



THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE: A POTENTIAL MANAGEMENT STRATEGY FOR CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS

TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ: KRİTİK COVID-19 HASTALARI İÇİN POTANSİYEL BİR YÖNTEM STRATEJİSİ

ALINTI: doi: 10.1177/0885066620940259

YAZARLAR: Seena Tabibi, Tara Tabibi, Rosalynn R Z Conic, Nassim Banisaeed, Michael B Streiff

ÖZETLEYEN: Dr. Sultan Aydın Köker

GİRİŞ:

COVID-19 hastalarının yaklaşık %5-10'unun yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Kritik COVID-19 ilişkili hastalarda, yüksek sitokin ve prokoagülasyon sonucunda ARDS ve multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS) oluşmaktadır. Terapötik Plazma Değişimi (TPE) ise özellikle COVID-19 ilişkili kritik hastalarda, mekanik ventilasyon süresini kısaltmada, yoğun bakımda kalış süresini azaltmada ve hastaların daha hızlı iyileşmesinde deneysel iyi bir yol olabileceği öne sürülmektedir. Bu makalede şu anda kullanılan tedaviler ve TPE hakkında bilgiler vurgulanmaktadır. Şu anda kullanılan tedavilerden bazıları şu şekildedir:

Doğrudan Antiviral Etkiler: Remdesivir, viral replikasyonun sonlandırılması ile COVID-19'nin yok olmasına yol açan bir adenozin analogudur.

Pasif bağışıklık: Plazma infüzyonu, yakın zamanda enfeksiyon geçirip iyileşmiş donörlerden nötralize edici antikorların transferi yoluyla COVID-19 viral yükünü baskılamayı amaçlamaktadır.

Hiperimmün Yanıtların Modülasyonu: Hidroksiklorokin ve klorokin, hücresel endozomların asidik ortamını nötralize eder, varsayımsal olarak virüsün konakçı hücrelere girişini bozar ve sonraki replikasyonunu ve virüs birleşimini durdurur. Hidroksiklorokin, Toll-like reseptörün sinyalini azaltarak ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak, COVID-19 semptomlarının şiddetini azalttığı varsayılmaktadır. Son olarak, interlökin-6 (IL-6) reseptörüne bağlanan ve IL-6 sinyallerini baskılayan Tocilizumab, şu anda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki COVID-19 hastaları için faz II klinik deney aşamasındadır.

Yine de önemli soru şudur: COVID-19'un morbidite ve mortalitesi öncelikle virüse karşı bağışıklık tepkisinden mi yoksa doğrudan viral virülanstan mı kaynaklanmaktadır? Sonuçta patofizyolojide, bağışıklık yanıt özellikle de sitokin fırtınası ve koagülopati rol oynamaktadır. İnflamatuar mediatörlerin katkıda bulunduğu ARDS, COVID-19 kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenidir. COVID-19 ARDS'li 3 hastanın otopsi bulguları, bu hastalarda hiyalin membranlar, alveolar epitelyal deskuamasyon, alveolar kanama, interstisyel fibroz ve kronik inflamasyon olduğunu göstermiştir.

Kritik COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve pıhtılaşma disfonksiyonunun karmaşık etkilerini ortadan kaldırabilmek için TPE kullanımı potansiyel terapötik yaklaşım olarak düşünülmüş; veriler TPE'nin klinik stabilizasyonunda ve iyileşmede kullanılabileceğini desteklemiştir. 50 yaşında interferon (IFN)-a2B, lopinavir ve ritonavir, ampirik seftriakson, norepinefrin, ampirik intravenöz immüno globulin (IVIg) ve timalfasin tedavisine rağmen solunum yetmezliği olan bir olguda, üç seans TPE sonrasında semptomlarında ve hipotansiyonda düzelme yaşandığı, dördüncü seanstan sonra tamamen iyileştiği bildirilmiştir.

COVID-19 aracılı sitokin fırtınası: COVID-19'un neden olduğu şiddetli pnömoni, pulmoner inflamatuvar infiltratlar ve yüksek proinflamatuvar sitokin/kemokin serum seviyeleri ile ilişkilidir. Sitokini aşırı artan hastalarda %7,5 mortalite görülmüş, artmış IL-6, IL-10, laktat dehidrogenaz (LDH) ve C-reaktif protein (CRP) ise düşük oksijenizasyon (sat <%90) ile ilişkili bulunmuştur. Chen ve arkadaşları, COVID-19'lu 29 hastayı hafif, ciddi ve kritik olarak sınıfladığında en yüksek IL-2R ve IL-6 seviyelerinin kritik hasta grubunda saptamışlardır. IL-6, sitokin fırtınalarının patofizyolojisinde anahtar molekül olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda, yüksek seviyelerde granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IFN-g-indüklenebilir protein 10, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), makrofaj enflamatuar protein 1A ve tümör nekroz faktör-a (TNF-a) yoğun bakım hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.

COVID-19 ilişkili ARDS, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH)'de görülene benzemektedir. MAS/sHLH tanısının anahtarı olan yüksek CRP ve ferritin düzeyleri, şiddetli COVID-19 pnömonili vakalarda da yüksektir. Aynı zamanda MAS/sHLH' hastalarındaki yüksek sitokin profili (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF ve MCP1)

COVID-19 hastalarındaki yükseklikle benzeşmektedir. Bu durum, bağışıklık bulgularını azaltmayı amaçlayan anti-sitokin stratejilerine büyük ilgi uyandırmaktadır. TPE, çeşitli sitokine karşı çoklu ilaç ihtiyacını da azaltmaktadır. Luo ve arkadaşları TPE yapılan 3 olgunun CRP ve IL-6 seviyelerinin belirgin azaldığını göstermiştir. Hipersitokinemiye neden olan COVID-19'da TPE'nin kullanılması yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

COVID-19 aracılı koagülopati: Sitokin aracılı akciğer hasarının yanı sıra koagülopati, COVID-19 hastalarının ölümünde rol oynamaktadır. COVID-19 nedeniyle ölen hastalar, artmış fibrinojen ve D-dimer seviyelerine sahip iken D-dimerin 1000 mg/L üzerinde olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Çin'de yapılan bir çalışmada mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarının %80'inde DİK görüldüğü bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında koagülopatiyeye yol açan potansiyel mekanizmalar; doğrudan viral hasar, sitokin fırtınası, trombosit agregasyonuna bağlı artmış trombosit tüketimi ve kritik hastalarda altta yatan hiperkoagülopati ile akciğerlerde tromboz yer almaktadır.

Pulmoner endotelyopati ARDS'de önemli bir faktördür ve inflamasyon ve mikrotrombozla sonuçlanmaktadır. İnflamasyon sitokinler aracılığıyla meydana gelirken, mikrotrombozlar aşırı von Willebrand faktör (vWf) salınımı ve trombosit aktivasyonu ile oluşmaktadır. vWf + trombosit kompleksleri de hasarlı endotele çökerek endotelyopati, trombositopeni, multi organ yetmezliği ve DİK ile sonuçlanmaktadır. Stegmayr ve Pene, çalışmalarında TPE tedavisiyle DİK ve trombotik mikroanjyopati hastalarında mortalitenin azaldığını bildirmişlerdir. TPE uygulamasıyla vWf'ü parçalayan bir proteaz olan ADAMTS13 yerine konarak patolojide rol oynayan artmış vWf miktarı düzeltilir. Çalışmalar sepsis hastalarında ADAMTS13 aktivitesinin azalmış olduğunu da göstermektedir. Dolayısıyla kritik COVID-19 hastalarında, endotelyopatının temel bir patofizyolojik etken olduğu süreçlerin önlenmesinde TPE'nin terapötik bir rolü olabilir.

TPE KULLANIMINA İLİŞKİN GÜVENLİK, ÖNERİLER VE HUSUSLAR

TPE alan yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışma, en sık görülen yan etkileri, arteriyel kan basıncında azalma (% 8,4), aritmiler (% 3,5), parestezi (% 1,1) ve vücut ısısında geçici artışlarla birlikte soğuk hissi (% 1,1) olarak bildirmiştir. Şok,

vazopresör kullanımı gerektiren hipotansiyon, inatçı aritmi, hemoliz gibi ciddi ve hayatı tehdit eden semptomlar YBÜ hastalarının % 2,16'sında gelişmiştir. COVID-19 pandemisi sırasında TPE'nin YBÜ hastaları için etkili ve güvenli olduğu gösterilmiş ve Çin'in Hubei bölgesinde yapılan gözlemsel bir çalışmada herhangi bir yan etkisi görülmemiştir. TPE kullanımının bir dezavantajı bağışların azaldığı pandemi döneminde yeterli kan ürününe ulaşamama ihtimalidir. Alternatif olarak TPE'de plazma yerine %5 albümin ile replasman yapılabilir ancak bu durumda zaten koagülopatisi olan kritik Covid-19 hastalarında prokoagülan faktörlerin tükenmesine bağlı kanama riskinde artış görülebilir. TPE hastalığın erken dönemlerinde daha iyi sonuç verebilmektedir.

Kritik hastalarda TPE müdahalesinin ne zaman yapılması gerektiğini belirlemek için konvalesan plazma kullanımı kriterleri esas alınabilir. Bunlar şu şekildedir:

1. Erken akut akciğer hasarı/erken ARDS
2. Şiddetli hastalık, şu şekilde tanımlanır:
 - a. Dispne
 - b. Solunum sayısı 30/dakika üstünde
 - c. Saturasyon O₂ % 93 altında
 - d. Arteriyel PaO₂/FiO₂ <300 mmHg
 - e. 24 ila 48 saat içinde akciğer infiltrasyonunun >% 50den fazla artış göstermesi,
3. Yaşamı tehdit eden hastalık, şu şekilde tanımlanır:
 - a. Solunum yetmezliği
 - b. Septik şok ve/veya
 - c. Çoklu organ disfonksiyonu veya yetmezliği

SONUÇ-TARTIŞMA:

Viral yayılımı sınırlandırmak için halk sağlığı önlemleri alınmaya devam edilmelidir, ancak COVID-19 tedavisi için etkili tedavi yöntemlerinin belirlenmesi önemlidir. Temin edilmesinde karşılaşılan zorluklara rağmen TPE, kritik hastalığı olan veya hızla kötüleşen hastaları stabilize ederek mortaliteyi azaltan bir yöntem olarak akılda tutulmalıdır.