

COVID-19 Hastalığı Sonrası Aşılanmamış Hastalarda Demografik Özellikler, Antikor Seviyeleri ve Akciğer Tutulumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Demographic Characteristics, Antibody Levels and Lung Involvement in Unvaccinated Patients After COVID-19 Disease

Burak Hasgül¹, Serhat Karaman¹, Arif İsmet Çatak²

Özet

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Tokat

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

Sorumlu Yazar

Burak Hasgül

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Tokat, Tokat, 60250

E-mail: hasgul_burak@hotmail.com

Amaç: COVID-19 hastalığı, akut akciğer hasarı yaparak, solunum yetmezliğine neden olabilir. Mortalite riski nedeniyle; enfeksiyon sonrası oluşan antikor düzeylerinin koruyuculuğunu öngörebilmek önemlidir. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı geçirdiği tespit edilen, aşılanmamış ve takipte kanda antikor yanıtı bakılmış olan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi, antikor seviyeleri ile akciğer tutulumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: COVID-19 hastalığını geçirdiği kanıtlanmış olup, aşı olmayan 118 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Hastalara antikor testi uygulandı. Akciğer tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla çekilen akciğer grafisi veya tomografi görüntüleri incelendi. Sonuçlar antikor düzeyleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızdaki 118 hastanın 56'sı erkek, 62'si kadındı. Antikor düzeyi 76 kişide (%64,4) pozitif. Ortalama antikor titresi 63,76±54,88' du. Hastaların 14'ünde (%11,9) akciğer tutulumu mevcuttu. Akciğer görüntülemeleri COVID-19 ile uyumlu görülen hastaların antikor düzeyleri akciğer tutulumu olmayanlara göre yüksekti (p<0,001). Hastalığı geçiren erkek hastalarda kadınlara göre daha fazla akciğer tutulumu geliştiği görüldü (p= 0,048).

Sonuç: Aşılanmamış bireylerde COVID-19 hastalığı sonrası erkeklerde akciğer tutulumu daha yüksek bulundu. Akciğer tutulumu olan hastaların antikor seviyeleri, olmayanlara göre daha yüksekti. Çocuklarda akciğer tutulumu olmamasına rağmen bağışıklık cevabı yüksekti. Hastalığın hafif geçirilmesi sonrasında antikor düzeylerinin düşük olabileceği unutulmamalıdır. Erişkin bireylerin öncelikli aşılanmaları sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antikor seviyeleri, COVID-19 hastalığı, demografik özellikler, pnömoni

Abstract

Objective: COVID-19 disease, can lead to respiratory failure by causing acute lung injury. Due to the high mortality risk; it is important to predict the protection of antibody levels after infection. In our study, it was aimed to examine the demographic characteristics of patients who were found to have COVID-19 disease, were not vaccinated and whose blood antibody response was checked during follow-up and to evaluate the relationship between antibody levels and lung involvement of disease.

Materials and Methods: 118 patients who were proven to have COVID-19 disease and were not vaccinated were included in the study. Their demographic information was recorded. Antibody levels were determined. Chest X-ray or tomography images were examined to evaluate lung involvement. Results were compared with antibody levels.

Results: Of the 118 patients, 56 were male and 62 were female. The antibody level was positive in 76 people (64.4%). The mean antibody titer was $63.76 \pm 54,88$. Lung involvement was found in 14 (11.9%) of the patients. Antibody levels of patients with lung involvement were higher than those without lung involvement ($p < 0.001$). It was observed that lung involvement developed

more in male compared to females ($p = 0.048$).

Conclusion: In unvaccinated individuals, lung involvement was found to be higher in men. Antibody levels of patients with lung involvement were higher than those without. Although the children did not have lung involvement, the immune response was high. It should be kept in mind that antibody levels may be lower after mild illness. Adult individuals should be vaccinated with priority.

Keywords: Antibody levels, COVID-19 disease, demographic characteristics, pneumonia

Giriş

2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde fark edilen ve 13 Ocak 2022 itibariyle dünya genelinde 314 milyona yakın kişinin enfekte olmasına ve 5.5 milyonu aşkın kişinin ölümüne sebep olan yeni koronavirüs, genetik yapısı açısından SARS-CoV ile %70 oranında benzerliğinden dolayı Dünya Sağlık Örgütü tarafından SARS-CoV-2 şeklinde nitelendirilmiştir (1). SARS CoV-2' nin sebep olduğu COVID-19 hastalığı tüm dünyada halen kontrol altına alınamamıştır. Hastalık yayılmaya ve insan sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. COVID-19 hastalığı, yaygın pnömonik infiltrasyonlarla akut akciğer hasarına sebep olarak solunum ve çoklu organ yetersizliklerine yol açabilir. Hastalık; bazı hastalarda ve özellikle pediatrik yaş gruplarında semptomsuz veya hafif bulgularla

seyredebilmekteyken, komorbid hastalıkları olan veya immünsüprese geriatric hasta gruplarında daha mortal seyredebilmektedir. Hastalığın seyrinde virüsün akciğeri infiltrate etmesi ve solunum yetersizliği gelişmesi başlıca ölüm sebebi olduğu bilinmektedir (2,3). Bu sebeplerden dolayı hastalığı erken tanımak ve enfeksiyon sonrası oluşan antikor düzeylerini değerlendirebilmek önemlidir. Bağışıklık yanıtı canlılarda iki şekilde meydana gelir. Birincisi enfeksiyona sebep olan mikroorganizmayla temas sonrası, ikincisi ise aşılama ile mümkündür. Gelişecek antikorlardan IgM akut dönemde yükselirken; IgG antikor daha geç oluşup daha uzun süre kanda kalabilmektedir (4,5). COVID-19 hastalığının tanısında tüm dünyada halen, real time polimeraz zincir reaksiyonu testi (RT-PCR) ile viral nükleik asit amplifikasyonunun kullanımı standart olarak önerilmektedir.⁴ Ayrıca tanı amaçlı kullanılan bir diğer yöntem; RT-PCR yöntemiyle karşılaştırıldığında daha hızlı sonuç vermesi, kullanım kolaylığı ve daha ucuz olması gibi sebeplerden dolayı avantajları da olan serum antikor ölçüm testleridir.⁵ COVID-19 hastalığı tespitinde RT-PCR ve antikor testleri haricinde bir diğer yöntem radyolojik görüntülemelerdir. Pandemi başlangıcından itibaren hastalığın tanısı ve takibi açısından sıklıkla uygulanan yöntemler akciğer grafileri ve toraks bilgisayarlı tomografileridir (6). Şiddetli akciğer hasarı ve solunum yetmezliğine sebep olabilen SARS CoV-2 enfeksiyonunda radyolojik akciğer bulguları enfeksiyonun şiddeti hakkında önemlidir. Enfeksiyon şiddetine bağlı olarak

daha erken ve kuvvetli antikor yanıtı gerçekleşir (7-9).

Çalışmamızda COVID-19 hastalığı geçirdiği tespit edilen, aşılınmamış ve takipte serum antikor yanıtı bakılmış olan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi, antikor seviyeleri ile akciğer tutulumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmanın Etik Yönü: Çalışmamıza; T.C. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 17.06.2021, karar no: 83116987-947). Sağlık Bakanlığından 02.06.2021 tarihinde T15_38_22 form numarasıyla COVID-19 bilimsel araştırma izni alınmıştır. Çalışma ayrıca Uluslararası Helsinki Deklerasyonu ilkelerine göre yürütülmüştür.

Araştırmanın Tipi: Çalışmamız tanımlayıcı-kesitsel olarak retrospektif veri analizi ile yapıldı.

Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Evrensel Örnekleme: RT-PCR yöntemi ile COVID-19 hastalığı geçirdiği ve aşılınmadığı sağlık bakanlığı e-nabız sistemi üzerinden tespit edilen 20 Kasım 2020 - 20 Şubat 2021 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurarak antikor testi yapılan 118 hastanın verileri incelendi. Antikor seviyelerinin belirlenmesinde hastanemizde Roche Anti SARS CoV-2 antikor testi (Roche antikor testi) kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki bütün örnekler laboratuvarımızda bulunan Roche cobas e 601 cihazında (Roche Diagnostics,

Germany) çalışıldı. Elde edilen anti SARS COV-2 antikorların düzeyi cut off indeks (COI) <1 negatif, COI ≥ 1,0 pozitif olarak kabul edildi. Demografik veriler ve görüntüleme verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden alındı. Akciğer tutulumunun değerlendirilmesi postero-anterior akciğer grafisi ve/veya kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografisi ile yapıldı.

İstatiksel Analiz: Hastaların verileri IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 sistemi üzerine kaydedildi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Demografik veriler, akciğer tutulumu ve antikor seviyelerinin istatistiksel değerlendirilmesi için Ki-kare testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı geçirdiği tespit edilen,

Tablo 1. COVID-19 hastalığı geçirmiş 118 hastada antikor oluşumu.

| | | Hastalardaki antikor yanıtı | | P |
|-----------------|-----|-----------------------------|------------|--------|
| | | Pozitif | Negatif | |
| COVID-19 Geçmiş | Var | 76 (%64,4) | 42 (%35,6) | 0,002* |

p: Tek Örneklem Ki-Kare Testi; *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Toraks bilgisayarlı tomografisi ve/veya akciğer grafileri incelendiğinde; hastaların 14' ünde (%11,9) akciğer tutulumu tespit edildi.

aşılınmamış ve sonraki süreçte antikor testi yaptırmış hastaların demografik bilgilerinin ve antikor seviyeleri ile akciğer tutulumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Anlamlılık seviyesi olarak p<0,05 belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışma grubumuz Roche antikor testi yapılan 1-50 yaş arasındaki 118 hasta idi. Ortalama yaşı 32,1 olan hastaların 56 tanesi (%47,5) erkek, 62 tanesi (%52,5) kadındı. Hastaların 7 tanesi pediatrik yaş grubundaydı. Antikor düzeyleri 76 kişide (%64,4) pozitif, 42 kişide (%35,6) negatif saptandı. Bütün hastaların ortalama antikor titresi 63,76±54,88 birim antikor idi (Tablo 1).

Erkeklerde akciğer tutulumunun istatistiksel olarak kadınlara göre daha yüksek olduğu görüldü (p<0,05)(Tablo 2).

Tablo 2. COVID-19' a bağlı akciğer tutulumu olan hastaların demografik dağılımı.

| | | Cinsiyet | | P |
|------------------|---------------|------------|-----------|--------|
| | | Erkek | Kadın | |
| Akciğer Tutulumu | Var (14 kişi) | 11 (%78,6) | 3 (%21,4) | 0,048* |

p: İki yüzde Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Akciğer tutulumu olan 14 hastanın 12' sinde (%85,7) antikor düzeyleri pozitifken, 2 kişide antikor yanıtı oluşmadığı görüldü. Antikor yanıtı oluşmuş akciğer tutulumu olan hastalarda

ortalama antikor titresi 121,35 birim antikor iken antikor yanıtından bağımsız tüm akciğer tutulumu olan hastaların ortalama antikor düzeyi 104,04 birim antikor idi (Tablo 3).

Tablo 3. COVID-19 hastalığına bağlı akciğer tutulumu olan ve olmayan hastaların antikor düzeyleri.

| | | Antikor Düzeyi | |
|------------------|-------------|----------------|----------------------|
| | | Ort±SS | Median (Min-Mak) |
| Akciğer Tutulumu | Var (n=14) | 104,04±65,00 | 119,60 (0,12-188,30) |
| | Yok (n=104) | 32,65±47,72 | 8,85 (0,11-212,40) |
| P | | <0,001* | |

p: Mann Whitney U Testi; *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı, n: Hasta sayısı.

Pediyatrik yaş grubundaki 7 hastanın da akciğer tutulumu yoktu. Erişkin yaş grubundaki akciğer tutulumu olmayan hastaların antikor düzeyleri

ile kıyaslandığında, pediyatrik hastaların antikor değerleri daha yüksek bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. COVID-19 hastalığına bağlı akciğer tutulumu olmayan hastalar ile pediyatrik grubun antikor kıyaslaması.

| | | Antikor Düzeyi | |
|----------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| | | Ort±SS | Med (Min-Mak) |
| Akciğer tutulumu yok | Çocuk (n=7) | 53,80±83,33 | 2,50 (0,11-212,40) |
| | Yetişkin (n=97) | 31,12±44,43 | 9,06 (0,11-188,00) |
| P | | <0,897* | |

p:Mann Whitney U Testi; *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı, n: Hasta sayısı.

Tartışma

COVID-19 hastalığı tüm dünyada yayılmaya ve mortal seyretmeye devam etmektedir. SARS CoV-2'ye bağlı antikor yanıtı çeşitli değişkenlerden etkilenabilmektedir. Hastalığın seyrinde yaş, cinsiyet, akciğer tutulumu prognozda önemlidir. Aslan ve ark.'nın yaptığı COVID-19 hastalarında antikor seviyelerinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmada 21 hasta değerlendirilmiş; ortalama yaş 30,4, erkek/kadın oranı %29/71 olarak bulunmuş (5). Liu ve ark.'nın 42 hasta ile yaptığı hastalık sonrası antikor yanıtlarının incelendiği çalışmada median yaş 61 iken hastaların %66,7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (10). Li ve ark.'nın yaptığı 425 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %56'sının erkek ve 45 yaş üzeri olduğu, hastalığın ileri yaşlarda daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda hastaların %52,5'i kadını ve akciğer tutulumunun ileri yaşlarda ve erkeklerde daha sık gözlemlendiği belirlendi. COVID-19 hastalığı sonrası antikor yanıtı, re-enfeksiyon, hastaneye yatış ve mortalite açısından değerlidir.¹² Aslan ve ark.'nın⁵ Roche antikor testi kullanarak 21 hasta ile yaptıkları çalışmada, COVID-19 enfeksiyonundan 3 ay sonra bakılan antikor testinin 20 kişide (%95) pozitif olduğu raporlanmıştır. Choe ve ark.'nın¹³ 65 yaş altındaki 58 hastanın incelendiği Roche antikor testi dahil 4 farklı kitle yaptığı çalışmada ise hastalıktan sonra 8. ayda bakılan antikor düzeylerinde %53,4 pozitiflik bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 7 aylık süreçte COVID-19 hastalığı geçiren ve sonrasında antikor testi yapılan hastaların

%64,4'ünde antikor pozitifliği tespit edildi. COVID-19 hastalığının seyrinde akciğer tutulumu varlığı hastalığın şiddeti ve mortalitesi açısından önemlidir. Gonzalez ve ark.'nın yaptığı çalışmada 35 hastanın 23'ünde akciğer tutulumu tespit edilmiş ve bu hastaların 19'unda (%82,6) ikinci ayda bakılan antikor seviyelerinin yüksek kaldığı bildirilmiş (8). Bizim çalışmamızda akciğer tutulumu olan 14 hastanın 12'sinde (%85,7) antikor seviyelerinin yüksek kaldığını belirledik. Akciğer tutulumu olmayan 104 hastanın ise 64'ünde (%61,5) antikor pozitifliği saptadık. Antikor pozitifliği olan tüm hastaların akciğer tutulumu olanlarda antikor titrelerinin anlamlı daha yüksek olduğu sonucuna vardık. Izcovich ve ark.'nın 31.948 hastanın dahil edildiği 58 çalışmanın verilerini analiz ettikleri derlemede erkek cinsiyetin hastalık şiddeti ve mortalite açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da 118 hastanın 14'ünde akciğer tutulumu tespit edildi ve bu 14 hastanın 12'si (%85,7) erkekti.

Sonuç olarak; COVID-19 hastalığının seyrinde virüsün akciğeri infiltre etmesi ve solunum yetersizliği gelişmesi başlıca ölüm sebebi olduğu bilinmektedir. Hastalık; pediatrik yaş gruplarında semptomsuz veya hafif bulgularla seyredebilmekteyken, ilerleyen yaşla birlikte akciğer tutulumu riski artmakta ve mortalitesi yükselebilmektedir. Çalışmamızda aşılanmamış bireylerde COVID-19 hastalığı sonrası erkeklerde akciğer tutulumunun daha yüksek olduğu, akciğer tutulumu olan hastalarda antikor seviyelerinin anlamlı daha yüksek saptandığı, pediatrik yaş grubunda ise

akciğer tutulumu olmamasına rağmen bağışıklık cevabının yüksek bulunduğu sonucuna varılmıştır. Hastalığın akciğerleri infiltre etmesi sonucu ağır geçirilmesinin antikor cevaplarını yükselttiği görülmüştür. Bu sonuca göre; COVID-19 hastalarının hastalığı hafif geçirmeleri sonrasında antikor düzeylerinin düşük kalabileceği ve bağışıklık seviyelerinin hastalığa karşı düşük olabilme ihtimali her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Erişkin kişilerin pediatrik yaş grubuna kıyasla antikor düzeylerini yükselterek bağışıklık seviyelerini artırmaları için aşılınmaları sağlanmalıdır. Mortalite riski olan COVID-19' a karşı aşılama, hastalığı geçirmiş kişilerde dahi dikkate alınmalıdır.

Etik Komite Onayı: Çalışmamıza; T.C. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 17.06.2021, karar no: 83116987-947). Çalışma uluslararası Helsinki Deklerasyonuna uygun yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir/Tasarım: SK, BH, Veri Toplama/İşleme: SK, Analiz/Yorum: BH, AİÇ, Yazıyı Yazma: BH, AİÇ, Eleştirel İnceleme/Revizyon: SK, BH.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Hui DS, Azhar IE, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV

epidemic threat of novel Coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;91:264-266.

2. Choudhary B, Goyal JP. Management Concern for Non-COVID Children During the COVID Pandemic. *Indian Pediatr.* 2020;57(6):591.
3. Yuan R, Xu QH, Xia CC, et al. Psychological status of parents of hospitalized children during the COVID-19 epidemic in China. *Psychiatry Res.* 2020;288:112953.
4. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1177-1179.
5. Aslan Ö, Mızraklı A, Aktar GS, Onur AR. COVID-19 Geçiren Hastalarda Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2021;48:181-186.
6. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2020;50(4):664-678. doi:10.3906/sag-2004-331.

7. Marklund E, Leach S, Axelsson H et al. Serum-IgG responses to SARS-CoV-2 after mild and severe COVID-19 infection and analysis of IgG non-responders. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241104. doi:10.1371/journal.pone.0241104.
8. Candel Gonza'lez FJ, Viñuela-Prieto JM, Del Castillo JG et al. Utility of lateral flow tests in SARS-CoV-2 infection monitorization. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(4):258.
9. Carsetti R, Zaffina S, Mortari EP et al. Spectrum of innate and adaptive immune response to SARS CoV 2 infection across asymptomatic, mild and severe cases; a longitudinal cohort study. *medRxiv*. 2020;06.22.20137141. doi:10.1101/2020.06.22.20137141.
10. Liu A, Li Y, Peng J et al. Antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(1):144-148.
11. Li Q, Guan X, Wu P ve ark. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
12. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020;4;370(6521):1227-1230.
13. Choe PG, Kim KH, Kang CK et al. Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):928-931. doi:10.3201/eid2703.204543.
14. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;17;15(11):e0241955.

