

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

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

DR. ZEYNEP GÜREL

UZMANLIK TEZİ

KONYA , 2022

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

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

DR. ZEYNEP GÜREL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. İBRAHİM ERAYMAN

KONYA , 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında yol gösterici olan değerli hocalarım Doç. Dr. İbrahim Erayman, Doç. Dr. Bahar Kandemir, Dr. ÖÜ. Esmâ Kepenek Kurt, Dr. ÖÜ. Rukiyye Bulut' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam ve hayatıma olan katkılarından dolayı pek kıymetli mesai arkadaşlarım Dr. Rümeysa Kabak, Dr. Nagehan Genç, Dr. Pınar Belviranlı Keskin, Dr. Sümeyye Yüce, Dr. Esra Kocakır'a, örneklerin saklanması olan katkılarından dolayı Dr. Fehmi Eryazıcı' ya, Dr. Mehmet Akgül, Dr. Ceren Eryılmaz ve Dr. Sümeyye Malkondu'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca beni destekleyen aileme teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum.

ÖZET

Başlık: COVID-19 hastalarında nötrofizan antikor düzeyinin 6 aylık prospektif takibi

Dr. Zeynep Gürel

Uzmanlık tezi

KONYA, 2022

Amaç: COVID-19 pandemisi tüm dünyayı halen etkilemektedir. Hastalıktan korunmada, reenfeksiyonların önlenmesinde ve aşı çalışmalarında humoral yanıtın aydınlatılması yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızın amacı COVID-19 enfeksiyonu sonrası oluşan antikor yanıtları ve bunları etkileyen faktörleri belirlemektir.

Yöntem: Çalışmamıza COVID-19 PCR testi pozitif olan 100 hasta dahil edildi. Hastaların 7. gün, 15. gün , 30. gün 3. ay ve 6. ayda COVID-19 IgM ve IgG antikor düzeyleri takibi yapıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, komorbiditeleri, semptomları, BT sonuçları, laboratuvar değerleri ile antikor düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların COVID-19 IgM ve IgG antikorları sırasıyla 7. günde % 69 ve % 49; 15. günde % 96 ve %98; 30. günde %76 ve % 98; 3. ayda % 65 ve %94; 6. ayda %35 ve %100 oranında pozitif saptandı. Halsizlik, öksürük, nefes darlığı, ishal semptomları olan hastalarda antikor düzeyleri yüksek bulundu. Göğüs BT’ de tutulumu olan hastalarda antikor düzeyleri daha yüksek saptandı. Yatan hastalarda ayaktan takip edilen hastalara göre antikor düzeyleri daha yüksek bulundu. Lenfosit sayısı, ALT, AST, D-dimer, fibrinojen, ferritin, CRP, prokalsitonin düzeyleri ile antikor düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon görüldü.

Sonuç: COVID-19 geçiren hastalarda büyük oranda nötrofizan antikorların oluştuğu ve 6 ay boyunca devamlılık gösterdiği bulundu. Hastalığı semptomatik geçirenler ve daha şiddetli geçirenlerde antikor düzeyleri daha yüksek bulundu.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Nötrofizan Antikor, Seroloji

ABSTRACT

Title: 6-month prospective follow-up of neutralizing antibody level in COVID-19 patients

Dr. Zeynep Gürel

Specialization thesis

KONYA, 2022

Objective: The COVID-19 pandemic still affects the whole world. Clarifying the humoral response in guiding in disease prevention, prevention of reinfections and vaccine studies. The aim of our study is to determine the antibody responses that occur after COVID-19 infection and the factors affecting them.

Method: One hundred patients with positive COVID-19 PCR test were included in our study. COVID-19 IgM and IgG antibody levels of the patients were followed up on the 7th day, 15th day, 30th day, 3rd month and 6th month. Age, gender, comorbidities, symptoms, CT results, influenza and pneumococcal vaccines, transmission routes, laboratory values and antibody levels of the patients were compared.

Results: COVID-19 IgM and IgG antibodies of the patients were positive, respectively, 69% and 49% on the 7; 96% and 98% at day 15; 76% and 98% at day 30; 65% and 94% at 3 months; at 6 months, 35% and 100%. Antibody levels were found to be higher in patients with symptoms of weakness, cough, shortness of breath, diarrhea. Antibody levels were found to be higher in patients with involvement in chest CT. Antibody levels were found to be higher in inpatients than in outpatients. There was a positive correlation between lymphocyte count, ALT, AST, D-dimer, fibrinogen, ferritin, CRP, procalcitonin levels and antibody levels.

Conclusion: It was found that neutralizing antibodies were formed to a large extent in patients with COVID-19 and persisted for 6 months. Antibody levels were found to be higher in those who had symptomatic and more severe disease.

Keywords: COVID-19, Neutralizing Antibody, Serology

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Coronavirüsler ve SARS-CoV-2.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Patogenez ve İmmun Yanıt.....	4
2.4. Klinik Özellikler.....	9
2.5. Tanı.....	11
2.6. Tedavi.....	13
3. Materyal-Metod.....	18
4. İstatistik.....	20
5. Bulgular.....	20
6. Tartışma.....	38
7. Sonuç.....	46
8. Kaynaklar.....	46

TABLÖLAR

1. Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Ek Hastalıkları
2. Tablo 2. Semptomlar
3. Tablo 3. Bulaş Ortamı
4. Tablo 4. Hastaların İnfluenza ve Pnömonokok Aşı Durumları
5. Tablo 5. Hastaların BT Sonuçları
6. Tablo 6. Hastaların COVID-19 Aşı Durumu
7. Tablo 7. Hastaların Başvurudaki Laboratuvar Bulguları
8. Tablo 8. COVID-19 IgM Sonuçları
9. Tablo 9. COVID-19 IgG Sonuçları
10. Tablo 10. Yaş ile Antikor Düzeyi İlişkisi
11. Tablo 11. Cinsiyet-Antikor Düzeyi İlişkisi
12. Tablo 12. Komorbidite Olan / Olmayanlarda Antikor Düzeyi İlişkisi
13. Tablo 13. Komorbidite Antikor İlişkisi
14. Tablo 14. Sağlık Çalışanı Olan ve Olmayan Grup ile Antikor Düzeyi İlişkisi
15. Tablo 15. Sağlık Çalışanı Olma Durumu ile Antikor Oluşması Arasındaki İlişki
16. Tablo 16. Bulaş Yolu ile Antikor Düzeyi İlişkisi
17. Tablo 17. Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi Antikor Düzeyi İlişkisi
18. Tablo 18. İnfluenza veya Pnömonokok Aşısı Olanlar / Olmayanlar Arasında Antikor Düzeyi İlişkisi
19. Tablo 19. Asemptomatik Hastalarda ve Diğer Semptomlarla Antikor Düzeyi İlişkisi
20. Tablo 20. Hastaların Laboratuvar Parametreleri ile Antikor Düzeyi Arasındaki İlişki
21. Tablo 21. Ayaktan veya Yatan Hastalar Arasında Antikor Düzeyi İlişkisi

ŞEKİLLER

1. Şekil 1. Koronavirüsün şematik görünümü
2. Şekil 2: Enfeksiyon ve laboratuvar teşhisi sırasında SARS-CoV-2 belirteçlerinin kinetiği. rRT-PCR, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu; RNA, ribonükleik asit; IgM, immünoglobulin tip M; IgG, immünoglobulin tip G; Ab, antikorlar
3. Şekil 3: IgM Seyri (Ortalama)
4. Şekil 4: IgG Seyri (Ortalama)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çin' in Wuhan şehrinde Aralık 2019 yılında başlangıçta etkeni tanımlanamayan; alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına neden olan, diğer bireylerde kolay bulaşan enfeksiyon hastalığı bildirilmiş ve kısa sürede dünyaya yayılarak, halen belirgin olarak tüm dünyada etkisini sürdüren bir pandemiye neden olmuştur. Başlangıçta patojen nCoV (Novel Corona Virus) olarak adlandırılrsa da 2003 yılında yine Çin' de salgına neden olan SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) etkeni beta korona virüs ile genomik dizilimleri % 82-85 benzerlik gösterdiği için DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2) ve yaptığı hastalık COVID-19 (Coronavirus disease 2019) olarak tanımlanmıştır. Bütün dünyada ve ülkemizde ciddi bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Hastalığın bu ağır etkileri ve kayıpları nedeniyle tanınması, tanımlanması, önlenmesi ve tedavi edilmesi büyük öneme sahiptir.

COVID-19 hastalığı özellikle solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlansa da multisistemik bir hastalıktır ve bütün yaş gruplarında tanımlanmıştır. Asemptomatik seyredebildiği gibi hafif semptomlardan ciddi pnömoni, sepsis, septik şok, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), MAS (Makrofaj Aktivasyon Sendromu) gibi değişen klinik durumlarla da seyredebildiği görülmüştür.

Antikor yanıtının enfekte hastalarda tam olarak koruyuculuk ve yeniden enfeksiyonu önleme süresi bilinmemektedir ve antikor testinin klinikteki anlamı tam olarak yorumlanamamıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı oluşan koruyucu humoral immun yanıtın oluşması ve süresi hakkında halen bilgiler edinilmektedir. Koruyucu humoral immun yanıtın dinamiği ve parametreleri; hastalığın bulaşı, pandemi ile mücadele ve önlemler için yol gösterici bir öneme sahiptir. Antikor yanıtıyla ilişkili olarak; enfeksiyon kontrol önlemleri ve yönetimi, temaslı izolasyonu ve süresi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve konvelasan plazma tedavisi gibi yaklaşımlar pandemi süresince gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu PCR (Polymerase Chain Reaction) ile kanıtlanmış hastalarda gelişen, henüz net bilinmeyen nötralizan antikor yanıtı hakkında bilgi edinilmesi, yaş, semptomlar ve klinik ciddiyetle ilişkisi, 6 ay boyunca antikor dinamiğinin prospektif olarak izlenmesi, enfeksiyon sonrası koruyucu bağışıklık süresinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışma COVID-19 klinik ve polikliniklerinde takip edilen, çalışmaya katılmaya gönüllü olan 18 yaş üzeri 100 hastadan kan örneklerinin toplanması ile yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Aralık 2019’ da Çin’ in Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen benzer pnömoni vakaları görülmeye başlanmış ve bu hastalık kontrol altına alınamayıp kısa sürede dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur(1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalık COVID-19 olarak tanımlanmıştır. Halen tüm dünyada alışılmışın dışında sosyal, ekonomik, kültürel, psikolojik etkileri yoğun olarak devam etmektedir. Etkeni yeni bir coronavirus olarak tespit edilmiş ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu- Koronavirüs’e (SARS-CoV) benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (2). Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020’ de bildirilmiştir.

2.1 KORONAVİRUSLER VE SARS-CoV-2

İlk kez 1965 yılında izole edilmiş ve elektron mikroskopunda taç benzeri görünümüleri nedeniyle ‘korona’ olarak adlandırılmıştır (3). Koronavirüsler alfa, beta, gama ve delta olmak üzere 4 genus içermektedir. Alfa ve beta koronavirüsler insanlarda ve hayvanlarda ağır olmayan solunum yolu hastalığına ve gastroenterite neden olduğu düşünülürken 2002 ve 2003’ te şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) ve 2012’ de Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ortaya çıkmıştır (4). SARS- CoV-2 beta koronavirüs cinsinin Sarbecovirus alt cinsi kabul edilmiştir (5). SARS-CoV-2 genomu %79 oranında SARS-CoV ve %50 oranında MERS-CoV ile benzerlik göstermektedir ancak bulaşıcılığı bu virüslere oranla çok daha fazla olmaktadır. Vaka ölüm oranları da SARS-CoV-2 de %2-3 ile SARS-CoV (%10) ve MERS-CoV (%40) ‘e göre daha düşük olmasına rağmen vaka sayısının çok fazla olması nedeniyle ölüm sayısı çok daha fazla olmuştur ve giderek artmaktadır (6, 7). SARS-CoV-2’ nin bazı önemli kalıntılardaki amino asit varyasyonlarına rağmen SARS-CoV ile S proteini yapısındaki yüksek benzerlik önemlidir. Çünkü tür özgüllüğünün belirleyicidir ve hücreye giriş için bu protein kullanılır (5).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

31 Aralık 2019’ da Wuhan şehrinde başlayan COVID-19 salgını hızla yüzlerce ülkeye yayılarak koronavirüslerin neden olduğu ilk pandemi olarak tarihe geçmiştir (8). İlk vakaların yerel bir kapalı deniz ürünleri pazarında kümelendiği bulunmuş, burada balık ve kabuklu deniz ürünlerine ek olarak kirpi, yılan, porsuk, kuş gibi çeşitli vahşi hayvanların satışa sunulmuş olduğu ancak satılık yarasa olmadığı tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 ile yarasa koronavirüsleri fazlaca ilişkilidir. Nsp7 ve E proteinlerindeki yarasa SARS benzeri

koronavirüs SL-CoVZC45'e %100 aminoasit benzerliği göstermektedir. Bu nedenler yarasaların doğal bir rezervuar olma fikrini güçlendirmektedir (9).

Şu ana kadar dünyada 6.203.378 ölüm ve 499.199.964vaka bildirmiştir (10). Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020' de bildirilmiştir. O günden beri 14.958.974vaka ve 98.409 ölüm meydana gelmiştir (11).

Bildirilen vaka sayıları, akut enfeksiyonların bir kısmını tespit edip bildirildiğinden, COVID-19'un asıl sayısından azdır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans anketleri, potansiyel yanlış pozitif veya negatifleri hesaba kattıktan sonra, SARS-CoV-2'ye maruz kalma oranının, bildirilen vaka insidansının yaklaşık 10 kat veya daha fazla olduğunu ileri sürmüştür (12-14).

SARS-CoV-2' ye karşı toplumun tamamı duyarlıdır. Erkek cinsiyet, komorbidite durum olması (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, malignite, kronik böbrek hastalığı vb.), 50 yaş üstü olmak artmış risk faktörlerindendir. Mevsimlik tarım işçiliği, okullar, ceza evi, kırlar, göçmen kampında yaşayanlar COVID-19' a karşı daha hassas gruplardır (15).

Bulaştırma Katsayısı (Basic reproduction number- R0):Tamamı duyarlı bir toplulukta enfekte bir bireyin, bulaştırıcı olduğu dönem boyunca enfekte edebileceği kişi sayısıdır. R0 birden büyükse, mevcut her enfeksiyon birden fazla yeni enfeksiyona neden olur ve salgın yayılır. Yapılan modellemelerde COVID-19 için R0 değeri 2,2-6,49 arasındadır. DSÖ ise 1,95 olarak tahmin etmiştir. Türkiye için yapılan hesaplamalarda R0 değeri salgının 10. gününde 9.6, 45. günde 1.30 olarak hesaplanmıştır (15-16).

Kişiden kişiye solunum yolu ile bulaşma esas bulaş yoludur (17). Solunum yoluyla esas olarak yakın mesafeden (yaklaşık iki metre içinde) meydana geldiği düşünülmektedir. Enfekte kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarındaki virüs, solunduğunda veya mukozayla doğrudan temas ettiğinde başka bir kişiye bulaşabilir. Bir kişinin elleri kontamine yüzeylere dokunarak kontamine olur ve eller ağız, burun göz gibi mukozal yüzeylere götürülürse bu yolun ana bulaşma yolu olmasada kişi enfekte olabilir (18, 19). Kan, gaita, oküler sekresyon ve semen gibi solunum harici örneklerde de virus tespit edilmiştir fakat buralardan bulaş belirsizdir. Fekal-oral bulaş gösterilmemiştir, kan yolu veya fekal yolla bulaş olasılığı düşük görülmekte ve önemli bir kaynak olduğu düşünülmemektedir. Solunum yolu virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz. SARS-CoV-

2, sendromu MERS-CoV veya SARS-CoV için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir (20, 21).

Viral yayılma semptomlarının başlamasından 1-2 gün önce başlamakta ve boğaz sürüntülerinde semptomların geliştiği dönemde viral yük doruğa çıkmaktadır. İlk yedi gün içerisinde hızla düşmekle birlikte ikinci haftadan fazla uzayabilmektedir. Ağır vakalarda viral yükün daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Hafif vakalarda viral temizlenme genellikle ilk 10 gün içerisinde gerçekleşirken, daha ağır vakalarda uzamakta; nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde (genellikle daha uzun süreler) bir aydan uzun süre görülebilmektedir (15). Çin'de bir modelleme çalışmasında 77 bulaş çifti arasında semptomların başlangıcı arasındaki ortalama süre 5.8 gündü. Bulaşıcılığın semptom başlangıcından iki gün önce ve bir gün sonra pik yaptığı ve yedi gün içinde azaldığı gösterildi (22). Tayvan'da başka bir çalışmada 100 COVID-19 hastasının 2500' den fazla yakın temasını değerlendirildi, 22 sekonder vakanın tümünde vakaya ilk maruziyetini semptom başlangıcından sonraki altı gün içinde gerçekleştirdi; sonrasında maruz kalan 850 kişide enfeksiyon gösterilmedi (23).

Enfekte bir kişiden bulaş riski, maruziyetin türü ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örn. Solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değişir (24). COVID-19'lu bir bireyle temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı ve süresiyle artar ve iç mekân ortamlarında uzun süreli temasla en yüksek görünür.

2.3 PATOGENEZ VE İMMUN YANIT

SARS-CoV-2'ye spesifik antikorlar ve hücresel immunité, enfeksiyonun ardından indüklenir. Kanıtlar, bu tepkilerin bazılarının koruyucu olduğunu ve genellikle en az birkaç ay sürdüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, koruyucu etkilerin birkaç aydan sonra ne kadar sürdüğü bilinmemektedir.

SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'nin hücresel giriş mekanizması benzerdir. Her ikisinin de giriş reseptörü anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2)' dir. S proteini hücreye tutunma ve girişte kilit rol oynar. Konak hücre proteazlarından transmembran protein serin proteaz-2 (TMPRSS2) ve diğer giriş faktörleri de mekanizmada rol oynar (25). ACE-2 alveolar epitelium hücreleri, vasküler endotel, böbrek, kasrdiyovasküler doku ve ince barsak epiteli gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Bu şekilde çeşitli dokularda eksprese edilmesi SARS-CoV-2' ye bağlı görülebilen çoklu organ hasarının nedeni olarak düşünülmektedir (26, 27).

Reseptöre bağlandıktan sonra S proteininin yapısının değişmesi virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırır. Daha sonra SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara bölünmesi gerçekleşir. Sonrasında polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına serbest bırakılır (28).

SARS-CoV-2 hücreye girdikten sonra bir dizi immün reaksiyon gerçekleşir. Replikasyon ve salınım sonucu konakta piropitozis gelişir. ATP, nükleik asitler ve ASC (apoptosis-associated speck-like protein) oligomerleri gibi hücre hasarı ile ilgili moleküller salınır. Bu durum komşu epitelyal ve endotelyal hücreler, alveolar makrofajlar tarafından tanınır ve proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler aktive olur. Bu proteinlerin aktivasyonu sonucu monositler, makrofajlar ve T hücreleri enfeksiyon bölgesine gelerek yayılım alanını sınırlandırmaya çalışır. T hücreler virüs ile enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırır. Yine nötrofizan antikorlar ile işaretlenen enfekte hücreler makrofajlar tarafından tanınır ve fagositoz ile temizlenir. Bu olaylar virüsün yok edilmesi ve akciğerde minimal hasar ile sonlanır. Defektif immün bir yanıtta akciğerlerde immün sistem hücrelerinin kontrolsüz birikimi ve doku harabiyeti gelişebilir. Sitokin fırtınası gelişmesi ve sitokinlerin sistemik dolaşıma yayılımı sonrası multi organ hasarı gelişebilir. Yine nötrofizan olmayan antikorlar doku harabiyetine katkıda bulunabilir (29).

SARS-CoV-2 vakalarının % 80' i asemptomatik, hafif veya orta şiddetli seyretmektedir. İyi koordine olmuş bir immün sistem ile enfeksiyon yayılımını sınırlandırılır ancak bu koordinasyon sağlanamaz veya abartılı yanıt gelişirse doku harabiyeti, akut akciğer hasarı ve ARDS görülebilmektedir. % 15 kadar hastada şiddetli pnömoni ve % 5 kadar hastada ARDS, septik şok ve multiorgan yetmezliği gelişebilir (9, 30, 31).

SARS-CoV-2'de doğal bağışıklıkta yanıt diğer koronavirüslere benzerdir. Konakta sitozolik RIG-I like reseptörler (RLR'ler), hücre dışı ve endozomal Toll-like reseptörler (özellikle TLR3 ve TLR7) gibi patern tanıma reseptörlerinin (PRR'ler), viral tek zincirli RNA (ssRNA) ile etkileşimi sonrası doğal bağışıklık yolu başlatılır. PRR aktivasyonu sonrası, transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonu kapp B (NFκB) ve IRF3 sinyal yollarının aktivasyonu özellikle doğal bağışıklıkla ilişkili sitokinlerin salgılanmasını tetikler. Antiviral etkili tip 1,2 ve 3 interferonlar (IFN'ler) yanında, proinflamatuvar sitokinler

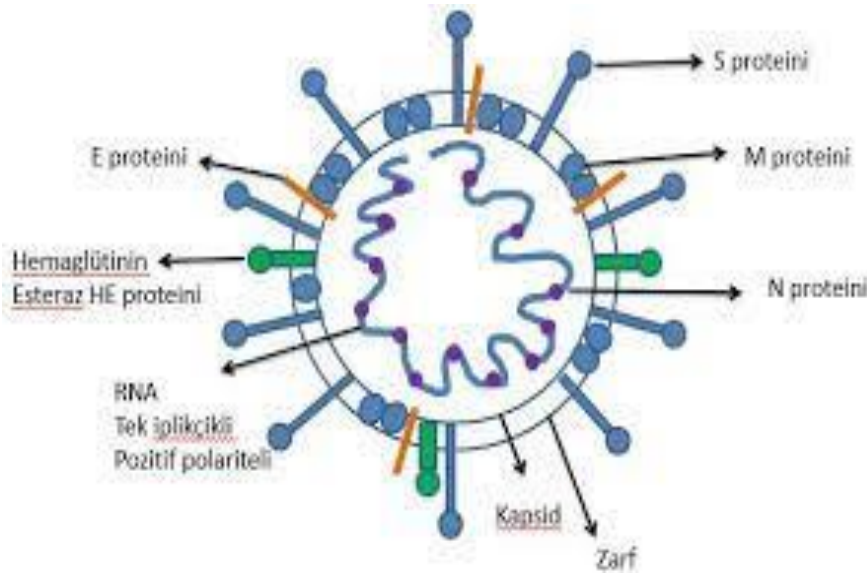
olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi sitokinler ve IL-18'inde salgılanmasına katkı sağlar (32, 33).

Kazanılmış bağışıklıkta T ve B hücre yanıtları yer almaktadır. SARS-CoV enfeksiyonunda akciğeri infiltre eden hücrelerin %80'i CD8 pozitif sitotoksik T hücrelerdir (34). Viral enfeksiyonların klerensi için etkin bir T hücre yanıtının gerekmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyon modelinde de T hücre yanıtları önemlidir. COVID-19 hastalarında lenfopeni geliştiği ve bu durumun prognostik önemi olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastalarında periferik CD4/CD8 hücre oranları değişmemektedir. CD4 belirteç ekspresyonu anlamlı şekilde değişmezken, lenfosit yüzeyindeki CD8 yoğunluğunda artış olduğu gözlenmiştir (35). SARS-CoV-2 için uzun dönem sonuçların incelenmesi gerekli olsa da eldeki veriler şu an için T hücre aracılı immün yanıtın virüsle tekrar infekte olmaktan korunmada önemli olabileceğini göstermektedir. Hafıza yardımcı T hücreler ve T regülatör hücre sayısı dikkat çekecek ölçüde düşüktür. Bu durumun abartılı inflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınası ile akut doku hasarına neden olabileceği düşünülmüştür (36). Ağır hastalığı olanlarda; hastalığı hafif geçirenlere kıyasla toplam lenfosit, CD4 ve CD8 pozitif T hücre ve B lenfosit sayıları daha düşük bulunmuştur (37). Hastalarda lenfopeni ve periferik dolaşımda T hücre sayısının azalmasının enfeksiyon alanına göç ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Artan T hücre tüketimi ve azalmış fonksiyonellik kötü prognozla ilişkili olarak tespit edilmiştir (38). Otopsi sonuçları, ikincil lenfoid dokuların da tahrip olduğunu göstermektedir. Akciğer incelemelerinde CD4 pozitif hücrelerden zengin bir infiltrat dikkat çekmektedir (39).

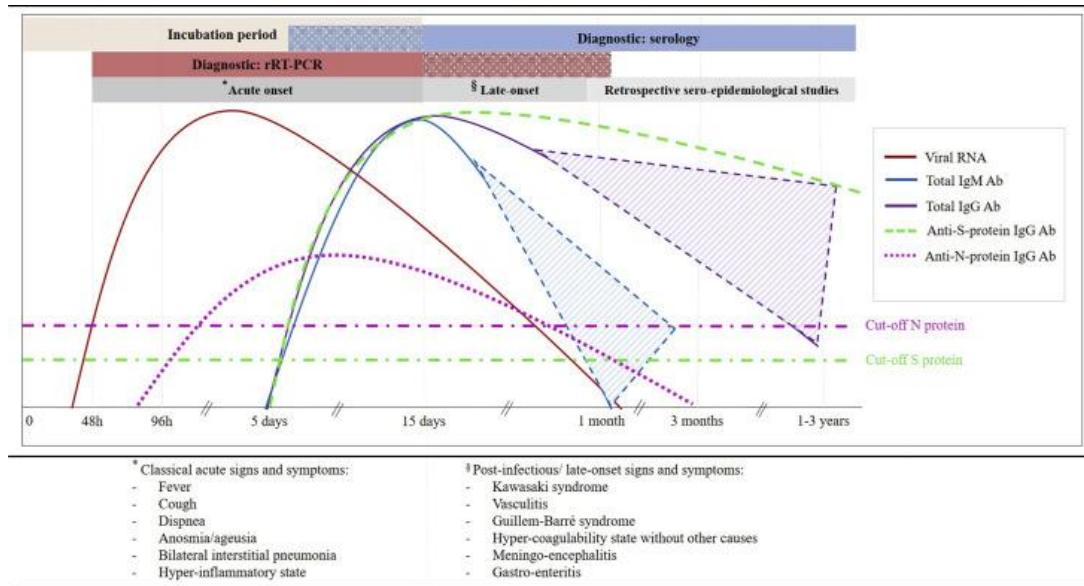
SARS-CoV -2 RNA genomu spike(S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) olmak üzere dört yapısal protein ve yanı sıra en az altı yardımcı proteinleri (3a, 6, 7A, 7b, 8 ve 10) kodlar (40). S proteini S1 alt birimi, S2 alt birimi, transmembran ve sitoplazmik alanları içerir. S1 alt birimi ayrıca N-terminal alanı (NTD), reseptör bağlama alanı (RBD), subdomain 1 (SD1) ve subdomain 2'ye (SD2) ayrılmıştır (41, 42). Enfeksiyon gelişiminden kısa süre sonra virüs spesifik IgM, IgG, IgA ve nötralize IgG dolaşımda tespit edilebilir (43). Oluşma süreleri yöntemine göre değişebilmekle birlikte IgM ve IgA için ortalama 5 gün (3-6 gün), IgG için 14 gün (10-18 gün) olarak bildirilmiştir (44). Deeks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 hastalarının çoğu, hastalık sırasında SARS-CoV-2'ye bir veya daha fazla antijene özgü antikor geliştirdi. Antikor pozitifliği oranları %53 ile %100 arasında değişmekteydi ve zamana bağlı olduğu görüldü. İlk hafta boyunca hastaların <%30,1'inde

spesifik antikorların tespit edildiğini göstermiş, sonraki ikinci ve üçüncü haftalarda sırasıyla %72,2 ve %91,4'e yükselmiştir ve beşinci haftanın sonunda %96,0'a ulaşmıştır (45). IgM düzeylerinin IgG'den daha erken pik yaptığı ve bir ay sonra azaldığı IgG seviyelerinin ise daha geç yükselerek daha uzun süre kaldığı gösterildi (46). Şiddetli progresyonu olan hastalarda spesifik IgM antikor yanıtının gecikmiş olduğu bildirilmiştir (47). SARS-CoV-2'ye özgü IgA serokonversiyon süresi ortalamasemptom başlangıcından sonra 2-5 gün olarak bulunmuştur (48). Anti-SARS-CoV-2 antikor seviyeleri, COVID-19 hastalık şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. 173 hastadan oluşan bir kohortta, kritik hastalardaki antikor titreleri, kritik hasta olmayan hastalardan anlamlı derecede yüksekti ve hastalık şiddeti sınıflandırması için bağımsız faktörü olarak tespit edildi (49). Anti-SARS-CoV - 2 antikorlar varlığı iyileşmeden sonra uzun sürmeyebilir. Birçok çalışma, iyileşen COVID-19 hastalarında antikorların azaldığını bildirmiştir (50, 51). Ma ve arkadaşları, çoğu COVID-19 hastasındaki anti-RBD antikorlarının iyileşmeden sonraki 100 gün içinde önemli ölçüde azaldığını ve ayrıca anti-SARS-CoV-2 antikorlarının 9 ay içinde kaybolacağını öngördüklerini belirtmişlerdir (52). Üç anti-SARS-CoV-2 antikor sınıfı içinde, IgA ve IgM, antijene özgü IgG'den çok daha kısa ömürlüdür. IgA ve IgM için seroreversiyon süresi sırasıyla 71 ve 49 gün iken, IgG 3-4 ay boyunca yavaş yavaş azalmıştır (50, 51).

SARS-CoV-2, enfekte hastaların çoğunda spesifik antikor gelişmesine rağmen, spesifik popülasyonlarda kusurlu antikor üretimi gösterilmiştir. İmmün süpresif tedavi alan böbrek nakil hastaları anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG' yi üretmekte uzun süre başarısız oldu. Ancak ilginç bir şekilde, hastalar immünosupresif tedavinin durdurulmasından sonra antikor geliştirdiler (53).



Şekil 3. Koronavirüsün şematik görünümü (54)



Şekil 4. Enfeksiyon ve laboratuvar teşhisi sırasında SARS-CoV-2 belirteçlerinin kinetiği. rRT-PCR, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu; RNA, ribonükleik asit; IgM, immünoglobulin tip M; IgG, immünoglobulin tip G; Ab, antikorlar (55 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan ağır pnömoni, ARDS ve MODS' a kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazede klinik belirti ve bulgulara sahiptir. Asemptomatik enfeksiyon oranı konusunda halen belirsizlikler vardır. Bazı çalışmalarda bu oran %33, %56 olarak tarama testlerinde bildirilmiştir (56, 57). Ancak asemptomatik olanların tarama sonrası çoğunda semptom geliştiği belirtilmiştir (57). Tanı anında asemptomatik olan bazı kişiler aslında presemptomatik olabilirler. Bir çalışmada, semptom başlangıcı, ilk pozitif RT-PCR testinden ortalama dört gün sonra (üç ila yedi arasında) olarak belirtilmiştir (58). COVID-19 enfeksiyonunda kuluçka süresi temas sonrası ortalama 5 gündür (2-14 gün) (59, 60).

Yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren ve hastalık şiddeti tahmini olan bir raporda hafif hastalık oranı (pnömoni hafif veya yok veya) yüzde 81 olarak bildirilmiştir. Şiddetli hastalık (dispne, hipoksi veya görüntülemelerde %50 den fazla akciğer tutulumu olması) %14 olarak, kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu) %5 olarak rapor edilmiştir. Genel vaka ölüm oranı yüzde 2.3 olarak bildirilmiştir (61).

Bazı laboratuvar özellikleri de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bunlar lenfopeni, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği, laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği, inflamatuvar belirteçleri (C-reaktif protein [CRP], ferritin gibi) ve inflamatuvar sitokinlerin (interlökin 6 [IL-6] ve tümör nekroz faktörü [TNF]-alfa gibi) yüksek olması, D-dimer (>1 mcg/mL) yüksekliği, protrombin zamanı (PT) uzaması, troponin yüksekliği, kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği, akut böbrek yetmezliği olarak bildirilmiştir (62, 63, 64, 65, 66).

COVID-19 hastalığının belirtileri diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibidir. En sık ateş, kuru öksürük, nefes darlığı görülür. Boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, anozmi, tat kaybı, ishal görülebilir (67). SARS-CoV ve MERS-CoV ile karşılaştırıldığında COVID-19' da burun akıntısı, hapşıırma, boğaz ağrısı daha nadir olup bu durum hedef dokunun alt solunum yolu olduğunu destekler olarak düşünülmüştür (67). Bir çalışmada semptom sıklıkları tüm olgularda ateş %88, öksürük %67, halsizlik %38, balgam %33, nefes darlığı % 18, miyalji % 14, boğaz ağrısı % 13, baş ağrısı % 13, bulantı-kusma % 56, diyare % 3 olarak bildirilmiştir (67). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye semptom durumu bildirilen 370.000'den fazla doğrulanmış COVID-19 vakasının bulunduğu raporda öksürük %50, ateş (özel veya >100,4°F/38°C) %43, miyalji %36, baş ağrısı %34, nefes darlığı %29, boğaz

ağrısı %20, ishal %19, bulantı-kusma %12 ve %10 dan daha az oranda koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı olduğu bildirilmiştir (68).

Semptomatik hastalık hafif, orta ve ağır enfeksiyon olmak üzere 3 evrede incelenebilir.

Evre 1 hafif hastalıktır. Öksürük, halsizlik, ateş gibi non-spesifik belirtiler görülür, prognozu iyidir (1). Evre 2 hafif orta pnömoni-ciddi hastalıktır. Akciğer tutulumu %50' den azdır, oda havasında saturasyon %90 üzerindedir, ciddi pnömoni bulguları yoktur. Klinik olarak öksürük, ateş ve hipoksinin eşlik etmediği (2a) ve hipoksinin eşlik ettiği (2b) viral pnömoni görülür (1). Evre 3 şiddetli pnömoni-kritik hastalık evresidir. Hastaların % 5 kadarında görülür. Ateş, solunum sıkıntısı, takipne, hipoksi eşlik eder. Klinik bu evre de akciğerde %50' den fazla tutulum, takipne, saturasyonun %90 'nın altına düştüğü ve oksijen ile düzelme gösteren tablo ve akciğer tutulumunun hızlı ilerlediği parsiyel oksijen 70 mmHg' nin altında olduğu, entübasyon gereken, sepsis, şok, çoklu organ yetmezliği veya ARDS görülen tablo olarak 2 gruba ayrılır (69). Evre 1 ve evre 2a da viral replikasyonda önemli bir artış varken evre 2b ve evre 3 de hiperinflamasyonun hakim olduğu belirtilmiştir (69).

COVID-19 enfeksiyonunda birçok sistemle ilgili komplikasyonlar tanımlanmıştır. Solunum sistemiyle ilişkili olarak ARDS, şiddetli hastalığı olan hastalarda en önemli komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada, semptomların başlamasından sekiz gün sonra ortalama yüzde 20 oranında ARDS gelişmiş ve yüzde 12,3 oranında mekanik ventilasyon uygulanmıştır (70).

Kardiyovasküler sistemle ilgili komplikasyonlarda miyokardit, akut miyokard enfarktüsü, aritmiler, kalp yetmezliği görülmüştür (71).

Hematopoetik sistem ve hemostaz üzerinde de önemli etkileri vardır. Hastalar aşırı enflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve DIC nedeniyle arteriyel ve venöz tromboembolik olaylara yatkın olurlar. Yoğun bakım hastalarında bu risk daha yüksektir. Yüksek ve giderek artan D-dimer düzeyleri klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. PT ve aPTT, fibrin yıkım ürünleri gibi pıhtılaşma faktörleri artar şiddetli trombositopeni ile birlikte DIC gelişebilir. Bu nedenle COVID-19 hastaları venöz tromboemboli açısından risk altında olup erken ve uzun süreli trombofloksi önerilmektedir (72).

Nörolojik komplikasyonlar olarak baş ağrısı, baş dönmesi, miyalji anozmi en sık görülenleri olup ağır tutulumlarda nöbetler, ensefalit, ensefalopati, serebrovasküler olay, nekrotizan hemorajik ensefalopati, rabdomiyoliz, Guillian-Barre sendromu gibi patolojiler görülmüştür (73).

İnflamatuvar sistemle alakalı komplikasyonlarda görülmektedir. Enfeksiyonu şiddetli geçiren bazı hastalarda dirençli ateş, inflamatuvar belirteçlerin yüksek seyretmesi (örn. D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile birlikte aşırı bir inflamatuvar yanıt vardır. Bu laboratuvar anormallikler kritik hastalık ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (74, 75). COVID-19'lu çocuklarda Kawasaki hastalığına ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip multisistemik bir inflamatuvar sendrom da tanımlanmıştır. Erişkinlerde nadir bildirilmiş olan bu sendromda belirgin şekilde yüksek inflamatuvar markerlar ve çoklu organ disfonksiyonu (özellikle kardiyak disfonksiyon) izlenmekte olup pulmoner tutulum minimal olarak belirtilmiştir (76).

2.5 TANI

COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik klinik özellikler bulunmamaktadır (77). Bu nedenle kesin tanı için laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır.

COVID-19 tanısı için en yaygın tercih edilen tanı testi ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile üst solunum yolunda SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için kullanılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) dir (78). Bazı merkezlerde antijen testi kullanılan ilk test olabilir, ancak antijen testlerinin duyarlılığı daha düşüktür ve negatif antijen testleri genellikle NAAT ile doğrulanmalıdır.

Üst solunum yolu örnekleri SARS-CoV-2 NAAT için ilk tercih edilen örneklerdir. CDC şu örneklerden birinin toplanmasını önermektedir; bir sağlık uzmanı tarafından toplanan nazofaringeal sürüntü örneği, her iki burun deliğinden alınan ve bir sağlık uzmanı tarafından veya hasta yerinde veya evde toplanan nazal sürüntü örneği, bir sağlık uzmanı tarafından veya yerinde gözetim altında tutulan hasta tarafından toplanan burun ortası konka swabı, bir sağlık uzmanı tarafından toplanan burun veya nazofaringeal yıkama/aspirasyon, bir sağlık uzmanı tarafından toplanan orofaringeal sürüntü örneği, hasta tarafından gözetim altındatoplanan tükürük örneği (1 ila 5 mL) (79).

Şüpheli vakalarda en az bir üst ve/veya alt solunum yolu örneği alınarak düşük zincir ile ve biyolojik materyal taşıma kurallarına uygun olarak laboratuvara taşınmalıdır. En kısa sürede +2-8 C de ulaştırılması önemli olup gecikme yaşanacaksa -70 veya -20 C' de dondurularak kuru buz ile taşınması gereklidir (80).

Dünyada çeşitli RT-PCR testleri kullanılmaktadır; farklı testler, SARS-CoV-2 genomunun farklı bölgelerini güçlendirir ve tespit eder. Bazıları, nükleokapsid (N), zarf (E) ve spike (S) genleri ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) genini içeren ilk açık okuma yapısı bölgeleri dahil olmak üzere iki veya daha fazla geni hedefler (81).

SARS-CoV-2 NAAT'lerinin doğruluğu ve tahmin değerleri sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bunlar oldukça spesifik testlerdir (82, 83). Bildirilen yanlış-negatif oranlar, kısmen karşılaştırma için mükemmel bir referans standardı olmadığı için tahminler sınırlı olsa da, yüzde 5 ila 40 arasında değişmektedir (84, 85). Şu durumlarda yanlış negatiflikler görülebileceği belirtilmektedir; solunum yolu bölgesi yeterince örneklenmediğinde, örnek enfeksiyonun çok erken veya geç döneminde alınmışsa, dalgalı ve aralıklı viral saçılım nedeniyle virusun örnekte bulunmaması durumunda, örneğin inhibitör içermesi nedeniyle, uygun taşıma koşullarına uyulmadığında, testin analitik doğruluğunun düşük olması halinde, virüsün mutasyon geçirmesi durumunda (86). PCR testi pozitif sonuçlandığında doğru olma ihtimali oldukça yüksektir ancak çapraz kontaminasyon, pipetleme ve örnek hazırlama hastaları gibi örnek toplama ve çalışılması sırasında olan nedenlerle yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir (80).

Virüsü NAAT kadar düşük seviyelerde tespit edemese de virüs replikasyonunun en yüksek olduğu enfeksiyonun erken evrelerinde antijen testi de yararlı olabilir. DSÖ, NAAT'nin kullanılmadığı veya NAAT sonuç sürelerinin klinik olarak fayda sağlamayacak kadar uzun olduğu durumlarda, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla en az %80 ve %97 üzeri olan antijen testlerinin kullanılabileceğini belirtmektedir. Bu gibi durumlarda, test semptomların ilk beş ila yedi günü içinde yapılmalıdır (87). Semptomatik hastalarda klinik tanı için kullanılırsa, pozitif antijen testleri SARS-CoV-2 enfeksiyonunun göstergesi olarak yorumlanabilir. Negatif antijen testleri, yanlış bir negatifliği temsil edebilir ve klinik şüphe varsa, genellikle hassas bir NAAT kullanılarak doğrulanmalıdır (88).

Serolojik testlerde antikor düzeylerinin oluşması daha geç dönemde olacağından akut hastalık tanısında kullanılmamalıdır. Serolojik testler PCR testi negatif olan şüpheli vakalarda akut ve konvelasan dönemde alınan örneklerle geriye dönük tanıda yardımcı olabilir. Yine devam eden salgınlarda salgın boyutu hakkında, atak hızının hesaplanmasında, toplumsal bağışıklık düzeyinin belirlenmesinde kullanılır (80).

SARS-CoV-2' ye karşı oluşmuş IgM, IgG, IgA veya total antikorlar lateral flow immünoassay temelli hızlı kromotografik testler ve ELISA ile belirlenmektedir (80). Kromotografik testlerde nitroselüloz membran üzerindeki çizgiler anti-human monoklonal

fare antikorları ile kaplıdır. İnsanda gelişen IgG ve IgM antikorlara özgül olarak bağlanabilen SARS-CoV-2 rekombinan spike protein antijeni konjugasyon alanında koloidal altına bağlı olarak bulunur. Serum veya plazma numunesi uygulanınca antikor ve işaretli antijen kompleks oluşturup membran boyunca hareket eder. Test çizgisindeki anti-human antikora bağlanarak bir kırmızı/pembe renk açığa çıkarır (89). ELISA testlerinde ise prensip rekombinan SARS-CoV-2 antijeni ile kaplı mikropiplaklarda antikorun kompleks oluşturarak belirlenebilir hale gelmesine dayanır. SARS-CoV-2' ye özgül antikorlar antijene bağlanır ve enzimle işaretli anti-human IgG renk oluşumunu katalizler. FDA onayı almış kemilüminisans immünoassay (CLIA) prensipli otomatize sistemlerle de özgül antikorlar kalitatif veya kantitatif olarak tespit edilebilmektedir (90).

Serolojik testin öngörücülüğünü en üst düzeye çıkarmak için, yüksek özgüllüğe sahip ($\geq$ %99,5) testler kullanılmalı ve bu testler önceden enfeksiyon geçirme olasılığı yüksek olan bireyler için tercih edilmelidir. CDC ilk pozitif testin ikinci farklı bir antikor tahlili ile doğrulandığı iki aşamalı bir test algoritmasının kullanılmasına yönelik alternatif bir yaklaşım önerir (91).

Antijen testlerinin duyarlılıkları düşüktür. Akut dönemde PCR testinin yanında kullanılabilir. S proteinin S1 ve S2 domainlerini veya N proteininin hedefler (89).

Viral kültürler sadece araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

2.6 TEDAVİ

Ülkemiz halk sağlığı müdürlüğü COVID-19 erişkin hasta yönetimi rehberine göre komplike olmayan hastalar ev izolasyon kurallarına da uyum sağlayabilecekse ayaktan izolasyon ile takibi yapılır. Komplike olmamış hastalık ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı 24 altında olan, SpO2 oda havasında %93 üzerinde olan hastalar) ve akciğer filmi ve/veya tomografisi normal olan hastalardır. Ayaktan takip edilen hastaların belirlenen sağlık ekipleri tarafından telefon ile semptom sorguları ve klinik durumları sorgulanır. Gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirme yapılır (92).

Hafif-orta pnömoni ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı dakikada 30 altında olan ve SpO2 oda havasında 90 üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olmasıdır. Başvuruda kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $10 \times$ Normal değer in üst sınırı veya ferritin >500 ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan ve solunum sayısı $<$

24/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi > %93 olan hastalar ve akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar ayaktan takip edilebilir (92).

Ağır pnömoni aynı semptomlarla birlikte takipne (≥ 30 /dakika) olması, oda havasında SpO₂ düzeyi $\leq$ %90 altında olması ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanmasıdır. Bu hastalar yatarılarak tedavi edilir (92). Dispne ve solunum distressi olan, solunum sayısı ≥ 30 /dk olan, PaO₂/FiO₂ < 300 olan, oksijen ihtiyacı takipte artan, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂ < % 90 veya PaO₂ < 70 mmHg olan, hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100/ dk olan, akut böbrek hasarı olan, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan, konfüzyonu olan, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan, troponin yüksekliği ve aritmisi olan, laktat > 2 mmol olan, kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozuklukları olan hastaların yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (92).

SARS-CoV-2'nin 2020 yılı başlarında tanımlanmasına rağmen henüz güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış bir antiviral tedavi bulunmamaktadır (92).

Hidroksiklorokin olası antiviral aktiviteye sahip ajan olarak dikkat çekmiştir, ancak araştırmalar, ayakta takibi edilen hastalar da dahil olmak üzere COVID-19 hastaları için klinik bir fayda önermemiştir. Yatarak takip gerektirmeyen hafif COVID-19' lu 293 hastayı içeren açık etiketli bir çalışmada, semptomların başlamasından sonraki beş gün içinde uygulanan hidroksiklorokin, tedavi uygulanmamasına kıyasla 3. veya 7. günde viral seviyeleri düşürmedi. Ek olarak, hastaneye yatış oranlarında veya semptomların çözülmesine kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmadı. Başta gastrointestinal semptomlar olmak üzere yan etkilerin oranı hidroksiklorokin ile daha fazlaydı (93). Pandemi başlangıcında ülkemizde de yatan ve ayaktan tedavi alan hastalarda kullanılmışken artık rehber önerilerinden çıkarılmıştır (92).

COVID-19 ve influenza ko-enfeksiyonunun nadiren görülmektedir. Bu nedenle COVID-19 olgularında sadece influenza tanısı doğrulanırsa oseltamivir eklenmelidir. Favipiravirin influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalara oseltamivir eklenmesi önerilmez. Oseltamivirin COVID-19 tedavisinde yeri yoktur (92).

Bakteriyel enfeksiyon beraberliği oldukça düşük olup çalışmalarda hastaların sadece %3,5 kadarında koenfeksiyon olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında ampirik antimikrobik eklenmesinin klinik sonuçlara olumlu etkisi olmamıştır. Bu nedenle klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (92).

Favipiravir, bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için ve Hindistan'da hafif COVID-19 tedavisi için mevcut olan bir RNA polimeraz inhibitörüdür ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ve başka yerlerde COVID-19 tedavisi için klinik deneylerde değerlendirilmektedir. Rusya (94) ve Çin'deki (95) erken denemeler bazı yararlar gösterdi ancak bu çalışmalarda başka tedaviler (örn., immünomodülatör ajanlar) uygulandığından, olası karışıklıklar göz önüne alındığında sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. İran'daki bir başka çalışmada, şiddetli COVID-19 için favipiravir ile fayda sağlanmadığı öne sürülmüştür (96). Favipiravir ülkemizde de 2*1600 mg yükleme 2*600 mg idame dozu ile önerilmekteydi. Tedavi süresi ayaktan takip edilen komplike olmamış hastalarda, ayaktan takip edilen hafif orta pnömoni vakalarında 5 gün, yatış gerektiren hafif-orta pnömoni ve ağır pnömoni grubunda 5-10 gün olarak kullanıldı. Gebelik ve laktasyonda önerilmez. 50 yaş üstü ve komorbiditesi olan hastalarda dozu 2X1800 mg yükleme 2X800 mg ve tedavi süresi 10 gün olacak şekilde kullanıldı (92). Güncel olarak ise favipiravirle ilgili daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltmada üstünlüğü olmadığı görülmüş ve bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği belirtilmiştir (97).

Lopinavir HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Ritonavir ile farmakokinetik güçlendirici olarak birlikte kullanılmaktadır. Lopinavir-ritonavirin bazı çalışmalarda yatan hastalarda COVID-19 tedavisi için başarısız olduğu gösterilmiştir (98, 99). Örnek olarak, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların açık etiketli bir randomize çalışmasında, 10 güne kadar lopinavir-ritonavir (n = 1616) olağan bakımla karşılaştırıldığında (n = 3424) 28 günlük mortaliteyi veya mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmadı. Ayrıca 28 günlük hastaneden taburcu olma oranlarını iyileştirmede (99). Ülkemizde de erişkin tedavi rehberinde lopinavir/ritonavirle ilgili rehber önerileri pandemi başlangıcında olmakla birlikte güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları ile bu

ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir denilmektedir (97).

Remdesivir SARS-CoV-2' ye karşı in vitro aktiviteye sahip yeni bir nükleotid analogudur (100). Adenin analogu bir ön ilaç olup aktif formu RNA' ya bağlı RNA polimeraz aktivitesi ile yeni viral RNA' ya entegre olarak RNA sentezini önler (101). 7000'den fazla COVID-19 hastasını içeren dört çalışmanın meta-analizinde, standart bakım veya plasebo ile karşılaştırıldığında remdesivirin mortaliteyi (OR 0,9, %95 GA 0,7-1,12) veya mekanik ventilasyon ihtiyacını (OR 0,90, %95 GA 0,76-1,03) azaltmadığı gözlenmiştir. Bu analizde, tüm şiddet derecelerinde hastalarını bir arada gruplandırdı ve bir plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanarak, yalnızca düşük akımlı ek oksijen ihtiyacı olan seçilmiş hastalar için mortaliteye yararı olabilir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ayrıca, remdesivirin şiddetli enfeksiyonda iyileşme süresini kısalttığı yönündedir (102, 103). Yetişkin dozu (>40 kg) 200 mg intravenöz ilk gün yükleme sonrası 100 mg idame şeklindedir. Tedavi süresi 5 gün olup klinik iyileşme sağlanmadığında ve mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu uygulanan hastalarda 10 güne uzatılır (101).

Randomize çalışmalardan elde edilen veriler, genel olarak şiddetli COVID-19 için glukokortikoidlerin rolünü desteklemektedir. COVID-19'lu 1703 kritik hasta hastayı içeren yedi çalışmanın meta-analizinde, glukokortikoidler, standart bakım veya plaseboya kıyasla 28 günlük mortalitede azalma sağlamıştır ve ciddi yan etkilerde artma izlenmemiştir (104). Birleşik Krallık'ta yapılan büyük, randomize, açık etiketli bir çalışmada oral veya intravenöz deksametazonun hastanede yatan hastalarda 28 günlük mortaliteyi tek başına olağan bakıma kıyasla azalttığı gözlenmiştir (105). Bu çalışmada deksametazon için herhangi bir spesifik endikasyonu veya kontrendikasyonu olmayan doğrulanmış veya şüphelenilen COVID-19 hastalarını; 2104 ve 4321 hasta sırasıyla deksametazon veya olağan bakım almak üzere rastgele karşılaştırılmıştır. Oksijen veya solunum desteği ihtiyacı olmayan hastalarda bir fayda görülmemiştir (105). Buna karşılık örneğin Brezilya'da, ciddi COVID-19 şüphesi olan veya doğrulanmış (yüzde 77'si oksijen veya solunum desteği alan) 393 hastayı içeren randomize bir çalışmada, metilprednizolon ile 28 günlük ölüm oranlarında plaseboya kıyasla hiçbir fark bulunmamıştır (106). T.C.Sağlık bakanlığı rehberinde de RECOVERY çalışmasına dayanılarak, oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastalarda günde 6 mg deksametazon veya eş değeri kortikosteroid (30-40

mg metilprednizolon, prednizolon veya prednizon) tedavisi başlanması ve en fazla 10 gün kadar uygulanması önerilmektedir (107).

Tocilizumab IL-6 reseptör blokörü bir monoklonal antikordur. COVID-19 enfeksiyonunda özellikle ağır vakalarda IL-6, IL-10 ve IFN-gama gibi inflamatuvar sitokinler artarak makrofaj aktivasyon sendromuna neden olabilmekte olup IL-6 anahtar mediatör olarak düşünülmektedir (108). MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisi önerilmektedir. Tosilizumab 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler gözlenerek 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde 2. dozu yapılabilir (109). Genel olarak tocilizumab ile mortalite yararı olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi alan hastaların sekiz randomize çalışmasının bir meta-analizinde, plasebo veya standart bakım ile karşılaştırıldığında tocilizumab alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşük izlenmiştir (110). Tosilizumab gebelik, nötropeni (500 mm³' den az) aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C enfeksiyonları, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalıdır. Trombosit sayısı izlenmeli, karaciğer enzim yüksekliği normal değerinin 5 katı üzerinde olan hastalarda kullanılmamalı, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlem yapılmalıdır (109).

MAS gelişen hastalarda, anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti) tedavisi de güvenli bir seçenektir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sağlayabilmektedir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Ciddi MAS bulguları olan hastaların ancak yüksek doz İV uygulamalara yanıt verebildiği gözlenmiştir. Anakinra dozu bazı dirençli hastalarda 6 saatte bir 200 mg dozuna çıkılabilir (109).

İnterferonlar ile ilişkili olarak klinik veriler, şiddetli COVID-19 için interferon betanın net bir faydasını göstermemiştir. Yatan hastalardan oluşan çok uluslu büyük bir araştırmanın ara sonuçları standart bakım ile karşılaştırıldığında subkutan veya intravenöz interferon beta ile 28 günlük mortalitede fark göstermedi (111).

Tüm hastanede yatırılan COVID-19 olgularında aktif kanama veya trombositopeni (25-30.000 / μ l) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) standart heparine tercih edilmektedir. Çünkü DMAH daha nadir trombositopeni yapar ve daha seyrek injeksiyon gerektirir. Profilakside oral antikoagulan rutin önerilmemektedir (109).

Hastaneden taburculukta antikoagulasyon profilaksi devamı venöz tromboemboli riski yüksek ve kanama riski düşük hastalarda (rivaroxaban, betrixaban ve enoxaparin) önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda 14-30 gün süre ile önerilirken, D-dimerin 2 katından yüksek olması, hareketsiz, kanser varlığı gibi yüksek riskli olan hastalarda profilaksi süresi 45 gün olarak önerilmektedir (109).

Molnupiravir bir nükleozid analogudur. 1433 COVID-19'lu, hastanede yatmayan, risk altındaki yetişkinlerde yapılan MOVE-OUT faz 3 çalışmasında 29. gün boyunca hastaneye yatırılan veya ölen katılımcıların yüzdesi molnupiravir grubunda plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuş. Veriler, semptomların başlamasından sonraki 5 gün içinde başlatılan molnupiravirin, herhangi bir neden veya ölüm nedeniyle hastaneye yatış riskini azalttığını göstermektedir denilmiştir. (112). Ülkemizde de molnupiravir tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda yer alan erişkinlerde kullanılması 2*800 mg şeklinde toplam 5 gün süre ile önerilmektedir. Gebe ve çocuklarda önerilmemektedir (97).

3. MATERYAL- METOD

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde COVID-19 kliniklerinde yatarak Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından izlenen, tedavi almış olan veya COVID-19 polikliniğine ayaktan başvurmuş olan gönüllü 18 yaş üzeri, gebeliği ve immunsupresif ek hastalığı olmayan SARS-CoV-2 PCR testi pozitif 100 hasta dahil edildi. Çalışma öncesinde hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Bu hastalarda PCR pozitifliğinden sonraki 7, 15. günler, 1., 3., ve 6. aylarda kan örnekleri alındıktan sonra santifrj edilerek plazma kısmı ayrıldı ve örnekler -80 derecede saklandı. Numune toplama işlemi toplam 9 ayda tamamlandıktan sonra örneklerde SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikorları çalışıldı. Serum ve plazma da IgM ve IgG antikorları 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).

Sistem SARS-CoV-2' nin spike reseptör bağlayıcı bölgesine (RBD) karşı olan IgG ve IgM antikorlarını kantitatif olarak tespit eder. IgG için > 50 AU/mL pozitif, <50 AU/mL negatif olarak; IgM için >1 İndeks pozitif, <1 İndeks negatif olarak raporlanır. Testin pozitif yüzde uyumu (PPA) % 95 ve güven aralığı (CI) %95, negatif yüzde uyumu (NPA) % 99.55 ve güven aralığı (CI) % 95'olarak saptanmış ve tanımlanmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastanede yatarak veya ayaktan takip durumu, yatarak takip edilen hastaların yatış günü kaydedildi. Ateş, halsizlik, kas eklem ağrısı olup olmaması, ishal, nefes darlığı, öksürük, tat ve koku kaybı, baş ağrısı semptomları sorgulandı. Ek semptom belirten hastaların semptomları *diğer* grubunda kaydedildi. Bulaş yolları aile içi bulaş, işyeri teması, sağlık çalışanı ve bilinmeyen grup olarak 4 gruba ayrıldı. Sağlık çalışanı olan ve hastane veya çalıştığı sağlık kurumundan bulaş düşünülen hastalar sağlık çalışanı grubuna dahil edildi. Sağlık çalışanı olmasına rağmen harici örneğin aile içi bulaş olduğu düşünülen hastalar o gruba dahil edildi. Komorbidite durumları diyabetes mellitus, hipertansiyon, astım-KOAH, kronik böbrek yetmezliği olarak sorgulandı ve kaydedildi. Harici ek hastalık bildiren hastalarda *diğer* hastalıklar grubuna dahil edildi. Hastaların aynı sezon içinde yaptırmış oldukları influenza, konjuge pnömokok ve polisakkarit pnömokok aşılıları sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların COVID-19 aşısı olup olmadığı, olmuşsa hangi tetkikten sonra aşılamaaya başladığı sorgulanıp kaydedildi. Hastaların COVID-19 PCR pozitiflik günleri belirlendi. Hastaların toraks BT (Bilgisayarlı tomografi) sonuçları değerlendirildi; BT çekilmeyenler, BT sonucu normal olarak raporlananlar ve BT sonucu COVID-19 pnömonisi için yüksek şüpheli olarak raporlananlar olarak 3 gruba ayrıldı, sonuçları kaydedildi. Hastaların hastaneye başvuru anında alınmış olan tetkiklerinden lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit sayıları, CRP, prokalsitonin, D-dimer, fibrinojen, AST, ALT, ferritin ve sedimentasyon sonuçları kaydedildi.

Hastaların meslekleri sorgulandı ve sağlık çalışanı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Sağlık çalışanı olan gruba hasta ile primer teması olan hekim, hemşire, hasta bakıcı, teknisyen ve tıbbi sekreterler dahil edildi. Hasta ile primer teması olmayan mutfak çalışanı diğer teknik ekip gibi hastane personeli ve diğer hastane ile bağlantısı olmayan meslek grupları sağlık çalışanı olmayan grubuna dahil edildi.

Hastaların COVID-19 antikor sonuçları 7. gün 15. gün, 1. ay, 3.ay ve 6. ay sonuçları IgM ve IgG için ayrı ayrı pozitif veya negatif olarak kaydedildi. Yine tüm bu antikor sonuçları kantitatif laboratuvar sonuçları ile de kaydedildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri toplama aşaması sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edildi. Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maximum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare(χ^2) testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik veriler arasındaki ilişki Man-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman Korelasyon Katsayılarının değerlendirilmesinde 0.05-0.30 arası düşük veya önemsiz düzeyde ilişki, 0.30-0.40 arası düşük orta derecede ilişki, 0.40-0.60 arası orta düzeyde ilişki, 0.60-0.70 iyi derecede ilişki, 0.70-0.75 arası çok iyi derecede ilişki ve 0.75-1.00 arası mükemmel ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğ erinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir (113). İstatistiksel olarak $p<0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

5.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $37,38\pm11,67$ (min:19,00-max:68,00), %49,0'ı kadın olan 100 hasta dahil edildi. Hastaların diğ er sosyodemografik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo 1'de gösterildi.

Tüm hastaların % 26' sında eşlik eden ek hastalık ve/veya hastalıklar mevcuttu. Hastaların % 42,6'sında hipertansiyon, %23,1 hastada tip 2 diyabetes mellitus, %19,2 hastada astım ve/veya kronik obstrüktif akciğ er hastalığı, % 7,7 hastada koroner arter hastalığı ve % 3,8 hastada son dönem kronik böbrek yetmezliği saptandı. Hastaların %11,5'inde romatolojik hastalığı nedeniyle immunsupresif ilaç kullanımı belirlenirken, olguların % 23,1'in diğ er komorbiditeleri vardı.

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Ek Hastalıkları

Özellik	n	%
Cinsiyet		
Kadın	49	49,0
Erkek	51	51,0
Meslek		
Sağlık Çalışanı	61	61,0
Sağlık Çalışanı Değil	39	39,0
Komorbidite Varlığı		
Yok	74	74,0
Var	26	26,0
Hipertansiyon	11	42,3
Kronik böbrek yetmezliği	1	3,8
Diyabetes melitus	6	23,1
Koroner arter hastalığı	2	7,7
KOAH-astım	5	19,2
İmmun-supresif durum	3	11,5
Diğer (hipotiroidi, ankilozan spondilit vb.)	6	23,1

Hastaların %16,0'ı hastanede yatarak , % 84,0'ı ise ayaktan tedavi aldılar. Yatarak tedavi alan hastalarda yatış süresi ortancası 9 (min:2-max:15) gündü. Hastaların % 2'si asemptomatikti. Semptomatik 98 olguda semptom sıklığı sırasına göre; kas-eklem ağrısı % 62,2, ateş % 49,0, halsizlik % 46,9, öksürük %34,7, koku kaybı % 31,6, tat kaybı % 23,5, baş ağrısı % 20,4, nefes darlığı %14,3, ishal % 5,1 oranında saptandı. Ek olarak hastalar %26,5' oranında diğer yakınmaları olduğunu belirttiler (Tablo 2).

Tablo 2. Semptomlar

Semptom	n	%
Kas-eklem ağrısı	61	62,2
Ateş	48	49,0
Halsizlik	46	46,9
Öksürük	34	34,7
Koku kaybı	31	31,6
Tat kaybı	23	23,5
Baş ağrısı	20	20,4
Nefes darlığı	14	14,3
İshal	5	5,1
Diğer (kusma, boğaz ağrısı, burun akıntısı vb.)	26	26,5

Hastaların % 59'u bulaş ortamının; hastane veya aile sağlığı merkezinde çalışan hekim, hemşire, sağlık personeli, hasta ile teması olan teknisyen ve tıbbi sekreterler olarak sağlık hizmeti ilişkili olduğunu bildirdiler. Diğer katılımcıların %11'i sağlıkla ilgili olmayan işyeri, % 26'sı aile içi bulaş olduğunu, % 4'ü ise kaynağı bilmediğini belirtti (Tablo 3).

Tablo 3. Bulaş Ortamı

Bulaş Ortamı	n	%
Sağlık Hizmeti	59	59
İşyeri	11	11
Aile İçi Bulaş	26	26
Kaynağı Bilinmeyen	4	4

Hastaların aynı yıl içinde Influenza, konjuge pnömokok aşı yaptırma oranları sırasıyla %11 ve % 1 olarak saptandı. Hiçbir hasta polisakkarit pnömokok aşısı yaptırmamıştı. Aşı yaptıranlardan 10 kişi sağlık çalışanıydı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların İnfluenza ve Pnömonokok Aşı Durumları

Aşı	n	%
İnfluenza	12	92,3
Konjuge Pnömonokok	2	15,4
Polisakkarit Pnömonokok	0	0

Hastaların % 29' una BT görüntüleme yapıldı. Bunlardan % 41,4' sinde normal bulgular saptanırken, % 58,6'sında yüksek şüpheli COVID-19 uyumlu bulgular belirlendi. (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların BT Sonuçları

Bt yorumu	n	%
Normal	12	41,4
Yüksek şüpheli	17	58,6

Hastaların % 45'ine takip süresi boyunca COVID-19 aşısı yaptırmadı. %26,0'ı 30. gün ve % 28' i 3. ay izleminden sonra COVID-19 aşısı (SINOVAC) yaptırmıştı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların COVID-19 Aşı Durumu

Aşı Durumu (n:99)	n	%
Aşı Olmayanlar	45	45,5
30. Gün Tetkiki Sonrası Aşı Olanlar	26	26,3
3. Ay Tetkiki Sonrası Aşı Olanlar	28	28,3

Hastaların başvuru sırasında saptanan laboratuvar bulguları; CRP $13,33 \pm 31,53$ mg/L, lökosit sayısı ortalama 5.662 ± 2.003 10^3 /L, lenfosit sayısı ortalama 1.490 ± 634 10^3 /L, nötrofil sayısı ortalama 3.693 ± 1.830 10^3 /L, trombosit sayısı ortalama 219.000 ± 64.400 10^3 /L, ferritin ortalama 129 ± 143 ug/L, D-dimer ortalama $132 \pm 132,5$ mg/L, fibrinojen ortalama 317 ± 81 mg/dL, ALT ortalama 36 ± 82 U/L, AST ortalama 32 ± 109 U/L idi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Başvurudaki Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar parametreleri	ort±SS	Ortanca (min-max)
CRP	13,33±31,53 mg/L	3 (0,2-209) mg/L
Lökosit Sayısı	5.662±2.003 10 ³ u/L	5.250 (1.000- 12.000) 10 ³ u/L
Lenfosit Sayısı	1.490 ±634 10 ³ u/L	1.400 (370- 3800) 10 ³ u/L
Nötrofil Sayısı	3.693± 1830 10 ³ u/L	3.210 (1.200- 9.600) 10 ³ u/L
Trombosit Sayısı	219.000 ± 64.400 10 ³ u/L	218.000 (108.000-401.000) 10 ³ u/L
Ferritin	129± 143 ug/L	75 (7-892) ug/L
D-dimer	132±132,5 mg/L	105(18-1005) mg/L
Fibrinojen	317±81 mg/dL	306(202-609) mg/dL
ALT	36 ± 82 U/L	18 (13-768) U/L
AST	32 ± 109 U/L	18 (13-1076) U/L.

Olgularda COVID-19 PCR pozitifliği sonrası 7. günde bakılan IgM ve IgG antikorları pozitif saptanma oranları sırasıyla % 69 ve % 49 iken; IgM antikor ortalaması 6.13 ±12.2 Index, IgG antikorlarının ortalaması 344±1120 AU/ ml olarak saptandılar.

15. günde bakılan antikorlarda IgM pozitiflik oranı % 96, IgG pozitiflik oranı %98; IgM antikorlarının ortalaması 11.8± 16.31 Index, IgG antikorlarının ortalaması 1949 ±6754.82 AU/ml olarak gözlemlendi.

30. günde bakılan antikorlarda IgM pozitiflik oranı %76, IgG pozitiflik oranı % 98 olarak saptanırken; IgM antikorlarının ortalaması 9.15 ±13.99 Index, IgG antikorlarının ortalaması 1738.33 ±2730 AU/ml olarak bulundu.

3. ayda bakılan antikorlarda IgM pozitiflik oranı % 65, IgG pozitiflik oranı % 94'tü. IgM antikorlarının ortalaması 4.32± 8 Index, IgG antikorlarının ortalaması 1141.53 ±1707.99 AU/ml olarak belirlendi.

6. ayda bakılan antikorlarda IgM pozitiflik oranı %35, IgG pozitiflik oranı %100'dü. IgM antikorlarının ortalaması 1.5±2.55 Index, IgG antikorlarının ortalaması 1053.05 ±1895.98 AU/ml olarak saptandı.

Hastaların takip süresinde olan IgM ve IgG sonuçları tablo 8 ve tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 8. COVID-19 IgM Sonuçları

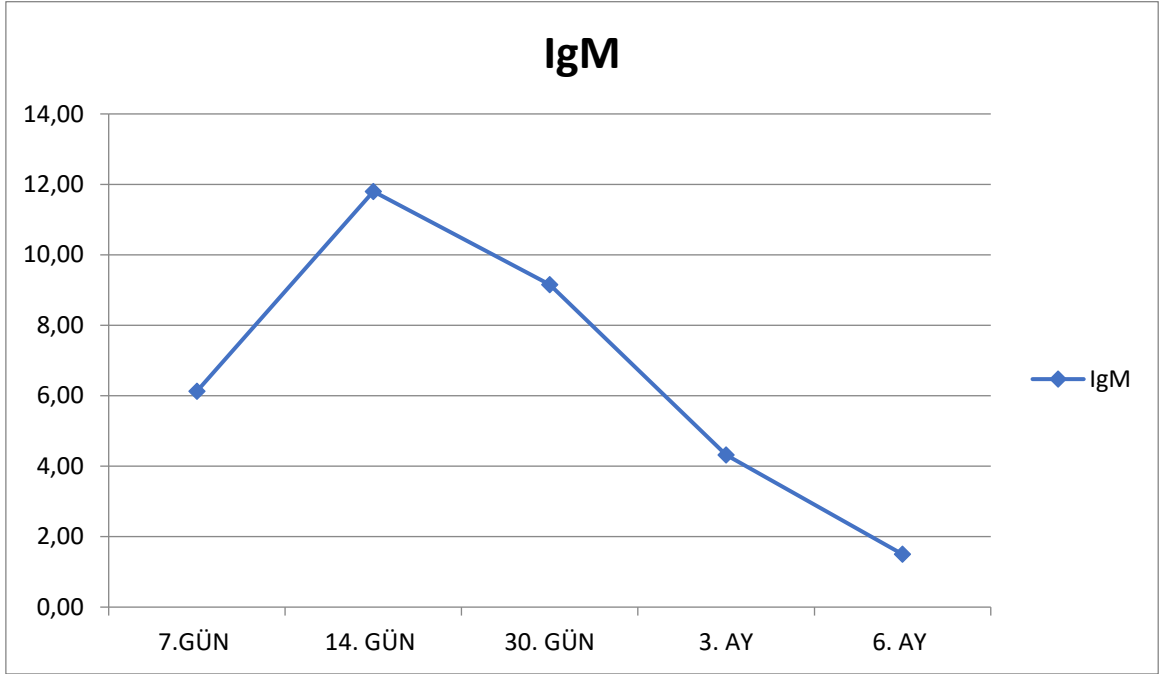
Zaman	Ortalama$\pm$SS	Ortanca(min-max)	Saptama Yüzdesi
7. Gün	6.13 $\pm$ 12.2	18 (min: 0 – max: 66)	69
15.Gün	11.8 $\pm$ 16.31	11,8 (min:0-max:67)	96
30. Gün	9.15 $\pm$ 13.99	3,2 (min:0-max:66)	76
3.Ay	4.32 $\pm$ 8	1,4 (min:0-max:61)	65
6.Ay	1.5 $\pm$ 2.55	0,6 (min:0-max:16)	35

Tablo 9. COVID-19 IgG Sonuçları

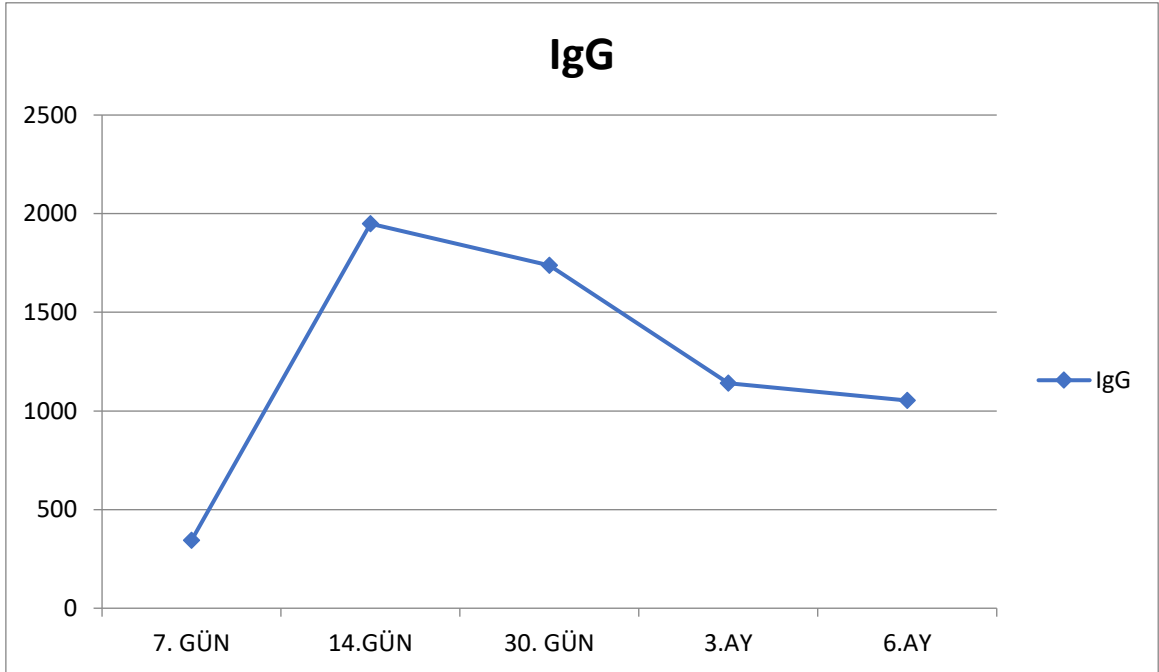
Zaman	Ortalama$\pm$SS	Ortanca(min-max)	Saptama Yüzdesi
7. Gün	344 $\pm$ 1120	50 (min: 0 – max: 9477)	49
15.Gün	1949 $\pm$ 6754.82	397 (min:0-max:63.330)	98
30. Gün	1738.33 $\pm$ 2730	620 (min:0-max:13.282)	98
3.Ay	1141.53 $\pm$ 1707	613 (min:24 max:11.665)	94
6.Ay	1053.05 $\pm$ 1895	511 (min:50-max:16.665)	100

Hastaların tablo 8’ de belirtilen ortalama IgM değerleri şekil 1’ de grafik ile gösterilmiştir. 14. gün-30.gün civarında pik izlenip bu süreden sonra IgM düzeylerinde

azalma başlamıştır ancak 6. aya kadar sürebilen pozitif sonuçlar mevcuttur. Yine tablo 9’ da belirtilen IgG ortalamalarının grafiği şekil 2’ de gösterilmiştir. IgG seyrinde de yine 14. gün ile 30. gün arasında pik izlenmiş olup sonrasında azalma görülmüş ancak 6. ayda tüm hastalarda pozitiflik devam etmiştir.



Şekil 3: IgM Seyri (Ortalama)



Şekil 4: IgG Seyri (Ortalama)

Hastaların yaşına göre antikor düzeyleri arasında ilişki değerlendirildi. 15. Gün IgG, 1. Ay IgG ve 3. Ay IgG ile yaş arasında düşük düzeyde pozitif yönde korelasyon, 1. Ay IgM ile yaş arasında düşük orta düzey pozitif yönde korelasyon izlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Yaş İle Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor düzeyi	Korelasyon Değeri (r)*	p
7. Gün IgM	-0,098	0,337
7. Gün IgG	0,006	0,953
15.Gün IgM	0,194	0,055
15.Gün IgG	0,273	0,006
30.Gün IgM	0,313	0,002
30.Gün IgG	0,294	0,003
3. Ay IgM	0,143	0,179
3. Ay IgG	0,287	0,006
6. Ay IgM	0,033	0,747
6. Ay IgG	0,152	0,140

*spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

Hastaların cinsiyetine göre antikor düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Cinsiyete göre antikor düzeyinde anlamlı fark görülmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyet-Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor Düzeyi	Kız Ortanca(min-max)	Erkek Ortanca(min-max)	z değeri	p değeri
7. Gün IgM	1,85 (0-57)	2,2 (0-66)	-0,946	0,344
7. Gün IgG	40 (0-9477)	63 (0-9.477)	-1,210	0,226
15.Gün IgM	5,1 (0-67)	5,1 (0,5-62)	-0,032	0,975
15.Gün IgG	417 (0-9474)	369 (24-63.330)	-0,368	0,713
30.Gün IgM	3 (0-66)	3,55 (0,2-56)	-0,098	0,922
30.Gün IgG	679 (0-13.282)	591 (48-10.916)	-0,017	0,986
3. Ay IgM	1,3 (0,2-61)	1,4 (0,1-16)	-0,957	0,339
3. Ay IgG	576 (30-4.656)	682 (24-11.613)	-0,391	0,695
6. Ay IgM	0,7 (0-10)	0,5 (0-16)	-0,864	0,387
6. Ay IgG	511 (50-16.665)	540 (50-5.964)	-0,191	0,849

Hastaların %26' sında komorbidite durumu mevcuttu. Komorbidite ile antikor düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 3. Ay IgG ve 6. Ay IgG düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu diğer antikor düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Komorbidite Olan / Olmayanlarda Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor Sonucu	Komorbiditesi Olanlarda Ortanca (min-max)	Komorbiditesi Olmayanlarda Ortanca(min-max)	z değeri*	p değeri
7.GünIgM	1,6 (0-66)	2,1 (0-66)	-,215	0,830
7. Gün IgG	60,5 (0-9477)	46,5 (0-3282)	-1,159	0,246
15.Gün IgM	8,05 (0,5-62)	4,8 (0-67)	-1,599	0,110
15. Gün IgG	904 (72-14948)	316 (0-63.330)	-1,881	0,060
30.Gün IgM	6,3 (0,5-65)	2,9 (0-66)	-1,901	0,057
30.Gün IgG	1483 (80-13.282)	517 (0-9540)	-2,389	0,017
3.Ay IgM	1,6 (0,2-26)	8,79 (0,1-61)	-,895	0,371
3.Ay IgG	1021(24-11.613)	1368,51(30-8703)	-1,455	0,146
6.Ay IgM	0,65 (0-9,4)	0,6 (0-16)	-,637	0,524
6. Ay IgG	746 (50-5964)	394 (52-16.665)	-2,094	0,036

*=Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda antikor oluşup oluşmama durumu ile komorbidite varlığı karşılaştırıldı. 7. gün IgM ve IgG; 15. gün IgM ve IgG; 30. gün IgM ve IgG; 3.ay IgM ve IgG; 6. ay IgM saptanması ile ek hastalık durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Sadece 6. ay IgG değeri tüm hastalarda pozitif olduğundan istatistiksel olarak karşılaştırılamadı (Tablo 13).

Tablo 13. Komorbidite Antikor İlişkisi

Antikor Varlığı		Komorbidite Varlığı			
		Var n (%)****	Yok n (%)****	χ^2	p
7. Gün IgM	Pozitif	15 (57,7)	54 (74,0)	2,406**	0,0121
	Negatif	11 (42,3)	19 (26,0)		
7.Gün IgG	Pozitif	14 (53,8)	35 (47,9)	0,267	0,605
	Negatif	12 (46,2)	38 (52,1)		
15. Gün IgM	Pozitif	25 (96,2)	70 (95,9)	0,003	0,719***
	Negatif	1 (3,8)	3 (4,1)		
15. Gün IgG	Pozitif	26 (100)	71 (97,3)	0,72	0,542***
	Negatif	0 (0)	2 (2,7)		
1.Ay IgM	Pozitif	22 (84,6)	54 (74,0)	1,218	0,270
	Negatif	4 (15,4)	19 (26,0)		
1.Ay IgG	Pozitif	26 (100)	71 (97,3)	0,727	0,542***
	Negatif	0 (0)	2 (2,7)		
3. Ay IgM	Pozitif	18 (75,0)	41 (62,1)	1,29	0,256
	Negatif	6 (25,0)	25 (34,4)		
3. Ay IgG	Pozitif	23 (95,8)	62 (93,9)	0,120	0,597***
	Negatif	1 (4,2)	4 (6,1)		
6. Ay IgM	Pozitif	11 (42,3)	23 (32,4)	0,622	0,365
	Negatif	15 (57,7)	48 (67,6)		
6. Ay IgG	Pozitif	26 (100,0)	71 (100,0)	-	-
	Negatif	71 (100,0)	97 (100,0)		

**=Ki-kare testi kullanılmıştır.

***=Fisher-Exact test kullanılmıştır.

****=Sütun yüzdesi verilmiştir

Hastaların sağlık çalışanı olup olmamasına göre nötrölizan antikor düzeyleri arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı. Tüm hastaların % 61'i sağlık çalışanıydı. 1. ve 3. ay IgG düzeyleri arasında anlamlı fark görüldü, bu farkta antikor düzeyi yüksekliği sağlık çalışanı olmayan grup lehine yüksek izlendi. Diğer zaman ve antikor türünde anlamlı fark görülmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Sağlık Çalışanı Olan ve Olmayan Grup İle Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor Günleri	Sağlık Çalışanı Ortanca(min-max)	Sağlık Çalışanı Olmayan Ortanca(min- max)	z değeri	p değeri
7. Gün IgM	2,3 (0-57)	1,55 (0-66)	-1,534	0,125
7. Gün IgG	54 (0-4.175)	48 (0-9.477)	-,430	0,067
15.Gün IgM	4,5 (0-62)	5,9 (0,5-67)	-,025	0,98
15.Gün IgG	293 (0-10.613)	504 (78-63.330)	-1,769	0,077
30.Gün IgM	3,2 (0-65)	3,4 (0,4-66)	-,439	0,061
30.Gün IgG	585 (0-10.916)	1080 (90-13.282)	-1,971	0,049
3. Ay IgM	1,4 (0,1-61)	1,4 (0,1-26)	-,236	0,813
3. Ay IgG	510 (24-8.703)	1054 (75-11.613)	-2,078	0,038
6. Ay IgM	0,65 (0-10)	0,5 (0-16)	-,521	0,602
6. Ay IgG	510 (50-1.665)	511 (50-5.964)	-,288	0,774

Hastaların sağlık çalışanı olup olmaması ile antikor oluşup oluşmaması durumu (negatif veya pozitif olarak) değerlendirildi. Herhangi bir dönemde IgM veya IgG için anlamlı fark bulunamadı (Tablo 15).

Tablo 15. Sağlık Çalışanı Olma Durumu İle Antikor Oluşması Arasındaki İlişki

Antikor Varlığı		Sağlık Çalışanı Olma Durumu			
		Evet n (%)****	Hayır n (%)****	χ^2	P
7. Gün IgM	Pozitif	46 (75,4)	23 (60,5)	2,456**	0,117
	Negatif	15 (24,6)	15 (39,5)		
7.Gün IgG	Pozitif	32 (52,5)	17 (44,7)	0,559	0,455
	Negatif	29 (47,5)	21 (55,3)		
15. Gün IgM	Pozitif	57 (95,0)	38 (97,4)	0,362	0,484***
	Negatif	3 (5,0)	1 (2,6)		
15. Gün IgG	Pozitif	58 (96,7)	39 (100,0)	1,327	0,365***
	Negatif	2 (3,3)	0 (0)		
1.Ay IgM	Pozitif	47 (77,0)	29 (76,3)	0,007	0,933
	Negatif	14 (23,0)	9 (23,7)		
1.Ay IgG	Pozitif	59 (96,7)	38 (100,0)	1,272	0,377***
	Negatif	2 (3,3)	0 (0)		
3. Ay IgM	Pozitif	37 (63,8)	59 (65,6)	0,224	0,636
	Negatif	21 (36,2)	10(31,3)		
3. Ay IgG	Pozitif	53 (91,4)	32 (100,0)	2,921	0,104***
	Negatif	5 (8,6)	0 (0)		
6. Ay IgM	Pozitif	23 (38,3)	11 (29,7)	0,744	0,388
	Negatif	37 (61,7)	26 (70,3)		
6. Ay IgG	Pozitif	60 (100,0)	37 (100,0)	-	-
	Negatif	-	-		

**=Ki-kare testi kullanılmıştır.

***=Fisher-Exact test kullanılmıştır.

****=Sütun yüzdesi verilmiştir

Hastaların bulaş yoluna göre antikor düzeyleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Gruplar arasında sadece 6. ay IgG düzeylerinde aile içi grupta antikor düzeyleri daha düşük olmasından kaynaklanan anlamlı sonuç bulundu. Diğerlerinde anlamlı fark görülmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Bulaş Yolu İle Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor Düzeyi	Aile İçi Bulaş Ortanca(min-max)	İş Yeri Ortanca(min-max)	Sağlık Çalışanı Ortanca(min-max)	Kaynak Bilinmeyen Ortanca(min-max)	p değeri
7. Gün IgM	1,4 (0-45)	4 (0-66)	2,2 (0-57)	4,3 (0-11)	0,186
7. Gün IgG	35 (2-3282)	81 (2-1982)	54 (0-4175)	445 (0-9477)	0,714
15.Gün IgM	5,1 (0,5-67)	7,5 (1-52)	4,4 (0-62)	16 (4,9-26)	0,399
15. Gün IgG	417 (85-36.330)	517 (78-9810)	293 (0-10.613)	4.336 (588-14.948)	0,72
30. Gün IgM	3 (0,4-66)	5,1 (0,4-30)	2,3 (0-65)	11,9 (0,5-21)	0,801
30. Gün IgG	869 (90-13.282)	509 (99-9533)	585 (0-10.916)	5502 (620-10.650)	0,127
3. Ay IgM	1,25 (0-26)	1,45 (0-9)	1,4 (0-61)	3,45 (1,6-9)	0,613
3. Ay IgG	667 (75-4656)	1.120 (118-8.703)	510 (24-4.667)	2.058 (601-11.613)	0,067
6. Ay IgM	0,5 (0-16)	0,7 (0,2-4)	0,65 (0-10)	0,5 (0,3-2)	0,837
6. Ay IgG	289 (50-2.469)	849 (184-5.006)	510 (50-16.665)	2.022 (613-5.964)	0,016

Hastalar BT çekilmeyen, BT bulguları normal olan ve BT bulguları COVID-19 pnömonisi açısından yüksek şüpheli bulguları olanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında antikor düzeyi açısından fark olup olmadığı araştırıldı. 15. gün IgM, 1. ay IgM, 3.

ay IgG ve 6.ay IgG düzeyleri BT’ de yüksek riskli tutulumu olan hastalarda BT çekilmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek izlendi. 15. gün ve 1. ay IgG düzeyleri BT bulguları yine yüksek riskli olan hastalarda BT çekilmeyen ve BT bulguları normal olan hastalara göre daha yüksek bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi Antikor Düzeyi İlişkisi

Zaman	BT Yok Ortanca(min- max)	BT Normal Ortanca(min- max)	BT Yüksek Riskli Ortanca(min- max)	p değeri
7. Gün IgM	2 (0-66)	2,2 (0,1-55)	1,7 (0-57)	0,972
7. Gün IgG	58 (0-3282)	52 (0-466)	38 (4-9.477)	0,873
15. Gün IgM	4,2 (0-67)	7,55 (0,7-62)	12 (1,2-62)	0,005
15. Gün IgG	262 (0-63.330)	481 (24-2087)	3764 (212- 14.948)	0,000
30. Gün IgM	2,45 (0-66)	5,75 (0,2-65)	18 (0,5-56)	0,002
30. Gün IgG	441 (0-13.282)	723 (48-2165)	4941(343- 10.916)	0,000
3. Ay IgM	1,3 (0,1-61)	2,7 (0,3-26)	2,4 (0,3-18)	0,099
3. Ay IgG	510 (24-4656)	513 (47-2591)	1.607 (165- 11.613)	0,002
6. Ay IgM	0,5 (0-16)	0,55 (0,1-7)	0,9 (0-10)	0,154
6. Ay IgG	384 (50-5008)	721 (118- 16.665)	384 (64-5.964)	0,006

Hastalar influenza veya pnömokok aşısı olanlar ile aşısı olmayanlar olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Aşılı ve aşısız grup arasında COVID-19 nötroliizan antikor düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. İnfluenza Veya Pnömozokok Aşısı Olanlar / Olmayanlar Arasında Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor düzeyi	Aşı Olan Ortanca (min max)	Aşı Olmayan Ortanca(min-max)	z değeri	p değeri
7. Gün IgM	0,6 (0-55)	2,1 (0-66)	-1,37	0,170
7. Gün IgG	9 (0-621)	57 (0-9.477)	-1,79	0,073
15. Gün IgM	7,9 (1,2-62)	4,8 (0-67)	-7,57	0,115
15. Gün IgG	469 (85-10.613)	358 (0-63.330)	-0,005	0,996
30. Gün IgM	4,9 (0,4-65)	2,9 (0-66)	-1,61	0,107
30. Gün IgG	1207 (68-10.916)	596 (0-13.282)	-0,497	0,619
3. Ay IgM	4 (0,1-26)	1,3 (0,1-61)	-1,929	0,54
3. Ay IgG	665 (48-2710)	610 (24-11.613)	-0,304	0,761
6. Ay IgM	1,3 (0,1-7)	0,5 (0-16)	-1,295	0,195
6. Ay IgG	586 (166-2.631)	506 (50-16.665)	-1,199	0,23

Hastaların gösterdiği semptom ile antikor düzeyi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Herhangi bir semptomu olan ve asemptomatik olanlar arasındaki ilişkiye bakıldı. Hastaların tek tek ateş, halsizlik, öksürük, kas eklem ağrısı, nefes darlığı, tat kaybı, koku kaybı, ishal, baş ağrısı ve diğer semptomları bulunması ile antikor düzeyi arasında ilişki olup olmadığı yönünden değerlendirildi. Semptomatik olan hastalarda 1. hafta IgM ve IgG değerleri daha yüksek bulunmuştur. Halsizlik şikâyeti olanlarda 3. ay ve 6. ay IgG düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek izlendi. Öksürük şikâyeti olanlarda olmayanlara göre 15. gün, 30. gün, 3. ay, 6. ay IgM düzeyleri ile 3. ay IgG düzeyleri daha yüksek izlendi.

Nefes darlığı şikâyeti olanlarda olmayanlara göre 15. gün, 30. gün IgM düzeyleri ile 15. gün, 30. gün, 3. ay, 6. ay IgG düzeyleri daha yüksek izlendi. İshal şikâyeti olanlarda olmayanlara göre 15. gün ve 30. gün IgG düzeyleri daha yüksek izlendi. Baş ağrısı olanlarda olmayanlara göre 15. gün ve 30. gün düzeyleri daha düşük izlendi. Ateş, kas-eklem ağrısı, tat kaybı, koku kaybı, diğer semptomların olup olmaması açısından antikor düzeyi arasında ilişki görülmedi. (Tablo 19).

Tablo 19. Aseptomatik Hastalarda ve Diğer Semptomlarla Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor düzeyi	7. Gün IgM	7. Gün IgG	15. Gün IgM	15. Gün IgG	30. Gün IgM	30. Gün IgG	3. Ay IgM	3. Ay IgG	6. Ay IgM	6. Ay IgG
Aseptomatik										
z	-2,05	-2,09	-0,44	-0,59	-0,61	-0,99	-0,16	-0,30	-0,38	-1,05
p	0,04	0,03	0,65	0,55	0,54	0,92	0,86	0,76	0,70	0,29
Ateş										
z	-0,88	-0,65	-1,86	-1,26	-1,32	-1,77	-0,33	-0,07	-0,14	-0,57
p	0,37	0,51	0,06	0,20	0,18	0,07	0,73	0,94	0,88	0,56
Halsizlik										
z	-1,00	-0,80	-0,91	-1,71	-1,89	-1,67	-1,54	-2,28	-1,15	-2,02
p	0,31	0,42	0,36	0,07	0,05	0,09	0,12	0,02	0,24	0,04
Öksürük										
z	-1,12	-0,49	-3,64	-1,71	-3,91	-1,42	-3,36	-2,33	-2,91	-1,27
p	0,26	0,62	0,00	0,08	0,00	0,15	0,00	0,02	0,00	0,20
Kas Eklem Ağrısı										
z	-0,06	-0,18	-0,09	-0,42	-0,82	-1,31	-0,06	-1,20	-0,31	-0,65
p	0,94	0,85	0,92	0,67	0,41	0,19	0,95	0,23	0,75	0,51
Nefes Darlığı										
z	-0,49	-0,11	-2,71	-4,00	-3,36	-3,91	-1,88	-3,95	-1,64	-2,14
p	0,62	0,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,10	0,03
İshal										
z	-0,71	-0,61	-1,43	-2,49	-1,51	-2,13	-0,90	-1,80	-0,15	-0,81
p	0,47	0,53	0,15	0,01	0,13	0,03	0,36	0,07	0,87	0,41
Tat Kaybı										
z	-1,36	-0,98	-1,33	-0,17	-0,70	-0,17	-1,68	-0,42	-1,28	-0,11
p	0,17	0,32	0,18	0,85	0,47	0,86	0,09	0,67	0,20	0,90
Koku Kaybı										
z	-1,03	-0,76	-0,14	-0,44	-0,28	-0,64	-0,56	-1,28	-0,49	-1,28
p	0,30	0,44	0,88	0,65	0,77	0,52	0,57	0,19	0,61	0,19
Baş Ağrısı										
z	-0,56	-0,81	-2,05	-1,16	-2,17	-0,77	-1,63	-0,88	-1,64	-0,55
p	0,57	0,41	0,04	0,24	0,03	0,43	0,10	0,37	0,10	0,57
Diğer										
z	-1,12	-1,75	-0,66	-0,84	-0,81	-0,31	-0,40	-0,24	-0,50	-0,39
p	0,26	0,07	0,50	0,39	0,41	0,75	0,68	0,80	0,61	0,69

Hastaların antikor düzeyleri ile laboratuvar parametreleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. (Tablo 20)

CRP ile 15. gün IgG düzeyi arasında pozitif yönde düşük orta düzeyde korelasyon, 30. gün IgG düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon görüldü. Yine 7. gün IgG, 15. gün IgM, 30. gün IgM, 3. ay IgG ve 6. ay IgG arasında pozitif yönde düşük korelasyon veya önemsiz düzeyde ilişki görüldü.

D-dimer düzeyi ile 15. gün IgG arasında düşük orta düzeyde pozitif yönde korelasyon izlenirken 15. gün IgM, 30. gün IgM, 30. gün IgG, 3. ay IgG ve 6. ay IgG arasında pozitif yönde düşük korelasyon veya önemsiz düzeyde ilişki görüldü.

Fibrinojen düzeyi ile 15. gün IgG ve 30. gün IgG arasında pozitif yönde düşük orta düzey korelasyon izlendi. 15. gün IgM, 30. gün IgM, 3. ay IgG arasında ise pozitif yönde düşük korelasyon veya önemsiz düzeyde ilişki görüldü.

ALT düzeyi ile 15. gün IgM, 15. gün IgG, 30. gün IgM, 30. gün IgG, 3. ay IgG düzeyleri arasında pozitif yönde düşük orta düzey korelasyon izlendi. 3. ay IgM ve 6. ay IgM arasında ise pozitif yönde düşük korelasyon veya önemsiz düzeyde ilişki görüldü.

AST düzeyi ile 15. gün IgM, 15. gün IgG, 30. gün IgM, 3. ay IgG arasında pozitif yönde düşük orta düzey korelasyon izlendi. 30. gün IgG ile pozitif yönde orta düzey korelasyon ve 3. ay IgM, 6. ay IgM ile pozitif yönde düşük korelasyon veya önemsiz düzeyde ilişki görüldü.

Ferritin düzeyi ile sadece 3. ay IgG arasında pozitif yönde düşük korelasyon veya önemsiz düzeyde ilişki görüldü.

Lenfosit sayısı ile 7. gün IgG ve 6. ay IgG arasında pozitif yönde düşük korelasyon veya önemsiz düzeyde ilişki görüldü.

Prokalsitonin düzeyi ile 7. gün IgM ve 7. gün IgG arasında ile pozitif yönde orta düzey korelasyon izlendi.

Lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, sedimentasyon değeri ile antikor düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi.

Tablo 20. Hastaların Laboratuvar Parametreleri ile Antikor Düzeyi Arasındaki İlişki

Parametre	7. Gün IgM	7. Gün IgG	15. Gün IgM	15. Gün IgG	30. Gün IgM	30. Gün IgG	3. Ay IgM	3. Ay IgG	6. Ay IgM	6. Ay IgG
CRP										
r	0,45	0,092	0,263	0,399	0,243	0,416	0,107	0,287	0,079	0,236
p	0,674	0,401	0,013	0,000	0,017	0,000	0,335	0,008	0,463	0,028
D-dimer										
r	0,162	0,180	0,273	0,363	0,251	0,297	0,139	0,240	0,132	0,230
p	0,129	0,097	0,010	0,000	0,018	0,005	0,209	0,029	0,222	0,032
Fibrinojen										
r	0,098	0,140	0,257	0,335	0,277	0,324	0,122	0,298	0,083	0,209
p	0,367	0,201	0,016	0,002	0,009	0,002	0,279	0,007	0,446	0,053
ALT										
r	0,057	0,060	0,307	0,338	0,322	0,381	0,289	0,396	0,222	0,157
p	0,590	0,579	0,003	0,001	0,002	0,000	0,007	0,000	0,035	0,139
AST										
r	0,093	0,115	0,310	0,373	0,341	0,412	0,282	0,334	0,236	0,124
p	0,380	0,283	0,003	0,000	0,001	0,000	0,009	0,002	0,025	0,245
Ferritin										
r	0,133	0,117	0,167	0,200	0,206	0,187	0,204	0,253	0,059	0,084
p	0,221	0,292	0,125	0,065	0,057	0,084	0,070	0,024	0,589	0,447
Lökosit										
r	-0,040	0,114	-0,035	0,054	0,035	0,098	-0,033	-0,077	0,013	-0,003
p	0,705	0,290	0,742	0,612	0,744	0,355	0,765	0,482	0,905	0,979
Nötrofil										
r	-0,126	0,043	-0,038	0,123	0,041	0,140	0,000	-0,72	0,037	0,041
p	0,235	0,693	0,721	0,246	0,703	0,185	0,998	0,512	0,731	0,660
Lenfosit										
r	0,158	0,227	-0,037	-0,067	-0,061	-0,090	-0,064	-0,162	-0,007	-0,231
p	0,134	0,033	0,728	0,528	0,568	0,394	0,561	0,139	0,950	0,030
Trombosit										
r	-0,007	0,087	0,013	0,043	-0,080	0,041	-0,095	-0,161	-0,022	-0,071
p	0,947	0,419	0,904	0,684	0,454	0,702	0,387	0,141	0,840	0,506
Prokalsitonin										
r	0,542	0,548	0,250	0,295	0,224	0,361	0,347	0,390	0,152	0,139
p	0,008	0,007	0,238	0,162	0,293	0,083	0,123	0,080	0,488	0,528
Sedimentasyon										
r	-0,086	0,049	0,151	0,245	0,092	0,246	0,004	0,168	0,152	-0,017
p	0,636	0,790	0,393	0,162	0,605	0,161	0,982	0,366	0,397	0,927

Yatan veya ayakta takip edilen hastalar arasında antikor düzeyi açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. Hastalarda 15. Gün IgM, 15. Gün IgG, 30. Gün IgM, 30. Gün IgG, 3. Ay IgG ve 6. Ay IgG düzeyleri arasında yatan hastalarda daha yüksek olmak üzere anlamlı fark bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Ayaktan veya Yatan Hastalar Arasında Antikor Düzeyi İlişkisi

Antikor Düzeyi	Yatan Hasta Ortanca(min-max)	Ayaktan Hasta Ortanca(min-max)	z	p
7. Gün IgM	2,5(0-57)	1,9(0-66)	-0,674	0,550
7. Gün IgG	40(0-9.477)	53(0-4.175)	-0,550	0,582
15. Gün IgM	19(1,4-62)	4,5(0-67)	-2,943	0,03
15. Gün IgG	2.881(94-63.330)	294(0-10.613)	-3,926	0,000
30. Gün IgM	16,5(0,5-56)	2,8(0-66)	-3,171	0,002
30. Gün IgG	4052(89-10.650)	501(0-13.282)	-3,318	0,001
3. Ay IgM	2,9(0,3-18)	1,3(0,1-61)	-1,917	0,055
3. Ay IgG	1.791(81-11.613)	534(24-4.656)	-3,004	0,003
6. Ay IgM	0,9(0-16)	0,5(0-9,4)	-1,195	0,232
6. Ay IgG	723(50-5964)	411(50-16.665)	-2,180	0,029

6.TARTIŞMA

Bu çalışmada; prospektif olarak izlenen SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanımlı 100 hastanın 6 aylık antikor yanıtının doğal süreci ve ilgili parametreler araştırılmıştır.

Betacoronavirus cinsinin bir üyesi olan SARS-CoV-2; Spike (S), Membran (M), zarf (Envelope- E) ve Nükleokapsid (N) proteinlerini içerir. Dört koronavirüs yapısal proteini arasında S ve N proteinleri ana immünojen proteinlerdir. SARS-CoV-2, S1 alt birimindeki reseptör bağlama alanı (RBD) anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanır. Ayrıca, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve katepsin de viral girişte rol oynar. RBD, yüksek oranda immünojeniktir ve SARS-CoV-2 nötralizasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olan antikorları ortaya çıkarır. SARS-CoV-2 nötralizasyonunun birincil hedefi, S1 ve S2 alanlarından oluşan S antijenidir. Bu nedenle, RBD' yi nötralize etmek, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemek için esastır. SARS-CoV-2 immün reaksiyonlarıyla nükleoproteine karşı da yüksek düzeyde antikorlar üretilir, N proteini en fazla bulunan viral

proteindir. N antikorları virüsü nötralize etmese de bir fare koronavirüsüne karşı savunmalar belgelenmiştir. Özellikle, virüsü doğrudan nötralize etmek yerine Fc kontrollü efektör fonksiyonlar yoluyla koruyabileceklerini gösterilmiştir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bağışıklık sisteminin hangi bileşenlerinin en önemli olduğu ve bağışıklığı korumak için hangi antikor seviyelerinin gerekli olduğu belirsizdir. Çoğu hastada erken saptanabilen bir hüморal bağışıklık yanıtı gelişir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakaların büyük çoğunluğunda nötralize edici antikorların (NAb'ler) gelişmesine yol açar. Ancak hüморal immün yanıtın süresi ve koruyucu kapasitesi halen tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar, enfeksiyondan sonra nötralize edici ve koruyucu anti-SARS-CoV-2 antikorlarının ortaya çıktığını ve bunun sonraki 13 ayda yeniden enfeksiyon gelişme riskini azalttığını göstermiştir. Nötralizan antikorları laboratuvar ortamı dışında ölçmek zor olsa da son çalışmalar IgG seviyelerinin nötralize edici antikor seviyeleri ile iyi korelasyona sahip olduğunu göstermektedir. Çoğu hastada enfeksiyondan 2 hafta sonra serokonversiyon gelişir. Antikorlar, semptom başlangıcından 6 gün sonra saptanır ve semptom başlangıcından sonraki ilk 3-4 hafta boyunca artar.

Figueiredo-Campos ve arkadaşları (114) 190 hastayı değerlendirdikleri COVID-19 hastaları ve sağlıklı gönüllülerde yapılan 6 aylık COVID-19 antikor seroprevalans çalışmalarında; COVID-19 hastalarında kadın ve erkek oranını sırasıyla % 52 ve % 48 olarak bildirdiler. Cervia ve arkadaşlarının (115) hafif ve şiddetli COVID-19 hastalarında sistemik ve mukozal spesifik antikor yanıtının değerlendirdikleri çalışmalarında olguların %54,68 erkek, %45,31'i kadındı ve %21,9' u ayaktan takip edilen %78,1 i yatarak takip edilen hastalardı. Sandri ve arkadaşlarının (116) İtalya Lombardiya'da yaklaşık 4000 kişi sağlık ve idari personel katılımı ile yapılan seroloji çalışmalarında katılımcıların % 66.8'i kadın ve %33.2' si erkekti. Zhao ve arkadaşlarının (49) COVID-19 serolojisini incelediği 173 kişinin dahil edildiği çalışmada hastaların %51,4' ü kadındı. Simanek ve arkadaşlarının (117) yaptığı maksimum süre 12 ay olan bir COVID-19 antikor çalışmasında 110 hastadan %51 erkek, % 49 kadın vakalardan oluşuyordu. Zhang ve arkadaşlarının (118) 6 aylık viral antikor kinetiğini değerlendirdiği, 112 hastanın katıldığı başka bir çalışmada da % 55,3 oranında erkek cinsiyet bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza katılan olguların %51'i erkek ve %49 'u kadın cinsiyetlerdi.

Cervia ve arkadaşlarının (115) COVID-19 hastalarında spesifik antikor yanıtını değerlendirdikleri çalışmalarında olguların altta yatan hastalıkları; % 43,8 hipertansiyon, %

25 tip 2 diyabetes mellitus, % 29,7 kalp hastalığı, %14 akciğer hastalıkları, % 25 böbrek hastalığı, %7,8 serebrovasküler hastalıklar ve % 6,3 malignitelerdi. Liu ve arkadaşlarının (119) iyileşen COVID-19 hastalarında antikor yanıtının değerlendirdiği çalışmada tüm hastaların % 42,3'ünde ek komorbidite saptanırken; % 28,8'inde hipertansiyon, % 21,2' sinde tip 2 diyabetes mellitus varlığı en sık ek hastalıklar olarak gözlemlenmiş. Zhou ve arkadaşlarının (120) COVID-19 hastalarında IgM ve IgG dinamik değişikliklerini değerlendirdiği çalışmalarında hastaların komorbiditelerini; %50,5 hipertansiyon, %23,7 diyabet, %15,5 koroner arter hastalığı, %10,3 malignite, % 6,2 KOAH ve % 2,1 kronik böbrek hastalığı olarak bildirilmişlerdir. Yine Figueiredo-Campos ve arkadaşlarının (114) yaptıkları çalışmalarında da COVID-19 hastalarında ek hastalık olarak hipertansiyon % 50,2, diyabet % 25,7, kronik böbrek hastalığı % 10,8, kalp hastalığı % 6,2, astım % 1,1 ve KOAH % 2,8 olarak saptamışlar.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde % 42,3 ile en sık eşlik eden hastalık hipertansiyondur. Yine diğer çalışmalara benzer şekilde %23,1 ile diyabet ve %19,2 oranında KOAH en sık saptadığımız diğer ek hastalıklardır. Koroner arter hastalığı %7,7 ve kronik böbrek yetmezliği %3,8 oranında ek hastalıklar olarak saptandılar. Yine de pandemik bir viral enfeksiyonun bulaş yolu düşünüldüğünde ko-morbiditelerin bulaştan daha çok hastalık ciddiyeti ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamıza dahil edilen olguların enfeksiyon kaynağı sorgulandığında en sık olası bulaş ortamının %59 ile sağlık hizmeti ortamı olduğunu bildirdiler. Aile içi bulaş % 26, sağlık hizmeti dışı işyeri ortamı % 11 ve % 4 kaynağı bilinmeyen ortam olarak saptadık. Sandri ve arkadaşlarının (116) çalışmasında hastalara bulaş ortamı sorgulandığında; % 27'si hiçbir bulaş yolu bildirmezken, % 40,2'si tanılı hasta ile temas, % 21,5 çalışma arkadaşı ile temas, % 3,5 aile üyesi ile temas ve % 7,8 diğer bulaş ortamları olarak bildirmişlerdir. Hastaların çoğunun sağlık çalışanı olması nedeniyle diğer çalışmada benzer şekilde sağlık hizmeti ilişkili temas en sık görülen bulaş yolu olarak gözlenirken aile içi temas bizim çalışmamızda daha fazla gözlemlenen bir bulguydu.

Yine Sandri ve arkadaşlarının (116) çalışmasında sağlık ve idari personelden oluşan COVID-19 olgularının %30,4' ü influenza, %3,4' ü pnömokok aşısı yaptırırken pnömokok aşısı alt türleri belirtilmemiş. Simanek ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada ise çalışmaya dahil edilen olguların %6,1' i influenza aşısı yaptırmışlar. Bizim çalışmamızda da 100 hastadan 12 kişi (%12) influenza ve 2 kişi (% 2) konjuge pnömokok aşısı yaptırmıştı. Aşılanma oranı çoğu katılımcının sağlık çalışanı olmasına rağmen oldukça düşüktü.

Antikor testinin doğruluğu semptom başlangıcından itibaren geçen süre ile artar ve semptom başlangıcından sonraki 14. günden sonraki süreler test için en uygun zamandır. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra, özellikle hafif veya asemptomatik enfeksiyonlardan sonra antikor seviyeleri hızla azalır ve bu seviyelerin saptama eşiğinin altına düşmesi durumunda negatif test sonucuna neden olabilir (121). Zhao ve arkadaşlarının 173 hastanın hastaneye yatışları sırasında değerlendirildiği çalışmada total antikor, IgM ve IgG için serokonversiyon oranları sırasıyla %93,1, %82,7 ve % 64,7 olarak saptanmış ve ortanca serokonversiyon süresini 11. gün, 12. gün ve 14. günler olarak gözlemlenmişler. Antikor varlığı ilk 1 hafta içinde <% 40 iken 15. günden sonra hızla % 100.0 (Ab), % 94.3 (IgM) ve % 79.8'e (IgG) yükseldi (49). 44 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde yaklaşık IgM serokonversiyon yüzdesi %75,3 olarak bulunmuş; 7. gün, 14.gün, 21.gün, 28. gün ve 28. gün sonrasında ortalama IgM serokonversiyon yüzdeleri sırasıyla %37,5, %73.3, % 81.3, %72.3 ve %73.3 olarak saptanmışlar. Yine bu metaanalizde toplam 43 çalışmada toplam 4211 numune sonuçları değerlendirildiğinde ortalama IgG serokonversiyon yüzdesi % 85.8' di; 7. gün, 14. gün, 21. gün, 28. gün ve 28. günden sonra ortalama IgG serokonversiyon yüzdeleri sırasıyla % 35.4, % 80.6, % 93.3, % 84.4 ve % 98.9 olarak izlenmiş . Yine bu çalışmada enfeksiyonun ilk haftasında IgM ve IgG serokonversiyon oranları düşük düzeyde ve sırasıyla %37,5 ve %35,4 olarak izlenirken; IgM saptanma oranı 21. günde %81,3, 28. günden sonra %73,3'e düşerken, IgG saptanma oranları 21. günde %93,3'e ve 28. günden sonra %98,9'a yükseldi (122). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada SARS-COV-2 np'ye karşı antikorların çoğu hastada değişken bir azalma olmakla birlikte 194 gün sonra bile devam edebileceği gösterildi (118).

Wajnberg ve arkadaşlarının yaptığı SARS-CoV-2 PCR testi pozitif 30.000' den fazla çok sayıda olgunun değerlendirildiği çalışmada yaklaşık %93' ünde orta ila yüksek titre anti-spike antikorlar vardı ve bu kişilerin >%90' ında saptanabilir nötralizan antikor yanıtı vardı. Araştırmacılar, antikor titrelerinin 3 ay boyunca stabil olduğunu ve 5 ayda kısmi ancak anlamlı olmayan düşüşler gördüklerini bildirdiler (123). 128 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da COVID-19 tanımlı olguların nötralizan antikor düzeylerinin yaklaşık 6-8 aydan sonra düşmeye başladığını gözlemlenmişti (124). Iyer ve arkadaşları tarafından 259 hastanın dahil edildiği Kuzey Amerika' dan semptomatik COVID-19 olgularının değerlendirildiği başka bir kohortta SARS-CoV-2 RBD' ye IgM ve IgA yanıtları geçiciydi ve çoğu hastada semptom başlangıcından sonraki 2,5 ay içinde seroreversiyon görüldü. Bununla birlikte, IgG yanıtları ≥ 90 gün sürdürüldü ve seroreversiyon minimaldi

(125). Benzer şekilde, COVID-19 hastalarından alınan 439 serum ve 128 tükürük numuneleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise her iki sıvıda da SARS-CoV-2 spike RBD'ye karşı antikor yanıtları tespit edildi. IgA ve IgM seviyeleri düşerken, IgG antikorları semptom başlangıcından sonra 3 aydan sonra bile nispeten stabil kaldı. Nötralizan antikorlar 31 ila 45 gün arasında maksimum seviyelerine ulaştı ve ardından 105 güne kadar azaldı (126). 30.576 kişinin değerlendirildiği İzlanda'da popülasyona dayalı serosürveyans çalışmasında ülke vatandaşlarının %15'inin kantitatif PCR ile COVID-19 için test edildiği PCR pozitif hastalarda seropozitifliğin $\geq$ %90 olarak saptanırken; hastaların 120 gün sonra bile seropozitif kaldığı, antikor titrelerinde düşüş olmadığı bildirildi (127). Pandeminin başlarında bazı çalışmalar iyileşen COVID-19 hastalarında anti-SARS-CoV-2 antikorlarının azaldığını bildirmiştir, Ma ve arkadaşları çalışmalarında çoğu COVID-19 hastasındaki anti-RBD antikorlarının taburcu olduktan sonraki 100 gün içinde önemli ölçüde azaldığını ve ayrıca anti-SARS-CoV-2 antikorlarının 9 ay içinde kaybolacağını öngördüğünü göstermişti (128).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ilk haftada IgM ve IgG sırasıyla % 69 ve % 49 iken 15. günde yine sırasıyla %96 ve %98 e yükseldi. 1. ayda IgM %76 iken 3. ayda azalarak %65 olarak saptansa da 6. ayda halen %35 hastada pozitifliğin devam ettiği görüldü. IgG antikorları ise 1. ayda %98, 3. ayda % 94 ve 6. ayda %100 olarak yüksek seyrinde devam etti. 3. ayda olan düşme eğilimi sonrası tekrar yükselmeler bu arada başlamış olan COVID-19 aşı uygulaması ve buna bağlı antikor titrelerinde artma ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sandri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (116) yaşa göre IgG pozitifliğinde farklılık olup olmadığını değerlendirildiğinde 31-50 yaş arası bireylerde IgG pozitif (≥ 12 AU/mL) daha yüksek olduğu belirtildi. Farklı yaş aralıklarında pozitiflik sıklığını analiz ederken, IgG pozitif bireylerde yaşa bağlı bir azalma gözlemlenmiş. Bununla birlikte, bu yaşa-bağımlılık, özellikle genç (20-40 yaş) veya 60 yaşından büyük denekler için erkek popülasyondan ziyade kadın popülasyonundan kaynaklanmaktaydı (erkek ve kadın arasındaki yaş etkisinin heterojenliği testi $p=0,0024$). Yine bu çalışmada erkeklerin IgG plazma seviyeleri ile kadınlar arasında bir fark olmadığını belirtilmiştir. 60 yaş üzeri erkeklerde aynı yaş düzeyindeki kadınlara göre antikor düzeyi daha yüksek bulunmuş, ancak erkeklerde prognoz daha kötü seyretmesinin ilgi çekici olduğu belirtilmiştir. Diğer yaş grupları arasında anlamlı fark izlenmemişler (116). IgA ve IgG yanıtı araştırılan bir çalışmada antikorların oluşumu yaş, cinsiyetten ve komorbiditelerden bağımsız görülmüştür (115).

Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile antikor yanıtı ve düzeyi açısından fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda 15. gün IgG, 1. ay IgG ve 3. ay IgM ile yaş arasında düşük düzeyde pozitif yönde korelasyon, 1. ay IgM ile yaş arasında düşük orta düzey pozitif yönde korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0,006$, $r=0,273$; $p=0,003$, $r=0,294$; $p=0,006$, $r=0,287$; $p=0,002$, $r=0,313$).

Sandri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (116) antikorlar ve komorbiditeler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ; IgG pozitifliği ile komorbiditeler arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlar. Bizim çalışmamızda da IgM veya IgG oluşup oluşmaması veya düzeyleri ile komorbiditeler arasında ilişki gözlemlenmedi.

Hastaların sağlık çalışanı olup olmamasına göre nötralizan antikor düzeyleri arasında fark olup olmadığını karşılaştırdık. Tüm hastaların % 61' i sağlık çalışanıydı. 1. ve 3. ay IgG düzeyleri arasında anlamlı fark görüldü, bu farkta antikor düzeyi yüksekliği sağlık çalışanı olmayan grup lehine yüksek izlendi (sırasıyla $p=0,049$, $p=0,038$). Diğer zaman ve antikor türünde anlamlı fark görülmedi. Hastaların sağlık çalışanı olup olmamasına antikor oluşup oluşmaması durumu (negatif veya pozitif olarak) değerlendirildi. Herhangi bir dönemde IgM veya IgG için anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda bulaş yolu ile antikor yanıtı arasındaki ilişki araştırıldığında sadece 6. ay IgG düzeylerinde aile içi bulaş olan grupta antikor düzeyleri daha düşük olarak saptandı ($p=0,016$). Bu durum sağlık çalışanlarına tanınmış olan aşı önceliği ve sağlık çalışanı olmayan grubun henüz aşılanmamış olmasıyla ilişkilendirilebilir. Diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

İnfluenza aşısının, eşlik eden enfeksiyonu inhibe ederek, SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde daha iyi bir prognozla sonuçlanması mümkün olabileceği belirtilmiş (129). Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çok az sayıda hasta pnömokok aşısı olmasına rağmen, bunların IgG düzeylerinin düşük olduğunu ve influenza aşısı ile aşılanmış olanlar arasında antikor düzeylerinde hiçbir fark olmadığını saptamışlardır (119). Pnömonoklara karşı aşılanan bireylerin neden daha az antikor ürettiği değerlendirilmesi gereken bir konu olduğunu belirtmişler. İtalyan nüfusu hakkında, bireysel verilere değil, bölgesel verilere dayanan başka bir rapor, COVID-19 vakaları ile grip aşılarının arasında ters bir ilişki olduğunu göstererek, grip aşısının koruyucu bir rolü olduğunu ortaya koydu (129). Bizim çalışmamızda da konjuge pnömokok veya influenza aşısı olanlarda antikor yanıtı açısından

anlamli fark izlenmedi. oęunluęu sağlık çalışanı olmasına rağmen aşılanma oranı oldukça dūřuktu.

Sandri ve arkadaşları yaptığı çalışmalarında ateş, ksrk, kas ağrısı, asteni, anosmi/disguzi, dispne, göğüs ağrısı, taşikardi veya pnömonisi olan hastaların hepsinin IgG seviyelerini semptomu olmayanlardan daha yüksek bulunmuşlar. Katılımcılarda semptom sayısına göre IgG pozitifliği değerlendirildiğinde, pozitiflik oranı semptom yokluğunda %11,9'dan 5 veya daha fazla semptom varlığında % 42,8'e yükselmiş. Semptomlar arasında, IgG pozitif popülasyonu en çok karakterize edenler ateş ve anosmi/disguzi olarak bildirilmiş, olguların %81.2'si hem anosmi/disguzi hem de ateş semptomlarına sahipmiş ve bu semptomların COVID-19 ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişler (116). Bizim alışmamızda bu çalışmaya göre beklenenin tersi yönde ateş, tat kaybı, koku kaybı, kas-eklem ağrısı ile antikor düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi. Halsizlik, ksrk, nefes darlığı, ishal, semptomları olan hastalarda antikor düzeyleri pozitif yönde korelasyon gösterirken baş ağrısı ile negatif yönde korelasyon görüldü.

Semptomların başlamasından 10-11 gün sonra, SARS-CoV-2 hastalarının % 90' ından fazlası spesifik IgM veIgG yanıtı gelişir. Semptom başlangıcından 17 ila 19 gün sonra, hastaların %100'  virüse özgü IgG için pozitif iken, virüse özgü IgM antikorlarının semptom başlangıcından yaklaşık 20 ila 22 gün sonra % 94,1' oranında zirve yaptığı gösterildi. IgM, takip eden 3 haftadan daha kısa sürede hafif bir düşüş gösterdi (44, 130-131).

Saberian ve arkadaşlarının IgM/IgG antikorların immünokromatografik hızlı test ile ölçüldüğü 243 sağlık çalışanının dahil edildiği çalışmalarında; BT'de tutulum var veya yok olarak katılımcılar gruplanmış ve antikor düzeyi ile BT tutulumunun ilişkisi incelenmiş. Pozitif göğüs BT taraması olan katılımcılarda IgM ve IgG pozitiflik oranı, negatif olanlara göre sırasıyla 1,6 ve 1.3 kat daha fazla bulunmuş. Yine BT taraması pozitif olanlarda IgM ve/veya IgG pozitif oranının negatif olanlara göre 2,5 kat daha yüksek olduğu belirtilmiş. ($p<0,001$) (132).

Bizim alışmamızda da benzer şekilde BT'de tutulumu olan hastaların antikor düzeyleri daha yüksek izlendi. 15. gün IgM, 15. gün IgG, 1. ay IgM, 1. ay IgG, 3. ay IgG ve 6.ay IgG düzeyleri BT' de yüksek riskli tutulumu olan hastalarda yüksek izlendi (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,000$, $p=0,0002$, $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,006$). Yine bu durum klinik seyirin şiddetli olmasının oluşan antikor yanıtının da daha güçlü olmasına paralel olduğunu düşündürmektedir.

COVID-19 antikorları ile yapılan çalışmalara bakıldığında laboratuvar sonuçlarının COVID-19 enfeksiyonu sırasında olan değişimi ve önemi araştırılmışken COVID-19 antikorları ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması çok araştırılmamıştır. Yoğun bakımda takip edilen 28 hasta ile yapılan çalışmada hastalarda IgG pozitifliği ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki karşılaştırılmış. Lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, CRP düzeyi, prokalsitonin düzeyi ve ferritin düzeyi için ayrı ayrı değerlendirildiğinde antikor düzeyleri ile laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunamamış (133).

Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı ile antikor düzeyi arasında korelasyon gözlenmemiştir ancak CRP, prokalsitonin, D-dimer, fibrinojen, ALT, AST, ferritin, lenfosit sayısı ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Korelasyonlar daha çok orta ve düşük düzeyde olmuştur. Hastaların çoğunun ayaktan takipli olması nedeniyle en yüksek laboratuvar değerleri değil standardizasyon için ilk başvuru değerleri değerlendirmeye alınmıştı. Mevcut korelasyon hastalığa verilmiş olan immun yanıtın kuvvetli olması ile oluşan antikor yanıtının ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

IgG ve IgM titreleri, şiddetli olmayanlara kıyasla COVID-19 şiddetli hastalarda daha yüksek izlenmektedir (131, 134). Long ve arkadaşları asemptomatik COVID-19 hastalarının daha zayıf bir bağışıklık yanıtına ve IgG titresinde daha hızlı ve daha fazla azalmaya sahip olduğunu bildirmişlerdir (131). Yine Zhang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada asemptomatik bireylerde gecikmiş IgG serokonversiyonu ve daha düşük IgM seropozitiflik oranları gözlemlenmiş (118). Cervia ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar bakım düzeyine göre gruplandırıldığında, hafif COVID-19 vakası olanlarda S1'e özgü serum IgA titrelerinin belirgin bir patern göstermediğini; hafif vakalara sahip olanların tam aksine, şiddetli COVID-19 olan hastalar, S1'e özgü IgA'nın serum titrelerinin hastalık süresi ile güçlü bir korelasyonunu gösterdi (115). Bir çalışma da ağır COVID-19 hastalarında anti-SARS-CoV-2 (S, RBD ve N) antikorları hafif/orta dereceli hastalara göre bir hafta sonra gelişti, ancak 1.5 kat daha yüksekti (135). Liu ve arkadaşlarının COVID-19 antikor paternlerini değerlendirdiği çalışmada hafif ve şiddetli vakalarda IgG açısından ilk 2 haftada fark görülmezken 15. günden sonra şiddetli COVID-19 vakaları, hafif vakalara kıyasla SARS-CoV-2'ye karşı daha güçlü bir IgG yanıtına sahip olma eğilimindeydi (136). Ma ve arkadaşlarının çalışmasında orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında serum IgM ve IgG düzeyleri hafif vakalara göre anlamlı derecede yüksekken, şiddetli ve orta şiddette hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. IgA seviyeleri ise şiddetli vakalarda orta ve hafif dereceli vakalara göre önemli ölçüde yüksek bulundu (137).

Bizim çalışmamızda da yatan veya ayaktan takip edilen hastalar arasında antikor düzeyi açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. Diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların 15. gün IgM, 15. gün IgG, 30. gün IgM, 30. gün IgG, 3. ay IgG ve 6. ay IgG düzeyleri arasında yatan hastalarda ayaktan hastalara göre daha yüksek olmak üzere anlamlı fark bulundu (sırasıyla; $p=0,03$, $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,02$). Yine BT' de pnömoni bulguları olan hastalarda BT bulguları normal olan veya BT çekilmeyen hastalara göre; bu hastalar çoğunlukla hafif seyirli COVID 19 enfeksiyonu olarak seyretmekteydi, daha yüksek antikor düzeylerini saptadık. 15. gün ve 1. ay IgM ve 3. ay ve 6. ay IgG değerleri daha yüksek bulundu. Bu sonuçlarla COVID-19 enfeksiyonunu daha şiddetli geçirenlerin hem erken dönem yanıtta hem de uzun dönem immun yanıt yani koruyuculuk devamı, bağışıklık süresini devam ettirmede daha güçlü immun cevaba sahip olduğu söylenebilir.

Çalışmaya dahil edilen 25 yaşında kadın hastada ilk enfeksiyondan 3 ay sonra tekrar COVID -19 semptomları; ateş, öksürük görülmesi üzerine yapılan 24 saat ara ile bakılan 2 SARS-CoV -2 PCR sonuçları pozitif izlenmesi üzerine reenfeksiyon tanısı konuldu. İlk enfeksiyondan sonraki 10 ve 11. Günde bakılan PCR sonuçları negatif izlenmişti. Bilinen ek hastalık veya immunsupresif durumu olmayan hastanın bakılan 7. 15. ve 1.ay IgM ve IgG sonuçları negatifti. Hastanın 3. ayda bakılan IgM 61, IgG sonucu 112, 6. ay IgM 1, IgG sonucu 190 olarak pozitif. Reenfeksiyon sonrası antikor yanıtının geliştiği görüldü. Tek vaka olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi uygun olmamakla birlikte SARS-CoV-2 spike antijenine karşı gelişen IgG antikorlarının koruma sağladığını gösterebilir.

7.SONUÇ

Hastalarda büyük oranda nötrolizan antikorların oluştuğu ve 6 ay boyunca devamlılık gösterdiği bulundu. Hastalığı semptomatik geçirenler ve daha şiddetli geçirenlerde antikor düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırma sonuçlarının aşı olmayan COVID-19 hastalarında daha fazla sayıda olgularla değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

8.KAYNAKLAR

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061-9.
2. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. Clinical Medicine. 2020;20(2):124.

3. Tyrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467-1470.
4. Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
6. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(8):523
7. Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(4):420-421.
8. Dikmen AU, Kına MH, Özkan S, İlhan MN. COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemiden ne öğrendik. *Journal of biotechnology and strategic health research*. 2020;(4):29-36.
9. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y, Wang W, Song Z. A new coronavirus associated with human respiratorydisease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.
10. World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
11. T.C. Sağlık Bakanlığı, Covid-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr>
12. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020(396):313.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> (Accessed on July 06, 2020).

14. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.* 2020;180(12):1576-1586.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 rehberi.(https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19_rehberi_genel_bilgiler_epidemioloji_ve_tani.)
16. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses.* 2020;12(2):244.
17. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79.
18. Uptodate. Covid-19: Epidemiology, virology and prevention. (<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>.)
19. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *Jama.* 2020;323(16):1610-2.
20. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Accessed on March 04, 2020).
21. AABB. AABB's Coronavirus Resources. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx> (Accessed on April 21, 2020).
22. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675.

23. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1156-1163.
24. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):S170-S176.
25. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263.
26. Jia HP, Look DC, Shi L, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv. Cold Spring Harb Lab.* 2020;2020:22.914952.
27. 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.
28. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–98.
29. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology Immunol.* 2020;20(6):363-374.
30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet.* 2020;395(10223):497-506.
31. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological finding of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine.* 2020;8(4):420-2.

32. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-941.
33. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:108448.
34. Cecere TE, Todd SM, Leroith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses* 2012;4(5):833-846.
35. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis* 2020;83:102437.
36. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768.
37. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769.
38. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zang N, Wang X, Yang X, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*. 2020;17(5):541-543.
39. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393.
40. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 2020;181(4):914-921.

41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
42. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-687.
43. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MD, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv*. 2020.
44. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):778-785.
45. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD013652.
46. Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zhang Z. Longitudinal Change of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020;222(2):183-188.
47. Shen L, Wang C, Zhao J, Tang X, Shen Y, Lu M et al. Delayed specific IgM antibody responses observed among COVID-19 patients with severe progression. *Emerg Microb Infect*. 2020;9(1):1096-1101.
48. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71, 778–785.
49. 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.

50. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to thereceptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52):eabe0367.
51. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serumand saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens inCOVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52):eabe5511.
52. Ma H, Zhao D, Zeng W, Yang Y, Hu X, Zhou P, et al. Decline of SARS-CoV-2-specific IgG,IgM and IgA in convalescent COVID-19 patients within 100 days afterhospital discharge. *Sci China Life Sci.* 2021;64(3):482-485.
53. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR, et al. Magnitude and kinetics of anti–Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):301-308.
54. Evren E, Us E. COVID-19 Etkeni. Editörler : K. Osman Memikoğlu , Volkan Genç. COVID-19 kitabında, Ankara Üniversitesi Basımevi , 2020; s.12.
55. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamothe F, Jatton K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect.* 2020;(9):1178-1182.
56. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):655-662.
57. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020;382(22):2081-2090.
58. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;383(9):885-886.

59. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19 Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-1519.
60. Miri SM, Roozbeh F, Omrani RA, Alavian SM. Panic of buying toilet papers: A historical memory or a horrible truth? Systematic review of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Hepatitis Monthly*. 2020; In Press(In Press):e102729.
61. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
62. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
63. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-943.
64. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):802-810.
65. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-e678.
66. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-1643.
67. Karaca B. Erişkin Yaş Grubunda COVID-19 Klinik Bulguları. *Journal of Biotechnol and Strategic HealthRes*. 2020;1(Özel Sayı):85-90.

68. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765.
69. Kaçar F. Klinik bulgular, prognoz ve riskli grupların tanımlanması. COVID-19 pandemisine bütüncül yaklaşım.2020.p.73-79.
70. Hasan K, Siddigi. COVID-19 Illnes in Native and Immuno suppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heartand Lung Transplantation.*2020;39(5):405-407.
71. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-1507.
72. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847.
73. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70(9):311-322.
74. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
75. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):499-501.
76. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450–1456.
77. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or

- hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD013665.
78. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(5):140-146.
 79. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on October 15, 2020).
 80. Uğur AR. COVID-19 mikrobiyolojik tanı yöntemleri. COVID-19 Pandemisine bütüncül yaklaşım. 2020;p.47-53.
 81. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> (Accessed on April 22, 2020).
 82. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00557-20.
 83. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN, Huang ML, Jerome KR, Greninger AL. Comparison of Commercially Available and Laboratory-Developed Assays for In Vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8):e00821-20.
 84. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med.* 2020;12(546):eabc1931.
 85. Long DR, Gombar S, Hogan CA, Greninger AL, O'Reilly-Shah V, Bryson-Cahn C, et al. Occurrence and Timing of Subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):323-326.

86. Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(6):582.
87. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays> (Accessed on September 21, 2020).
88. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html> (Accessed on December 11, 2020).
89. D'Cruz RJ, Currier AW, Sampson VB. Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:468.
90. 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):777-780.
91. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM29085 (Accessed on May 26, 2020).
92. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>
93. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4073-e4081.

94. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):531-534.
95. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020;6(10):1192-1198.
96. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2021;95:107522.
97. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi.Bilimkuruluçalışması.<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>
98. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799.
99. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345-1352.
100. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2030-2040.
101. Armağan ŞÖ. Güncel tedavi yaklaşımları. COVID-19 pandemisine bütüncül yaklaşım; 2020;p.81-89.
102. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2980.

103. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline> (Accessed on December 17, 2020).
104. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020;324(13):1330-1341.
105. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
106. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. Clin Infect Dis. 2021;72(9):e373-e381.
107. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi. Bilim kurulu çalışması. 2021. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40781/0/COVID-19_rehberi_pnömoni,ARDS,sepsis_ve_septik_şok_yönetimi.
108. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Clin Drug Investig. 2020;40(6):511-518.
109. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu). Antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi. Bilimsel danışma kurulu çalışması. 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar tedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>
110. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD013881.

111. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
112. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520.
113. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. 2. Basım.2018.
114. Hiki M, Tabe Y, Ai T, Matsue Y, Harada N, Sugimoto K, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Japanese COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021;(4):e0249449.
115. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;(2):545-557.e9.
116. Sandri MT, Azzolini E, Torri V, Carloni S, Pozzi C, Salvatici M, et al. SARS-CoV-2 serology in 4000 health care and administrative staff across seven sites in Lombardy, Italy. *Sci Rep*. 2021;11(1):12312.
117. Šimánek V, Pecen L, Řezáčková H, Topolčan O, Fajfrlík K, Sedláček D, et al. Long-Term Monitoring of the Antibody Response to a SARS-CoV-2 Infection. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1915.
118. 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.
119. Liu C, Yu X, Gao C, Zhang L, Zhai H, Hu Y et al. Characterization of antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(4):2227-2233.
120. Zhou W, Xu X, Chang Z, Wang H, Zhong X, Tong X. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(2):924-933.

121. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deung H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020;26:1200–1204
122. 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.
123. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020;370(6521):1227-1230.
124. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529):eabf4063.
125. 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.
126. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52):eabe551.
127. 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.
128. Ma H, Zhao D, Zeng W, Yang Y, Hu X, Zhou P, et al. Decline of SARS-CoV-2-specific IgG, IgM and IgA in convalescent COVID-19 patients within 100 days after hospital discharge. *Sci China Life Sci.* 2021;64(3):482-485.
129. Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):535.

130. 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):1478-1488.

131. 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.

132. Saberian P, Mireskandari SM, Baratloo A, Hasani-Sharamin P, Babaniamansour S, Aliniagerdroudbari E, et al. Antibody Rapid Test Results in Emergency Medical Services Personnel during COVID-19 Pandemic; a Cross Sectional study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;9(1):e2.

133. Longchamp A, Longchamp J, Croxatto A, Greub G, Sanchez B, Delaloye J, et al. Serum antibody response in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1921-1923.

134. 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.

135. 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.

136. 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.

137. 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.

