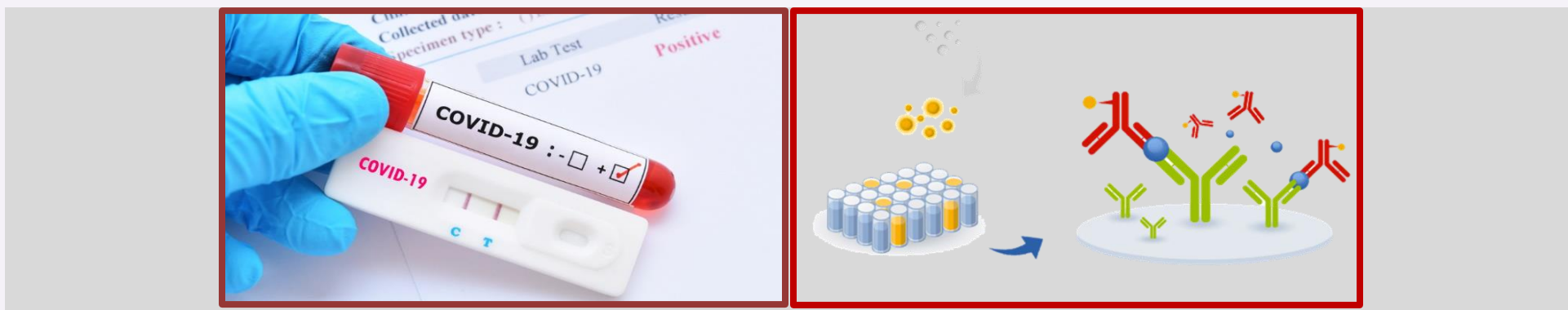


## Serološko testiranje na koronavirus bolest 2019 ili COVID 19 (SARS-CoV-2)

### Šta treba da znamo?



### ✿ ŠTA JE KORONAVIRUS BOLEST 2019 (COVID-19)?

*Virusna respiratorna infekcija izazvana novim koronavirusom SARS-CoV-2.*

*Osobe koje imaju COVID-19 mogu imati širok spektar kliničkih manifestacija bolesti, od blagih simptoma sličnih prehladi do teške bolesti. Simptomi se pojavljuju 2-14 dana nakon izloženosti virusu i manifestuju se u vidu: povišene telesne temperature (> 38°C), groznice, bola u mišićima, suvog neproduktivnog kašlja, glavobolje, otežanog disanja, bola u grlu, gubitka čula mirisa i ukusa, kijavice i u manjem broju slučajeva mučnine, povraćanja i dijareje. Oko 14% potvrđenih slučajeva ima težak oblik pneumonije i probleme sa disanjem, 5% pacijenata razvija respiratorni sindrom, septični šok i/ili multiorganski sindrom.*

*Asimptomatski nosioci virusa ne razvijaju simptome bolesti, ali su inficirani virusom SARS-CoV-2 i mogu ga preneti drugim osobama.*

### ✿ KAKO NASTAJE INFEKCIJA SARS-CoV-2 VIRUSOM?

*Iako se danas dosta zna o kliničkim manifestacijama, mnogo je manje poznata patobiologija COVID-19 bolesti.*

Ćelijski odgovor našeg organizma na prisustvo virusa SARS-CoV-2 takodje nije u potpunosti poznat. **Virus se sa inficirane osobe prenosi na druge osobe najčešće putem vazduha** (kapljično, kašljanjem i kihanjem), **bliskim kontaktom** (dodir i rukovanje), **dodirivanjem površina i predmeta sa virusom, a zatim usta, nosa i očiju pre pranja ruku**. Moguć je prenos vazduhom, nekapljično ili drugim putevima koji još uvek nisu poznati.

Period inkubacije je 2-14 dana. Patogeneza COVID-19 bolesti odvija se u nekoliko stadijuma:

#### ☀ **Asimptomatska faza (prvih 1-2 dana infekcije):**

Inhalirani virus se vezuje za epitelijalne ćelije nosne šupljine preko ACE2 (angiotenzin konvertujući enzim) receptora i počinje da se umnožava.

Nastaje lokalno širenje virusa u gornjem respiratornom traktu (nazofarinks), uz ograničeni urodjeni imuni odgovor organizma. **U ovom stadijumu virus se već može detektovati u uzorku brisa nazofarinksa**. Iako je broj virusnih čestica u tom momentu nizak, zaražene osobe su infektivne i mogu prenositi virus drugim osobama u okruženju.

#### ☀ **Reakcija gornjih i sprovodnih respiratornih puteva (narednih nekoliko dana):**

Dolazi do **pojave simptoma infekcije gornjeg respiratnog trakta**, virus se kroz sprovodne respiratorne puteve (dušnik, bronhije) širi u donji respiratorni trakt (pluća), uz pojavu izraženijeg urodjenog imunog odgovora organizma. Bolest postaje klinički manifestna. **Virus se može detektovati u uzorku brisa nazofarinksa, sputumu (ispljuvku), kao i rani markeri urodjenog imunog odgovora.**

#### ☀ **Infiltracija plućnog tkiva, hipoksija (nedostatak kiseonika) i progresija u akutni respiratorni distress sindrom (ARDS):**

Oko 20% inficiranih osoba razvija i simptome treće faze bolesti, od toga 5% veoma težak oblik bolesti sa respiratornim distress sindromom. Virus u ovom stadijumu inficira alveolarne ćelije (tip II) plućnog tkiva, veoma veliki broj virusnih čestica se oslobadja, pri čemu nastaje ubrzana smrt ćelija koje obezbeđuju razmenu gasova u plućima (nedostatak

kiseonika). *Virus se može detektovati u uzorku brisa nazofarinksa, sputumu (ispljuvku), kao i markeri urodjenog i stečenog imunog odgovora.*

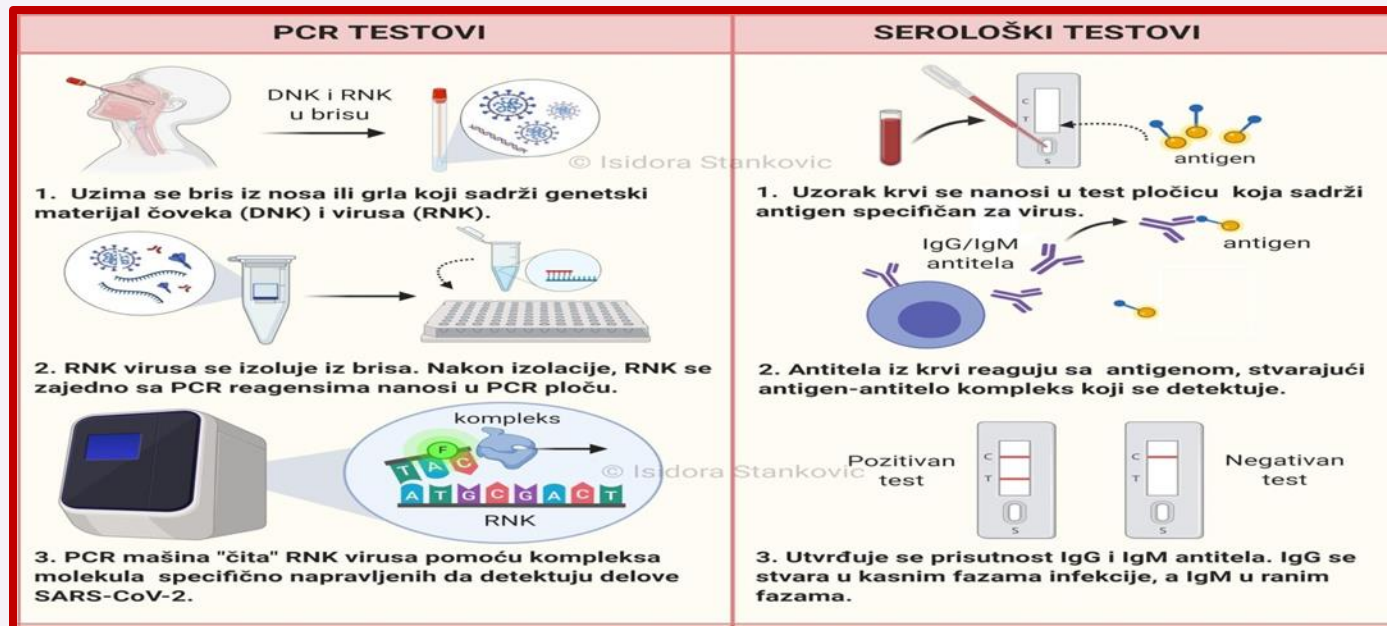
### **✿ Razvoj imunog odgovora (produkcija antitela)**

*Imunokompetentne osobe, kao i u drugim infekcijama, razvijaju imuni odgovor na SARS-CoV-2 infekciju. **Aktivacijom humoralnog imunog odgovora dolazi do produkcije antitela IgM i IgG klase, ali se još uvek sa sigurnošću ne zna o produkciji i prisustvu IgA klase antitela u krvi.***

***Do serokonverzije IgM i IgG klase antitela (pojave detektabilnih antitela u serumu) dolazi oko 7 do 14 dana od infekcije. IgM antitela se već od 5. nedelje bolesti slabije mogu detektovati i u 6. nedelji je njihova vrednost veoma niska, dok IgG antitela perzistiraju nekoliko meseci. Nije još uvek sa sigurnošću određeno koliko dugo su ova antitela detektabilna. Razvoj antitela je u korelaciji sa padom broja virusnih čestica u respiratornom traktu, njihovo prisustvo umanjuje infektivnost pacijenta i omogućava određeni nivo zaštite od ponovne infekcije.***

### **✿ KOJIM TESTOM SE MOŽE POTVRDITI COVID-19?**

*Dve vrste testova se koriste za dijagnostiku COVID-19 bolesti: **detekcija virusa (molekularna dijagnostika) i detekcija i/ili određivanje vrednosti antitela u krvi (serološka dijagnostika).***



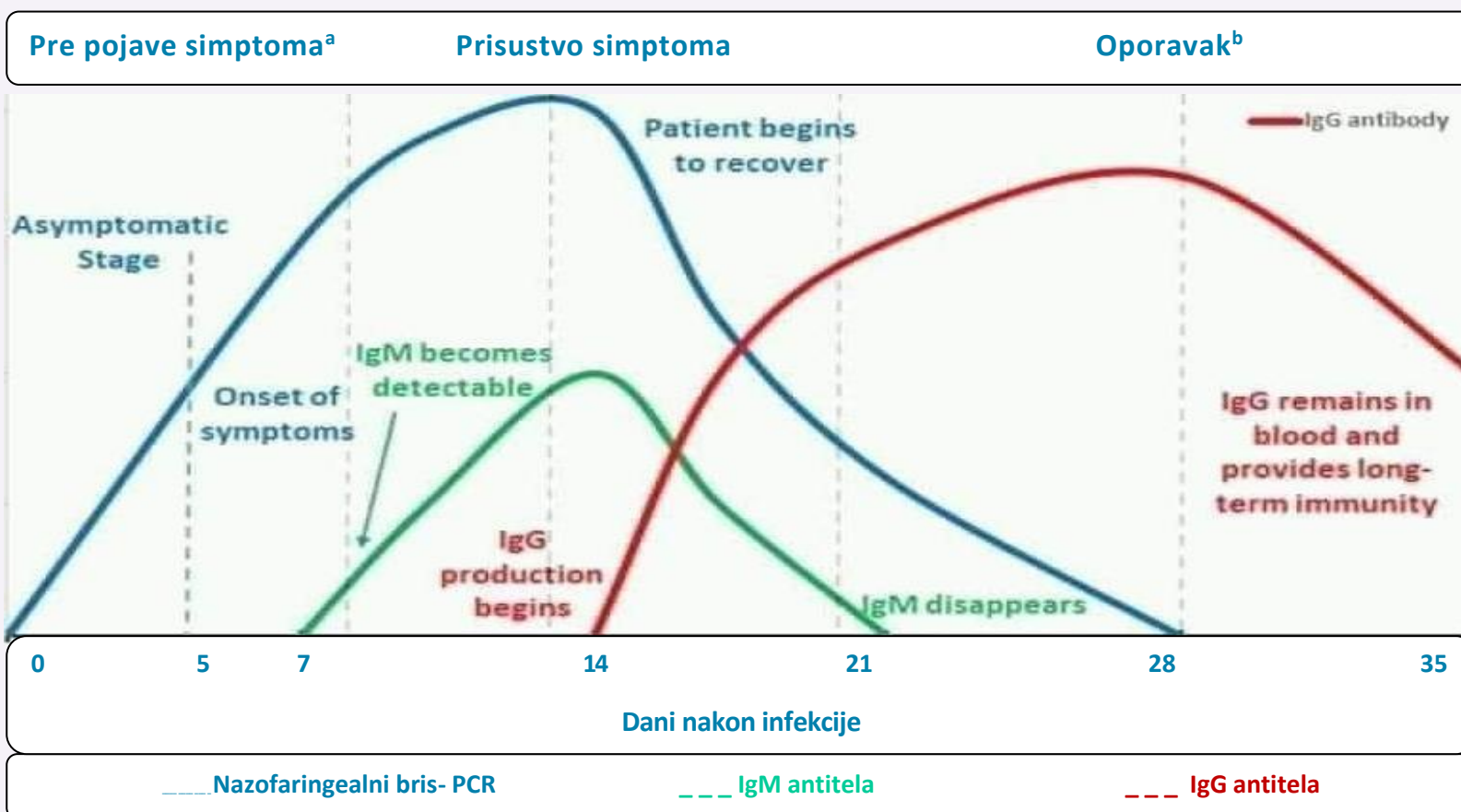
**SARS-CoV-2** poseduje **nesegmentiranu jednolančanu ribonukleinsku kiselinu (RNK)** veličine 27 do 34 kb, što predstavlja jedan od najvećih genoma među svim RNK virusima. Za ovu grupu virusa je karakterističan i visok nivo pojave mutacija tokom ciklusa replikacije.

### **Serološka dijagnostika – detekcija i/ili određivanje vrednosti antitela u krvi**

Za razliku od testova kojima se detektuje virus u sklopu akutne infekcije, **serološkim testovima se meri humoralni imuni odgovor na prisustvo virusa (produkcija antitela)**. Detekcijom antitela se na taj način posredno određuje da li je osoba bila inficirana čak iako nije imala manifestne simptome bolesti. Serološki eseji za SARS-CoV-2 imaju i važnu ulogu u razumevanju **epidemiologije virusa u opštoj populaciji – "prokuženost stanovništva"**, u identifikaciji grupa sa visokim rizikom za pojavu infekcije i u identifikaciji osoba koje mogu biti **potencijalni donori krvi za proizvodnju konvalescentne plazme** za lečenje pacijenata sa teškim oblikom COVID-19.

Za određivanje ukupnih antitela i pojedinačnih klasa antitela na SARS-CoV-2 u širokoj primeni su **hemiluminiscentni imuno testovi** (chemiluminescence enzyme immunoassays, **CLIA**) koji su visoko specifični i osetljivi (do 94%), kao i **imunohromatografski (screening, brzi testovi)**, čija se osetljivost kreće oko 86%.

## ☀ KADA RADITI TESTIRANJE NA PRISUSTVO VIRUSA A KADA NA PRISUSTVO ANTITELA?



<sup>a</sup> Detekcija je moguća samo ako se pacijenti aktivno prate od vremena kontakta sa zaraženom osobom

<sup>b</sup> Veća verovatnoća registrovanja negativnog nego pozitivnog rezultata PCR testiranjem brisa nazofarinksa

## ☀ Testiranje na prisustvo virusa – PCR test

Vrši se u referentnim i posebno ovlašćenim laboratorijama za virusološku dijagnostiku kod:

- Osoba sa simptomima i znacima koji odgovaraju bolesti COVID-19
- Asimptomatskih osoba koje su imale skori kontakt sa poznatim ili suspektnim COVID-19 bolesnikom
- Osoba za potvrdu završetka infekcije ili prekid kućne izolacije



Virus se može detektovati već **nakon 7 dana od infekcije**, ukoliko je poznato da je ostvaren kontakt sa inficiranom osobom, odnosno **7 dana pre pojave simptoma i znaka bolesti**. Ukoliko je prošlo **manje od 7 dana od kontakta** sa poznatim ili suspektnim COVID-19 bolesnikom, **nije indikovano raditi PCR analizu**. **Najveća verovatnoća detekcije virusa je u 1. nedelji nakon pojave simptoma bolesti, pa sve do 3. nedelje kada se verovatnoća značajno smanjuje**. U sputumu i bronhoalveolarnom lavatu verovatnoća detekcije je veća u odnosu na bris nazofarinksa, čak i tokom 3. i 4. nedelje od pojave simptoma bolesti.

### ☀ **Testiranje na prisustvo antitela – serološki testovi**

- **Samostalno nisu predviđeni za potvrdu aktivne infekcije i COVID-19 bolesti.**
- **Prisustvo ranih antitela (IgM) ukazuje sa velikom verovatnoćom na postojanje aktivne infekcije ili COVID-19 bolesti, ali je za potvrdu neophodna i detekcija virusa PCR testiranjem.**
- **Ukupna ili IgG antitela mogu se koristiti za potvrdu COVID-19 bolesti u periodu od 14. do 21. dana infekcije, kao dopuna preporučenom PCR testiranju i za povećanje senzitivnosti testiranja, jer u tom periodu opada mogućnost detekcije virusa PCR-om, a raste mogućnost detekcije antitela.**
- **Testiranje prisustva IgG antitela može pokazati da ste imali infekciju virusom SARS-CoV-2.**

Pojava IgM detektabilnih antitela u krvi je oko 7 dana od infekcije, odnosno sa razvojem prvih simptoma bolesti. **Idealno vreme za testiranje IgM antitela je 5 do 7 dana od pojave prvih simptoma kada je koncentracija u krvi najveća. U slučaju da se požuri sa testiranjem, velika je mogućnost dobijanja lažno negativnog nalaza. Pojava detektabilnih antitela IgG klase najčešća je 15 dana od infekcije, u nekim slučajevima i istovremeno sa IgM klasom.** IgM antitela se već od 5. nedelje bolesti slabije mogu detektovati i u 6. nedelji je njihova vrednost veoma niska, dok **IgG antitela perzistiraju nekoliko meseci**. Nije još uvek sa sigurnošću određeno koliko dugo su ova antitela detektabilna, prema dosadašnjim studijama do 90 dana od infekcije organizma.

**Prisustvo IgM i IgG antitela za ispitivanje aktivne infekcije radi se brzim (screening) testom, imunohromatografskom metodom.**

Testiranje **ukupnih antitela na SARS-CoV-2 (ECLIA, aparat Roche Cobas e411)** se preporučuje kod preležanih infekcija za proveru imuniteta ili za ispitivanje da li je osoba pre više od 30 dana "preležala" infekciju . Ne preporučuje se kao analiza za ispitivanje aktivne infekcije.

### ✿ **KAKO TUMAČITI REZULTATE TESTIRANJA?**

- **Pozitivan test detekcije IgM antitela:** velika je verovatnoća da imate aktivnu infekciju SARS-CoV-2 virusom ili COVID-19 bolest u slučaju prisustva tipičnih simptoma bolesti, za potvrdu je potrebno uraditi dokazivanje prisustva virusa PCR testom. Ukoliko nemate simptome bolesti preporučena je samoizolacija u trajanju od 14 dana uz poštovanje preventivnih mera zaštite članova porodice. Ukoliko imate simptome bolesti, potrebno je da obavite pregled u COVID ambulanti Doma zdravlja, gde će Vam uzeti uzorak za PCR testiranje, obaviti dodatna testiranja biohemijskih parametara iz krvi, rentgen snimanje pluća i uputiti na lečenje u odgovarajuću ustanovu ukoliko je neophodno.
- **Pozitivan test detekcije IgG antitela:** postoji verovatnoća da ste imali aktivnu infekciju SARS-CoV-2 virusom ili COVID-19 bolest u slučaju prisustva tipičnih simptoma bolesti i da ste sada u periodu rekonvalescencije. Za potvrdu je potrebno uraditi dokazivanje prisustva virusa PCR testom, ali je moguće da test bude negativan jer u tom periodu opada mogućnost detekcije virusa, a raste mogućnost detekcije antitela.
- **Negativan test detekcije antitela:** ukoliko ste testiranje radili u vremenskom periodu preporučenom za najveću verovatnoću detekcije antitela, verovatno niste bili inficirani SARS-CoV-2 virusom, niste imali COVID-19 bolest ili IgG antitela nisu više prisutna u krvi (nakon 3 meseca od pojave). U suprotnom postoji mogućnost da dobijete lažno negativan nalaz

**Pozitivni ili negativni rezultati testiranja kako prisustva virusa tako i prisustva antitela zahtevaju da se i dalje pridržavate preventivnih mera, kako biste zaštili sebe i druge ljude u okruženju – obavezno nošenje zaštitne maske u zatvorenom i otvorenom prostoru, socijalno distanciranje, higijena ruku i predmeta sa kojima dolazite u kontakt.**

## Reference

<http://www.batut.org.rs>

<https://covid19.rs/>

<http://www.cdc.gov>

<https://erj.ersjournals.com/>

<https://jamanetwork.com/>



**Talija Lab** - Ustanička 170, 11000 Beograd, +381 60 334 98 86, [www.talijalab.com](http://www.talijalab.com)