



COVID-19 CONVALESCENT PLASMA: NOW IS THE TIME FOR BETTER SCIENCE

COVID-19 KONVALESAN PLAZMA: ŞİMDİ “DAHA İYİ” BİLİM ZAMANI

ALINTI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.v.2020.04.002>

YAZAR: Sunny Dzik

ÖZETLEYEN: Dr. F.Yüce AYHAN

ÖZET

“Dünyadaki kötülük neredeyse her zaman cehaletten kaynaklanır ve eğer aydınlatılmamışsa, iyi niyet de kötülük kadar zarar verebilir.” [Albert Camus-Veba Romanı]

Veba romanından bu alıntı ile başlayan makale konvalesan plazma(CCP) ile ilgili bilimsel çalışmaları gözden geçirmektedir.

COVID-19’dan etkilenen ve ölen bireylere ilişkin sayılar, bir etik bir mesele olduğu kadar sağlık sisteminin doğru tedavileri bulması için de bilimsel bir gerekliliktir. COVID-19 CCP araştırmalarında randomize kontrollü çalışmalara boş verilmesi **“bir şey yapmış olmak”** hissiyatından kaynaklanabilir ama tekrarlanan her hata nihai bir karardır. Olası zararlara kafa yormak ise bir araştırmacının dengesi ve aydınlatılmış onam açısından önemlidir ve doğru bilimsel yöntemin nihai önemini unutmamamızı sağlayacaktır.

COVID Konvalesan Plazma (CCP)’nin Olası Zararları

Transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi (*Transfusion-Associated Circulatory Overload-TACO*), transfüzyonun ciddi istenmeyen etkileri arasında en sık görülenidir. Mekanik ventilatöre bağlanarak solunum desteği verilen akut akciğer hasarlı ve ileri yaştaki COVID-19 hastalarında, TACO insidansının daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Bu durumun başlıca sebebi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun belirleyici özelliği olan akciğer yangısı ve artmış damar geçirgenliği olabilir. Bu hastalarda TACO, özellikle viral miyokardit ile ilişkili olabilir. Son çalışmalarda COVID-19 hastalarında erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve artmış mortaliteye eşlik eden miyokardiyal hasara dikkat çekilmektedir.

CCP kullanımıyla, pürifiye immünglobulin preparatlarında bulunmayan kompleman proteinleri ve koagülasyon faktörlerinin azımsanmayacak miktarda infüzyonu söz konusudur. COVID-19 oldukça enflamatuvar ve protrombik bir sürece yol açmaktadır. Kompleman ilişkili

doku hasarının kesin rolü bilinmemektedir. Komplemana bağlı antikor yanıtının gösterildiği HIV ve EBOLA gibi başka enfeksiyonlara yönelik araştırmalardan bu şekilde kompleman infüzyonuna ilişkin ilave bilgiler edinilmiştir. EBOLA enfeksiyonunda antikor ile tetiklenen kompleman, virüse bağlanarak kompleman reseptörlerine sahip hücrelerde enfeksiyonu şiddetlendirmektedir. Benzer bir düzenekle kompleman reseptörlerinden zengin lenfositlerin COVID-19 hastalarında gözlenen lenfositopeniye yol açıp açmadığı ise henüz bilinmemektedir.

Antikor Aracılığıyla Alevlenme (*Antibody Dependent Enhancement*) pek çok viral enfeksiyonda iyi bilinen bir özelliktir. Bu yanıtta klasik olarak virüs girişini engellemeye yetmeyecek ama opsonizasyonu sağlayacak miktarda antikor bulunmaktadır. Böylece antikor kaplı virüsler, Fcy reseptörlerine sahip monositler ve makrofajlar gibi hücrelerin içine çekilirler (Resim-1). COVID-19 enfeksiyonunun odağında yer alan pulmoner makrofajlarda da antikor aracılığıyla alevlenme bu şekilde işler. Bu durum COVID-19'un, daha önce belirli virüslerle temas etmiş yaşlılarda, hiç virüs teması olmayan çocuklardan çok daha kötü seyretmesini açıklayıcı olabilir.

Hong Kong'ta yapılan bir çalışmada (*Zhang ve ark*), akut akciğer hasarı bulunan hastaların %80'inde enfeksiyondan sonraki 12. günde ARDS geliştiği bildirilmiştir. Erken dönemde anti-*Spike* antikorları beliren hastalarda daha kötü klinik gidiş görüldüğü; iyileşenlerde bu antikorlar 20. günde pik yaparken ölen hastalarda 14. günde pik yaptıkları ve bu hastalarda anti-*Spike* nötralizan antikor titrelerinin de daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Makaklarda yapılan bir çalışmada (*Liu ve ark*) ise SARS-CoV-1 antikor varlığı ile akciğer hasarı arasında nedensel bir ilişki bulunmuştur. Daha yüksek antikor titrelerinin ağır hastalık tablosuna karşı mı oluştuğu yoksa antikor aracılığıyla alevlenmenin çok daha ağır bir tablonun ortaya çıkmasına sebep olduğu halen yanıt bekleyen bir sorudur. Ne olursa olsun, COVID-19 hastalarının hemen hepsinde antikor yanıtının varlığı dikkate değer bir bulgudur ve CCP ile antikor infüzyonunun akılcı bir uygulama olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi gören hastaların büyük kısmında pulmoner enflamasyon ve akciğer hasarı görülse de buna yol açan durumlar belirsizdir. Kısa bir süre önce Fu ve arkadaşları ağır pulmoner enflamasyona yol açması olası 3 farklı düzeneği mercek altına yatırmışlardır:

- a) Hızlı viral replikasyon ve hücrel yıkıma bağlı enflamasyon
- b) Virüsün uyardığı ACE2 reseptör azalması ve virüs salınımından kaynaklanan enflamasyon
- c) Antikor aracılığıyla alevlenme

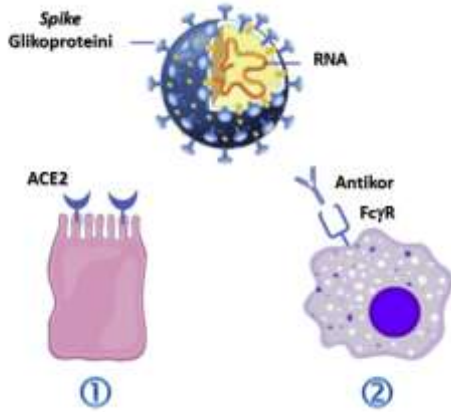
Pek çok çalışmada varılan ortak düşünce antikorun “nötralizan” özelliğine karşın ciddi istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına da yol açabileceğidir.

Beklenmedik sonuçlar en iyi randomize çalışmalarla anlaşılır.

CCP ve COVID-19 açısından örneklemek gerekirse ABO kan grubunun beklenmedik bir etkisi söz konusu olabilir. Çin’den bildirilen ve hakem görüşüne sunulmamış veriler, O kan grubu bireylerde COVID-19 enfeksiyonunun daha az görüldüğünü göstermiştir. Sonuca ilişkin istatistik veriler kuvvetli olsa da sebep bilinmemektedir. Bu durum virüsün A ve B benzeri rezidülere sahip hücre yüzey glikoproteinlerine bağlanmasıyla ilgili olabileceği gibi ABO antikorlarıyla da ilişkili olabilir. Daha önce Hong Kong’taki SARS-CoV-1 salgınında yürütülen epidemiyolojik çalışmalar da benzer şekilde O grubu bireylerin yararına bir durum sergilemiştir. 2008 yılında Guillon ve arkadaşları SARS-CoV-1 enfeksiyonunda ABO antikorların rolünü araştıran deneysel bir çalışmada SARS-CoV-1 *spike* proteini ile A kan grubu antijeni ekspresyonuna sahip transfekte CHO hücrelerini ve ACE2 reseptörlerini içeren fakat ABO antijeni eksprese etmeyen Vero hücrelerini kullanmışlardır. CHO hücreler ile Vero hücrelerin adezyonunu sağladıkları bu modelde anti-A antikorların hücreler arasındaki adezyonu engellediğini göstermişlerdir. Hücreler arasındaki adezyon, anti-A ile özgül olarak engellendiği gibi O grubu normal insan plazmasıyla da aynı etkiye ulaşmıştır. Plazmanın artan sulandırımında azalan bu etki dozaja bağımlı bir durumu da ortaya koymaktadır.

Geçmişte influenza A veya RSV için kullanılan hiperimmünglobulinin yararsızlığı ve başka virüslere karşı konvalesan plazma kullanımına ilişkin kontrollü randomize çalışmaların eksikliği düşünülürse COVID-19’a karşı 1-2 ünite CCP kullanımından bir fayda beklememek anlaşılabilir bir yaklaşımdır. Çünkü randomize kontrollü araştırmalar olmadan CCP’nin faydasını, yararsızlığını ya da karşılaştırmalı değerini anlamak neredeyse olanaksızdır.

Önemli bir noktada bulunduğumuz şu anda, “**Önce Zarar Verme**” (*Primum Non Nocere*) ilkesinden vazgeçemeyiz. Nitelikli bilimsel araştırmalara ve bilimin yol göstericiliğine hiç olmadığı kadar ihtiyacımız bulunmaktadır.



Resim-1: SARS-CoV-2'nin insan

hücrelerine girişinde olası iki yol.

İlkinde virüsün spike proteinleri konak dokulara (mukoza hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine) tutunur. İkinci yolda ise virüsün girişi antikor aracılığıyla alevlenme olur. Bu durumda antikora bağlanan virüs, immünglobulin Fcγ reseptörü eksprese eden hücrelerin içine çekilir.

