

**COVID-19 HASTALARINDA
NÖTRALİZAN ANTİKOR DÜZEYİNİN
6 AYLIK PROSPEKTİF İZLEMİ**

DR. ZEYNEP GÜREL
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GİRİŞ

- Humoral immun yanıtın aydınlatılması hastalıktan korunmada, tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesinde ve aşı çalışmalarında yol gösterici olmaktadır.
- Çalışmamızda COVID-19 hastalarında gelişen antikorların 6 ay boyunca nasıl değiştiği ve klinik, laboratuvar, epidemiyolojik özelliklerle ilişkisi araştırıldı.

- **SARS-CoV-2 Spike (S)** proteini virüsün konak hücreye girişinden sorumlu olması, nötralizan antikor indüksiyon kapasitesi ve türe özgü antijenik özgüllüğü nedeni ile en temel immünolojik hedeftir.
- SARS-CoV-2'ye spesifik antikor ilişkili nötralizasyon ağırlıklı olarak virüsün S protein **reseptör bağlayan domain (RBD)** içerisindeki epitoplara ile ilişkilidir(1).

YÖNTEM

- Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş gönüllü, 18 yaş üzeri, gebeliği ve ağır immunsupresif hastalığı olmayan, PCR testi pozitif 100 hasta dahil edildi.
- PCR pozitifliğinden sonraki 7, 15, 30. günler, 3 ve 6. aylarda kan örnekleri alındı.

YÖNTEM

- IgM ve IgG antikörlerinin kalitatif ve kantitatif tayini için **SARS-CoV-2 IgM ve IgG II Quant** kitleri kullanılarak **Chemilüminesans Mikropartikül Immülojik Assay (CMIA)** yöntemi ile çalışıldı (ARCHITECT SYSTEM). Bu sistem **SARS-CoV-2' nin spike reseptör bağlayıcı bölgesine (RBD) karşı** olan IgG ve IgM antikörlerini kantitatif olarak tespit etmektedir.

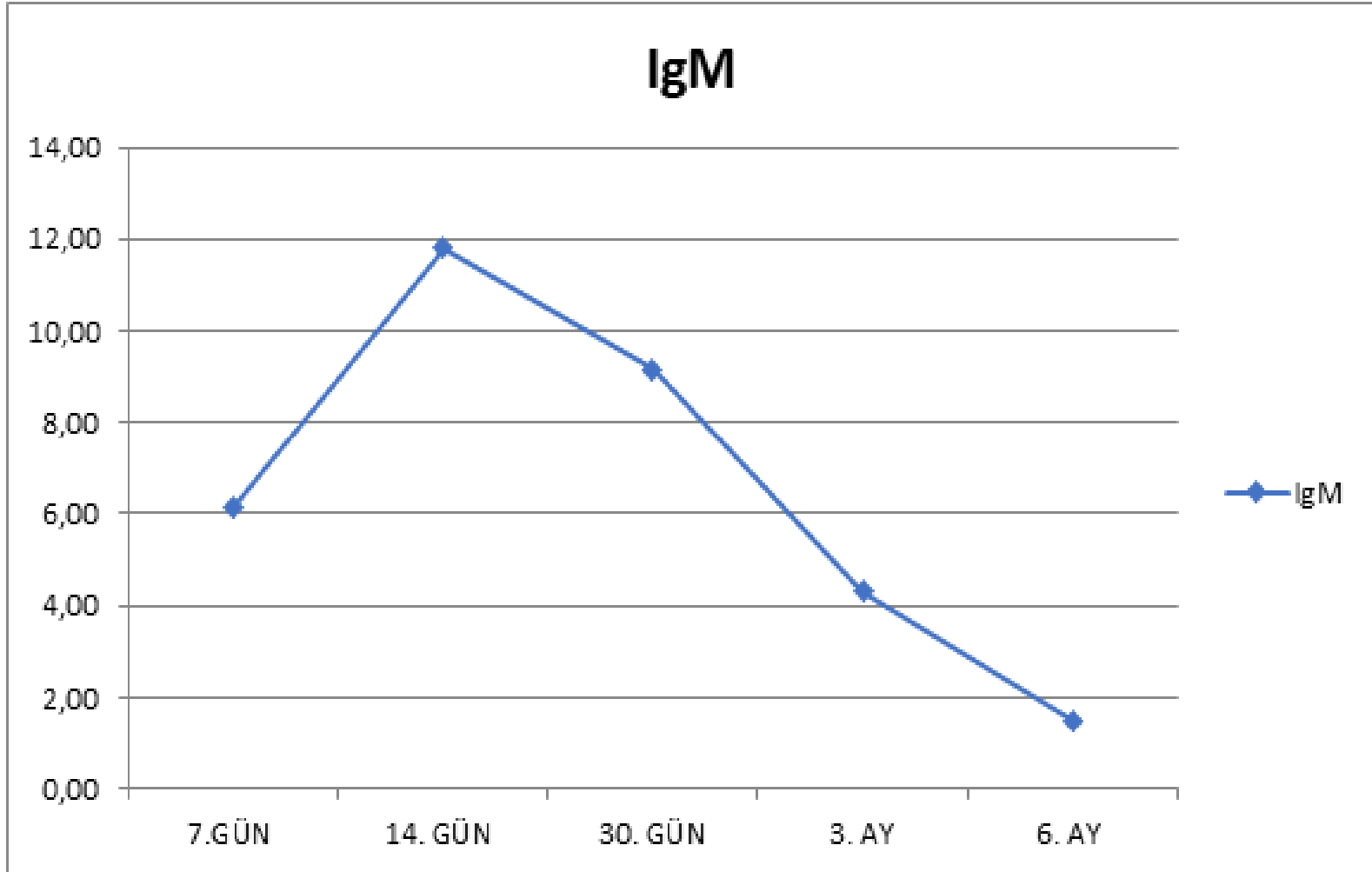
Hastaların Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar Karakteristikleri ve Antikor Dinamikleri

Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler	Sayı (n)	%
Kadın cinsiyet	49	49
Sağlık çalışanı	61	61
Ek hastalık (var)	26	26
Hipertansiyon	11	42.3
Diyabetes Mellitus	6	23.1
KOAH-Astım	5	19.2
İmmünsüpresif durum	3	11.5
Koroner Arter hastalığı	2	7.7
Kronik Böbrek Yetmezliği	1	3.8
Diğer(hipotiroidi,spondilit vb.)	6	23.1
Kas eklem ağrısı	61	62.2
Ateş	48	49
Halsizlik	46	46.9
Öksürük	34	34.6
Koku kaybı	31	31.7
Tat kaybı	23	23.5
Baş ağrısı	20	20.4
Nefes darlığı	14	14.3
İshal	5	5.1
Diğer(kusma,burun akıntısı,boğaz ağrısı)	26	26.5

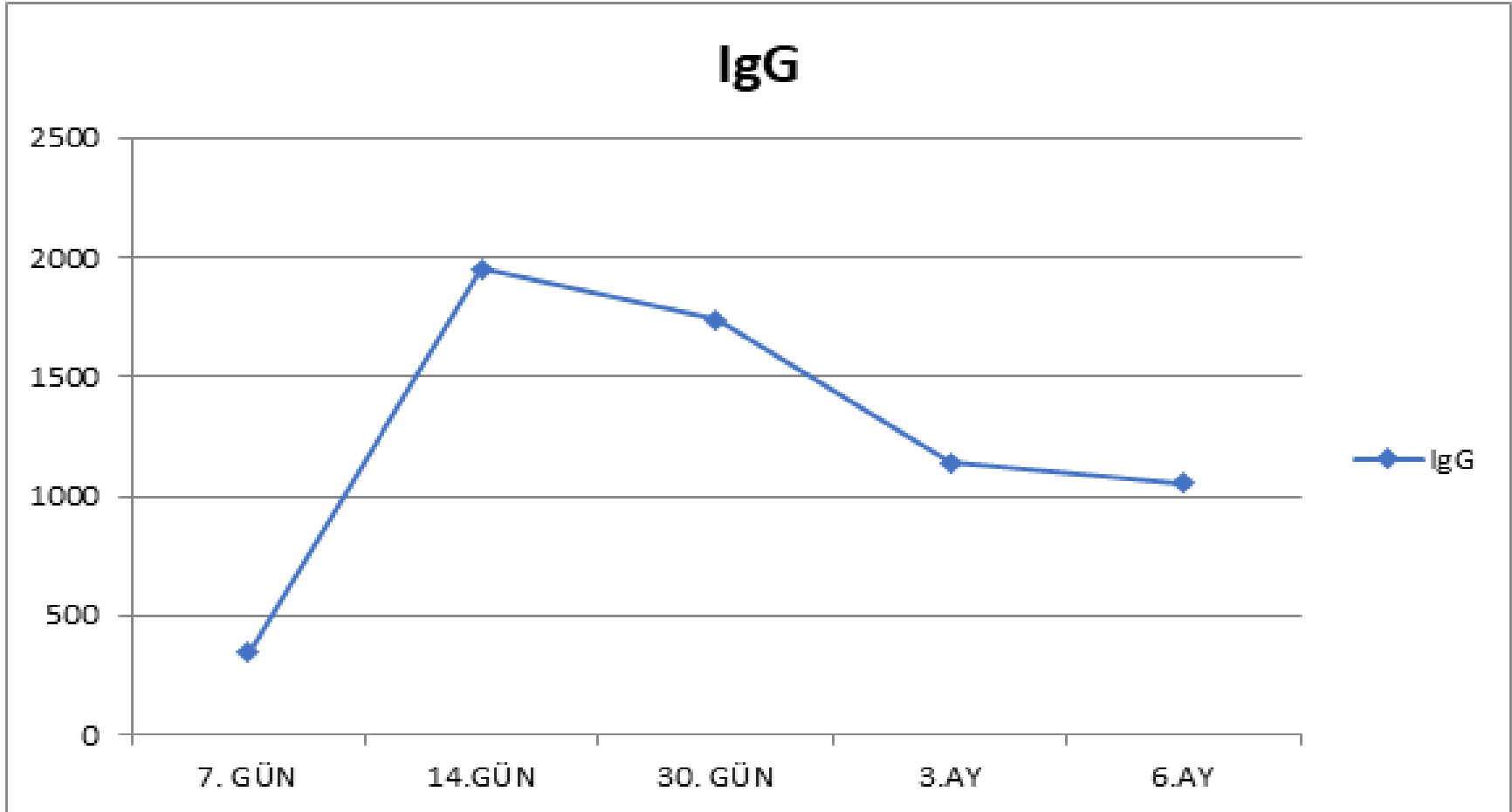
Hastaların Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar Karakteristikleri ve Antikor Dinamikleri

Antikor Dinamikleri	7.Gün	15.Gün	30.Gün	3.Ay	6.Ay
IgM	6,1±12,2	11,8±16,3	9,15±13	4,32±8	1,5±2,5
Saptanma oranı (%)	69	96	76	65	35
IgG	344 ± 1120	1949±6755	1738±2730	1142±1707	1053±1895
Saptanma oranı (%)	49	98	98	94	100

Ortalama IgM Antikor Dinamik Değişimleri (>1 İndeks birim, pozitif)



Ortalama IgG Antikor Dinamik Değişimleri (>50 AU/mL, pozitif)



BULGULAR

- Cinsiyet, ateş, tat kaybı, koku kaybı, kas-eklem ağrısı, lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı ile antikor düzeyi arasında fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

- Yapılan bir çalışmada antikor varlığı ilk 1 hafta içinde <%40 iken 15. günden sonra hızla %100 (total Ab), %94,3 (IgM) ve %79,8'e (IgG) yükselmiştir (2).
- Bir metaanalizde IgM serokonversiyonu %75,3 olarak bulunmuş; 7. gün, 14.gün, 21.gün, 28. gün ve >28. gün sonrasında ortalama IgM oranları sırasıyla %37,5, %73,3, % 81,3, %72,3 ve %73,3 olarak saptanmıştır. Ortalama IgG serokonversiyonu % 85,8; 7. gün, 14. gün, 21. gün, 28. gün ve >28. günden sonra ise % 35.4, % 80.6, % 93.3, % 84.4 ve % 98,9 olarak bulunmuştur (3).
- 30.000'den fazla COVID-19 olgusunun değerlendirildiği çalışmada %93'ünde orta-yüksek titre anti-spike antikorları olduğu ve bu antikor titrelerinin 3 ay boyunca stabil olduğu ve 5. ayda hafif düşüşler gördüklerini bildirmiştir (4).

TARTIŞMA

- SARS-CoV-2 RBD' ye **IgM ve IgA** yanıtlarının geçici olduğu ve çoğu hastada semptom başlangıcından sonraki **2,5 ay içinde azaldığı**, bununla birlikte **IgG yanıtı 90 günden daha uzun süre** pozitif kalmış ve seroreversiyon minimal olmuştur (5).
- İzlanda'da popülasyona dayalı serosürveys çalışmasında COVID-19 PCR pozitif hastalarda **seropozitiflik %90'dan** fazla saptanırken hastaların **120 gün sonra bile seropozitif** kaldığı, antikor titrelerinde düşüş olmadığı bildirilmiştir (6).
- Zhang ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada SARS-COV-2' ye karşı antikorların çoğu hastada değişken bir azalma olmakla birlikte **194 gün sonra bile devam edebileceği** gösterilmiştir (7).
- Araştırmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmakta başlangıçta yüksek olan IgM düzeyleri zamanla azalırken IgG düzeyleri artarak yüksek oranlarda sabitliğini korumaktadır.

TARTIŞMA

- ÇalıŐmalarda asemptomatik COVID-19 hastalarının gecikmiŐ, daha zayıf bir immün yanıt olduğu, Őiddetli geçiren hastalarda daha yüksek antikor düzeyi izlendiği bildirilmiştir (7-12). Benzer Őekilde alıŐmamızda da antikor düzeyleri yatan hastalarda, pnömonik infiltrasyonu olanlarda, akut faz reaktan yanıtı yüksek olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlarla COVID-19 enfeksiyonunu daha Őiddetli geçirenlerin daha güçlü antikor cevabına sahip olduğu söylenebilir.

SONUÇ

- COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda büyük oranda nötralizan antikorların oluştuğu ve en az 6 ay boyunca devamlılık gösterdiği bulunmuştur.
- Hastalığı semptomatik geçirenler , hastanede yatarak izlenenler, akciğer tutulumları olan olgularda antikor düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.
- CRP, AST, ALT, prokalsitonin, ferritin, D-dimer gibi laboratuvar göstergeleri ile antikor dinamikleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır.
- Bu bulgular, COVID-19'a immunolojik yanıtın anlaşılmasına katkıda bulunmakta ve uzun vadeli bağışıklık ile aşı stratejileri üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-90.
2. 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*. 2020;71(16):2027-2034.
3. Zhang JJY, Lee KS, Ong CW, Chan MY, Ang LW, Leo YS, et al. Diagnostic performance of COVID-19 serological assays during early infection: A systematic review and meta-analysis of 11 516 samples. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(4):529-538.
4. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibody to SARS-CoV-2 infection persists for months. *Science*. 2020;370(6521):1227-1230.
5. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52):eabe0367.
6. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1724-1734.
7. Zhang X, Lu S, Li H, Wang Y, Lu Z, Liu Z et al. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Virol Sin*. 2020;35(6):820-829.
8. 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):845-848.
9. Hashem AM, Algaissi A, Almahboub SA, Alfaleh MA, Abujamel TS, Alamri SS, et al. Early Humoral Response Correlates with Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients. *Viruses*. 2020;12(12):1390.
10. Li K, Huang B, Wu M, Zhong A, Li L, Cai Y, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11(1):6044.
11. Ma H, Zeng W, He H, Zhao D, Jiang D, Zhou P, et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(7):773-775.
12. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1269-1274.