



Radyolojik Olarak Covid-19 Pnömonisi Düşünülen Hastalarda Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Antibody Levels in Patients Radiologically Considered to Have Covid-19 Pneumonia

Gözde ÖKSÜZLER KIZILBAY ^{1*}, Serap ARGUN BARIŞ ¹, Emel AZAK KARALI ¹,
Aynur KARADENİZLİ ¹, Hüseyin UZUNER ¹, Sevtap DOĞAN ¹,
Haşim BOYACI ¹, İlknur BAŞYİĞİT ¹

¹ Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 02.02.2023

Kabul Tarihi (Accepted): 25.04.2023

Yayın Tarihi (Published): 01.08.2023

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üst solunum yolu örneklerinde COVID-19 RT-PCR tetkiki negatif bulunan fakat tipik radyolojik bulguları nedeniyle COVID-19 pnömonisi olarak kabul edilen hastalarda COVID-19 antikor tetkiki sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde yatırılan COVID-19 pnömonisi açısından tipik bulguları olan 28 hasta retrospektif olarak taranarak periferik kanda ELISA yöntemi ile SARS-CoV2 Total (IgM + IgG) ve IgG antikor düzeylerinin çalışıldı. 10 hastanın yatış sırasında PCR tetkiki pozitif (kesin COVID-19 pnömonisi), 18 hastanın ise PCR tetkiki negatif (olası COVID-19 pnömonisi) olduğu görüldü. Kontrol grubu olarak Kasım 2019-Mart 2020 tarihleri arasında, ülkemizde ilk COVID-19 hastası tespit edilmeden önce yatırılan ve radyolojik bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olarak değerlendirilen 10 hasta alındı (kontrol grubu).

Bulgular: Kontrol grubu olarak alınan hastaların hiçbirinde COVID-19 antikor tetkiki negatif bulunmazken, radyolojik olarak COVID-19 pnömonisi tanısı alan 28 hastanın 22 tanesinde (%78,6) antikor pozitif bulundu. Kesin COVID-19 pnömonisi olan hastaların sadece 1 tanesinde antikor negatif bulundu. Bu hastanın yaygın Non-Hodgkin Lenfoma tanısı ile halen kemoterapi almakta olduğu tespit edildi. Olası COVID-19 pnömonisi grubunda 5 hastada antikor tetkiki negatif (%27,7). Bu hastaların ikisinin multipl miyelom tanılı olduğu, üç hastanın ise 75 yaş üzeri olduğu dikkati çekti. Kesin ve olası COVID-19 grupları arasında ortalama total ve IgG antikor düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla total antikor düzeyleri 79,21±32,4 ve 72,98±36,95, p>0,05; IgG antikor düzeyleri 2,57±1,08 ve 2,84 ± 0,9, p=0,6).

Sonuç: Pandemi döneminde radyolojik olarak COVID-19 pnömonisi düşünülen hastalarda geçirilmiş COVID enfeksiyonu tanısı için COVID-19 antikor düzeyleri kullanılabilir. Fakat, yaşlı ve hematolojik malignite başta olmak üzere immunsupresyonu olan hastalarda yeterli antikor yanıtı oluşmayabileceği, bu nedenle geçirilmiş enfeksiyonu göstermenin güç olabileceği akıldta tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Antikor, Tanı

&

Abstract

Objective: The aim of this study is to evaluate the results of the COVID-19 antibody test in patients with negative COVID-19 RT-PCR (real-time-polymerase chain reaction) tests but accepted as COVID-19 pneumonia due to typical radiological findings.

Materials and Methods: SARS-CoV2 Total (IgM + IgG) and IgG antibody levels were studied by ELISA method of 28 patients were screened retrospectively with typical findings in terms of COVID-19 pneumonia. 10 of them had positive PCR examination (definite COVID-19 pneumonia), 18 had negative PCR examination (possible COVID-19 pneumonia). As the control group, 10 patients before the first COVID19 patient was detected in our country whose radiological findings were evaluated as compatible with COVID-19 pneumonia were included.

Results: While no COVID-19 antibody was detected in any of the patients included in the control group. Antibody was negative in only 1 of the patients with definite COVID-19 pneumonia. It was determined that this patient was still receiving chemotherapy with the diagnosis of diffuse Non-Hodgkin Lymphoma. In the probable COVID-19 pneumonia group, no antibodies were detected in 5 patients (27.7%). Two of these patients were diagnosed with multiple myeloma, and three patients were over 75 years of age. There was no significant difference between the definite and probable COVID-19 groups in terms of mean total and IgG antibody levels (total antibody levels 79.21±32.4 and 72.98±36.95, p>0.05; IgG antibody levels 2.57±1.08 and 2.84 ± 0.9, p=0.6 respectively).

Conclusion: COVID-19 antibody levels can be used for the diagnosis of COVID-19 infection in patients with radiologically suspected COVID-19 pneumonia. However, it should be kept in mind that adequate antibody response may not occur in elderly and immunosuppressed patients, it may be difficult to show a previous infection.

Keywords: COVID-19, Antibody, Diagnosis

Atıf/Cite as: Öksüzler Kızılbay G. , Argun Barış S. , Azak Karali E. , Karadenizli A. , Uzuner H. , Doğan S. , Boyacı H. , Başyigit İ. Radyolojik Olarak Covid-19 Pnömonisi Düşünülen Hastalarda Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Abant Med J. 2023; 12(2): 3-4. doi: 10.47493/abantmedj.1246500

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Dr. Gözde Öksüzler Kızılbay, e-mail: gozdeoksuzler@gmail.com

Giriş

Severe Acute Respiratory Syndrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve 11 Mart 2020'de tüm dünyada Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi ilan edilmesine yol açan bir virüstür (1). Eylül 2022 tarihine kadar 606.459.140 vaka doğrulanmış ve 6.495.110 ölüm rapor edilmiştir (2). Virüsün insan vücudundaki inkübasyon süresi 2-14 gün arasında olmakla birlikte genelde ilk haftada bulaşıcılık göstermektedir (3). En sık görülen semptomlar ateş, öksürük, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, nefes darlığı karın ağrısı ve ishal olup asemptomatik seyredildiği de bildirilmiştir (3-5). Üst solunum yolu tutulumundan pnömoni, sepsis ve Acute respiratory distress sendromuna (ARDS) uzanan klinik tabloda kendini gösteren virüsün laboratuvar bulgularında lenfopeni, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, d-dimer, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerinde artış tespit edilmektedir (3,6). Tarif edilen klinik ve laboratuvar belirteçler SARS-CoV-2'ye spesifik olmayıp diğer viral enfeksiyonlarda da görülebilmektedir.

COVID-19 pnömonisinde erken dönemde akciğer grafisi normal bulunabileceği için, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) daha duyarlı bir yöntem olarak pandemi boyunca şüpheli hastalarda uygulanmıştır (3). COVID-19 Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) pozitifliği olan hastalarda çekilen toraks BT'nin sensitivitesi %97 olup, RT-PCR sonucu negatif olan hastalarda %75 oranında COVID-19 pnömonisi düşündürür bulgular saptanmıştır (7). Düşük doz ve kontrast vermeden çekilen toraks BT görüntülerinde sıklıkla bilateral, periferik yerleşimli posterior ve bazal segmentlerde daha yoğun olmak üzere yamalı tutulumlu buzlu cam dansitesinde lezyonlar izlenmiş olup hava bronkogramı içeren konsolidasyon ve kaldırım taşı manzarası da görülebilmektedir (7,8). Ciddi COVID-19 pnömonisi vakalarında akciğerin tüm loblarını etkileyip yaygın alveolar hasar ile karşımıza çıkmaktadır (3,9). Pnömoninin iyileşme safhasında ise ters halo bulgusu ve fibrotik bantlar görülebilir (3). Akciğer görüntülemesindeki bu bulgular SARS, Middle East Respiratory Sendrom (MERS) gibi diğer koronavirüs tiplerinde, influenza, parainfluenza, adenovirüs, RSV'de (Respiratuvar sinsityal virüsü), pnömokok, mikoplazma türlerinde karşımıza çıkabilmekte olup pulmoner ödem, ARDS, organize pnömoni, alveolar hemoraji, interstisyel akciğer hastalarında da görülebilmektedir (10,11). Dolayısıyla hem klinik ve laboratuvar hem de radyolojik bulgular COVID-19 pnömonisi ile benzerlik göstermekte olup hastalığın kesin tanısında moleküler testler ile birlikte değerlendirilmektedir.

Real time nükleik asit zincir reaksiyonu (RT-PCR) COVID-19 tanısı için standart moleküler tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (12). Nazofarenks ve üst solunum yollarında pozitifliği gösterme oranı %32-93 olarak gösterilmiş olup hastalardan kombine burun/boğaz sürüntüsü rutin olarak uygulanmaktadır (13). Fakat RT-PCR testinin doğruluğu numunenin türüne, alınma şekline, hastalığın evresine göre değişmektedir (14,15). Radyolojik görüntüleme bulguları tipik akciğer tutulumu ile uyumlu bulunan COVID-19 hastalarında RT-PCR sürüntü örneklerinin yanlış negatif olarak sonuçlanabileceği bilinmektedir ve tekrarlayan örnek alımlarında COVID-19 RT-PCR pozitifliği tespit edilmektedir (1,16). Bu nedenle RT-PCR yönteminin dışında hastanın SARS-CoV-2 spesifik antikor düzeylerinin belirlenmesiyle tanıya yardımcı olunması amaçlanmıştır. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), immünokromatografik, lateral akış immünoassay, kemilüminesans mikropartikül immünoassay yöntemleriyle Serum IgG (immünoglobulin) ve IgM düzeyleri tespit edilmiş ve geçirilmekte olan COVID-19 ve geçirilmiş COVID-19 hastalarını belirlemede kullanılmıştır (12,13).

Yapılan çalışmalarda IgG, IgM düzeyleri ile RT-PCR ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde COVID-19 tanısının konmasında çok daha yüksek oranlara ulaşılabildiği gösterilmiştir (1,12).

Bu çalışmanın amacı, üst solunum yolu örneklerinde COVID-19 RT-PCR tetkiki negatif bulunan fakat tipik radyolojik bulguları nedeniyle COVID-19 pnömonisi olarak kabul edilen hastalarda COVID-19 antikor tetkiki sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Popülasyonu

Çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları servisinde kesin veya olası COVID-19 pnömonisi tanısı ile yatırılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İlk grup hasta klinik ve radyolojik bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumlu ve nazofarengeal sürüntü ile alınan COVID-19 RT-PCR testleri pozitif bulunan hastalardı (kesin COVID-19 pnömonisi). İkinci grup hasta klinik ve radyolojik bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumlu fakat rekürren alınan COVID RT-PCR testleri negatif sonuçlanan hastalardı (olası COVID-19 pnömonisi). Kontrol grubu ise COVID-19 pandemi dönemi öncesinde pnömoni tanısı ile yatan, retrospektif olarak değerlendirilen radyolojik bulguları COVID-19 pnömonisi tutulumuna benzeyen fakat nazofarengeal sürüntüde COVID-19 PCR bakılmamış hastalardan oluşturuldu (kontrol grubu).

Çalışma hakkında Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak sözlü bilgilendirme yapıldıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 28 hastadan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı, olgu rapor formları dolduruldu. Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından onaylandıktan sonra veri toplama ve analiz etme süreci başladı (GOKAEK- 2020/177).

Çalışmaya dahil edilmesi uygun görülen olası COVID-19 hastaları ile kesin COVID-19 hastaları tanı ve tedavi sürecinden en az 30 gün sonra olmak üzere tekrar hastaneye çağrılarak antikor düzeylerine bakılmak için kan örnekleri alındı. Kontrol grubu olarak belirlenen, pandemi ilan edilmeden önce hastanede yatarak tedavi gören viral pnömonili hastaların kan örnekleri tanı almalarından 3-4 ay sonrasına denk gelmekteydi. Bu 3 grup hastanın olgu rapor formunda yer alan demografik bilgileri, hastalık geçirme tarihleri ve diğer ulusal aşılama programındaki aşılarda ve risk grubundaki hastaların pnömokok aşısı, grip aşısı bilgileri kaydedildi.

Antikor Ölçümü

Çalışmaya dahil olan hastalarda periferik kanda SARS-CoV-2 Total (IgG+IgM) ve IgG antikor düzeyleri çalışıldı. Total antikor düzeyleri Cobas (Roche) cihazında Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 kiti kullanılarak, IgG antikor düzeyleri ise SARS-CoV-2 Elisa kiti (Euroimmun) kullanılarak belirlendi.

Hastaların kanları viroloji laboratuvarında 10 dakika 400xg'de santrifüj edildi ve serum ayrıştırıldı. Elde edilen serumlar mikrosantrifüj tüplerinde -80 santigrat derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü geldiğinde tüm numuneler oda ısısına getirildikten sonra seyreltilerek COVID-19 rekombinant proteinleri ile kaplanmış pleyt kuyucuklarına konuldu ve 30 dakika inkübe edildi. Sonrasında yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkanarak HRP işaretli Anti-hIG Tracer antikor ilave edilerek tekrar inkübasyon ve yıkama aşamalarından geçti. Substrat ve stop solüsyon eklenerek ELISA pleyt okuyucusunda 450nm dalga boyunda 10 dakika içerisinde okuma yapıldı.

İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS for Windows sürüm 16.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), kategorik değişkenler sayım (yüzde) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. İki taraflı p değerinin $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan, kontrol grubu olarak belirlediğimiz grup; ülkemizde ilk vakanın tespit edildiği 11 Mart 2020 tarihinden önce servisimizde yatarak pnömoni tedavisi görmüş, klinik ve radyolojik olarak COVID-19 pnömonisi ile benzerlik göstermiş olan 10 hastadan oluşmaktaydı. O dönemde COVID-19 RT-PCR örneği alınmamış olan bu hastaların hiçbirinde Total (IgG+IgM) ve IgG antikor pozitifliği saptanmadı.

Çalışmaya hasta grubu olarak dahil edilen toplam 28 kişiden 18 tanesi olası, 10 tanesi ise kesin COVID-19 pnömonisi olarak kabul edilen hastalardı. Olası COVID-19 pnömoni hasta grubunun yaş ortalaması 58 ± 14 olarak saptanmış olup, 10 tanesi kadın, 8 tanesi erkekti. Kesin COVID-19 pnömoni hasta grubunun yaş ortalaması 48 ± 14 ve 5 kadın, 5 erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1
Demografik Özellikler

Demografik özellikler	Kesin COVID-19 grubu	Olası COVID-19 grubu
	n=10	n=18
Yaş, ortalama, yıl	48±14	58±14
Cinsiyet		
Kadın	5	10
Erkek	5	8
Komorbiditeler		
DM	3	5
HT	2	7
KAH	0	5
KKY	0	2
KBY	0	2
Astm	2	1
Hematolojik malignite	1	2
Solid organ malignitesi	0	2

DM, Diabetes mellitus; HT, Hipertansiyon; KAH, Koroner arter hastalığı; KKY, Konjestif kalp yetmezliği; KBY, Kronik böbrek yetmezliği

Olası COVID-19 pnömonisi olarak kabul edilen 18 hastanın periferik kanda bakılan SARS-CoV-2 Total (IgG+ IgM) antikor pozitiflik oranı %72 (n=13) saptandı. Total antikor pozitifliği olan her hastanın IgG değeri pozitif olarak bulundu. 5 hastada Total ve IgG antikor düzeyi limit değerinin altında saptanarak negatif olarak sonuçlandı. Bu hastaların 2si erkek, 3ü kadın idi. Total (IgG+IgM) antikor düzeyi negatif sonuçlanan 5 hastanın yaş ortalaması 69 olup, 3 hasta 75 yaş ve üzerindediydi. Olası COVID-19 pnömonili hasta grubunun antikor sonuçları Tablo 2 ve 3’te gösterilmiştir.

Tablo 2
Antikor Sonuçları

	Kesin COVID-19 pnömoni grubu (n=10)	Olası COVID-19 pnömoni grubu (n=18)	Kontrol grubu (n=10)
Total (IgG+IgM) pozitif	9	13	0
Total (IgG+IgM) negatif	1	5	10

Kesin COVID-19 pnömonisi olarak kabul edilen 10 hastanın 9 tanesinde Total (IgG+IgM) pozitif bulunmuş olup sadece 59 yaşındaki 1 erkek hastada antikor negatif olarak saptanmıştır. Bu hastanın komorbid hastalık olarak sadece Non-Hodgkin Lenfoma tanısı tespit edilmiştir. Kesin COVID-19 pnömonili hasta grubunun antikor sonuçları Tablo 2 ve 4’te gösterilmiştir.

Kesin COVID-19 pnömoni grubu ile olası COVID-19 pnömoni grubu arasında total ve IgG antikor seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla total antikor düzeyleri $79,21 \pm 32,4$ ve $72,98 \pm 36,95$, $p > 0,05$; IgG antikor düzeyleri $2,57 \pm 1,08$ ve $2,84 \pm 0,9$, $p = 0,6$).

Tablo 3

Olası COVID-19 Pnömonili Hasta Grubu

Hasta Numarası	Yaş	Cinsiyet	Antikor Sonucu			
			Total (IgG+IgM)		IgG	
			Değer	Sonuç	Değer	Sonuç
Hasta 1	66	Erkek	50,56	Pozitif	3,285	Pozitif
Hasta 2	36	Kadın	62,38	Pozitif	1,703	Pozitif
Hasta 3	74	Erkek	0,081	Negatif	-	-
Hasta 4	41	Kadın	140,1	Pozitif	1,032	Pozitif
Hasta 5	84	Kadın	0,082	Negatif	-	-
Hasta 6	70	Kadın	108,9	Pozitif	-	-
Hasta 7	33	Erkek	108,1	Pozitif	2,526	Pozitif
Hasta 8	67	Erkek	105	Pozitif	3,616	Pozitif
Hasta 9	57	Erkek	40,79	Pozitif	3,509	Pozitif
Hasta 10	76	Kadın	0,098	Negatif	-	-
Hasta 11	65	Erkek	73,14	Pozitif	3,281	Pozitif
Hasta 12	54	Kadın	41,36	Pozitif	2,986	Pozitif
Hasta 13	36	Erkek	106,4	Pozitif	3,548	Pozitif
Hasta 14	55	Kadın	0,082	Negatif	-	-
Hasta 15	60	Erkek	0,086	Negatif	-	-
Hasta 16	69	Erkek	59,82	Pozitif	3,796	Pozitif
Hasta 17	48	Erkek	26,85	Pozitif	1,962	Pozitif
Hasta 18	60	Kadın	25,42	Pozitif	-	-

Total (IgG+IgM) antikor test sonucu negatif olan hastaların IgG antikor sonuçları çalışılmayıp (-) olarak gösterilmiştir.

Tablo 4

Kesin COVID-19 Pnömonili Hasta Grubu

Hasta Numarası	Yaş	Cinsiyet	Antikor Sonucu			
			Total (IgG+IgM)		IgG	
			Değer	Sonuç	Değer	Sonuç
Hasta 19	64	Kadın	21,6	Pozitif	3,583	Pozitif
Hasta 20	33	Kadın	126,1	Pozitif	1,196	Pozitif
Hasta 21	48	Erkek	78,21	Pozitif	3,026	Pozitif
Hasta 22	59	Erkek	0,091	Negatif	-	-
Hasta 23	36	Erkek	82,82	Pozitif	Negatif	Negatif
Hasta 24	45	Erkek	112,1	Pozitif	0,945	Borderline
Hasta 25	30	Kadın	39,2	Pozitif	2,51	Pozitif
Hasta 26	63	Kadın	77,81	Pozitif	3,783	Pozitif
Hasta 27	70	Erkek	82,72	Pozitif	3,427	Pozitif
Hasta 28	41	Kadın	92,36	Pozitif	2,078	Pozitif

Total (IgG+IgM) antikor test sonucu negatif olan hastaların IgG antikor sonuçları çalışılmayıp (-) olarak gösterilmiştir.

Tartışma

COVID-19 pnömonisinin tipik radyolojik bulguları tespit edilen fakat tanı anında RT-PCR negatif bulunan hastaların %72'sinde antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Antikor negatif bulunan hastaların ileri yaş ve komorbiditelere sahip hastalar olduğu izlenmiş olup, pandemi döneminde, COVID-19 pnömonisi düşünülüp COVID RT-PCR negatif bulunan hastalarda tanı için radyoloji ve antikor düzeyleri değerlendirilmelerinin oldukça yararlı olduğu düşünülmüştür.

COVID-19 pandemisi başladıktan sonra, hastalığın nazofarenks, orofarenks, balgam, derin trakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj gibi bölgelerden sürüntü ile COVID RT-PCR bakılarak tanı konması fakat bu tetkiklerin sensitivite ve spesifite değerlerinin %100 olmaması tüm sağlık çalışanlarını alternatif ve destekleyici tanı yöntemlerinin araştırılması konusunda harekete geçirmiştir.

Bu yöntemlerden pandeminin başından beri destekleyici tanı yöntemi olabilmesi açısından SARS-CoV-2 total antikor (IgG+IgM), IgG ve IgM düzeyleri araştırılmış, korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. Çalışmalar sonucu COVID RT-PCR sonucu pozitif saptanan hastalarda hastalığın ilk haftasında erken dönemde alınan serum örneklerinde antikor saptanamayıp yanlış negatif sonuç verme ihtimali varken total antikor, IgM ve IgG antikor oluşma medyan süresi, 11, 12 ve 14 gün olarak saptanmıştır (1,17). Antikor oluşumunun en erken 7-11 gün arasında başlaması tek başına tanı koymada bu antikorların kullanımını kısıtlayıp akut hastalık döneminde tek başına kullanılamayacağı ileri sürülmüştür (17). Fakat günler ilerledikçe antikor oluşma yüzdesi artarak geçirilmiş COVID-19 hastalığını gösterme oranı artmaktadır ve Total antikor pozitiflik oranı 15 gün içerisinde %100'e yükselip, IgG düzeyinin ortalama 30 gün sonra kanda en yüksek düzeye ulaştığı görülmüştür (1,18). IgG pozitifliğinin ne kadar süre devam ettiği ile ilgili net bilgi olmamakla birlikte incelenen çalışmalarda hastalık başlangıcından en geç 13 hafta sonrasında antikor düzeyi bakılarak hala pozitif olduğu görülmüştür (1). IgM'in ilk 3 haftada en yüksek düzeyine ulaşip sonrasında düşüşe geçtiği ve 12. haftada kandan kaybolduğu saptanmıştır (18). 68 çalışmanın yer aldığı bir meta analizde, COVID-19 tanısını doğrulamak amacıyla bakılan IgG, IgM ve IgA antikorlarının tek veya ikili kombinasyonları incelenmiş; antikor testlerinin her birinin spesifite oranları %98-%100 arasında bulunmuştur (19). Antikor kombinasyonlarından en yüksek sensitivite oranına sahip olan grubun %79 ile tek başına IgG veya tek başına IgM pozitifliği olduğu tespit edilmiştir (19).

Hastalığın erken döneminde antikorlar henüz oluşmadığı için yanlış negatif sonuçlar görülebilirken; interferon, nonspesifik IgM ve romatoid faktör varlığında yanlış pozitif sonuçlara ulaşılabilir (18,20).

Bu nedenle yaptığımız çalışmada olası ve kesin COVID-19 hasta grubundan hastalık başlangıcından en az 30 gün sonra alınan kandan Total SARS-CoV-2 antikor ve IgG antikor düzeyleri bakılmıştır.

Çalışmamızda; ilk COVID-19 vakası ortaya çıkmadan önce hastanede yatan kontrol grubunun hiçbirinde SARS-CoV-2 antikorunu tespit edilemedi. Olası COVID-19 pnömonisi grubunda antikor düzeyleri negatif sonuçlanan 5 hastanın da DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı), KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), KKY (konjestif kalp yetmezliği) gibi hastalıklardan en az 2 tanesine sahip olduğu, aralarından 2 tanesinin hematolojik malignite olarak multiple myelom tanısına sahip immünsüprese hasta olduğu görüldü. Kesin COVID-19 pnömonisi grubundan sadece 1 tanesinin antikor düzeyi negatif olarak sonuçlanmış olup bu hastanın Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hasta olduğu, aktif kemoterapi alması nedeniyle immünsüprese olduğu tespit edildi.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde SARS-CoV-2 antikor saptanamayan hastalarda yanlış negatiflik sebepleri düşük antikor konsantrasyonu, IgM düzeylerinin düşmeye başlaması ve dolayısıyla Total (IgM+IgG) antikorda saptanamaması, ileri yaşta ve immünsüprese hastalar olmaları ve antikor oluşturma oranlarının azalması olarak söylenebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunların ilki çalışmanın retrospektif olması nedeniyle literatürdeki bazı çalışmalar gibi hastalığın başlangıcı ile ilerleyen günler arasındaki antikor düzey

farklarının, pik, plato ve düşüş günlerinin tespit edilememiş olmasıdır (21). Fakat çalışmanın amacının geçirilmiş COVID enfeksiyonunu göstermek ve diğer tanı yöntemleri ile korelasyonunu ortaya koymak olması nedeniyle antikor düzeylerinin ayrıntılı analizine ihtiyaç olmadığı düşünülmüştür.

Ayrıca SARS-CoV-2 virüsünün yapısındaki bazı proteinler SARS-CoV, MERS-CoV gibi diğer koronavirüs çeşitleriyle benzer yapıda olup ELISA yöntemi ile antikor düzeyleri bakılırken çapraz reaksiyona sebep olabileceği kanıtlanmıştır (22). Çalışmaya dahil edilen hastalara COVID RT-PCR bakılırken diğer solunum yolu koronavirüslerine yönelik tarama yapılmadığı için çalışmamızdaki olası yanlış pozitiflik oranları tespit edilememiştir. Bununla birlikte, pandemi döneminde toplumda COVID-19 enfeksiyon sıklığı oldukça yüksek seyrederken, RT-PCR pozitif bulunan hastaların diğer koronavirüslerden çok SARS-CoV-2 virüsü olma olasılığının yüksek olduğu da kabul edilmelidir.

Çalışmamızda bir diğer kısıtlayıcı faktör ise çalışmanın az sayıda hasta içermesi ve sadece hastanede yatış gerektiren hastaların dahil edilmesidir. Radyolojik olarak tipik COVID-19 pnömonisi olan hastalar dahil edildiği için hastaların tümü yatan hastalardan oluşmuştur.

Bu kısıtlılıkların yanında, çalışma yapılırken ülkemizde aşı uygulamalarının başlamamış olması nedeniyle antikor pozitifliklerinin geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonunu göstermek açısından daha değerli olduğu, aşı ile antikor sonuçlarının değişmemiş olması nedeniyle de bu üç tanı yöntemi karşılaştırmak açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Tanı yöntemlerinin birlikte kullanılmasının kesin tanı oranlarını artıracığı kesindir fakat yukarıda da ifade edildiği gibi antikor düzeyi değerlendirmenin erken dönemde hastalık tanısı açısından yararı kısıtlıdır. Bu dönemde radyoloji ve RT-PCR tetkiklerinin birlikte kullanılması tanı şansını artırmaktadır. Çalışmamızda RT-PCR negatif bulunan hastalarda radyolojik güvenilirlik %72 olarak bulunmuştur. Radyoloji uyumlu bulunup antikor tespit edilmeyen hastaların da yaşlı ve immunsupresif bireyler olduğu dikkat çekmiştir. Bu nedenle, pandemi döneminde tipik COVID-19 pnömonisi radyoloji bulguları olan hastaların, RT-PCR negatif bulunsalar bile COVID-19 pnömonisi olarak kabul edilebilecekleri düşünülmektedir. Elbette, COVID-19 dışı viral pnömonilerin ve enfeksiyon dışı sebeplerin benzer radyolojik bulgulara sebep olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle pandeminin şiddetinin azaldığı dönemlerde ve benzer radyolojik bulguları oluşturabilecek komorbid hastalığı olanlarda radyolojik bulgular daha dikkatle yorumlanmalıdır.

Sonuçlar

Sonuç olarak, pandemi döneminde tipik COVID-19 pnömonisi radyoloji bulguları olan hastaların, RT-PCR negatif bulunsalar bile COVID-19 pnömonisi olarak kabul edilebilecekleri düşünülmektedir. Pandemi döneminde radyolojik olarak COVID-19 pnömonisi düşünülen hastalarda geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu tanısı için COVID-19 antikor düzeyleri kullanılabilir. Bununla birlikte, yaşlı ve hematolojik malignite başta olmak üzere immunsupresyonu olan hastalarda yeterli antikor yanıtı oluşmayabileceği, bu nedenle geçirilmiş enfeksiyonu göstermenin güç olabileceği akılda tutulmalıdır.

Etik Kurul Onamı: Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18 Haziran 2020 tarih ve 2020/177 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir/konsept: İ.B., A.K., H.B.; Tasarım: S.A.B., E.A.K.; Süpervizyon: İ.B., S.D., H.B.; Materyal: H.U., E.A.K.; Veri toplama/işleme: G.Ö.K., H.U., S.A.B.; Analiz/yorumlama: H.U., S.D., A.K.;

Literatür tarama: G.Ö.K., İ.B., A.K.; Taslak oluşturma/makale yazımı: İ.B., G.Ö.K.; Eleştirel inceleme: G.Ö.K., S.A.B., E.A.K., A.K., H.U., S.D., H.B., İ.B. Yazarlar bu yazının tüm içeriğinin sorumluluğunu kabul etmiş ve yayınlanmak için gönderilmesini onaylamıştır.

Kaynakça

1. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 19 Kasım 2020;71(16):2027-34.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 22 November 2022]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. El Homsy M, Chung M, Bernheim A, Jacobi A, King MJ, Lewis S, et al. Review of chest CT manifestations of COVID-19 infection. *Eur J Radiol Open*. 2020; 7:100239.
4. Zhu W, Xie K, Lu H, Xu L, Zhou S, Fang S. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol*. 2020;92(9):1525-32.
5. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
6. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020;9(4):1225.
7. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
8. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-7.
9. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3306-9.
10. Kim H. Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists? *Eur Radiol*. 2020;30(6):3266-7.
11. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382(8):692-4.
12. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1518-24.
13. Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matuoka M, et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020; 128:104393.
14. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172-80.
15. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-9.
16. Wang M, Wu Q, Xu W, Qiao B, Wang J, Zheng H, et al. Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; [cited 29 November 2022]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.12.20022327>
17. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11(2):e00722-20.
18. Li G, Chen X, Xu A. Profile of Specific Antibodies to the SARS-Associated Coronavirus. *N Engl J Med*. 2003;349(5):508-9.
19. Chen M, Qin R, Jiang M, Yang Z, Wen W, Li J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Int J Infect Dis*. 2021; 104:415-22.

20. Zhong L, Chuan J, Gong B, Shuai P, Zhou Y, Zhang Y, et al. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):777-80.
21. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-8.
22. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478-88.