

PAPER DETAILS

TITLE: COVID-19 Enfeksiyonunda Konvalesan Plazma Tedavisi Ne Kadar Etkin?

AUTHORS: Sibel YIGIT,Suna ERAYBAR,Melih YÜKSEL,Fatma SAHİN

PAGES: 194-199

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2381864>

How Effective is Convalescent Plasma Therapy in COVID-19 Infection?

COVID-19 Enfeksiyonunda Konvalesan Plazma Tedavisi Ne Kadar Etkin?

Sibel Kar Yiğit¹, Suna Eraybar², Melih Yüksel³, Fatma Şahin¹

ABSTRACT

Aim: In addition to the standard treatment in accordance with the guidelines, convalescent plasma therapy was used as an effective treatment, especially in the first year of the pandemic process, in patients hospitalized and treated for COVID-19. We aimed to evaluate the effectiveness of this treatment and the time it was applied in the course of the disease on mortality.

Material and Methods: Patients over the age of 18 who received immune plasma therapy between 23 April 2020 and 23 April 2021 were retrospectively screened in patients who were evaluated for COVID-19 disease and were hospitalized for treatment.. Intensive care or clinical follow-up status of the patients, time of application of plasma therapy, number of plasma doses, post-plasma hospital stay and 28-day mortality were also evaluated..

Results: A total of 634 patients were included in the study. The median age of the patients was 65 (IQR 25-75: 56-73) year. While 463 (73.0%) of the patients were discharged after plasma treatment, 170 (26.8%) of them resulted in mortality within 28 days. A significant correlation was found between hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), malignancy, congestive heart failure (CHF), chronic kidney failure (CRF) and other comorbidities and 28-day mortality, respectively. [(p=0.001), (p=0.003), (p<0.001), (p<0.05), (p<0.001) (p=0.001) (p=0.001)]. No statistically significant correlation was found between plasma onset time and 28-day mortality.

Conclusion: No significant correlation was found between the initiation time of plasma therapy and 28-day mortality in patients receiving plasma therapy. We think that larger multicenter studies are needed to investigate this issue in detail.

Keywords: Coronavirus disease, convalescent plasma therapy, immune plasma, COVID-19

ÖZ

Amaç: COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan hastalarda rehberlere uygun standart tedaviye ek olarak konvalesan plazma tedavisi pandemi sürecinin özellikle ilk yılında etkin bir tedavi olarak kullanıldı. Bu tedavi ve tedavinin hastalığın seyrinde uygulanma zamanının mortalite üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 23 Nisan 2020- 23 Nisan 2021 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı nedeniyle değerlendirilen, yatarak tedavi gören ve immün plazma tedavisi alan hastalardan 18 yaş üstü olanlar geriye dönük tarandı. Hastaların yoğun bakım veya klinikte takip durumları, plazma tedavisinin uygulanma zamanı, plazma tedavisi doz sayısı, plazma tedavisi sonrası hastanede kalış süresi ve 28 günlük mortalite durumları ayrıca değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 634 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 65 (IQR 25-75: 56-73) yıl idi. Hastaların 463'ü (%73) plazma tedavisi sonrası taburcu olurken, 170'i (%26,8) ise 28 gün içerisinde mortalite ile sonuçlandı. Hastaların sırası ile hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), malignite, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diğer ek hastalıkları ile 28 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı [(p=0,001), (p=0,003), (p<0,001), (p<0,05), (p<0,001) (p=0,001) (p=0,001)]. Plazma başlama zamanı ile 28 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Plazma tedavisi alan hastalarda plazma tedavisi başlama zamanı ile 28 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu konunun ayrıntılı bir şekilde araştırılması için çok merkezli daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Coronavirüs hastalığı, konvalesan plazma tedavisi, immün plazma, COVID-19

Gönderim: 18 Nisan 2022

Kabul: 22 Temmuz 2022

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, SUAM, Surveyans Birimi, Bursa, Türkiye.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Suna Eraybar, Doç Dr **Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

Telefon: +90 (532) 578 29 03 **e-mail:** sunaeraybar@gmail.com

Atıf için/Cited as: Yiğit SK, Eraybar S, Yüksel M, Şahin F. Covid-19 enfeksiyonunda konvalesan plazma tedavisi ne kadar etkin? Anatolian J Emerg Med 2022;5(4):194-199 <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1105364>

Giriş

SARS-CoV-2 virüsü enfeksiyonu, şimdiki adıyla COVID-19 Mart 2020 den itibaren devam eden bir pandemiyle tüm dünyada etkisini sürdürmektedir. Pandemi başlığında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından dünya genelinde enfeksiyonu önleme, vakayı tespit etme, izolasyon, takip süreçlerinin ardından semptom oluşan kişileri destekleme yönünde yol izlenmiştir (1). Hastalık asemptomatik olarak başlayıp hafif, orta, şiddetli şeklinde seyredebilmektedir (2). SARS-CoV-2 virüsünün insanlara çok çabuk adaptasyon sağlayarak yeni varyant türlerine dönüşmesi pandeminin dağılımda rol oynamaktadır. Ülkemizde saptanan vakalar Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen rehberlere uygun olarak takip ve tedavi edilmektedir (3). Pandemi süresince hastaneye yatması gereken COVID-19 hastalarında intravenöz immünglobulin (IVIG), glukokortikoidler, anti IL-6 (sarilumab, tosilizumab), anti IL-1 (anakinra, kanakinumab), JAK inhibitörleri (barisitinib, ruxolutinib), anti GM-CSF inhibitörü (gimsilumab), interferon yolak modülatörleri ve konvalesan plazma tedavisi uygulanmıştır (4).

Bu tedavi yöntemlerinde biri olan konvalesan plazma tedavisi immünoterapi yöntemi ile 1900'lerden itibaren, SARS, MERS ve 2009 H1N1 gibi salgın hastalıklarda uygulanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (5,6). Konvalesan plazma tedavisinde kullanılacak olan plazma tamamen iyileşmiş ve izolasyon sürecini tamamlamış COVID-19 hastalarından alınmaktadır. Buradaki amaç, iyileşmiş olgularda oluşan bağışıklığın yeni bir COVID-19 vakası üzerinde kullanılıp bağışıklığın tetiklenmesine katkı sağlamaktır. Konvalesan plazmadaki antikörlerin viremiyi baskılaması olası bir sonuçtur. Viremi, çoğu viral hastalıkta olduğu gibi COVID-19 hastalarında da enfeksiyonun genelde yedinci gününde maksimuma ulaşır. Hasta ortalama olarak on iki günde ilk bağışıklık yanıtı başlatır ve geliştirmeye devam eder. Bu süreç virüsün atılımı ile ilerler. Bu belirtilen gün aralıkları baz alınacak olursa, immün plazmanın hasta olan kişilerde ilk evrede bir tedavi seçeneği olarak karar verilmesi ve uygulanması daha etkilidir (6-9). Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı algoritmalara uygun şekilde tedarik edilen plazma vericisinde COVID-19 enfeksiyonu tanısının, laboratuvar testi (nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış PCR test pozitifliği ya da serolojik olarak SARS-CoV-2 antikörlerine ait test pozitifliği) sonuçlarına göre doğrulanmış olması ve klinik olarak şikayetlerin (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması gerekmektedir. Bunlara ek olarak nazofarenks sürüntü örneklerinden çalışılmış en az 2 adet PCR test sonucu negatifliğinin (testlerden birisi son 48 saat içerisinde yapılmış olmalı) olması gerekmektedir.

Bu şartlara uygun kan grup uyumlu plazma varlığında erişkin bir hasta için önerilen minimum doz 200 mililitrelik COVID-19 immün plazma ünitesinden 24-48 saat ara ile günde 1 ünite olmak üzere, 1-2 doz olup, gerekli görülürse maksimum 3 doz (600 mililitre) verilebilir (3).

COVID-19 kapsamında çalışmalar arttıkça hastalığı iyileşmiş kişilerde bağışıklığın hızla azaldığı, COVID-19 hastalığını geçirmiş olan kişilerde uzun vadede bağışıklığın oluşmadığı öngörülmüştür. Yapılan çalışmalar ve meta analizler sonucunda plazma infüzyonu güvenli ve hastalarda oluşan viral yükün azaltılmasında etkin bulunmuştur (10,11). Fakat bu hastalara uygulanan diğer tedaviler (antiviraller,

antibiyotik ve kortikosteroidler gibi) varlığı nedeniyle etkinlik analizinde randomize kontrollü çalışmalara halen ihtiyaç vardır (11,12). Böylelikle COVID-19 hastalığından iyileşmiş kişilerin plazmasının hasta kişilere uygulanması da efektif bir çözüm olarak düşünülmekle beraber uygun aşının kalıcı çözüm oluşturabileceği görüşü devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan hastalarda rehberlere uygun standart tedaviye ek olarak kullanılan immün plazma tedavisinin ve tedavi uygulanma zamanının mortalite ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

23 Nisan 2020- 23 Nisan 2021 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı nedeniyle değerlendirilen ve tedavi amaçlı yatarak tedavi gören hastalar geriye dönük olarak tarandı. COVID-19 semptom ve bulguları nedeniyle değerlendirilen COVID polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) test sonucu pozitif olan ya da COVID-19 enfeksiyonu ile uyumlu akciğer görüntülemesi olan tüm hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların yatış tedavileri içerisinde immün plazma tedavisi alan 18 yaş üstü hastalar geriye doğru değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı hastalar, gebeler, verilerine ulaşılamayan ve yatış süreçleri boyunca plazma tedavisi almamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma planlama aşamasında hastanemiz etik kurulundan (2011-KAEK-25 2021/07-16) ve TC Sağlık bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü izinleri alındı.

Retrospektif olarak değerlendirilen hastalara ait yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, ek hastalık varlığı gibi demografik verilerin yanı sıra acil başvuru anında alınan ferritin, D-dimer, C-Reaktif Protein (CRP) değerlerini içeren laboratuvar sonuçları, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, hastane otomasyon sistemi üzerinden çalışma formuna kaydedildi. Hastaların yoğun bakım veya klinik takip durumları plazma tedavisini klinik ya da yoğun bakım şartlarında alma durumları, plazma doz sayısı, plazma tedavisi sonrası hastanede kalış süresi ve 28 günlük mortalite durumları ayrıca değerlendirildi. Hastalara ait olan kombine burun-boğaz sürüntü örnekleri ile elde edilen COVID-19 PCR test sonuçları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Yönetim Sistemi Vaka Takip Modülü üzerinden kaydedildi. Bilgisayarlı toraks tomografisi bulguları Sağlık Bakanlığı rehberine göre hafif orta şiddetli olarak sınıflandırıldı (13).

İstatistiksel analiz

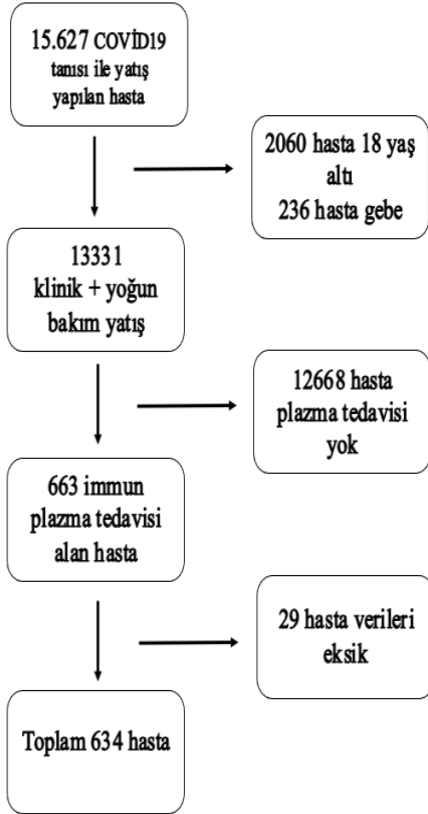
İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2012) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ile range ve/veya çeyrekler arası aralık (IQR) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Verilerin normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı.

Varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle değerlendirildi.

Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığını analiz etmek için Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar %95 Güven aralığında verildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmanın planlandığı süre kapsamında COVID-19 nedeniyle klinik ve yoğun bakım takibi için yatırılan toplam 15627 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. 236 hasta gebelik nedeniyle, plazma tedavisi alan 29 hasta verilerine ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı (Şekil: 1). Tedavi sürecinde plazma tedavisi alan 574 klinik ve 60 yoğun bakım hastası olmak üzere 634 hasta çalışmaya dahil edildi.



Şekil 1: Çalışma akış şeması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 65 (IQR 25-75: 56-73) yıl iken hastaların 393'ü (%62,0) erkek olarak saptandı. Hastaların 191'inde (%30,1) nefes darlığı mevcut iken en fazla görülen ek hastalık ise 229 kişi ile (% 36,1) hipertansiyon (HT) olarak saptandı. Hastaların 444'ünde (%70,0) orta derecede akciğer tutulumu saptanırken yine bu hastaların 628'inin (%97,8) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi pozitif olarak saptandı. Hastaların 423'ü (%66,7) bir doz plazma alırken, bu hastaların 346'sı (%54,6) PCR pozitifliğinin ilk beş gününde plazma tedavisi aldı. Hastaların 463'ü (%73,0) plazma tedavisi sonrası taburcu olurken hastaların 170'inde (%26,8) ise 28 gün içerisinde mortalite gelişti. (Tablo 1). Hastaların hastanede ortalama kalış süresi 6 (3-11) gün olarak saptandı (Tablo 2).

Hastaların, yaş ve ortalama hastanede kalış süresi ile 28 günlük mortalite arasında bir farklılık olup olmadığını araştırmak için yapılan Mann Whitney U testinde sırası ile yaş ve hastanede kalış süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu görüldü [$p < 0,001$, ($p < 0,001$)] (Tablo 3).

Değişkenler	n	%
Cinsiyet	Kadın	38,0
	Erkek	393
	Nefes Darlığı	191
	Ateş	46
	Öksürük	100
	Nefes darlığı+Öksürük	102
	Öksürük	15,8
Başvuru Şikayeti	Bulantı-Kusma	9
	Öksürük +Ateş	63
	İştahsızlık	7
	Halsizlik	51
	Diğer	65
	HT	229
	DM	180
Ek Hastalıklar	KAH	102
	Astım	54
	KOAH	53
	Malignite	33
	KKY	34
	KBY	38
	Diğer	79
Toraks BT Bulgusu	Hafif	91
	Orta	444
	Şiddetli	56
	Negatif	16
	BT çekilmedi	27
	Pozitif	620
	Negatif	14
PCR Sonucu	Klinik Yatış	574
	YBÜ Yatış	60
	Bir	423
	İki	162
	Üç	42
	Dört	7
	≤ 5 gün	346
Plazma Başlama Zamanı	>5 gün	288
	Taburcu	463
	Tedavi Ret	1
	Sevk	13
	Mortalite	157
	Hayır	464
	Evet	170
Plazma Tedavisi Sonrası Durumu	Total	634
	28 gün içinde mortalite	100,0

HT; Hipertansiyon, DM; Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KKY; Konjestif Kalp Yetmezliği, KBY; Kronik Böbrek Yetmezliği, BT: Bilgisayarlı Tomografi, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, YBÜ; Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 1. Klinik ve demografik veriler tablosu

Hastaların aldığı plazma doz sayısı ile 28 günlük mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan Ki-kare/ Fisher's exact analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların cinsiyet, ek hastalıkları ve plazma başlama zamanı ile 28 günlük mortalite arasındaki

Değişkenler	Değer
Yaş, Ortanca IQR (25-75) yıl	65 (56-73)
Hastanede kalış süresi IQR (25-75)gün	6(3-11)
CRP,Ortalama ± SD (mg/L)	94.30± 70.78
Ferritin,Ortalama ± SD (ng/mL)	786.10± 685.22
D-Dimer,Ortalama ± SD (µg/ML)	2.82± 8.94
CRP:C-Reaktif Protein	

Tablo 2. Demografik ve laboratuvar veriler tablosu

ilişkiyi belirlemek için yapılan Ki-kare/ Fisher's exact analizinde sırası ile hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), malignite, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diğer ek hastalıklar ile 28 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı [(p=0,001), (p=0,003), (p<0,001), (p<0,05), (p<0,001) (p=0,001) (p=0,001)].

HT, DM, KAH, malignite, KKY, KBY ve diğer ek hastalıkları olanlarda 28 gündeki mortalite oranları anlamlı olarak daha fazla saptandı. Özellikle KKY'si olanların %64,7'sinde 28 günde mortalite geliştiği saptandı. Plazma başlama zamanı ile 28 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4).

Tartışma

Günümüzde halen devam eden COVID-19 pandemisinde kullanılan tedavi yöntemleri her geçen gün güncellenmektedir. Henüz geçerli kesin bir tedavi bulunamadığı için immün plazma tedavisi bu tedaviler arasında yer alır.

Değişkenler	28 günlük mortalite	n	ortanca (IQR: 25-75)	p değeri
	Evet	170	69 (62.75-77)	
Yaş	Hayır	464	63 (54-71)	<0.001
	Toplam	634	65 (56-73)	
	Evet	170	9 (4-13.25)	
Hastanede Kalış süresi	Hayır	464	5 (3-9)	<0.001
	Toplam	634	6 (3-11)	

Tablo 3. Değişkenlerin Mann-Whitney U testi ile analiz tablosu

Bu tedavinin etkisi genel olarak vücuttaki viral yükün azalmasını sağlayıp hastalıkla olan mücadeleyi kolaylaştırma yönündedir. Çalışmamızda hastane başvuru belirtilerinde en sık görülen belirtiler sırasıyla nefes darlığı (%30), öksürük (%15,8), ateş (%7,3) iken yapılan başka bir çalışmada 201 hasta değerlendirilmiş ve başvuru şikâyetleri sırayla öksürük (%65), ateş (%43), nefes darlığı (%31) olarak belirlenmiştir (14). Yine Wang ve ark.'ları tarafından yapılan başka bir çalışmada COVID- 19 ön tanısı ile acile başvuran 138 hasta değerlendirilmiş ve yaş ortalaması 56'dır. Başvuranların %75'i erkek olup başvuru şikâyeti sırayla ateş (%96), yorgunluk (%69,6) ve kuru öksürük (%59,4) olarak saptanmıştır (15).

Ek hastalık mortalitesinde yapılan kapsamlı bir çalışmada İtalya verilerinde 3200 COVID-19 hastasında en sık görülen kronik hastalıklar arasında hipertansiyon (HT) (%73,8) yer almaktadır. Çin verilerine göre 788 hastada sırayla HT, diabetes mellitus (DM), Kalp hastalıkları belirlenmiştir.

Değişkenler			28 Günlük Mortalite		Total	Ki-kare/Fisher's exact analiz tablosu
			Hayır	Evet		
Cinsiyet	Kadın	n(%)	170(70.5)	71(29.5)	241	$\chi^2=1,388$, $p>0,05\#$
	Erkek	n(%)	294(74.8)	99(25.2)	393	
HT	Var	n(%)	149(65.1)	80(34.9)	229	$\chi^2=12,046$, $p=0,001\#$
DM	Var	n(%)	117(65.0)	63(35.0)	180	$\chi^2=8,584$, $p=0,003\#$
KAH	Var	n(%)	61(59.8)	41(40.2)	102	$\chi^2=11,093$, $p<0,001\#$
Astım	Var	n(%)	38(70.4)	16(29.6)	54	$\chi^2=0,238$, $p>0,05\&$
KOAH	Var	n(%)	35(66.0)	18(34.0)	53	$\chi^2=1,506$, $p>0,05\&$
Malignite	Var	n(%)	19(57.6)	14(42.4)	33	$\chi^2=4,323$, $p<0,05\&$
KKY	Var	n(%)	12(35.3)	22(64.7)	34	$\chi^2=26,286$, $p<0,001\&$
KBY	Var	n(%)	18(47.4)	20(52.6)	38	$\chi^2=13,730$, $p=0,001\&$
Diğer	Var	n(%)	45(57.0)	34(43.0)	79	$\chi^2=12,105$, $p=0,001\#$
Plazma Başlama Zamanı	≤ 5 gün	n(%)	251(72.5)	95(27.5)	346	$\chi^2=0,160$, $p>0,05\#$
	> 5 gün	n(%)	213(74.0)	75(26.0)	288	
Total		n(%)	464(73.2)	170(26.8)	634	

&; Fisher's exact test, #; Ki-kare test, HT; Hipertansiyon, DM; Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KKY; Konjestif Kalp Yetmezliği, KBY; Kronik Böbrek Yetmezliği

Tablo 4. Değişkenlerin 28 günlük mortalite ile ilişki tablosu

İngiltere’de 20.133 kişide yapılan çalışma verisinde sırasıyla kardiyak hastalık, DM, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olarak sıralanmıştır (16). Çalışmamızda ise 634 hastada ek hastalık ve mortalite ilişkisi incelendiğinde yüksek oranda konjestif kalp yetmezliği yer almaktadır. En sık görülen hastalıklar ise sırasıyla HT, DM, koroner arter hastalığıdır. Kardiyak hastalıkların mortalite üzerine muhtemel etkisi literatür ile benzerdir.

Başka bir olgu serisinde 10 (6 erkek, 4 kadın) hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların ağır pnömonisi olup hastaneye başvuru belirtileri ağırlıklı olarak ateş, öksürük, nefes darlığıdır. Hastalara ek tedavi olarak immün plazma uygulanmış ve sonuç olarak klinik düzeyde iyileşme görülmüştür (17). Yaptığımız çalışmada ise plazma tedavisi alan 634 hastanın BTT bulgularında %70 oranında orta tutulum ve %56 oranında şiddetli tutulum vardır. Hastaneye başvuru belirtilerine bakılırsa 191 hastada nefes darlığı, 102 hastada nefes darlığı ve öksürük birlikteliği görüldü.

İmmün plazma tedavisinin vücutta viral yükün maksimuma ulaştığı, birincil immün yanıtın henüz oluşmamış olduğu hastalığın ilk 7-10 (ort: 8,5 gün) günleri içerisinde uygulanması, gün aşırı kullanım dozunun 3 doz olması tedavinin etkinliğini artırmıştır (18). Çin’de yapılmış olan 103 şiddetli COVID-19 vakası baz alınarak uygulanan bir klinik çalışmada; standart tedavi alan grup ile standart tedavi ile birlikte immünoterapi uygulanan iki grup ele alındığında klinik iyileşme ve 28 günlük yaşam durumuna bakıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İmmün plazma uygulanan grupta nazofarengeal sürüntü örneklerinde erken viral yük kaybı görülmüştür (19). Joyner ve ark.’ları tarafından yapılan, 2706 merkezin katıldığı ve yoğun bakım desteği alan ağır hasta varlığının yüksek olduğu ve 35,322 hastanın değerlendirmeye alındığı plazma ile yapılmış olan en kapsamlı çalışmada immün plazma tedavisine daha net bir bakış açısı sağlamıştır. Yapılan bu çalışmada; immün plazma tedavisinin 3 gün içinde uygulanmasının ve antikor seviyesinin yüksek olmasının ortalama 28 günlük mortalite hızını anlamlı olarak azaltmış olduğu gösterilmiştir (20). Wuhan’da yapılan bir çalışmada ise 1568 COVID-19 vakasından 138si plazma almış ve ağır pnömonisi ve sistemik inflamatuvar yanıtı olan grupta plazma tedavisinin anlamlı şekilde mortalite oranını azalttığı, hastanın klinik tablosunu düzelttiği, bu gözlemlenen iyileşmelerin daha çok erken dönemde plazma tedavisi uygulanan grupta olduğu bildirilmiştir. İnfeksiyon sonrası zamanla nötralizan antikor seviyeleri azalabilmektedir (4).

Yapılan bir randomize kontrollü bir çalışmada yaş ortalaması 70 olan toplam 101 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Plazma tedavi sonrası 28 günlük mortalitede anlamlı bir fark görülmemiştir (21). Li ve ark.’larının yapmış olduğu randomize kontrollü bir başka çalışmada; birincil analizde, standart tedaviye ek olarak immün plazma alacak şekilde randomize edilmiş 52 hasta ve tek başına standart tedavi (kontrol) alacak şekilde randomize edilmiş 51 hasta baz alınarak, 28 gün içinde klinik iyileşmeye kadar geçen zamanın birincil sonucu sağ olarak taburcu olmak veya hastalık şiddeti ölçeğine göre ortalama 2,15 gün azalma görülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve müdahale grubunda 27 ve kontrol grubunda 22 hastada 28 günde klinik iyileşme olduğu görülmüştür (22). Yaptığımız çalışmada hastaların

463’ü (%73,0) plazma tedavisi sonrası taburcu olurken hastaların 170’inde (%26,8) ise 28 gün içerisinde mortalite meydana geldi.

Bir olgu serisinde beş ağır COVID-19 klinik tablosunda olan vakaya plazma tedavisi uygulanmış ve klinik düzeyde iyileşme gözlemlenmiştir (23). Yapılan başka bir çalışmada plazma tedavisi alan 7 kişilik olgu serisinde 4 ü geç dönem, 1’i ise mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardı. İmmün plazma tedavi sonrası 5 hastada mortalite görüldü. Diğer 2 hasta erken dönemdeydi ve plazma tedavi sonrası hayatta kaldı (24). Bizim yaptığımız çalışmada COVID- 19 tanısı alıp tedavi sürecinde plazma tedavisi uygulanan toplam 634 hasta dahil edildi, yaş ortalaması 65’tir. Hastalığın erken dönemi (ilk beş gün) ve geç dönemi (ikinci beş gün) plazma tedavisi alan hastalarda 28 günlük mortalitede anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamız ile ilgili ilk kısıtlılık tek merkezde ve retrospektif olarak yürütülmüş olmasıdır. Çalışma verilerinin elde edilmesi aşamasında veri kaybı yaşanmış olabilir ve tedavi etkinliğine katkı sağlayabilecek değişkenler çalışma kapsamına alınmamış olabilir.

Hastaların pandemi kliniklerinde ve yoğun bakımlarda aldıkları tedaviler ülkemiz Sağlık Bakanlığı rehberlerine göre standardize edilmiş olsa da her hastada uygulanan doz ya da uygulama süresi net olmadığı için etkinlik analizleri net değerlendirilememiştir.

Ayrıca hastalarımızda uygulanan plazma tedavisi, bu tedavi uygulanamayan hastalardaki hastalık gelişimi ile karşılaştırılamamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak plazma tedavisi alan hastalarda plazma tedavisi başlama zamanı ile 28 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yapılacak çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar ile bu konunun yeniden irdelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

Yazar Katkısı: Tüm yazarlar makalenin hazırlanmasında eşit katkıda bulunmuştur.

Etik Onayı: Araştırma protokolü, Bursa Yüksek İhtisas EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07/07/2021 tarih ve 2011-KAEK-25 2021/07-16 sayı numarası ile incelenerek onaylanmıştır.

Yazarlar yayın ve araştırma etik kurallarını takip ettiğini beyan etmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. (cited 2020 August 27), Available from: URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-directorgeneral-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19---11-march-2020>
2. Alharthy A, Aletheby W, Faqih F, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-

- 19: A Retrospective Study. Journal of epidemiology and global health, 2021;11(1), 98–104.
3. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66393/covid-19-salgin-yonetimi-ve-calisma-rehberi.html>,
<https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/39179/0/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberipdf.pdf>
4. Bilgin E, Ertenli Aİ. COVID-19 tedavisinde immünmodulatorlar ajanların yönetimi. Sain Güven G, Uyaroglu OA, editörler. İç Hastalıkları ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.88-92.
5. Bilir E, Vatanoglu Lutz EE, Akalin AA. History of plasma therapy: a currently used treatment option for COVID-19. J Ist Faculty Med. Published online May 26, 2021.
6. Ciyiltepe F, Bilir Y, Bombacı E, ve ark; COVID-19'da Yoğun Bakım Hastalarında İmmün Plazma Tedavisi : DOI:10.14744/scie.2020.57855- South. Clin. Ist. Euras. 2020;31(Suppl):42-47
7. Beköz H.S, Bilgen H, Anak SS. Covid-19 enfeksiyonlarında immün plazma tedavisi ve sonuçları. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020 (3):68-77
8. Wood EM, Estcourt LJ, McQuilten ZK. How should we use convalescent plasma therapies for the management of COVID-19? Blood. 2021 Mar 25;137(12):1573-1581.
9. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):398-400.
10. Esmaeili, B. Esmaeili, Pourpak, Z. İmmünological effects of convalescent plasma therapy for coronavirus: a scoping review. BMC Infect Dis 21, 1278 (2021)
11. Aviani JK, Halim D, Soeroto AY, et al. Current views on the potentials of convalescent plasma therapy (CPT) as Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: A systematic review and meta-analysis based on recent studies and previous respiratory pandemics. Rev Med Virol. 2021 Nov;31(6):e2225
12. Bansal V, Mahapure KS, Mehra I, et al. Mortality Benefit of Convalescent Plasma in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Med. 2021; 8:624924
13. Pekçevik Y, Belet Ü. Patient Management in the Radiology Department, the Role of Chest Imaging During the SARS-CoV-2 Pandemic and Chest CT Findings Related to COVID-19 Pneumonia. . 2020; 30(2): 195-212
14. Altınsoy H.B, Çalışkan E. Şahin İ.E ve Ark. Acil Pandemi Polikliniğine Başvuran ve COVID-19 Şüphesiyle Değerlendirilen Hastaların Retrospektif Analizi ; Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2021; 11(2): 171-175
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069
16. Akın S. Büyök B. Keskin Ö. : COVID-19 Pandemisinde Yaşlı Hastalar ve Komorbiditelerine Genel Bir Bakış; South. Clin. Ist. Euras. 2020;31(Suppl):86-89.
17. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 28;117(17):9490-9496
18. Kilic C, Aydın S, Kilic FS. COVID-19 Pandemisinde Kullanılan İlaçlar, Etki Mekanizmaları ve Etkililikleri. Osmangazi Tıp Dergisi. 2021; 43(3): 297-307.
19. Uğuz M, Eskut B. Covid 19 Enfeksiyonu tedavisi. Medical Research Reports, 2020; 3(özel sayı): 17-31
20. Erkurt MA, Sarici A, Berber İ, et al. Life-saving effect of convalescent plasma treatment in covid-19 disease: Clinical trial from eastern Anatolia. Transfus Apher Sci. 2020 Oct;59(5)
21. Liu Z. Errors in Trial of Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. JAMA. 2020 Aug 4;324(5):518-519.
22. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals. JAMA. 2020 Aug 4;324(5):455-457.
23. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1582-1589.
24. Yektaş A, Akelma H, Kaya Ş et al. İmmüne Plasma Therapy in Critical COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit Case Series; Türkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2020;18(3):100-22