

Pandemide COVID-19 Geçirmiş ve Geçirmemiş Bir Grup Sağlık Çalışanında Aşı Sonrası Gelişen İmmünolojik Cevap

Savaş Vural ©
Münire Hacıbekiroğlu ©
Fetin Rüştü Yıldız ©
Pervin Vural ©

Immunological Response After Vaccine in a Group of Health-Care Workers with and without COVID-19 During Pandemia

ÖZ

İlk olarak 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan bölgesinde görülen yeni korona virüs, solunum yolu enfeksiyonuna yol açan ve insandan insana geçebilen bir virüsdür. Hastalık COVID-19, virüs ise SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19'u 30 Ocak 2020'de küresel acil sağlık durumu, 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiştir. Bu çalışmada Coronavac (Sinovac, Çin) aşısı kullanılarak yapılan birinci ve ikinci aşı sonrasında rutin tetkikler için alınmış venöz kan örneklerinde Vircell Microbiologists COVID-19 ELISA IgG, GP Novel Coronavirus (2019-nCoV) IgM/IgG, Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant kitleri ve uyumlu cihazları ile SARS-CoV-2 IgG antikor ölçümlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya iki doz aşı uygulanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden Özel Avcılar Hospital sağlık çalışanları gönüllüleri dahil olmuştur. İmzalı onamları alınmış katılımcılar COVID-19 geçirmiş/geçirmemiş, 40 yaş altı/üstü, ve cinsiyet dağılımına göre alt gruplara ayrılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler için Mann-Whitney U ve Spearman's korelasyon testleri kullanılmıştır. Birinci aşı sonrası 341 kişiden (97'si COVID-19 geçirmiş), ikinci aşı sonrası 334 kişiden (95'i COVID-19 geçirmiş) alınan serum örneği çalışılmıştır. Çalışmaya katılan COVID-19 geçirmiş bireylerin tamamı hastalığı aşılama öncesi geçirmiştir. Hastalığı geçirmeyenlerde; yöntemlerden birincisinde ilk aşı sonrası antikor titre pozitifliği %64, ikinci aşı sonrası % 93, ikinci yöntemde aynı sırayla % 83 ve % 98, üçüncü yöntemde ise % 64 ve % 97 bulunmuştur. Her üç yöntemde birinci ile ikinci aşı sonrası antikor düzeylerinin, hastalığı geçirenlerde geçirmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, 40 yaş altı ve 40 yaş üstü bireylerin antikor titreleri kıyaslandığında yaşla birlikte azalma olduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımı değerlendirilmesine göre 1. ve 2. yöntemlerde ikinci aşılama sonrası, 3. yöntemde ise her iki aşılama sonrası kadın cinsiyet lehine anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Her üç yöntemden elde edilen antikor düzeyleri yöntemlere göre birbiri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı pozitif korelasyon, antikor düzeyleri ve yaş arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamız, hastalık geçirmiş ve geçirmemiş olan bireyler arasında, ayrıca yaş ve cinsiyetin etkisiyle aşı cevabında daha önce gözlemlenen farklılıkları büyük ölçüde doğrulamaktadır. Ayrıca, aşılanmış bireylerde birinci aşıdan 28 gün sonra bile önemli oranda SARS-CoV-IgG titresinin bulunduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: aşılama, antikor, COVID-19, immünolojik test, SARS-CoV-2

ABSTRACT

The new corona virus, first seen in the Wuhan region of China in December 2019, is a virus causing respiratory tract infection and can be transmitted from person to person. The disease was named COVID-19 and the virus SARS-CoV-2. The World Health Organization declared COVID-19 as a global health emergency on January 30 and as pandemic on March 11, 2020. The aim of the present study is to evaluate SARS-CoV-2 IgG antibody assay with Vircell Microbiologists COVID-19 ELISA IgG, GP Novel Coronavirus (2019-nCoV) IgM/IgG, Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant kits, and compatible devices in venous blood samples taken for routine examinations after the first and second vaccination with Coronavac (Sinovac, China) vaccine. The healthcare worker volunteers from Private Avcılar Hospital, who were given two doses of vaccine agreed to participate in the study. Participants gave signed consent and were divided into subgroups according to COVID-19 diseased/nondiseased, under/over 40 years of age, and gender distribution. Mann-Whitney U and Spearman's correlation tests were used for statistical evaluations. Serum samples from 341 people (97 COVID-19 diseased) after the first vaccination and 334 people (95 COVID-19 diseased) after the second vaccination were studied. All individuals with COVID-19 who participated in the study had the disease before vaccinations. In those who do not have the disease; In the first method, antibody titer positivity was 64 % after the first vaccination, 93 % after the second vaccination, 83 % and 98 % in the second method, in the same order, and 64 % and 97 % in the third method. In all three methods, it was observed that antibody levels after the first and second vaccination were significantly higher in those who had the disease than those who did not have the disease. When the antibody titers of individuals under 40 years old and over 40 years old were compared, there was a decrease with age. According to gender distribution evaluation, a significant increase was found in favor of the female gender after the second vaccination in the 1st and 2nd methods, and after both vaccinations in the 3rd method. Significant positive correlation between antibody levels in all three methods, and a significant negative correlation between antibody levels and age were found. Our study confirms previously observed differences in vaccine response between diseased and nondiseased individuals, as well as by age and gender. In addition, it appears that vaccinated individuals have significant SARS-CoV-IgG titers even 28 days after the first vaccine.

Keywords: antibody, COVID-19, immunological test, SARS-CoV-2, vaccination

Received/Geliş: 03.06.2021
Accepted/Kabul: 10.08.2021
Published Online/Online Yayın: 30.08.2021

Atf/Cite as: Vural S, Hacıbekiroğlu M, Yıldız FR, Vural P. Pandemide COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş bir grup sağlık çalışanında aşı sonrası gelişen immünolojik cevap. ANKEM Derg. 2021;35(2):45-52.

Savaş Vural
Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Özel Avcılar Hospital,
Üniversite Mahallesi Uran Cad. No: 10,
Avcılar 34320
İstanbul - Türkiye
✉ s.vural@avcilarhospital.com
ORCID: 0000-0002-9509-3371

M. Hacıbekiroğlu 0000-0001-5977-9600
F.R. Yıldız 0000-0002-8591-2951
Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Özel Avcılar Hospital
İstanbul - Türkiye

P. Vural 0000-0001-6462-7388
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde görülen yeni korona virüs damlacık yoluyla bulaşan bir virüstür. Hastalık COVID-19, virüs ise SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, 30 Ocak 2020'de küresel acil sağlık durumu, 11 Mart 2020'de ise COVID-19 pandemisini ilan etmiştir.

SARS-CoV-2 koronavirüs ailesinden olan bir RNA virüsüdür. 20 farklı virüs türünün bir grubu olan koronavirüs ailesi alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört tipe ayrılır. SARS-CoV-2 beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır. Koronavirüsler elektron mikroskopu ile bakıldığında yuvarlak ve üzerinde çıkıntıları olan bir taca benzetildiği için Latince kökenli bu adı almışlardır^(2,10). Koronavirüsler, soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen hafif enfeksiyonlara yol açtıkları gibi, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına da neden olabilirler. SARS-CoV-2, MERS ile % 50'den fazla, SARS-CoV ile % 80'den fazla benzerlik gösterir^(2,10). Yeni virüsün ilk tanımlanması 7 Ocak 2020'de (2019-nCoV) yapılmıştır.

SARS-CoV-2 tek zincirli, pozitif polariteli, küresel zarflı bir virüstür⁽²⁾. "Spike" glikoprotein (S), membran protein (M), zarf protein (E) ve nükleokapsid protein (N) olmak üzere dört yapısal protein içerir. Nükleokapsid proteini viral RNA genomu ile kompleks oluşturmuştur^(10,13).

Kendi kendini çoğaltabilen en basit organizma olan virüsler, zorunlu hücre içi parazitlerdir ve kendilerinin özgün bir şekilde seçtiği konak adı verilen hücrelere girdikleri zaman çoğalırlar. Yeni koronavirüsün solunum yolu mukozalarına afinitesi olduğu için bu bölgeden öksürük veya hapşırık ile etrafa yayılan damlacıklar vasıtası ile insandan insana bulaşır⁽¹²⁾. COVID-19 tanısı için epidemiyolojik öykü ile birlikte yardımcı tanı testlerinin yapılması çok önemlidir. SARS -CoV-2 ile enfekte olmuş fakat polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi negatif olan bireylerde kuru veya balgamlı öksürük, birkaç gün devam eden yük-

sek ateş, nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrısı, burun akıntısı, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi klinik bulgular mevcut ise; veya bu bulguların olmadığı asemptomatik bireylerde bağışıklık yanıtın ortaya konulmasında serolojik testlerden faydalanılır. Antikor testleri COVID-19 hastalığının tanısını indirekt destekleyici ve hastalığın evresini belirlemeye yardımcı olan ve seroprevalansı saptayan testlerdir⁽⁹⁾. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan belirli bir süre sonra kişinin immün sisteminin virüse karşı geliştirdiği immün yanıtı bağli oluşan antikorlar (IgA, IgM, IgG) serumda bulunurlar. Virüse maruz kalındığını gösteren SARS-CoV-2 IgG, virüsle temastan sonra kuluçka döneminin 7. gününde oluşmaya başlar, 2. ve 3. haftalarda serumdaki miktarı artarak yükselir. Oluşan miktarın ne kadar stabil kaldığı ve ne zaman düşüşe geçtiği tam olarak bilinmemekle birlikte 4 - 8 ay olduğunu bildiren yayınlar vardır. Dünya Sağlık Örgütü tek örnekli çalışmalarda serum örneğinin semptomların başlamasından en az üç hafta sonra toplanmasını önermektedir⁽⁷⁾.

Virüse özgü antikorların ölçümünde enzime bağli immünosorbant test (ELISA), kemilüminesans test (CLIA), elektrokemilüminesans test (ECLIA), immüñloresan antikor testi, "western blot", protein mikro dizileme ve nötralizasyon testleri kullanılmaktadır. Verimliliğın yüksek olması, kısa işlem süresi, kolay çalışılabilmesi nedeni ile ELISA ve CLIA yöntemleri tercih edilmektedir⁽¹⁷⁾. Koronavirüslerin benzer genetik yapıları nedeni ile oluşacak çapraz reaksiyonları önlemek için daha spesifik antijenler seçilmelidir. SARS-CoV-2 N proteinlerine karşı oluşan antikorların ölçüldüğü yöntemlerde, SARS-CoV-2'nin ve SARS-CoV'un N proteinlerinin benzerliğinin % 92 civarında olması nedeni ile çapraz reaksiyona yol açabilecekleri dikkate alınmalıdır^(11,18). Farklı antijen bölgelerini hedefleyen farklı analiz yöntemlerinin tercih edilmesi çapraz reaksiyon kaynaklı yalancı pozitiflikleri engelleyebilir⁽⁷⁾. Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020'de başlamış, ilk bilimsel kurul 22 Ocak'ta toplanmış ve ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de bildirilmiştir⁽³⁾.

Pandemi sürecinde pandemi hastanesi olarak hizmet sunan Özel Avcılar Hospital halen bu hizmetini sürdürmektedir. Hizmetin devamlılığı çalışanların sağlıklı olmasına bağlı olduğundan, her türlü önlemin alınması, gerekiyorsa tetkik ve tedavilerinin yapılması konusuna özen gösterilmesi çok önemlidir. Önlemler arasında aşılama ve hümorale immün yanıtın izlenmesi önemli bir yer tutar. Kanda oluşan antikorların ölçümü, virüse karşı bağışıklama amaçlı aşılanmış kişilerin bağışıklık yanıtın seyrini izlemek için kullanılabilir. Bu çalışma, kurumumuzda hizmet sunan ekibin birinci ve ikinci aşılanmalarından sonra bağışıklık yanıtını değerlendirmek amacı ile rutin testler için alınan kan örneklerinden üç ayrı firmanın üç farklı cihaz ve kiti ile SARS-CoV-2 IgG titrelerini belirlemek üzere planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1964 Helsinki Deklarasyonuna sadık kalınmıştır. Tüm katılımcılar imzalı bilgilendirilmiş onay vermiştir (İstanbul Haliç Üniversitesi Etik Kurulu onay tarih ve sayı 27.05.2021/115).

14 Ocak 2021'de başlanan aşı çalışmaları sonrası tüm çalışanlara konu hakkında bilgilendirme yapılmıştır. COVID-19 geçiren-geçirmeyen toplamda 341 kişinin onamları alındıktan sonra aşılanmalarının 28. gününden itibaren rutin testler için jelli tüplere alınan venöz kan örneklerinden ayrılan serumlar üç alikot halinde çalışma gününe kadar saklanmıştır.

İkinci aşılar 11 Şubat'ta başlamış ve iki gün içinde tamamlandıktan 28 gün sonra alınan ikinci rutin kan örnekleri içinde aynı işlem uygulanmış ve kan alma süreçleri her iki dönemde 2 - 3 günde tamamlanmıştır. İlk aşı sonrası çalışmaya onam verenlerden 18 kişi ikinci aşıdan sonra çalışmaya katılmamıştır. Birinci aşı sonrası katılmamış olan yeni 11 kişi ise ikinci aşı sonrası çalışmaya dahil olmuştur. Bu süreç 18 Mart'ta tamamlanmıştır. Gönüllü katılımcıların ikinci aşı sırasında doldurdukları anketlerin incelenmesi ve kurum enfeksiyon kontrol komitesinden alınan bilgilere göre ilk onam veren 341 kişinin 97'sinin aşılama çalışmalarından önce COVID-19 geçirdiği (PCR pozitif) anlaşılmaktadır. Her iki aşıyı olduktan sonra çalışmaya gönüllü katılan ve anket doldurmuş olan 322 kişinin anketlerinden belirlenen demografik karakteristikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmada kullanılan üç farklı kitin özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Tüm örnekler ilk iki yöntem ile çalışılmıştır. İlk iki yöntemden elde edilen sonuçları farklı olan örnekler, doğrulama amacıyla üçüncü yöntem ile de test edilmiştir. Sonuçların birbiri ile teyidi amacıyla, kullanılan her üç yöntemin uygulanmasında örnekler aynı günde, aynı koşullarda ve aynı kişi tarafından çalışılmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Statistical Package for The Social Sciences programı (21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Veri dağılımları ve homojenliği Kolmogorov-Smirnov ve Levene testi ile değerlendirilmiştir. Normal ve homojen

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen ve anketi cevaplayan bireylerin demografik özellikleri (n=322).

Meslek	N	Cinsiyet K/E	Yaş Ortalama (aralık)	Aşı öncesi SARS-COV-2 PCR pozitifliği	Toplu taşıma kullanımı	Sigara kullanımı	Kronik hastalık varlığı
Hekim	46	16/30	53,37 (29-70)	4	-	10	16
Hemşire	47	40/7	28,66 (20-58)	23	26	17	13
Hasta danışmanı	33	32/1	27 (19-50)	9	17	5	10
Kayıt görevlisi	16	12/4	31,44 (21-41)	7	10	5	4
Teknisyen, tekniker, biyomedikal	62	41/21	33,45 (20-51)	22	33	11	17
Posta	30	20/10	43,77 (26-54)	15	18	5	7
Temizlik	29	23/6	38,83 (25-55)	11	13	11	6
Güvenlik	6	1/5	38,15 (31-50)	3	4	2	3
Kafeterya	5	4/1	47 (43-54)	-	2	2	2
Diğer (büro memuru, yardımcı personel)	48	27/21	36,34 (21-54)	15	21	9	14

Tablo 2. Çalışmada kullanılan SARS-CoV-2 antikor ölçüm tekniklerinin özellikleri.

Üretici	COVID-19 ELISA IgG	2019-nCoV IgM/IgG	SARS-CoV-2 IgG II Quant
Kit-Üretilen ülke Ölçüm yöntemi Hedef antijen	Vircell Microbiologists- İspanya "Enzyme-linked immunoassay" IgG antikor S ve N protein	GP- Çin İmmünfluoresans IgM/IgG antikor S ve N protein	Abbott- İrlanda "Chemiluminescent microparticle immunoassay" IgG antikor S1 proteini reseptör bağlama bölgesi (S-RBD)
Sonuç Yorum	"Cut-off" indeksi < 4 negatif 4-6 sınır > 6 pozitif	"Cut-off" indeksi < 1 negatif > 1 pozitif	"Cut-off" indeksi < 50,0 AU/mL negatif > 50,0 AU/mL pozitif
Özgüllük Duyarlılık	% 98 % 70	%98 % 100	%99,55 % 98,81
Cihaz	Tritirus	Getein	Architect

Tablo 3. COVID-19 hastalığı geçirmemiş (PCR -)/ geçirmiş (PCR +), 40 yaş öncesi/ sonrası bireylerde ve cinsiyet dağılımına göre Coronavac birinci aşıdan 28 gün sonrası (Vircell 1, GP 1, Abbott 1) ve ikinci aşıdan 28 gün sonrası (Vircell2, GP 2, Abbott 2) antikor düzeyleri.

	Vircell 1	Vircell 2	GP 1	GP 2	Abbott 1	Abbott 2
	-/+ n= 244/97	-/+ n= 239/95	-/+ n= 244/96	-/+ n= 218/94	-/+ n= 203/68	-/+ n= 192/86
PCR (-)	13,17 (0,0-31,90)	22,18 (0,0-32,20)	18,33 (0,20-69,62)	36,01 (0,50-73,39)	264,9 (0,0-3617,1)	1446,7 (9,1-30836,0)
PCR (+)	23,56 (0,36-31,90) ^a	28,36 (6,61-32,20) ^a	32,37 (0,5-63,67) ^a	43,78 (14,70-88,84) ^a	1399,3 (1,3-9998,0) ^a	1864,0 (16,1-22373,7) ^a
	Önce/sonra n= 219/122	Önce/sonra n= 210/124	Önce/sonra n= 218/122	Önce/sonra n= 193/119	Önce/sonra n= 174/97	Önce/sonra n= 173/105
40 yaş önce	17,1 (0,0-31,90)	25,60 (0,0-32,20)	24,55 (0,20-69,62)	40,01 (0,50-73,39)	566,9 (0,0-9998,0)	1622,2 (9,1-25432,3)
40 yaş sonra	14,41 (2,23-31,90) ^b	21,13 (0,59-32,20) ^a	18,25 (0,5-63,67) ^a	35,66 (0,50-88,84) ^c	518,4 (0,0-8471,8) ^a	1499,3 (38,9-30836,0) ^d
	Kadın/erkek n= 227/114	Kadın/erkek n= 220/114	Kadın/erkek n= 226/114	Kadın/erkek n= 203/109	Kadın/erkek n=180/91	Kadın/erkek n= 179/99
Kadın	16,40 (0,0-31,90)	25,10 (0,0-32,20)	22,98 (0,20-64,62)	40,01 (0,5-73,39)	617,7 (6,7-9998,0)	1688,2 (16,1-25432,3)
Erkek	15,59 (0,37-31,90)	21,70 (0,76-32,2) ^e	20,94 (0,5-63,67)	35,27 (0,5-88,84) ^f	414,8 (0,0-5708,9) ^e	1372,5 (9,1-30836,0) ^h

Mann-Whitney U Testi

^ap = 0.0001; ^bp=0.033; ^cp=0.015; ^dp=0.037; ^ep=0.001; ^fp=0.009; ^gp=0.008; ^hp=0.002

dağılım göstermediğinden, verilerin kıyaslanması için Mann-Whitney U testi, korelasyon olup olmadığı için ise Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

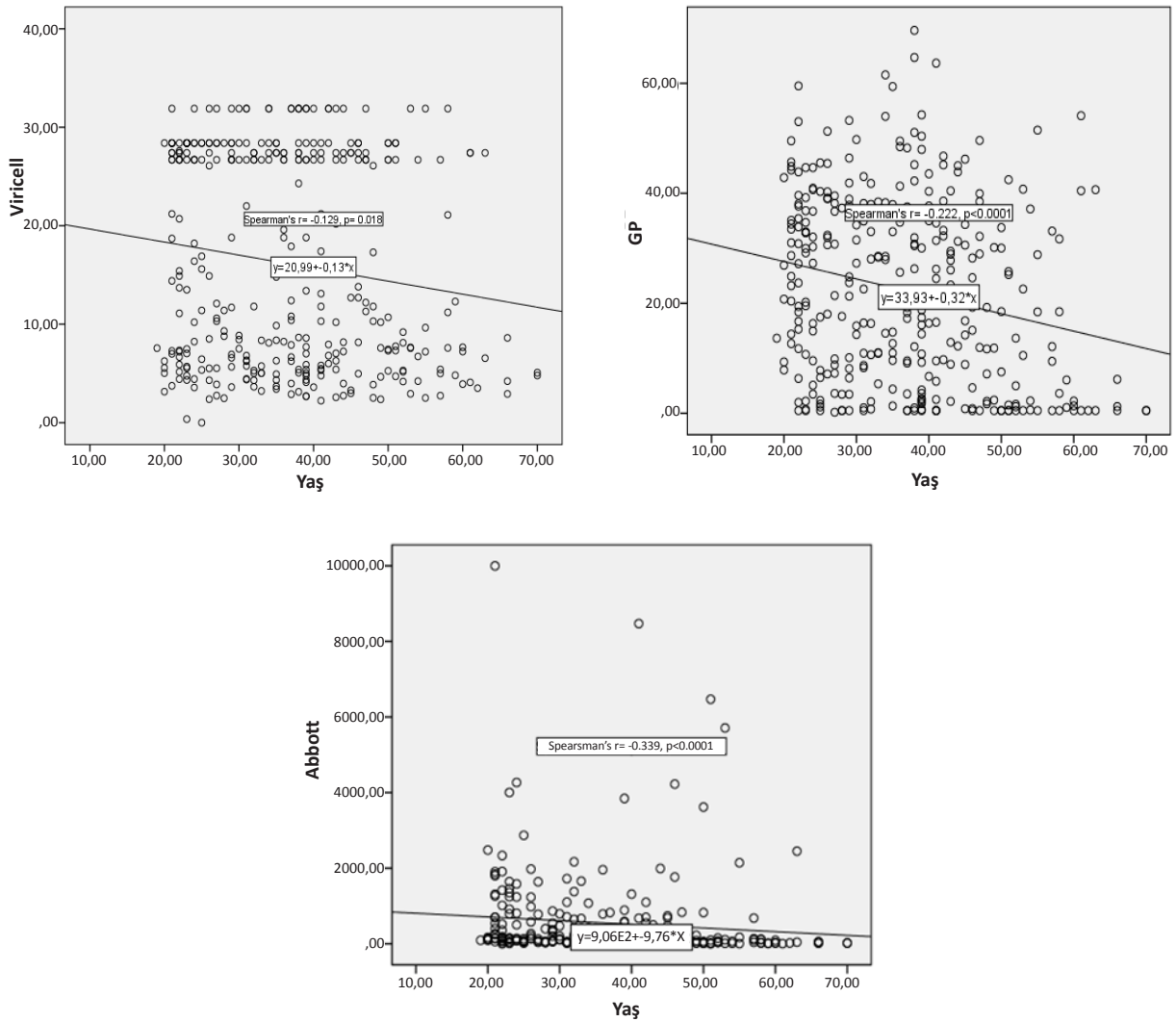
COVID-19 hastalığını geçiren ve geçirmeyen tüm katılımcıların örneklerinin test edildiği çalışmamızda birinci ve ikinci aşı sonrası elde edilen örnekler her üç yöntemle de çalışılmış olup antikor titresi pozitif bulunan sonuçlarımızın sayısından hastalığı geçirenlere ait olanlar çıkarıldıktan sonra geri kalan pozitif sonuç sayısı o yöntemde çalışılan hastalık geçirmemiş kişi sayısı ile kıyaslanmıştır.

Birinci yöntem (Vircell) birinci aşı sonrası antikor

titreleri ölçülen 341 örneğin 244'ü COVID-19 geçirmemiş bireylere ait olup 156'sının (% 64) sonucu pozitif bulunmuştur. Aynı yöntemde ikinci aşı sonrası 334 örnek çalışılmıştır. Bunların 239'u hastalığı geçirmeyenlere aittir ve 221'nin (% 93) sonucu pozitifdir.

İkinci yöntemde (GP) birinci aşı sonrası çalışılan 340 örneğin 244'ü hastalığı geçirmeyenlere aittir ve 202'sinin (% 83) antikor titresi pozitifdir. Bu yöntemle ikinci aşı sonrası çalışılan 212 örnekten 218'i hastalığı geçirmemiştir. Hastalığı geçirmeyenlerin 214'ünün (% 98) sonucu pozitifdir.

Üçüncü yöntemde (Abbott) birinci aşı sonrası 271 örnek çalışılabilmiştir. Bunların 203'ü hastalığı geçirmeyenlere ait olup, 130'unun (% 64) antikor titresi pozitifdir. Üçüncü yöntemle ikinci aşı sonrası çalışılan 278 örnekten 192'si hastalığı geçirmemiştir. Hastalığı



Şekil 1. Viricell, GP ve Abbott antikor titreleri ile yaş (yıllar) arasındaki negatif korelasyonlar.

geçirmeyenlerin 187'sinin (% 97) sonucu pozitifdir.

Katılımcılar aşılama öncesinde COVID-19 geçiren (PCR pozitif) ve geçirmeyen (PCR negatif) olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında, her üç yöntemde de hastalığı geçirenlerin antikor düzeyleri hastalığı geçirmemiş olanlara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Katılımcıların yaşı göz önünde bulundurularak, 40 yaş üstü ve altı olarak alt gruplara ayrıldığında, 40 yaş öncesi olanların antikor düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 3). Cinsiyet dağılımına göre alt gruplandırma ise, 1. ve 2. yöntemde ikinci aşından sonra, 3. yöntemde ise her iki aşı sonrası kadın cinsiyeti lehine anlamlı yükseklik görülmüş-

tür (Tablo 3).

Her üç yöntemden elde edilen tüm sonuçlar yöntemlere göre birbiri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Yaş ve antikor düzeyleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Şekil 1).

TARTIŞMA

Bu çalışma, kurumumuzda hizmet sunan ekibin birinci ve ikinci aşılanmalarından sonra bağışıklık yanıtını değerlendirmek amacı ile rutin testler için alınan kan örneklerinden üç ayrı firmanın üç farklı cihaz ve kiti ile SARS-CoV-2 IgG titrelerini belirlemek

üzere planlanmıştır. Bu amaçla COVID-19 geçiren ve geçirmeyen tüm gönüllülerin örneklerinde antikor titreleri ölçülmüştür.

COVID-19 hastalığında bağışıklık tepkilerini anlamak çok önemlidir. Dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları pandemi sürecinde hastalıktan iyileşen insanlardan elde edilen hiperimmün plazmalar, aşular, antiviral ilaçlar, monoklonal antikorların geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapmaktadır⁽¹⁰⁾. Pandemi ile mücadelede teşhise hızlı erişim ve enfekte bir kişide viral antikor tespiti önemli yer tutar⁽⁷⁾. Sağlık çalışanlarının bağışık olanlarının belirlenmesinde, temas takip ve taramasında, PCR testi negatif fakat semptomları bir kaç gün devam eden bireylerde, seroprevalansı belirlemede kapsamlı serolojik testler yardımcı olabilir. Antikorların COVID-19 için tanısallık duyarlılığı arttıracakları, hatta tamamlayıcı bir tanı testi olabilecekleri bildirilmektedir^(1,5). Önemli olan semptomların başlangıcından sonraki ilk hafta antikor testlerinin duyarlılıklarının çok düşük olması, diğer testleri tamamlayıcı test olabilmeleri için en erken başlangıçtan 15 gün sonra kullanılmalıdır. SARS-CoV-2 IgA, IgM, veya total antikor (IgM+IgG) pozitifliği enfeksiyon varlığını ve erken evresini gösterirken, IgG pozitifliği virüse maruz kalındığını gösterir. Güncel kullanımda olan herhangi bir aşuya karşı kişinin yanıtının oluşup oluşmadığı SARS-CoV-2 IgG pozitifliğinden anlaşılır⁽⁴⁾.

Her yöntemin ve iki aşının sonuçları aşılama öncesi COVID-19 geçiren ve geçirmeyen ayırımı yapılarak incelendiğinde;

COVID-19 geçirmeyenlerin antikor titre yüzdeleri ilk aşı sonrası 1. ve 3. yöntemde benzer, ikinci aşı sonrası 2. ve 3. yöntemde benzer bulunmuştur.

Çalışmamıza katılanlar 40 yaş altı ve üstü olmak üzere yaşa göre gruplandırıldığında, 40 yaş altı bireylerde tüm yöntemlerde 40 yaş üstü bireylerden daha yüksek antikor titresi saptanmıştır. Sonuç ilgili konuda bilinenlere paralel olarak değerlendirilmiştir^(8,19).

Katılımcılar cinsiyet dağılımına göre gruplandırıldığında antikor düzeylerinin özellikle ikinci aşından sonra kadınlarda yüksek olması; Xu ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ invaziv mekanik ventilasyon uygulanan ağır seyirli

bazı hastalarda erkek cinsiyetin risk faktörü olduğunu bildirdikleri araştırma sonucunu destekler niteliktedir.

Çalışmamıza katılan gönüllülerin hizmet grubuna göre dağılımı ve demografik karakteristikleri incelendiğinde pandeminin başlangıcı olan Mart 2020 tarihinden aşılama çalışmalarının başladığı Ocak 2021 tarihine kadar COVID-19 geçirmiş olanların oranının hekimlerde % 8,7 (46/4), hemşirelerde % 48,9 (47/23), hasta danışmanlarında % 27,3 (33/9), klinik örnek taşıyan personelde % 50,0 (30/15), temizlik elemanlarında % 37,9 (29/11) olduğu görülmüştür. Gruplar içinde yaş ortalaması en yüksek grup hekimlerdir. Kronik hastalığı olanların oranı da hekimlerde en yüksektir. Kadın cinsiyet dağılımı ise zikredilen grupların hepsinde hekim grubundan daha yüksektir. Bu durum bilinen risk faktörlerin yanında, çalışanların hasta ile temas süresini, korunma önlemlerine gösterilen özen ve önemi, toplu taşıma kullanımı gibi yaşam koşullarının etkisini daha detaylı araştırmak gerektiğini düşündürmektedir.

Yöntem karşılaştırması amaçlanmayan bu çalışmada bulunan sonuçların istatistik olarak birbiri ile korele oldukları gözlenmiştir. Tang ve ark.⁽¹⁵⁾ Abbott, Euroimmun ve Roche Elecsys cihaz ve kitlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, hastalığın başlangıcından 14 gün sonra yaptıkları ölçümlerde yalancı pozitif ve yalancı negatif SARS-CoV-2 antikor sonucunun en az Abbott ürünlerinden elde edildiğini bildirmişlerdir. Antikor titresinden çok nötralize edici antikor titresinin önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar^(11,14) olduğu gibi, önemli olanın virüsün T "helper" hücreler tarafından tanınması olduğu da yaygın bir kanıdır. Çalışmamızın sonuçları bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde; birinci aşı sonrası daha önce hastalığı geçirmemiş olan bireylerin en az % 64'ünde, özellikle ikinci aşından sonra en az % 93'ünde humoral yanıt geliştiğini söyleyebiliriz.

Birinci yöntem olan ELISA bazlı yöntemde (Vircell), diğer iki yöntemden fazla negatif sonuç saptanmış, ancak böbrek nakilli bir çalışmamızda diğer iki yöntemde antikor titresi negatif iken bu yöntemde pozitif bulunmuştur. İmmün fluoresan bazlı olan ikinci

yöntemde (GP) diğer ikisinden fazla pozitif sonuç gözlenmiş ve doğrulanması amacı ile performans çalışmalarının yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Ayrıca birinci yöntemde (ELISA bazlı) her çalışma grubu için gruba has üst okuma limitinin belirlenme zorunluluğu, bu değeri aşan sonuçlarda (253 pozitif değer 131'i, % 52) kesin değer için tekrar çalışma gerekmesi durumu zaman ve maliyet açısından dikkate alınmalıdır.

Sonuçlarımızda başka bir dikkat çekici nokta da katılımcıların bazılarının aşı öncesi COVID-19 geçirmiş ve birinci aşılarını olmuş olmalarına rağmen antikor titrelerinin negatif bulunmasıdır. Hörber ve ark.⁽⁶⁾ Siemens Healthineers, Roche Diagnostics ve Euroimmun firmalarının tam otomatize sistemlerini kullanarak yaptıkları SARS-CoV-2 antikor ölçüm çalışmasında benzer sonuçlar bulmuşlardır. Araştırmacılar çoğunluğu makul olan sonuçları arasında istisnaların da olduğunu gözlemişler. Bu durumun çözümü için optimize edilmiş eşik değer kullanımını ve modifiye edilmiş eşik değerler için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PCR testi pozitif olan üç kişi her üç yöntemde de negatif bulunmuştur. İlâveten birinci yöntemde (ELISA, Vircell) yedi kişide sınırdan değer bulunmuştur. Benzer durumun çözümü için benzer şekilde eşik değer ileri çalışmaları yapılabilir.

Sonuç olarak, antikor titresinden ziyade nötralize edici antikor titresinin önemli olması⁽¹⁴⁾ ya da virüsün T "helper" hücreler tarafından tanınmasının yeterli olması⁽⁸⁾ tezleri bilimsel çalışmalar sürdükçe netlik kazanacaktır. Bu çalışmadan elde edilen verilerden aşılamanın bireylerde humoral immün yanıtta katkısı görülmekte olup, Coronavac aşısı ile aşılanmış çalışanlarımızda birinci aşıdan 28 gün sonra bile önemli oranda SARS-CoV IgG titresinin bulunduğu anlaşılmaktadır. Doğal olarak sonuçların bildirilmesi ile çalışanlarda artan moral ve motivasyon dikkate değerdir.

Teşekkür

Çalışmaların yürütülmesinde anahtar rol oynayan laboratuvar sorumlu teknisyeni Necmi Koç ile, tüm

örneklerin hazırlanması, saklanması ve çalışmasını yürüten İrem Tuna'ya ve tüm kurum çalışanlarımıza katılım ve destekleri için minnet ve şükranlarımızı sunarız.

Çalışmaya kit ve ilgili sarflarını temin ederek katkıda bulunan sponsorlarımız; 2H Sağlık Gıda San. Ve Tic. LTD. ŞTİ. ve PERA Medikal Anonim Şirketi yetkililerine teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Haliç Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarih ve sayısı 27.05.2021/115).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethic Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Istanbul Haliç University Ethics Committee (27.05.2021/115).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):450-60. <https://doi.org/10.7326/M20-2854>
2. Çokuğraş H, Önal P. Çocuklarda SARS-Cov-2 enfeksiyonu. *Türk Pediatri Ars.* 2020;55(2):95-102.
3. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf, (erişim tarihi: 26.04.2020).
4. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody Tests for Identification of Current and Past Infection with SARS-COV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD013652.
5. Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. Effect of Throat Washings on Dedection of 2019 Novel Coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1980-1. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa416>
6. Hörber S, Soldo J, Relker L, et al. Evaluation of three full-automated SARS-COV-2 antibody assays. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(12):2113-20. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0975>
7. Laboratory testing for coronavirus disease 2019

- (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020, World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>, (erişim tarihi: 28.04.2020).
8. Padoan A, Dall Olmo L, Della Rocca F, et al. Antibody response to first and second dose of BNT162b2 in cohort of characterized health care workers. *Clin Chim Acta*. 2021;519:60-3. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.006>
 9. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio* 11:e00722-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>
 10. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396(10262):1595-606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)
 11. Qiu M, Shi Y, Guo Z, et al. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities. *Microbes Infect*. 2005;7(5-6):882-9.
 12. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
 13. Sari Yanartaş M, Hancerli Törün S. COVID-19 and child. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Derg*. 2020;3(1): S40-8.
 14. Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-COV-2 surrogate virüs neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2- Spike protein-protein interaction. *Nat Biotechnol*. 2020;38(9):1073-8. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z>
 15. Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, et al. Clinical Performance of the Roche SARS-COV-2 Serologic Assay. *Clin Chem*. 2020;66(8):1107-9. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa132>
 16. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):799-806.
 17. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2106.
 18. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
 19. Zhang Y-J, Zeng G, Pan H-X, et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv* 2020. (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>