



12.

Bölüm

COVID-19 SEROLOJİK VE BİYOKİMYASAL TANI YÖNTEMLERİ

Aydan TAKA KÜÇÜK¹

GİRİŞ

İnsanlık tarihinde en büyük popülasyonu ilgilendiren, en çok üzerinde çalışılan ve kaynak aktarılan hastalıklardan biri COVID-19 olmuştur. İlk görüldüğü zamanlarda tanı ve tedavi konusunda mevcut olan belirsizlik, tüm dünyadan sağlanan veri akışı ve tüm insanlığın ortak aklı sayesinde bugün daha iyi bilinen ve daha iyi mücadele edilebilen bir alana dönüşmüştür. Pandemi koşullarında hızlı ve doğru tanı koydurabilecek özgünlük ve duyarlılığı yüksek test metodları için aniden ve yüksek sayıda ihtiyaç oluşmuş ve bunlar pandemi mücadelesinin en temel sorunu haline gelmiştir (1).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamada, COVID-19 vakaları; “şüpheli olgu”, “olası olgu” ve “kesin olgu” şeklinde sınıflanmaktadır. Mevcut semptomları COVID-19 ile uyumlu olan ve temas öyküsü olan olgular “şüpheli olgu” olarak değerlendirilerek test yapılmaktadır. Şüpheli olgularda test yapılamadığında ya da test yapıldığı halde sonuç yetersiz geldiğinde “olası olgu” denmektedir. Radyolojik, moleküler veya serolojik olarak laboratuvar tanısı alanlara ise “kesin olgu” denmektedir (2-4).

COVID-19 tanısında kullanılan testler; Tablo 1’de gösterildiği gibi mikrobiyolojik, serolojik, radyolojik ve biyokimyasal testler olarak gruplandırılır.

Tablo 1. COVID-19 Tanısında Kullanılan Testler

Mikrobiyolojik (direkt tanı) Yöntemler	Virüs kültürü Moleküler testler : NAAT :RT-PCR, LAMP CRISPR (sherlock)
Serolojik Yöntemler	Antijen saptayan hızlı testler (IgM,G ve IgM/IgG) Antikor saptayan (ELISA,LFA) (IgG,IgM,IgA)
Biyokimyasal ve Hematolojik Yöntemler	Hemogram (lenfopeni, eozinopeni) Akut faz reaktanları (prokalsitonin, CRP, ferritin, ESR) IL-6, D-dimer, PT, LDH, AST, ALT, üre, kreatinin
Radyolojik	Akciğer grafisi Bilgisayarlı tomografi

TANI İÇİN KULLANILAN MİKROBİYOLOJİK TESTLER:

Virüs Kültürü:

COVID-19 tanısında virüs kültürünün yeri yoktur Virüs kültürü; etyopatogeneze yönelik çalışmalarda, antiviral tedavi, nötralizan antikor ve aşı çalışmalarında kullanılmaktadır (5,6) Biyogüvenlik düzey-3 laboratuvarlarda yapılmalıdır.

¹ Uzm. Dr. Aydan TAKA KÜÇÜK, SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, aydantaka@gmail.com

azalır. Hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasından şüpheleniliyorsa sitokin testleri, özellikle kan interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin ölçülmesi yararlıdır. Şiddetli COVID-19 kliniğinde IL-6, IL-2, IL-10 ve IFN düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (42,43).

Yüksek prokalsitonin seviyeleri sepsiste ve özellikle septik şokta görülür ve müdahale gerektiren organ disfonksiyonu ile ilişkilidir. İlk başvuruda COVID-19 hastalarının çoğunda normal aralıkta prokalsitonin seviyeleri görülür. Ciddi COVID-19'da yüksek prokalsitonin seviyeleri, kritik hastalarda bakteriyel ko-enfeksiyon veya süper-enfeksiyonun başladığını düşündürmektedir (42,43). ALT-AST yüksekliği karaciğer hasarı ve multiorgan hasarını, LDH yüksekliği akciğer hasarı ve multiorgan hasarını, artmış bilirubin karaciğer hasarını, artmış kreatinin böbrek hasarını, artmış troponin kardiyak hasarı, azalmış albümin karaciğer disfonksiyonunu gösterir (44). Ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastaları ayırt etme yeteneğine sahip biyobelirteçler olarak artmış LDH, ALT ve total bilirubin seviyeleri ve azalmış albümin düzeyleri saptanmıştır (43-48).

Hemogram

COVID-19 hastalarında hemogramda lenfopeni, trombopeni ve eozinopeni sık rastlanan bir durumdur. Bazı çalışmalarda ise lökositoz ve nötrofili ve buna ek olarak lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma tespit edilmiş, nötrofil/lenfosit oranındaki (NLR) artışa dikkat çekilmiştir. Bu durum inflamasyona bağlı olarak nötrofil sentezinin uyarılması ve lenfosit apoptozisinin hızlanması şeklinde açıklanmaktadır (9).

SONUÇ

Halen tüm dünyayı etkilemeye devam eden COVID-19 pandemisinin sonlanması virüsün yayılımının önlenmesi ile mümkün olacaktır. Bu laşıcılığı fazla olan bu virüsün sınırlanması için en önemli adım ise hastaların ve asemptomatik taşıyıcıların tespiti, bu kişilerin izolasyonu için

gerekli tedbirlerin alınması ve toplumun bilgilendirilmesidir. Vakaların tanısının konması; tedaviye başlanması, klinik izlemin yapılabilmesi ve yayılımının önlenmesi amacıyla izolasyon yapılabilmesi için gereklidir. Mevcut tanıl testler aynı zamanda hastaneye yatışa karar verilmesi, hastada kötüleşmeye doğru gidişin anlaşılması ve yoğun bakıma yatış kararı bakımından da önemlidir (49,50,51).

KAYNAKLAR

1. COVID-19 Pandemi Raporu (Kasım 2020); Hacettepe İç Hastalıkları Derneği Yayınları:6:Ankara, Türkiye, 2021; (28/07/2021 tarihinde <http://hdl.handle.net/11655/23314> adresinden ulaşılmıştır.)
2. Edis E.Ç., Dikensoy Ö. Her Yönüyle COVID-19, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, Haziran 2020, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları Açısından COVID-19 Pandemisi . COVID-19 Hastalarında Tanı, Tedavi ve İzlem
3. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virüs. Interim guidance . (28/07/2021 tarihinde [https://www.who.int/publications-detail/globalsurveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/globalsurveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) adresinden ulaşılmıştır.)
4. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. Available from: (28/07/2021 tarihinde <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-202001> adresinden ulaşılmıştır.)
5. EKMUD (Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği) Akademi, COVID-19 tanı yöntemleri kılavuzu (20.07.2021 tarihinde www.ekmud.org.tr adresinden ulaşılmıştır)
6. Tekol, S.D, SARS-CoV-2: Virology and Microbiological Diagnostic Tests <https://scie.online> ' jvi,- South Clin Ist Euras. 2020;31(1):8-12. Doi: 10.14744/scie.2020.13549.
7. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND-DX). (20/07/2021 tarihinde <https://www.finddx.org/> COVID adresinden ulaşılmıştır.)
8. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;9;323(22):2249-2251. Doi: 10.1001/jama.2020.8259. PMID: 32374370.
9. D Öcal, S Vezir, Z.C Karahan, Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri, COVID -19 Ankara ün. 978-605-136-477-3 Editör O Memikoğlu E-Kitap. (20/07/2021 tarihinde <http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2020/05/COVID-19-Kitap.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
10. Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus

- SARS-CoV-2. *Viruses* 2020;12:E582. Doi: 10.3390/v12060582.
11. H. Jayamohan. SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations, *Anal Bioanal Chem.* 2020 Oct 18 : 1–23. Doi: 10.1007/s00216-020-02958-1.
 12. Tanriverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 Diagnosis: Serological and Molecular Tests 2020;29(1):31-37. Doi:10.17827/aktd.841123.
 13. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol.* 2020;May;38(5):515-518. Doi: 10.1038/d41587-020-00010-2.
 14. Cardullo RA, Agrawal S, Flores C, et al. Detection of nucleic acid hybridization by nonradiative fluorescence resonance energy transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988 Dec;85(23):8790-4. Doi: 10.1073/pnas.85.23.8790.
 15. Zhao J, Yuan Q, Wang H. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;3:28 28. Doi: 10.1093/cid/ciaa344
 16. Standardized surveillance case definition and national notification for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). (20/07/2021 tarihinde https://cdn.ymaws.com/www.cste.org/resource/resmgr/2020ps/interim-20-id_01_COVID-19.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
 17. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. (20/07/2021 tarihinde <https://www.who.int/classifications/icd/COVID19/en> adresinden ulaşılmıştır.)
 18. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;Aug;296(2):E32-E40. Doi: 10.1148/radiol.202000642.
 19. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, et al. Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;Jul;215(1):121-126. Doi: 10.2214/AJR.20.22959.
 20. Augustine R, Hasan A, Das S, et al. *Biology (Basel).* 2020 Jul 22;9(8):182. Doi: 10.3390/biology9080182.
 21. Chertow DS. Next-generation diagnostics with CRISPR. *Science.* 2018 Apr 27;360(6387):381-382. Doi: 10.1126/science.aat4982.
 22. Javalkote VS, Kancharla N, Bhadra B, et al. CRISPR-based assays for rapid detection of SARS-CoV-2. *Methods.* 2020;Oct 9:S1046-2023(20)30217-6. Doi: 10.1016/j.ymeth.2020.10.003.
 23. Callaway E. The coronavirus is mutating - does it matter? *Nature.* 2020;Sep;585(7824):174-177. Doi: 10.1038/d41586-020-02544-6.
 24. Otlı B, Tanriverdi ES, Fadhilah A, et al. Laboratory Diagnosis of COVID-19. In: *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Turkey Perspective*, 29-40. Ankara, Hipokrat Yayıncılık. 2020.
 25. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis.* 2020;Sep;12:ciaa1343. Doi: 10.1093/cid/ciaa1343.
 26. Klimud.org. COVID-19 tanı ve taramasında mikrobiyolojik testlerin kullanımı. (07/08/2021 tarihinde https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/COVID-19_tani_ve_tarama_testleri_09112_020.pdf, adresinden ulaşılmıştır.)
 27. World Health Organization (2020). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance. (20/07/2021 tarihinde <https://www.who.int/> adresinden ulaşılmıştır.)
 28. Lee CY-P, Lin RTP, Reina L et al. Serological approaches for COVID-19: Epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front Immunol.* 2020;11:879. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00879.
 29. Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL et al. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics* 2020; 10:319. Doi: 10.3390/diagnostics10050319.
 30. Okba NMA, Muller MA, Li W et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020; Jul;26(7):1478-1488. Doi: 10.3201/eid2607.200841.
 31. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü "COVID-19 (2019-nCoV HASTALIĞI) REHBERİ" (Bilim Kurulu Çalışması) (20/07/2021 tarihinde https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi adresinden ulaşılmıştır.)
 32. Krammer F, Simon V. Serology assays to manage COVID-19. *Science.* 2020;Jun;5;368(6495):1060-1061. Doi: 10.1126/science.abc1227.
 33. Jin Y, Wang M, Zuo Z et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020;May;94:49-52. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.065.
 34. Montesinos I, Gruson D, Kabamba B et al. Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *J Clin Virol* 2020; 128:104413. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104413.
 35. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmaier S et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1033-1036. Doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.
 36. Liu W, Liu L, Kou G et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e00461-20. Doi: 10.1128/JCM.00461-20.
 37. Lv H, Wu NC, Tsang OTY et al. Cross-reactive Antibody Response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV Infections. *Cell Rep* 2020; 31:107725. Doi: 10.1016/j.celrep.2020.107725.
 38. Infectious Diseases Society of America. Prioritization of COVID-19 Diagnostic Testing. (20/07/2021 tarihinde <http://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/COVID-19-prioritization-of-dxtesting>

- adresinden ulaşılmıştır.)
39. Centers for disease control and prevention, COVID-19 guide, (20/07/2021 tarihinde <https://www.cdc.gov/coronavirüs/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html> adresinden ulaşılmıştır.)
 40. Bohn M.K, Lippi G, et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1037-1052. Doi: 10.1515/cclm-2020-0722. PMID: 32459192.41.
 41. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;Mar;28;395(10229):1054-1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 42. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med.* 2014;Jul;34(4):263-73. Doi: 10.3343/alm.2014.34.4.263.
 43. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;Feb;15;395(10223):497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 44. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;Jun; 25;58(7):1131-1134. Doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
 45. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;Apr;30;382(18):1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 46. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;17;323(11):1061-1069. Doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 47. 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;Apr;7;323(13):1239-1242. Doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
 48. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848. Doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 49. Tanrıverdi E S, Yakupoğulları Y. COVID-19 Diagnosis: Serological and Molecular Tests, *Archives Medical Review Journal* 2020;29 (Özel Sayı 1):31-37. Doi:10.17827/aktd.841123 .
 50. Bozkurt İ, Keleş G. Laboratory Tests Used in the Diagnosis and Treatment of COVID-19 Disease. *CBU-SBED,* 2021, 8(2): 380-387. Doi: 10.34087/cbusbed.865763.
 51. Sağlık İ, SARS-CoV-2 Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı, Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı Temmuz, 2020 Multidisipliner COVID-19 Editör: Dr. Cem Heper.