

## ESTIMATION OF SARS-COV-2 INFECTION FATALITY RATE BY REAL-TIME ANTIBODY SCREENING OF BLOOD DONORS

### KAN BAĞIŞÇILARINDA REAL TIME ANTİKOR TARAMASI KULLANILARAK SARS-COV-2 ÖLÜM ORANLARININ TAHMİN EDİLMESİ

**ALINTI:** medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075291>, April 28, 2020

**YAZARLAR:** Christian Erikstrup, MD, PhD1; Christoffer Egeberg Hother, MD2; Ole Birger Vestager Pedersen, MD, PhD3; Kåre Mølbak, MD, DMSc4; Robert Leo Skov, MD4; Dorte Kinggaard Holm, MSc, PhD5; Susanne Sækmose, MD, PhD3; Anna Christine Nilsson, MD5; Patrick Terrence Brooks, MD2; Jens Kjærgaard Boldsen, MSc, PhD1; Christina Mikkelsen, MD2,6; Mikkel Gybel-Brask, MD2; Erik Sørensen, PhD2; Khoa Manh Dinh, MD1; Susan Mikkelsen, MD1; Bjarne Kuno Møller, MD, PhD1; Thure Haunstrup, MD7; Lene Harritshøj, MD, PhD2; Bitten Aagaard Jensen, MD7; Henrik Hjalgrim, MD, PhD8; Søren Thue Lillevang, MD, PhD5; Henrik Ullum, MD, PhD2

**ÖZETLEYEN:** Dr Servet ULUER BİÇEROĞLU

**GİRİŞ:** Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemisinin neden olduğu şiddetli akut respiratuvar sendromdan tüm insanlık etkilenmiştir. Salgının yerel şiddeti ve diğer ülkelerden gelen deneyimler, sağlık otoriteleri tarafından toplumsal yaşantıyı düzenlemek amaçlı değerlendirilmektedir. Okulların kapatılması, grup toplantılarının yasaklanması ve hatta sokağa çıkma yasağı gibi müdahalelerin büyük sonuçları vardır. Yetkililer bilinçli kararlar almak için gerçek zamanlı doğru verilere güvenir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 için pozitif test edilen, hastaneye kabul edilen, solunum desteği gerektiren veya koronavirüs hastalığından (COVID-19) ölen hasta sayısı günlük olarak güncellenmektedir. Buna karşılık, hafif veya asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçiren popülasyon yüzdesi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Enfeksiyonun üstesinden gelen popülasyonun oranı, SARS-CoV-2'ye karşı antikolar test edilerek tahmin edilebilir. Antikolar, tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bağışıklık kazandırır ve bağışık bireyler yüksek oranda salgının zayıflamasına neden olabilir.

Anti-SARS-CoV-2 seroprevalansının belirlenmesi COVID-19 enfeksiyonunun klinik etkisinin tahmininde de kullanılabilir. COVID-19 mortalite ve morbiditesine ait veriler tarama stratejilerine ve sağlık sisteminin enfekte hastaları tedavi etme kapasitesine bağlıdır. Hafif enfeksiyonlara tanı koyabilen ülkeler, daha az kapsamlı tarama stratejilerine sahip ülkelere kıyasla daha az mortalite ve morbidite oranları rapor edecektir. Seroprevalansın belirlenmesi toplumdaki SARS-CoV enfeksiyon sayısının ve enfeksiyon ölüm hızının tahmin edilmesinde kullanılabilir.

Kan bağışçuları, aynı yaş grubunda Damimarka popülasyonunun %4.7'sini oluşturur. Ülke genelinde antikor durumunu gerçek zamanlı olarak belirleyebilmek amacıyla tüm kan bağışçılarında SARS-CoV-2 antikorlarının prospektif olarak taramasına başladık. Çalışmamızın amacı; SARS-CoV-2 salgının izlenmesinde bir araç olarak kullanılması amacıyla kan bağışçılarında seroprevalans araştırmaktır.

**GEREÇ-YÖNTEM:** Danimarka'da yıllık kan bağışısı sayısı 270.000'dir. Çalışmaya tüm bağış merkezleri katılmıştır. 6-17 Nisan tarihleri arasında 17-69 yaş aralığında, toplam 9.496 kan bağışçısı kabul edilmiştir. Bağışçuların, uygunluk kriterleri tam olmalı, ateş ve üst solunum yolu semptomları olan bağışçılar iki hafta kendini reddetmelidir.

SARS-CoV-2 IgG and IgM antikorları EDTA'lı plazma ya da tam kan örneklerinden lateral flow testi kullanılarak araştırılmıştır. (IgM/IgG Antibody to SARS-CoV-2 lateral flow test, Livzon Diagnostics Inc., Zhuhai, Guangdong, China). Örnekler IgM, IgG ya da her iki bant görünür hale geldiğinde reaktif olarak kabul edilmiştir. Lateral flow testi validasyonu yapılmıştır. Kasım 2019 tarihinden önce bağışta bulunanlardan 651 plazma örneği çalışılmıştır. (651 örnekte 3 pozitif, bir belirsiz sonuç). Özgüllük %99.54 (98.66-99.90) olarak tahmin edilmiştir. Eş zamanlı olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren 155 hasta örneği test edilmiş ve 128 tanesi pozitif bulunmuştur. Duyarlılık %82.58 (75.68-88.20) olarak tahmin edilmiştir. Gözlemciler arası uyum bağımsız üç değerlendirici 299 örnek üzerinden hesaplanmış ve kombine IgM ve/veya IgG pozitifliği için Kappa (Fleiss) skoru %92 olarak bulunmuştur.

**İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:** İstatistiksel analizler, R Studio 1.2 and R 3.6.0 kullanılarak elde edilmiş ve sonuçlar %95 güvenlik aralığında (CI) yüzde olarak rapor edilmiştir. Duyarlılık ve özgüllük için seroprevalans ayarlaması EpiR paketi kullanılarak yapılmıştır. Gerçek prevalans hesaplaması için Rogan Gladen tahmini kullanılmıştır. SARS-CoV-2 antikor testi tüm bağışçılara uygulanmış; onam verenlere test sonuçları hakkında bilgilendirme yapılmıştır.

**SONUÇLAR:** 17-69 yaş arasında 9496 kan bağışçısı bilgilendirilmiş ve tümünden test onamı alınmıştır (Tablo 1). IgM ve IgG seropozitiflik dağılımı Tablo-2'de gösterilmiştir. Belirlenen yaş aralığı için tahmini enfekte birey oranı bölge bazında hesaplanmıştır. Ayarlanmamış seroprevalans %1.8 (CI: 1.6-2.1)'dir. Test duyarlılık ve özgüllüğüne göre ayarlanmış seroprevalans %1.7 (CI: 0.9-2.3) olarak bulunmuştur. Başkent Bölgesinde seroprevalans diğer dört bölgenin birleşiminden daha fazladır. (3.0% vs 0.9%, CI: 1.3-2.9). Nisan 21 itibariyle Danimarka'da SARS-CoV-2 nedeniyle 370 ölüm rapor edilmiştir; 53 tanesi 70 yaşından küçüktür. Bu nedenle 70 yaşın altında kişilerde enfeksiyon ölüm hızı 100,000 enfeksiyonda 82'dir. (CI: 59-154). Doğrulanmış vaka sayısı ile tahmini antikor pozitif birey 21'dir. (CI: 11-29)

**TARTIŞMA:** Geniş çaplı seroprevalans çalışmalarının yetersizliği nedeniyle verilerimiz diğer bölge ve ülkelerle karşılaştırılamamıştır. Çalışmada; seroprevalans göze alınarak hesaplanan düşük enfeksiyon ölüm hızı (%0.082) ümit vericidir ancak bazı eksiklikler vardır. Kan bağışçuları, toplumun büyük bir kısmını temsil etmesine rağmen sağlıklı ve COVID-19 belirtileri üzerinden iki hafta geçmiş kişiler arasından seçilmiştir. Kan bağışçısı prevalansı gelir ile birlikte artmaktadır;

bu nedenle seyahat ve sosyal aktivite açısından yüksek riskli grup olarak değerlendirilebilir. Bu nedenlerle tahminlerimiz gerçek bağışıklık oranlarının altında ya da üzerinde olabilir. Sessiz ya da orta şiddette geçirilen COVID-19 enfeksiyonlarında daha zayıf antikor cevabı oluşuyorsa, toplumsal bağışık düşük tahmin edilmiş olacaktır. SARS-CoV'da olduğu gibi hücresel immünite, virus ile enfekte hücreleri humoral cevap oluşumundan önce temizleyebiliyorsa, sadece antikor taraması yapmak enfeksiyon prevalansının daha düşük olarak saptanmasına neden olabilir. Son olarak: bu çalışma, sadece 17-69 yaş arasındaki enfeksiyon ölüm hızına odaklanmaktadır; 80 yaş üzeri ve komorbiditesi olan grupta mortalite daha yüksektir. Toplumda geniş çaplı, tarafsız seroprevalans çalışması yapmak oldukça zordur. Kan merkezleri ülke genelinde dağılmış ve sürekli çalışan birimlerdir. Bu nedenle bölgesel farklılıkların ve geçici değişikliklerin izlenebilmesi için gereken taramaların yapılmasına uygun olarak konumlandırılmıştır. Seroprevalans konusundaki bilgilerin artması ve sürekli izlem, SARS-CoV-2 epidemisi aktivitesinin modellenmesinde etkin olarak kullanılabilir.

## TABLolar

**Tablo-1 Yaş ve cinse göre anti-SARS-CoV-2 seroprevalansı**

Yaş aralığı	Kadın			Erkek			Total		
	Non-reaktif n	Reaktif n	%	Non-reaktif n	Reaktif n	%	Non-reaktif n	Reaktif n	%
17-29	1,477	33	2.2	901	28	3.0	2,378	61	2.5
30-39	838	5	0.6	914	11	1.2	1,752	16	0.9
40-49	1,067	25	2.3	1,062	21	1.9	2,129	46	2.1
50-59	953	8	0.8	1,082	18	1.6	2,035	26	1.3
60-69	478	11	2.2	551	13	2.3	1,029	24	2.3
Total	4,813	82	1.7	4,510	91	2.0	9,323	173	1.8

**Tablo-2 Saptanabilir SARS-CoV-2 IgM ya da IgG antikor izotipine göre örnekler**

	Non-reaktif	Sadece IgM	Sadece IgG	IgM+IgG
n	9,323	69	63	41
Test edilen %	98.2	0.73	0.66	0.43
Reaktif %	-	39.9	36.4	23.7