

Farklı Klinik Şiddetteki COVID-19 Hastalarında Nötralizan Antikorların Belirlenmesi ve Uzun Sürelî İzlenmesi

Sedat Kaygusuz, Gülay Korukluođlu, Yasemin Coşgun, Ömer Şahin, Ferhat Arslan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Dr. Ömer ŞAHİN

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Virüsü (SARS-CoV-2)

- İlkin 2019 sonlarında Çin'in Wuhan kentinde
- Dünya çapında en az 527 milyon doğrulanmış enfeksiyon ve >6 milyon ölüm
- Ülkemizde >15 milyondan enfekte kişi ve 100 bine yakın ölüm
- Pandemi hüviyetini kaybetmekte

Giriş

- COVID-19 hastalığı klinik olarak asemptomatik, hafif, orta, ağır/kritik seviyede geçirilebilmekte,
- Hastalığın geçirildiği klinik tabloya göre antikor gelişmesi farklı düzeylerde olabilmekte,
- Hastalığa karşı gelişen antikorların nötralizan kapasitesinin bilinmesi ve kalıcılığının izlenmesi önemli

Amaç

- Anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyleri ile bunların koruyucu (nötralizan) seviyelerinin klinik tablolara göre farklılıklarının araştırılması,
- Nötralizan antikor gelişip gelişmediği ve geliştiyse ne kadar süre serumda devam ettiği,
- Aşılanan/aşılanmayan hastalarda NA aktivitesinin kalıcılığının tespit edilmesi (3. ay ve 9. ay),
- Anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyi ile nötralizasyon gücü üzerine ön bilgi oluşumunun sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

- Yerel etik kurul onayı
- Laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan
 - Mart-Mayıs 2020 tarihleri arasında başvuran ve takip edilen
 - COVID-19 hastalığını 8-12 hafta önce geçiren
 - Toplam 160 hasta
- COVID-19 geçiren hastalar klinik şiddetine göre dört gruba (ciddi-ağır, orta, hafif ve asemptomatik) ayrıldı.

Grup 1 (Ağır/kritik klinik tablo)	Pnömoni (+) ve semptomlar ve/veya BT'de viral pnömoni (+) ya da ARDS (+) veya sepsis veya septik şok	O ₂ sat <%93 (oda havasında) veya PaO ₂ /FiO ₂ <300
Grup 2 (Orta klinik tablo)	Pnömoni var semptomlar + (ateş, öksürük, dispne, takipne) ve/veya BT de viral pnömoni uyumlu	O ₂ sat >%93 (oda havasında)
Grup 3 (Hafif klinik tablo)	Pnömoni var, semptomlar (+) ve/veya BT'de viral pnömoni uyumlu	O ₂ sat >%96 (oda havasında)
Grup 4 (Asemptomatik tablo)	Pnömoni yok, ÜSYE, GIS veya genel semptomlar (ateş, öksürük,...)	

Gereç ve Yöntem

- Hastalık geçirildikten 3 ve 9 ay sonra SARS-CoV-2 Spike proteinine karşı gelişen antikolar (ELISA)
- HSGM, Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı'nda mikronötralizasyon testi (NA yanıtı)
- Hastalık geçirildikten sonra en az iki doz COVID-19 aşısı olan/olmayanlar kaydedildi.
- İstatistik analizler için SPSS (v. 20.0)

Bulgular

Tablo 1: COVID-19 geçirildikten 3 ay sonra hastalık şiddetine göre ASC-2-IGG düzeyleri (bau/ml)

Hastalar	Ortalama değer	p*
Grup 1	1226.36 ± 1610	<0.001
Grup 2	290.30 ± 259	
Grup 3	127.90 ± 187	
Grup 4	119.53 ± 281	
Toplam	441.03 ± 944	

Tablo 2: COVID-19 geçirildikten 3 ay sonra NA düzeyleri

Klinik tablo	Wuhan-19 suşu			Delta varyantı	
	Pozitif (%)	Ortanca değer	P	Ortanca değer	P
Grup 1	90	1/128 (1Ç: 1/64, 3Ç: 1/256)		1/32 (1Ç: 1/8, 3Ç: 1/64)	
Grup 2	85	1/64 (1Ç: 1/32, 3Ç: 1/128)	<0.001	1/16 (1Ç: 1/8, 3Ç: 1/32)	<0.001
Grup 3	92.5	1/16 (1Ç: 1/8, 3Ç: 1/64)		1/8 (1Ç:0, 3Ç: 1/16)	
Grup 4	97.5	1/32 (1Ç: 1/16, 3Ç: 1/64)		1/8 (1Ç:0, 3Ç: 1/8)	
Toplam	92.2	1/64 (1Ç: 1/16, 3Ç: 1/128)		1/8 (1Ç:0, 3Ç: 1/32)	

*Kruskal Wallis Testi

*Kruskal Wallis Testi

➤ Hastalığın klinik şiddeti ile hem Anti-SARS-CoV-2 (ASC-2) IgG düzeyleri hem de NA oranı ve nötralizan gücü ilişkili bulundu.

Bulgular

Tablo 3: Aşısız ve aşılı hastaların 9. ay ortalama ASC-2-IgG değerlerinin gruplara dağılımı

Hastalar	9. ay aşısız		9. ay aşılı	
	Ortalama değer (bau/ml)	p*	Ortalama değer (bau/ml)	p*
Grup 1	2162.38 ± 2065	0.004	3368.59 ± 2681	0.943
Grup 2	130.26 ± 473		3051.81 ± 1904	
Grup 3	16.21 ± 8		2857.69 ± 2088	
Grup 4	140.94 ± 246		2957.92 ± 1796	
Toplam	666 ± 1390		3013 ± 2001	

*Kruskal Wallis Testi

➤ Hastalıktan 9 ay sonra tüm hastalarda hala antikor seviyesi eşik değerinin üzerinde idi.

Bulgular

Tablo4: COVID-19 geçirildikten 9 ay sonra NA düzeylerinin gruplara ve varyantlara göre dağılımı

Klinik tablo	Wuhan-19 suşu		p	Delya varyantı		p
	ortanca değer			ortanca değer		
	aşısız	aşılı		aşısız	aşılı	
Grup 1	1/128	1/128	0.002	1/32	1/256	0.55
Grup 2	1/128	1/256		1/16	1/128	
Grup 3	1/16	1/128		0	1/128	
Grup 4	1/32	1/256		1/8	1/128	
Toplam	1/128	1/256		1/16	1/128	

*Kruskal Wallis Testi

➤ En az 2 aşı olarak 9 ay sonra kontrole gelen hastalarda hem ASC-2-IgG hem nötralize edici aktivitede aşının da etkisiyle anlamlı artış saptandı.

Bulgular

Tablo 5: Cinsiyete göre anti-SARS-IgG (bau/ml) ve NA düzeylerinin karşılaştırılması

	erkek	kadın	p
Parametre (düzey)	Ortanca değer	Ortanca değer	
3. ay ASC-2-IgG	143 (1Ç:37, 3Ç:496)	104 (1Ç:38, 3Ç:371)	0.82
3. ay NA (Wuhan suşu)	1/64 (1Ç:1/16, 3Ç:1/128)	64 (1Ç:16, 3Ç:128)	0.88
3. ay NA (delta varyantı)	1/16 (1Ç:0, 3Ç: 1/32)	1/8 (1Ç:0, 3Ç: 1/32)	0.68
9. ay ASC-2-IgG (toplam)	3068 (1Ç:656, 3Ç:4997)	1768 (1Ç:108, 3Ç:4242)	0.10
9. ay NA (Wuhan suşu, toplam)	1/256 (1Ç: 1/128, 3Ç: 1/256)	1/256 (1Ç: 1/64, 3Ç: 1/256)	0.58
9. ay NA (delta varyantı, toplam)	1/128 (1Ç: 1/64, 3Ç: 1/256)	1/64 (1Ç: 1/16, 3Ç: 1/256)	0.03

*Mann Witney U Testi

➤ Hastaların cinsiyeti ve antikor sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bulgular

Tablo 6: 3. ayda yaş aralıklarına göre ASC-2-IgG ve NA karşılaştırılması

Parametre (düzey)	Yaş aralığı				*p
	<30 yaş	31-50 yaş	51-60 yaş	>60 yaş	
ASC-2-IgG (bau/ml) (ortalama)	38±27	194.4±231	322±450	681±1272	<0.001
NA (Wuhan suşu) (ortanca)	1/8	1/32	1/32	1/128	<0.001
NA (delta varyantı) (ortanca)	1/8	1/8	1/16	1/16	<0.001

*Kruskal Wallis Testi

➤ Yaş arttıkça meydana gelen antikor cevabı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Bulgular

- Başlangıç RT-PCR ile elde edilen cycle threshold (CT) değerleri ve antikor sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Ortanca değerler: Grup 1'de 26.26; Grup 2'de 25.69; Grup 3'te 23.50 ve Grup 4'te 24.36 (p=0,74, Kruskal Wallis Testi).

Sonuç

- Hastalığın klinik şiddetine göre hem ASC-2-IgG düzeyleri hem de nötralize edici aktivite ile ilişkili bulundu.
- En az 2 aşı olan hastalarda 9. ayda hem ASC-2-IgG hem nötralize edici aktivitede anlamlı artış tespit edildi.
- Hastalıktan 9 ay sonra her iki antikor seviyesi kalıcılığını sürdürdü.
- Aşı ile pekiştirilmesi durumunda bu sürenin daha uzun süreli olacağı öngörüldü.
- ASC-2-IgG düzeyleri - çok az örnekte NA titresiyile uyumsuz olsa da - Wuhan-19 suşuna karşı ≥ 18 bau/ml değerlerde büyük oranda NA uyumu (%91) gözlemlendi.

TEŞEKKÜRLER