









# COVID-19 Geçiren, CoronaVac ve BNT162b2 Aşısı Olan Bireylerde Hümmoral İmmün Yanıtın Değerlendirilmesi

## Evaluation of Humoral Immune Response in Individuals with COVID-19, CoronaVac and BNT162b2 Vaccines

Nesrin GAREAYAGHI<sup>1</sup> , Harika Öykü DİNÇ<sup>2</sup> , Dođukan ÖZBEY<sup>3</sup> , Rűveyda AKÇİN<sup>3</sup> ,  
Ferhat DAŞDEMİR<sup>3</sup> , Seher AKKUŞ<sup>3</sup> , Önder Yüksel ERYİĞİT<sup>4</sup> , Bekir KOCAZEYBEK<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Bezmialem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>4</sup>İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Anestezi Programı, İstanbul, TÜRKİYE

### Öz

**Amaç:** Günümüzde COVID-19 aşılması ya da geçirilmiş enfeksiyon sonrasında hümmoral immün yanıtı değerlendirmek amacıyla pek çok immünolojik test yöntemi kullanılmaktadır. Çalışmamızda CoronaVac, veya BNT162b2 ile aşılanan ve COVID-19 geçiren kişilerde SARS-CoV-2 hümmoral immün yanıtı üç farklı immünolojik test yöntemiyle değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve metod:** COVID-19 tanısı alan 30, CoronaVac aşısı olan 35 ve BNT162b2 aşısı olan 35 kişinin 28 gün sonra alınan serum örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. SARS-CoV 2'nin spike proteini S1 alt biriminin reseptör bağlayıcı bölgesine (RBD) karşı nötralize edici antikorlar üç farklı prensibe yönelik (CMIA, ELISA, LFA) antikor testleri ile (ARCHITECT IgG II Quant test, Abbott, USA/SARS-CoV-2 NeutraLISA, Euroimmun, Lübeck, Almanya/ NeutraXpress™, JOYSBIO Biotechnology Co. Ltd., Tianjin China) çalışıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Tüm olguların SARS-CoV-2 kantitatif antikor titreleri 2635,150 (391,1-8053,425) AU/mL olarak saptandı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede, COVID-19 geçiren ve BNT162b2 aşısı olan kişilerin SARS-CoV-2 kantitatif antikor titreleri, CoronaVac ile aşı grubu kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). SARS-CoV-2 nötralizan antikor inhibisyon yüzdesi tüm olgularda %88,4 (32,9-98,8) iken, COVID-19 geçiren ve BNT162b2 aşısı olanlarda anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Lateral-flow yöntemine göre bağlanan total antikor varlığı 75 (%75) kişide pozitif olarak saptanırken, nötralizan antikor 60 (%60) kişide pozitif olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına göre, enfeksiyon ve aşılama sonrası SARS-CoV-2'ye spesifik hümmoral immün yanıtın geliştiği görülmektedir. Ayrıca, immünolojik yöntemlerle hümmoral immün yanıtın değerlendirilmesinde, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan testlerin tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** BNT162b2, CoronaVac, CLIA, ELISA, LFA, COVID-19

### Abstract

**Background:** Currently, many immunological test methods are used to evaluate the humoral immune response after COVID-19 vaccination or infection. In our study, we aimed to evaluate the SARS-CoV-2 humoral immune response in people who had implemented CoronaVac, BNT162b2 and diagnosed with COVID-19 with different immunological test methods.

**Materials and Methods:** Serum samples from 30 people diagnosed with COVID-19, 35 people with CoronaVac vaccine and 35 people with BNT162b2 vaccine taken 28 days later were included in the study. Neutralizing antibodies against the receptor-binding region (RBD) of the spike protein S1 subunit of SARS-CoV 2, with antibody tests against three different principles (CMIA, ELISA, LFA) (ARCHITECT IgG II Quant test, Abbott, USA/SARS-CoV-2 NeutraLISA, Euroimmun, Lübeck, Germany/ NeutraXpress™, JOYSBIO Biotechnology Co. Ltd., Tianjin China) were studied. IBM SPSS statistic 21 package program was used for the statistical evaluation of the data.

**Results:** SARS-CoV-2 quantitative antibody titers of all cases were found to be 2635,150 (391.1-8053,425) AU/mL. In the statistical evaluation between the groups, the SARS-CoV-2 quantitative antibody titers of the people who had COVID-19 and were vaccinated with BNT162b2 were found to be significantly higher than the CoronaVac group ( $p < 0.001$ ). While the percentage of SARS-CoV-2 neutralizing antibody inhibition was 88,4% (32,9-98,8) in all cases, it was found to be significantly higher in those who had COVID-19 and had BNT162b2 vaccine ( $p < 0.001$ ). While the presence of total antibodies bound by the lateral-flow method was positive in 75 (75%) individuals, Neutralizing antibody was positive in 60 (60%) individuals.

**Conclusions:** According to the results of our study, a specific humoral immune response to SARS-CoV-2 develops after both infection and vaccination. In addition, we think that the tests with high sensitivity and specificity should be preferred in the evaluation of humoral immune response by immunological methods.

**Key Words:** BNT162b2, CoronaVac, CLIA, ELISA, LFA, COVID-19

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Bekir KOCAZEYBEK  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: bzeybek@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 01.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 05.09.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1138445

## Giriş

2019 yılının aralık ayında, Çin'in, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirilmiş ve salgının kaynağının yeni tip bir koronavirüs olduğu belirlenmiştir. SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüsün tüm dünyada hızla yayılması ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de COVID-19 "pandemi" olarak ilan edilmiştir (1). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından verilen acil kullanım onayının ardından 14 Ocak 2021 tarihinde inaktif COVID-19 aşısı (CoronaVac) öncelikli gruplarda uygulanmaya başlanmış olup, 12 Nisan 2021 tarihinden itibaren inaktif aşının yanısıra mRNA aşısı (BNT162b2) da uygulamaya girmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı 22 Nisan 2022 verilerine göre, ülkemizde 18 yaş ve üstü en az iki doz aşı olmuş nüfus oranı %85,49'dur (2). COVID-19 enfeksiyonu ve bu enfeksiyondan korunmak amacıyla uygulanan aşı sonrasında nükleokapsid (N) ve/veya spike proteini (S) gibi spesifik viral proteinlere karşı hem hücrel hem de humoral immün yanıt gelişmektedir (2). Enfeksiyon veya aşı sonrası S ve N proteinlerine karşı gelişen immünoglobulin sınıf G (IgG) antikorunun kalıcılığı kesin olarak bilinmemektedir (3). Seropozitif iyileşmiş olguların yeniden enfeksiyona karşı %89 korumaya sahip olduğu ileri sürülmekle birlikte, aşı etkinliklerinin %50 -95 arasında olduğu rapor edilmiştir (4). Ayrıca, koruyucu bağışıklığın süresi oldukça önemli olmakla beraber mevcut durumda koruyuculuğa dair süre ve düzey halen belirsizdir (4).

Günümüzde SARS-CoV-2 antikor tespiti için ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay), CLIA (Chemiluminescent immunoassay) ve LFA (lateral flow assay) gibi çeşitli immünojenik test yöntemleri kullanılmaktadır. Farklı prensiplerdeki bu testler genellikle epidemiyolojik ve sürveyans çalışmaları, toplumdaki COVID-19 seroprevalansının saptanması, asemptomatik bireylerin belirlenmesi ve/veya aşılama sonrası gelişen antikor seviyelerinin saptanması amacıyla kullanılmaktadır (5,6). Özellikle son dönemde aşı ve/veya enfeksiyon sonrası humoral immün yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilmektedir. Bu değerlendirmede özellikle RBD/S1'e spesifik bağlanma ve nötralizan antikor düzeyleri daha da önem kazanmaktadır. Buna yönelik referans yöntem olarak plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT)'nin kullanılmadığı durumlarda PRNT ile uyumlu olduğu ileri sürülen yöntem olarak uygulaması kolay ve günlük olarak sonucu alınan surrogat (vekil) antikor testlerinin yanısıra, son zamanlarda geliştirilen daha pratik ve çok kısa sürede sonuç verebilen immünokromotografik temelli nötralizasyon testleri de kullanılmaktadır. Bu gelişmeler ışığında çalışmamızda iki farklı aşı olan (CoronaVac veya BNT162b2) ve COVID-19 geçiren kişilerde SARS-CoV-2 humoral immün yanıtı farklı prensipli immünojenik test yöntemleriyle değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

Çalışmamız kesitsel tanımlayıcı araştırma olarak planlanarak yürütülmüştür. Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, COVID-19 Polikli-

niği'ne başvurarak, klinik ve moleküler olarak COVID-19 tanısı almış 30 kişinin PCR pozitifliğinden 28 gün sonra alınan serum örnekleri dahil edildi.

Bununla birlikte, daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve COVID-19 Aşı polikliniği'ne başvurarak iki doz inaktif COVID-19 aşısı (CoronaVac, Sinovac Life Sciences, Pekin, Çin) olan 35 gönüllü ile iki doz mRNA temelli COVID-19 aşısı (BNT162b2, BioNTech SE, Mainz, Almanya) olan 35 gönüllünün son dozdan 28 gün sonra alınan kan örnekleri çalışmaya dahil edildi. Tüm serum örnekleriyle üç farklı prensibe yönelik (CMIA, ELISA, LFA) SARS-CoV-2 antikor çalışması yapıldı. Kemilüminesan mikropartikül immünojenik test (CMIA) yöntemiyle SARS-CoV-2'nin spike proteini S1 alt biriminin reseptör bağlayıcı bölgesine (RBD) karşı nötralize edici antikorlar dahil IgG antikorlarını kantitatif olarak saptayabilen SARS-CoV-2 IgG testi (ARCHITECT IgG II Quant test, Abbott, USA) kullanıldı. Çalışılan tüm serumlardan elde edilen sonuçlar Arbitrary Unit/mL (AU/mL) olarak değerlendirildi. AU/ mL cinsinden elde edilen konsantrasyonlar 0.142 korelasyon katsayısı ile çarpılarak, DSÖ'nün anti-SARS-CoV-2 immünoglobuline ilişkin Uluslararası Standartında (7) yer alan "Binding Antibody Unit (BAU/mL)" birimine dönüştürüldü. 50 AU/ mL ya da 7.1 BAU/ mL ve üzeri konsantrasyonlar pozitif olarak değerlendirildi. Bununla birlikte, testin plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile %100 uyumlu olduğu bildirilmiş olup, 1050 AU/ mL konsantrasyonu 1:80 PRNT dilüsyonu ile ilişkilendirilmiştir. Viral SARS-CoV-2 S1'in reseptör bağlanma alanının (RBD), insan hücrelerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasını inhibe eden nötralizan antikorları kompetitif (yarışmalı) ELISA yöntemiyle (SARS-CoV-2 NeutraLISA, Euroimmun, Lübeck, Almanya) semikantitatif olarak saptandı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde %IH (inhibisyon yüzdesi) birim değeri olarak kullanıldı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda test sonuçları; IH < %20 negatif, IH= 20-35 sınır değeri ve IH ≥ %35 pozitif olarak değerlendirildi. SARS-CoV-2 NeutraLISA (EU-ROIMMUN) testinin PRNT ile %98,6 oranında uyumlu olduğu bildirilmiştir (8). SARS-CoV-2 RBD bölgesine spesifik nötralize edici ve bağlanan antikorların tespiti için lateral-flow prensipli ticari kit (SARS-CoV-2 IgG/Neutralizing antibody Rapid Test Kit (Colloidal Gold), NeutraXpress™, JOYSBIO Biotechnology Co. Ltd., Tianjin China) kullanılarak, elde edilen sonuçlar kalitatif olarak değerlendirildi (9). Çift şeritli (T1/T2) kaset testin bir şeridine eklenen 15 µl hasta serumu ve kontrol şeridine test dilüenti eklenerek, üretici talimatları doğrultusunda değerlendirildi. T2 hattında herhangi bir yoğunlukta bant oluşumu Spike/RBD'ye bağlanan total IgM+IgG antikor varlığı açısından reaktif olarak değerlendirildi. Nötralizan antikor varlığı ise test şeridi ile kontrol şeridinin T1 hatlarında oluşan bantlardaki renk yoğunluğunun karşılaştırılması ile belirlendi. Kontrol şeridindeki renklenmenin daha fazla yoğun olması durumunda hasta örneği Spike/RBD bölgesine spesifik nötralizan antikor varlığı açısından reaktif olarak kabul edildi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS statistic

21 paket programı kullanıldı. Kantitatif veriler medyan ve %25-75 IQR olarak sunuldu. Kalitatif verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi ve Fisher's exact testi, nicel verilerin karşılaştırılmasında Student testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların yaş ortalaması 45 (36-53,75) idi, olguların 50'si kadın 50'si erkekti. Gruplar arasındaki yaş ortalaması COVID-19 geçirenlerde 54,5 (47-61,5), CoronaVac aşısı olanlarda 42 (35-50) ve BNT162b2 aşısı olanlarda 39 (34-47) idi. BNT162b2 aşısı olan kişilerin yaş ortalaması diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak düşük saptanırken, COVID-19 geçiren ve CoronaVac aşısı olan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; COVID-19 geçiren 12 kadın ve 12 erkek, CoronaVac aşısı olan 20 kadın ve 15 erkek, BNT162b2 aşısı olan 18 kadın ve 17 erkek saptanırken, gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Tüm olguların SARS-CoV-2 kantitatif antikor titreleri 2635,150 (391,1-8053,425) AU/mL iken, COVID-19 geçirenlerde 4408,450 (1216,450-10117,450) AU/mL, CoronaVac aşısı olanlarda 260,400 (101,600-827,500) AU/mL ve BNT162b2 aşısı olanlarda 6360,100 (2789,500-23135,200) AU/mL olarak saptandı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede, COVID-19 geçiren ve BNT162b2 aşısı olan kişilerin SARS-CoV-

2 kantitatif antikor titreleri CoronaVac grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). SARS-CoV-2 nötralizan antikor inhibisyon yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde tüm olguların %88,4 (32,9-98,8), COVID-19 geçirenlerin %78,9 (38,3-96,4), CoronaVac aşısı olanların %30,3 (14,9-64,3) ve BNT162b2 aşısı olanların %98,9 (97,6-99,1) olarak saptandı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede, COVID-19 geçiren ve BNT162b2 aşısı olan kişilerin SARS-CoV-2 nötralizan antikor inhibisyon yüzdeleri CoronaVac grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Çalışılan kantitatif SARS-CoV-2 IgG ve SARS-CoV-2 nötralizan antikor testlerinin *cut-off* değerine göre tüm olgular değerlendirildiğinde, SARS-CoV-2 IgG varlığı açısından 95 (%95) kişide pozitif saptanırken 5 (%5) kişide negatif olarak saptanmıştır. Nötralizan antikor varlığı açısından değerlendirildiğinde ise 74 kişide (%74) pozitif saptanırken, 26 (%26) kişide negatif olarak saptanmıştır. Lateral-flow yöntemiyle saptanan bağlanan total antikor ve nötralizan antikor sonuçları tüm olgular içinde değerlendirildiğinde; bağlanan total antikor varlığı 75 (%75) kişide pozitif olarak saptanırken, 25 (%25) kişide negatif olarak saptanmıştır. Nötralizan antikor varlığı açısından ise, 60 (%60) kişide pozitif olarak saptanırken, 40 (%40) kişide negatif olarak saptanmıştır. Gruplar arasında lateral-flow yöntemi sonucu saptanan bağlanan total antikor ve nötralizan antikor test sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 1.** COVID-19 Geçiren, CoronaVac ve BNT162b2 Aşı olan bireylerin demografik ile SARS-CoV-II IgG verilerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Tüm hastalar (n=100)	Gruplar			p	Grup karşılaştırması
		COVID (n=30)	BNT162b2 (n:35)	Coronavac (n=35)		
<b>Demografik özellikler</b>						
Yaş, median (IQR; 25%-75%)	45 (36-53,75)	54,50 (47-61,5)	39 (34-47)	42 (35-50)	<0.001	0 ve 1 <0.001 0 ve 2 <0.001 1 ve 2 0.602
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	50/100	18/30	17/35	15/35	0.382	
Kadın	50/100	12/30	18/35	20/35		
AU/mL, median (IQR; 25%-75%)	2635,150 (391,1-8053,425)	4408,450 (1216,450-10117,450)	6360,100 (2789,500-23135,200)	260,400 (101,600-827,500)	<0.001	0 ve 1 0.109 0 ve 2 <0.001 1 ve 2 <0.001
BAU/mL, median (IQR; 25%-75%)	374,191 (55,536-1143,586)	625,999 (172,736-1436,678)	903,134 (396,109-3285,198)	36,977 (14,427-117,505)	<0.001	0 ve 1 0.109 0 ve 2 <0.001 1 ve 2 <0.001
%IH, median (IQR; 25%-75%)	88,411 (32,904-98,832)	78,915 (38,317-96,427)	98,956 (97,637-99,121)	30,363 (14,934-64,356)	<0.001	0 ve 1 <0.001 0 ve 2 0.030 1 ve 2 <0.001
Bağlanan Ab (Pozitif/Negatif)	75/25	27/3	16/29	35/0	<0.001	
Nötralizan Ab (Pozitif/Negatif)	60/40	24/6	7/28	26/9	<0.001	

IQR: Interquartile Range, AU/mL: Arbitrary Unit/MI, BAU/mL: Binding Antibody Unit/mL

## Tartışma

COVID-19 pandemisinin tüm dünyada 6.285.171 ölümlerle sonuçlandığı bildirilmekle birlikte, DSÖ'ye göre COVID-19'a bağlı ölüm sayısının 14 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir (10). Her ne kadar 2021 yılından itibaren çeşitli aşuların kullanıma girmesi mortalite oranlarını azaltmış olsa da aşı sonrası gelişen humoral immün yanıt gerçek hayat verileriyle birlikte tartışılmalı hale gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, ACE2 bölgelerine bağlanan reseptör bağlama alanındaki (RBD) S1 alt birimine spesifik nötralizan antikor yanıtı oluşmaktadır (11). Bu nedenle SARS-CoV-2 aşularının çoğu, spike proteinine karşı antikor üretimini indüklemek için geliştirilmiştir. Enfeksiyon ve aşı sonrasında dolaşımdaki SARS-CoV-2 IgG (anti S-RBD) seviyelerinin ölçümü, SARS-CoV-2'ye karşı kazanılmış bağışıklık hakkında değerli bilgiler sağlayabilmektedir (12).

Çalışmamızda farklı yöntemlerle saptanan SARS-CoV-2 IgG (anti S-RBD) ve nötralizan antikor inhibisyon yüzdesi değerlendirildiğinde, BNT162b2 mRNA aşısı olan kişilerde anlamlı olarak daha yüksek antikor titrelere elde edilmiştir. İngiltere'den bildirilen bir çalışmada, COVID-19 geçirmeyen ancak tek doz mRNA aşısı olan kişilerdeki antikor seviyesinin, doğal enfeksiyon sonrası sonuçlarla benzer veya daha yüksek olduğu belirtilmiştir (12). Bununla birlikte, BNT162b2 mRNA aşısının ilk dozundan sonraki antikor yanıtının, daha önce hiç aşı olmamış kişilere kıyasla 6,8 kat ve T hücre yanıtının 5,9 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (Kaynak?)

CoronaVac aşısını uygulayan ülkelerin sınırlı sayıda olmasından dolayı veriler kısıtlıdır. Ancak BNT162b2 ile aşılanmanın, CoronaVac'tan daha güçlü humoral yanıtı neden olduğu bilinmektedir (13). Benzer şekilde, çalışmamızda en düşük antikor titrelere CoronaVac aşısı olan grupta saptanmış, vekil nötralizasyon testi sonucunda, nötralizan antikor inhibisyon yüzdesinin *cut-off* değerinin altında kaldığı görülmüştür. Bununla birlikte özellikle CoronaVac aşısı olan kişilerin zaman içerisinde antikor titrelerinde düşüş olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (14, 15). Hong Kong'dan 850 katılımcının yer aldığı bir çalışmada, BNT162b2 mRNA aşısı grubunda medyan antikor titrelere 6 ay boyunca eşik değer üzerinde kalırken, CoronaVac aşısı grubunda medyan antikor titrelerinin iki ay sonra önemli ölçüde düştüğü bildirilmiştir (14). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada da CoronaVac olan sağlık çalışanlarının üçüncü aydan itibaren antikor titrelerinde ciddi azalma görüldüğü bildirilmiştir (16). İtalya'dan bildirilen bir çalışmada ise, iki doz BNT162b2 aşısından altı ay sonra RBD/S1 bölgesine spesifik SARS-CoV-2 IgG titrelerinin önemli ölçüde düştüğünü ve azalma eğiliminin yaşlı deneklerde görünüşte daha belirgin olduğu bildirilmiştir (17). Yine RBD/S1 bölgesine spesifik antikorların saptandığı bir başka çalışmada, BNT162b2 ile aşılanmadan 6 ay sonra, anti-SARS-CoV-2 antikorlarında yaklaşık %90'lık bir azalma tespit edildiği gösterilmiştir (18).

Çalışmamızın total yaş ortalaması 45 olmasına karşın, gruplar arasındaki yaş ortalaması değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Ülkemizde CoronaVac aşısının

kullanıma ilk giren aşı olması ve uygulamaya ileri yaş ile sağlık çalışanları gibi öncelikli gruptan başlanmış olması nedeniyle bu gruptaki yaş ortalamasının yüksek olması beklenen bir durumdur. Toplumda BNT162b2 aşısı uygulaması genç gruplarda yapıldığından dolayı, çalışmamızda da yaş ortalaması diğer gruplara kıyasla daha düşüktür.

Enfeksiyon ve/veya aşı sonrası gelişen SARS-CoV-2'ye özgü nötralize edici antikorların varlığının gösterilmesi koruyucu bağışıklık açısından oldukça önemlidir. Referans standart yöntem olan PRNT'nin rutin uygulamada yapılması, biyogüvenlik düzeyi 3 (BSL3) özel laboratuvar koşullarına ve deneyimli uzmanlara ihtiyaç duyulması nedeniyle zordur. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda PRNT uygulanmamış olsa da, PRNT ile %97-100 korelasyonu olduğu bildirilen nötralizan ve kantitatif antikor testleri kullanılmıştır. Bir diğer limitasyonun ise, çalışmamızın tek merkezli ve gruplar içindeki sayıların az olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda enfeksiyon ve aşı sonrası SARS-CoV-2'ye spesifik humoral immün yanıtın geliştiği görülmektedir. Ancak zaman içerisinde antikor yanıtlarının azabileceği konusu göz ardı edilmemelidir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'ye bağlı humoral immün yanıtın değerlendirilmesinde, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan testlerin tercih edilmesini, özellikle nötralizan antikor saptamaya yönelik testlere ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

**Etik onam:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 10.06.2022 ve Karar No: 404808).

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** B.K., N.G., Ö.E.

**Literatür Tarama:** .Ö.D., F.D., D.Ö., R.A., S.A.

**Tasarım:** B.K., N.G., Ö.E.

**Veri toplama:** H.Ö.D., F.D., D.Ö., R.A., S.A.

**Analiz ve yorum:** B.K., N.G., Ö.E., H.Ö.D.

**Makale yazımı:** N.G., H.Ö.D.

**Eleştirel incelenmesi:** N.G., H.Ö.D., R.A., DÖ, FD, S.A., Ö.E., B.K.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

## Kaynaklar

1. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. [homepage on the internet] Available from: URL: <https://covid19.who.int/> [cited 24 June 2022]
2. Republic of Turkey Ministry of Health (2022) COVID-19 vaccination information platform. [homepage on the internet] Available from: URL: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>. [cited 24 June 2022]
3. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Sars Cov-2 Immunity:review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* 2020;396(10262):1595-606.
4. CDC. Antibody Tests Guidelines. [homepage on the internet] Available from: URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html> [cited 24 June 2022]
5. Lumley SF, O' Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth

- A, Hatch SB et. al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-540.
6. Higgins V, Fabros A, Kulasingam V. Quantitative measurement of anti-SARS-CoV-2 antibodies: Analytical and clinical evaluation. *Clin Microbiol.* 2021;59(4):e03149-20. doi: 10.1128/JCM.03149-20.
  7. Verkerke H, Horwath M, Saeedi B, Boyer D, Allen JW, Owens J, et al. Comparison of antibody class-specific SARS-CoV-2 serologies for the diagnosis of acute COVID-19. *Clin. Microbiol.* 2021;59:e02026-20. doi: 10.1128/JCM.02026-20.
  8. World Health Organization (2020) Establishment of the WHO International standard and reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. WHO/BS/2020.2403. [homepage on the internet] Available from: URL: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>. [cited 24 June 2022]
  9. Abbott SARS-CoV-2 Immunoassays. [homepage on the internet] Available from: URL: <https://www.corelaboratory.abbott/int/en/offerings/segments/infectious-disease/sars-cov-2>. [cited 24 June 2022]
  10. SARS-CoV-2 IgG/Neutralizing antibody Rapid Test Kit. [homepage on the internet] Available from: URL: <https://en.joysbio.com/wp-content/uploads/2021/02/IFU-SARS-CoV-2-IgG-Neutralizing-antibody-Rapid-Test-Kit.pdf>14. [cited 24 June 2022]
  11. WHO. COVID-19 News. [homepage on the internet] Available from: URL: <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021> [cited 24 June 2022]
  12. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk M, Shrotri M, Lee-man D, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244126. doi:10.1371/journal.pone.0244126
  13. Angyal A, Longet S, Moore SC, Payne RP, Harding A, Tipton T, et al. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naive UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2022;3(1):e21-e31. doi:10.1016/S2666-5247(21)00275-5
  14. Mok CKP, Cohen CA, Cheng SMS, Chen C, Kwok KO, Yiu K, et al. Comparison of the immunogenicity of BNT162b2 and CoronaVac COVID-19 vaccines in Hong Kong. *Respirology.* 2022;27(4):301-310. doi:10.1111/resp.14191
  15. Muena NA, García-Salum T, Pardo-Roa C, Serrano EF, Levican J, Avendaño MJ et al. Long-lasting neutralizing antibody responses in SARS-CoV-2 seropositive individuals are robustly boosted by immunization with the CoronaVac and BNT162b2 vaccines. Preprint. medRxiv. 2021;2021.05.17.21257197. Published 2021 May 18. doi:10.1101/2021.05.17.21257197
  16. Balkan İj, Dinc HO, Can G, Karaali R, Ozbey D, Caglar B, et al. Waning immunity to inactive SARS-CoV-2 vaccine in health-care workers: booster required [published online ahead of print, 2022 Mar 28]. *Ir J Med Sci.* 2022;1-7. doi:10.1007/s11845-022-02984-1
  17. Salvagno GL, Henry BM, Pighi L, De Nitto S, Gianfilipp G, Lippi G. The pronounced decline of anti-SARS-CoV-2 spike trimeric IgG and RBD IgG in baseline seronegative individuals six months after BNT162b2 vaccination is consistent with the need for vaccine boosters. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 60.2 (2022): e29-e31.
  18. Padoan A, Cosma C, Bonfante F, Della Rocca F, Barbaro F, Santarossa C et. al. Neutralizing antibody titers six months after Comirnaty vaccination: kinetics and comparison with SARS-CoV-2 immunoassays. *Clin Chem Lab Med.* 2021 Dec 16;60(3):456-463. doi: 10.1515/cclm-2021-1247. PMID: 34911170.