Hastalığın 25. ve 35. günü yapılan COVID-19 testleri pozitif çıkmıştır. 37. gün hastaya konvelesan plazma verilmiştir. 2 gün sonra COVID-19 testinde virüs saptanmamıştır. Hastalığın 44. gününde taburcu edilmiştir. Konvelesan plazmanın COVID-19 için hızlı ve etkili bir tedavi yöntemi olabileceği ve diğer antikor eksikliği olan hastalar içinde kullanılabileceği düşünülmüştür (Mira et al., 2020).

Soresina ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde dört haftada bir immünoglobülin replasman tedavisi alan 2 hastayı ele almıştır. Birinci hasta 34 yaşındadır. Hafif belirtilerle hastaneye başvurmuş ve antibiyotik tedavisi verilerek evine gönderilmiştir. Sekizinci gün COVID-19 şüphesi ile yeniden hastaneye başvurmuş ve yapılan test pozitif çıkmıştır. Hastada pnömoni gelişmiştir. Lopinavir/ritonavir ve hidroksiklorokin ile tedavi edilmiştir. Ayrıca hastaya immünoglobülin verilmiştir. Hasta 22. gün tamamen sağlığına kavuşmuş ve taburcu edilmiştir. İkinci hasta 26 yaşındadır. Hastada pnömoni gelişmiştir. Antibiyotik ve hidroksiklorokine ek olarak immünoglobülin ile tedavi edilmiştir. Hasta yedinci gün tamamen sağlığına kavuşmuştur. İmmünoglobülin tedavisinin SARS-CoV-2 antijenleri ile çapraz etkileşimi olabileceği ve immünomodülatör etkisi olabileceği düşünülmüş. COVID-19 tedavisi için B hücre yanıtının vazgeçilmez olduğu savunulmuştur (Soresina et al., 2020).

Almontasheri ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde ayda bir immünoglobülin replasman tedavisi alan 19 yaşındaki bir hastayı ele almıştır. Hasta sekizinci gün hastaneye başvurmuş pnömoni tanısı koyulmuş ve COVID-19 testi yapılmıştır. Dokuzuncu gün test pozitif çıkmış, antibiyotik ve IVIG ile tedavi edilmiştir. Hasta 19. gün taburcu edilmiştir. IVIG tedavisinin COVID-19 hastalarının tedavisinde destekleyici olabileceği düşünülmüştür (Almontasheri et al., 2021).

Devassikutty ve ark. immünoglobülin replasman tedavisi alan iki hasta ile ilişkili vaka bildirimini yapmıştır. İlk hasta 18 yaşındadır. COVID-19 testi pozitif çıkmış, antibiyotik ve hidroksiklorokin ile tedavi edilmiştir. 10. gün klinik olarak iyileşmiş ve 17. gün COVID-19 testi negatif tespit edilmiştir. İkinci hasta 19 yaşındadır. Hasta üçüncü gün hastaneye başvurmuş ve COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Hasta yoğun bakıma kaldırılmıştır. Hasta antibiyotik deksametazon ve IVIG ile tedavi edilmiştir. Hastanın 17. gün klinik olarak iyileşmiş 25. gün COVID-19 testi negatif tespit edilmiş ve taburcu edilmiştir. COVID-19

enfeksiyonunda XLA hastalarındaki B hücre eksikliğinin iyileşmeyi geciktirmesi dışında başka etkisi olmadığı düşünülmüştür (Devassikutty et al., 2021).

Iaboni ve ark. 28 yaşında haftada bir immünoglobülin replasman tedavisi alan bir hastayı ele almıştır. Hasta yedinci gün hastaneye başvurmuş ve COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Hastada pnömoni gelişmiş deksametazon ile tedavi edilmiştir. Hastanın durumu 12. gün iyice kötüleşmiş ve yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Hastaya beş günlük remdesivir tedavisi verilmiştir. 15. gün konvelesan plazma verilmiştir. Hastanın durumu 16. gün gelişme göstermeye başlamış 20. gün taburcu edilmiştir. Hastanın hızlıca iyileşmesinin konvelesan plazma sayesinde olduğu ve remdesivirinde etkili olduğu düşünülmüştür (Iaboni et al., 2021).

Loh ve ark. 55 yaşında immünoglobülin replasman ve oksijen tedavisi alan daha önce akciğer nakli olmuş bir hastayı ele almıştır. Birinci gün hastanın COVID-19 testi negatif çıkmış, hasta antibiyotik ve prednizolon ile tedavi edilmiştir. Hastanın durumu kötüleşmiş ve 10. gün COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Hastanın kullandığı antibiyotik değiştirilmiş ve prednizolon ile devam edilmiştir. Hastanın 29. gün COVID-19 testi negatif çıkmıştır. İlaçlara devam edilmiş ve hastaya immünoglobülin replasman tedavisi uygulanmıştır. Hasta 37. gün taburcu edilmiştir. 19 gün sonra hastanın COVID-19 testi yeniden pozitif çıkmıştır. Ama hastada anti-SARS-CoV-2 antikorları tespit edilememiştir. Hasta deksametazon ve antibiyotikle tedavi edilmiş fakat hastanın durumu kötüleşmeye devam etmiştir. Hasta palyatif bakım için eve gönderilmiş ve kısa sürede hayatını kaybetmiştir. Hastada anti-SARS-CoV-2 antikorları tespit edilemediğinden XLA hastaların COVID-19 için antikor üretmediği düşünülmüştür. COVID-19 için reenfeksiyon kriterleri henüz tam olarak belirlenmediğinden hastanın yeniden COVID-19 olduğu düşünülmüş ama kesin emin olunamamıştır (Loh et al., 2021).

Nguyen ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde 29 yaşında ayda bir immünoglobülin replasman tedavisi alan bir hastayı ele almıştır. Hastanın COVID-19 testi 13. gün pozitif çıkmıştır. Hastanın durumu kötüye gitmeye başlamış ve 20. gün 10 günlük remdesivir ve deksametazon tedavisi verilmiştir. 27. gün hastanın durumu düzelmeye başlamıştır. 34. gün hastanın durumu kötüleşmiş hastaya geniş spektrumlu antibiyotik ve beş günlük deksametazon tedavisi verilmiştir. 48. gün hastaya interlökin-1 (IL-1) verilmiştir ama etkili olmamıştır. Hastanın durumu düzelmediği için 72. gün deneysel bir tedavi yöntemi olan REGN-COV2 (casirivimab, imdevimab)

verilmiştir. Hastanın COVID-19 testi negatif olmuştur fakat 83. gün yeniden pozitive dönmüştür. Hastaya 87. gün yeniden remdesivir ve REGN-COV2 verilmiştir. Hastada SARS-CoV-2 için antikor tespit edilememiştir. Hasta 95. gün taburcu edilmiştir. Hastada uzun süre bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçlar kullanıldığı için hasta COVID-19'dan iyileştikten sonra iki kez hastalanmış ve pnömoni geçirmiştir. Remdesivirin tek başına yeterince etkili olmadığı REGN-COV2 ile birlikte kullanılabileceği düşünülmüştür. Orta şiddetli COVID-19 vakalarında immunomodülatör ajanların bağışıklık sistemini baskıladığı için başka hastalıkları yol açabileceği düşünülmüştür (Nguyen et al., 2021).

Palomba ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde 28 yaşında dört haftada bir immünoglobülin replasman tedavisi alan bir hastayı ele almıştır. Hasta COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve 20 gün içerisinde iyileşmiştir. İlk enfeksiyondan 143 gün sonra hastanın COVID-19 testi yeniden pozitif çıkmış ve beş günlük remdesivir, 10 günlük deksametazon ve normal dozun dışında IVIG ile tedavi edilmiştir. 11. gün hasta taburcu edilmiştir. 25. gün hastalık nüksetmiş fakat COVID-19 testi negatif çıkmıştır. Hastaya antibiyotik verilmiştir. 31. gün COVID-19 testi yeniden pozitif çıkmıştır. Hastada 33. gün pnömoni gelişmiştir. 55. gün hastaya IVIG verilmiştir. 56. gün 10 günlük remdesivir tedavisine başlanmıştır. 63. gün REGN-COV2 (casirivimab, imdevimab) verilmiştir. 67. gün virüs negatif tespit edilmiştir. Yazarlar hümorale immün yetmezliği olan hastalarda COVID-19 tedavisinde Anti-SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar ve antiviral ilaçların birlikte kullanımının etkili olabileceğini savunmuştur (Palomba et al., 2021).

Ciuffreda ve ark. beş ay boyunca COVID-19 enfeksiyonu devam eden bir vakayı incelemişlerdir. Pnömonisi olan hasta hastaneye kabul edilmiş ve dördüncü gün COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Hastaya beşinci gün ve 16. günler arası hidrosiklorokin verilmiştir. 35. gün 10 günlük remdesivir tedavisi uygulanmıştır. Hastaya ayrıca antibiyotik, antifungal ve glukokortikoid verilmiştir. Hastaya 107. ve 114. günler arasında yeniden remdesivir verilmiştir. 120. ve 137. günler arasında lopinavir/ritonavir verilmiştir. Hastanın durumu iyice kötüleşmiş ve 132. gün yoğun bakıma kaldırılmıştır. Hastaya 135. gün hiperimmün serum verilmiştir. Bir gün sonra alınan örnekte virüs tespit edilememiştir. Hasta 153. gün hayatını kaybetmiştir. Hastaya hiperimmün serumun daha önce uygulanması durumunda tedavinin başarıya ulaşabileceği vurgulanmıştır (Ciuffreda et al., 2021).

Guelt ve ark. COVID-19 testi pozitif çıkan ve antibiyotik tedavisi verilerek eve gönderilen bir vakayı

bildirmişlerdir. 16. gün hasta hastaneye yatırılmıştır. Hastanın antibiyotikleri değiştirilmiş ve hidroklorokin ile tedavi edilmiştir. Hastaya lopinavir/ritonavir, posakonazol ve gelişen aspergillus enfeksiyonu için IVIG ile tedavisine devam edilmiştir. Hasta 28. gün yoğun bakım ünitesine transfer edilmiştir. 29. gün hastaya beş günlük tocilizumab tedavisi ve konvelesan plazma verilmiştir. 35. gün COVID-19 testi negatif çıkmış. 40. gün virüs yeniden tespit edilmiş ve hastaya yeniden konvelesan plazma verilmiştir. Hastanın durumu iyiye gitmiş ve 51. gün taburcu edilmiştir. 64. gün COVID-19 testi negatif çıkmıştır. İmmün yetmezliği olan hastaların COVID-19 süreçleri hakkında daha çok araştırma yapılmasının gerekli olduğu bildirilmiştir (Guetl et al., 2021).

Pereira ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde 17 yaşında düzenli olarak immünoglobülin replasman tedavisi alan bir hastayı ele almışlardır. Hastanın COVID-19 testi pozitif çıkmış ve bir hafta sonra semptomları kendiliğinden düzelmiştir. Hasta 16 gün sonra yeniden hastalanmış ve 27. gün hastaneye yatırılmıştır. Hastanın COVID-19 testi negatif çıkmıştır. Hastanın idrar kültüründe *Klebsiella spp.* üremiş ve hastaya antibiyotik tedavisi ve IVIG verilmiştir. Hastanın 65. gün COVID-19 testi pozitif çıkmış ve beş günlük remdesivir tedavisi verilmiştir. Tedavi başladıktan sonra hastanın durumu düzelmeye başlamış ve hasta tamamen iyileşmiştir. 65. gün yapılan anti-SARS-CoV-2 antikor testinde antikor tespit edilememiştir. XLA hastalarında immünoglobülin replasmanı optimize edilmesi gerektiği ve düzelmeyen veya kötüleşen olgularda remdesivir kullanılabileceği öne sürülmüştür (Pereira et al., 2021).

Speletas ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde COVID-19'u hafif atlatan üç hastayı ele almıştır. İlk hasta 28 yaşındadır. Hastanın semptomları bir gün sürmüştür. Virüs ilk tespitinden 20 gün sonra negatif olmuştur. İkinci hasta 15 yaşındadır. Hastanın semptomları yine bir gün sürmüştür. Virüs 15. gün negatif olmuştur. Üçüncü hasta 18 yaşındadır. Hastanın semptomları iki gün sürmüştür. Virüs 15. gün negatif tespit edilmiştir. Üç hastaya da hastalıkları boyunca sadece immünoglobülin replasman tedavisi uygulanmıştır. İmmünoglobülin replasman tedavisinin COVID-19 geçiren XLA hastalarında iyileştirici olabileceği düşünülmüştür (Speletas et al., 2021).

Milosevic ve ark. yaptıkları vaka bildiriminde 34 yaşında düzenli olarak immünoglobülin replasman tedavisi alan bir hastayı ele almıştır. Hastanın beşinci gün COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Hasta IVIG, beş günlük klorokin fosfat ve antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Hastanın durumu kötüye gitmiş ve 15. gün hastaya konvelesan plazma ve metilprednizolon verilmiştir. 40. gün hastanın durumu yeniden kötüleşmiş ve hastada pnömoni gelişmiştir. Hastaya antibiyotik ve antifungal verilmiştir. Hastada anti-SARS-CoV-2 antikorları tespit edilememiştir. Hastaya yeniden konvelesan plazma verilmiş ve COVID-19 testi beş gün sonra negatif çıkmıştır. Hasta 61. gün tamamen iyileşmiş şekilde taburcu edilmiştir. Hastalığın beş hafta sonra yeniden kötüleşmesinin ikinci bir atak değil de nüksetmek olabileceği düşünülmüş. Konvelesan plazmanın XLA hastalarında kullanımının araştırılması gerektiği düşünülmüştür (Milosevic et al., 2020).

**Tablo 1.** Vakalara uygulanan ilaçlar.

	Vaka Sayısı	IVG SCIG	Antiviraller			Anti-SARS-CoV-2 Nötralize Edici Antikorlar			İmmünomodülatör Ajanlar
			Hidroksiklorokin	Remdesivir	Lopinavir Ritonavir	Konvelesan Plazma	REGN-COV2 casirivimab imdevimab	Hiperimmün serum	
Buckland ve ark.	Vaka 1	-	+	+	-	+	-	-	-
Hovey ve ark.	Vaka 2	+	-	-	-	+	-	-	-
Jin ve ark.	Vaka 3	+	-	+	-	+	-	-	-
Jin ve ark.	Vaka 4	+	-	-	-	+	-	-	-
Jin ve ark.	Vaka 5	+	-	-	-	+	-	-	-
Mira ve ark.	Vaka 6	-	+	-	-	+	-	-	-
Soresina ve ark.	Vaka 7	+	+	-	+	-	-	-	-
Soresina ve ark.	Vaka 8	+	+	-	-	-	-	-	-
Almontashi ve ark.	Vaka 9	+	-	-	-	-	-	-	-
Devassikutty ve ark.	Vaka 10	-	+	-	-	-	-	-	-
Devassikutty ve ark.	Vaka 11	+	-	-	-	-	-	-	+
Iaboni ve ark.	Vaka 12	-	-	+	-	+	-	-	+
Loh ve ark.	Vaka 13	+	-	-	-	-	-	-	+
Nguyen ve ark.	Vaka 14	-	-	+	-	-	+	-	+
Palomba ve ark.	Vaka 15	+	-	+	-	-	+	-	+
Ciuffreda ve ark.	Vaka 16	-	+	+	+	-	-	+	-
Guetl ve ark.	Vaka 17	+	+	-	+	+	-	-	+
Pereira ve ark.	Vaka 18	+	-	+	-	-	-	-	-
Speletas ve ark.	Vaka 19	+	-	-	-	-	-	-	-
Speletas ve ark.	Vaka 20	+	-	-	-	-	-	-	-
Speletas ve ark.	Vaka 21	+	-	-	-	-	-	-	-
Milosevic ve ark.	Vaka 22	+	+	-	-	+	-	-	+

## TARTIŞMA

Devassikutty ve ark. XLA hastalarında B hücre eksikliğinin iyileşmeyi geciktirdiği öne sürmüştür (Devassikutty et al., 2021). Çalışmaya dahil edilen 22 hastanın 15'inin tedavi süresi uzun ve zorlu geçmesine rağmen sadece iki hasta hayatını kaybetmiştir. Ayrıca hastalarda B hücrelerinin önemli olduğu ve düzenlenmesi gerektiği düşünülmüştür (Pereira et al., 2021; Soresina et al., 2020).

Çalışmalar incelendiğinde dört hastada anti-SARS-CoV-2 antikor testi yapılmış ve antikor tespit edilememiştir (Loh et al., 2021; Milosevic et al., 2020; Nguyen et al., 2021; Pereira et al., 2021). XLA hastalarının COVID-19 için antikor üretmediği düşünülmüştür (Loh et al., 2021) Ayrıca birçok hastada virüs negatif bulunduktan bir süre sonra yeniden pozitif bulunmuştur. Bunun sebebinin viral temizlenmenin tam olmayıp yeniden klinik tabloya neden olması mı yoksa SARS-CoV-2 ile yeniden enfekte olması mı olduğu bilinmemektedir. COVID-19 için bu kriterlerin belirlenmesi gerekmektedir (Loh et al., 2021).

Yine çalışmalarda yedi hastada konvelesan plazmanın etkili olduğu (Ciuffreda et al., 2021; Hovey et al., 2020; Milosevic et al., 2020; Mira et al., 2020), bir hastada da hiperimmün serumun etkili olduğu düşünülmüştür (Ciuffreda et al., 2021).

Hiperimmün serum birçok kişiden alınan konvelesan plazmadan üretilir. Hastalara konvelesan plazma verildikten sonra bir ila altı gün içerisinde birçok hastada virüs negatif tespit edilmiş ve birçok hasta hızlıca iyileşmiştir. Bazı hastalarda konvelesan plazma verildikten bir süre sonra hastalık nüksetmiş, yeniden konvelesan plazma verilmiştir. Bu durum verilen konvelesan plazmadaki antikor titresinin tüm virüsleri nötralize edemeyecek miktarda olmasından veya hastayı enfekte eden virüsün konvelesan plazmaların alındığı kişileri enfekte edenden farklı SARS-CoV-2 varyantları olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmalarda altı hastaya yalnızca immünoglobulin replasman tedavisi uygulanmıştır (Almontasheri et al., 2021; Devassikutty et al., 2021; Loh et al., 2021; Speletas et al., 2021). İmmünoglobülin replasman tedavisi XLA hastalarında B hücresi eksikliğini gidermek için kullanılmaktadır. COVID-19 için tedavi edici bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca içerisindeki antikorların SARS-CoV-2 virüs antijenleri ile çapraz reaksiyona girebileceği düşünülmüştür (Soresina et al., 2020). İmmünoglobülin replasman tedavisinde kullanılan immünoglobülinler 4000 kadar vericiden toplanarak elde edilir. Bu vericilerin

içerisinde doğal bağışıklığı olanlar ve COVID-19 aşısı olup SARS-CoV-2 antikoruna sahip olanlar da olabilir. Bazı hastalarda hızlı ve etkili sonuç vermesinin nedeni bu olabilir.

REGN-COV2 sadece iki hastada kullanılmıştır (Nguyen et al., 2021; Palomba et al., 2021). Antiviraller ve REGN-COV2 gibi SARS-CoV-2 nötralize edici antikorların birlikte kullanılması önerilmiştir. Bu çalışmada incelenen makalelerde konvelesan plazmanın daha hızlı ve etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Antiviraller 12 hastada kullanılmıştır (Buckland et al., 2020; Ciuffreda et al., 2021; Devassikutty et al., 2021; Milosevic et al., 2020; Nguyen et al., 2021; Palomba et al., 2021; Pereira et al., 2021; Soresina et al., 2020). En çok tercih edilen ve en etkili olduğu düşünülen antiviral remdesivirdir. Birçok vakada antiviraller immünoglobülin, konvelesan plazma ya da REGN-COV2 gibi anti-SARS-CoV-2 nötralize ediciler ile kullanılmıştır.

## SONUÇ

Bu çalışmada irdelenen vaka bildirimlerine göre XLA hastalarındaki B hücre eksikliği COVID-19 hastalık sürecinin uzamasında etkilidir. Bu yüzden immün yetmezlik sorunu yaşayan hastaların tedavilerine, yaşam kalitelerine ve sağ kalıma katkı sağlamak için immünoglobülin seviyeleri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca bazı hastalarda yapılan anti-SARS-CoV-2 antikor testlerinde antikor saptanamamış olup bu ve benzeri immün yetmezlik sorunu yaşayan hastaların COVID-19'a karşı bağışıklık mekanizmaları araştırılmalıdır. Mevcut veriler immünoglobülin replasman tedavisi XLA gibi immün yetmezlik sorunu yaşayan hastaların COVID-19 tedavi sürecine katkı sağladığı düşünülmüştür. Ayrıca, konvelesan plazma uygulamalarının da XLA hastalarında kısa sürede etkili sonuçlar verdiği görülmüştür. Sonuç olarak, mevcut veriler son derece sınırlı olup, XLA ve benzeri immün yetmezlik sorunu yaşayan hastaların gelecekte olması muhtemel viral salgınlarda korunma ve tedavi protokollerini saptamaya yönelik yol gösterici çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için etik kurul onayına gerek yoktur.

**Finansal Kaynak:** Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan eder.



## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Hatice KÖSE; **Tasarım:** Hatice KÖSE; **Denetleme/Danışmanlık:** İhsan Hakkı ÇİFTÇİ; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hatice KÖSE; **Analiz ve/veya Yorum:** Hatice KÖSE; **Kaynak Taraması:** Hatice KÖSE; **Makalenin Yazımı:** Hatice KÖSE; **Eleştirel İnceleme:** Ayten GÜNDÜZ; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hatice KÖSE

## KAYNAKÇA

Almontasheri, A., Al-Husayni, F., Alsuraihi, A.K., Binyahib, H. & Albanna, A. S. (2021). The Clinical course of COVID-19 pneumonia in a 19-year-old man on intravenous immunoglobulin replacement therapy for X-linked agammaglobulinemia. *Am J Case Rep.*, 22, e929447. <https://doi.org/10.12659/AJCR.929447>

Atmar, R.L. & Finch, N. (2022). New perspectives on antimicrobial agents: molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir for treatment of COVID-19. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, e02404-02421.

Buckland, M.S., Galloway, J.B., Fhogartaigh, C.N., Meredith, L., Provine, N.M., Bloor, S., Ogbe, A., Zelek, W.M., Smielewska, A., Yakovleva, A., Mann, T., Bergamaschi, L., Turner, L., Mescia, F., Toonen, E. J.M., Hackstein, C.P., Akther, H.D., Vieira, V.A., Ceron-Gutierrez, L., . . . & Thaventhiran, J.E.D. (2020). Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nat Commun.*, 11(1), 6385. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19761-2>

Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S.C. & Di Napoli, R. (2022). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls* [internet].

Ciuffreda, L., Lorenzo-Salazar, J.M., Alcoba-Florez, J., Rodriguez-Perez, H., Gil-Campesino, H., Inigo-Campos, A., Garcia-Martinez de Artola, D., Valenzuela-Fernandez, A., Hayek-Peraza, M., Rojo-Alba, S., Alvarez-Arguelles, M.E., Diez-Gil, O., Gonzalez-Montelongo, R. & Flores, C. (2021). Longitudinal study of a SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient with X-linked agammaglobulinemia. *Journal of Infection*, 83(5), 607-635., <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.028>

Devassikutty, F.M., Jain, A., Edavazhippurath, A., Joseph, M.C., Peedikayil, M.M.T., Scaria, V., Sandhya, P. & Govindaraj, G.M. (2021). X-Linked agammaglobulinemia and COVID-19: two case reports and review of literature. *Pediatr Allergy*

*Immunol Pulmonol*, 34(3), 115-118. <https://doi.org/10.1089/ped.2021.0002>

Guethl, K., Moazedi-Fuerst, F., Roszkopf, K., Brodmann, M., Krause, R., Eller, P., Wilhelmer, P., Eisner, F., Sareban, N., Schlenke, P., Kessler, H.H., Steinmetz, I., Redlberger-Fritz, M., Stiasny, K. & Stradner, M. (2021). SARS-CoV-2 positive virus culture 7 weeks after onset of COVID-19 in an immunocompromised patient suffering from X chromosome-linked agammaglobulinemia. *J Infect.*, 82(3), 414-451. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.025>

Hovey, J. G., Tolbert, D. & Howell, D. (2020). Burton's Agammaglobulinemia and COVID-19. *Cureus*, 12(11), e11701. <https://doi.org/10.7759/cureus.11701>

Iaboni, A., Wong, N. & Betschel, S.D. (2021). A patient with X-linked agammaglobulinemia and COVID-19 infection treated with remdesivir and convalescent plasma. *J Clin Immunol*, 41(5), 923-925. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-00983-y>

Jin, H., Reed, J.C., Liu, S.T.H., Ho, H.E., Lopes, J.P., Ramsey, N.B., Waqar, O., Rahman, F., Aberg, J.A., Bouvier, N.M., Cunningham-Rundles, C. & Mount Sinai Health System Convalescent Plasma, T. (2020). Three patients with X-linked agammaglobulinemia hospitalized for COVID-19 improved with convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 8(10), 3594-3596 e3593. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.059>

Lackey, A.E. & Ahmad, F. (2021). X-linked Agammaglobulinemia. In *Statpearls*. StatPearls Publishing [internet].

Loh, S.Y., Bassett, J., Hoodless, E.J. & Walshaw, M. (2021). Possible COVID-19 reinfection in a patient with X-linked agammaglobulinaemia. *BMJ Case Rep.*, 14(3), e240765. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240765>

Milosevic, I., Jovanovic, J. & Stevanovic, O. (2020). Atypical course of COVID-19 in patient with bruton agammaglobulinemia. *J Infect Dev Ctries*, 14(11), 1248-1251. <https://doi.org/10.3855/jidc.13840>

Mira, E., Yarce, O.A., Ortega, C., Fernandez, S., Pascual, N.M., Gomez, C., Alvarez, M.A., Molina, I. J., Lama, R. & Santamaria, M. (2020). Rapid recovery of a SARS-CoV-2-infected X-linked agammaglobulinemia patient after infusion of COVID-19 convalescent plasma. *J Allergy Clin*

Immunol Pract., 8(8), 2793-2795.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.046>

Nguyen, H., Salkeld, J., Agarwal, S. & Goodman, A. (2021). Compassionate use of REGN-COV2 in the treatment of COVID-19 in a patient with impaired humoral immunity. *Clin Infect Pract.*, 12, 100089. <https://doi.org/10.1016/j.clinpr.2021.100089>

Palomba, E., Carrabba, M., Zuglian, G., Alagna, L., Saltini, P., Fortina, V., Hu, C., Bandera, A., Fabio, G., Gori, A. & Muscatello, A. (2021). Treatment of SARS-CoV-2 relapse with remdesivir and neutralizing antibodies cocktail in a patient with X-linked agammaglobulinaemia. *Int J Infect Dis.*, 110, 338-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.064>

Pereira, N.M.D., Heath, P.T., Doerholt, K., Almarino-Hernandez, A.F., Gilmour, C. & Drysdale, S.B. (2021). SARS-CoV-2 infection in an adolescent with X-linked agammaglobulinemia. *Pediatr Infect Dis J.*, <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003360>

Soresina, A., Moratto, D., Chiarini, M., Paolillo, C., Baresi, G., Foca, E., Bezzi, M., Baronio, B., Giacomelli, M. & Badolato, R. (2020). Two X-linked

agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.*, 31(5), 565-569. <https://doi.org/10.1111/pai.13263>

Speletas, M., Raftopoulou, S., Farmaki, E., Gatselis, N., Germanidis, G., Mouchtouri, V., Hatzianastasiou, S., Georgiadou, S., Tsinti, G., Tsachouridou, O., Tseroni, M., Metallidis, S., Dalekos, G., Eibel, H. & Hadjichristodoulou, C. (2021). B cells and COVID-19: Lessons from agammaglobulinemia patients and the study of functional B cell polymorphisms. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 32(1). <https://doi.org/10.18176/jiaci.0726>

Uysal, P.İ. & Yalçın, B. (2018). İntravenöz immünglobulinlerin özellikleri ve uygulamada dikkat edilecek hususlar. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 11(2),61-7.

Wen, W., Chen, C., Tang, J., Wang, C., Zhou, M., Cheng, Y., Zhou, X., Wu, Q., Zhang, X. & Feng, Z. (2022). Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Annals of Medicine*, 54(1), 516-523.