

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(2):290-299

doi:10.26559/mersinsbd.1230348

### Covid-19 mRNA BNT162b2 aşısı sonrası Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG antikorlarının değerlendirilmesi

 Efdal OKTAY GÜLTEKİN<sup>1</sup>,  Onur GÜLTEKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Toros Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Tarsus Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Mersin, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** SARS-CoV-2'ye karşı doğal olarak geliştirilen antikorların araştırılması, epidemiyolojik açıdan büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, iki doz BNT162b2 aşısından sonra spike proteinine (S-RBD IgG) (S-RBD protein IgG) karşı oluşan IgG antikor düzeyleri belirlenmesi ve COVID-19'u asemptomatik geçiren kişilerde bir doz aşından sonra ve daha önce COVID-19 geçirmeyen kişilerde iki doz aşından sonra antikor yanıtı karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Tarsus Devlet Hastanesinde BNT162b2 aşısı olan toplam 153 kişiden, 1. doz aşı uygulamasından hemen önce gönüllü olur formu ile kan alınmıştır. Çalışmaya devamlılık sağlayan 118 kişiden 1. doz aşı uygulamasından 28 gün sonra (2.doz aşı olmadan hemen önce) ve 2. doz aşı uygulamasından 28 gün sonra olmak üzere 2 adet kan örneği daha alınmıştır. Serum örnekleri, SARS-CoV-2 antikorlarını test etmek için rekombinant S1 antijeni ile kaplanmış bir anti-SARS-CoV-2 Quanti-Vac ELISA IgG kiti ile test edilmiştir. **Bulgular:** Aşı öncesi antikor düzeyleri incelendiğinde; 100 hastada (%65,4) antikor negatif, 4 hastada (%2,6) borderline pozitif ve 49 hastada (%32,0) antikor pozitif olduğu belirlenmiştir. Aşılama sonrası yan etkilerin çoğunluğunun kadınlarda ve 50-59 yaş arası katılımcılarda olduğu belirlenmiştir. Hastaların yaş sınıflarına, cinsiyetlerine, VKİ düzeylerine, mesleklerine, sigara içme durumlarına ve eşlik eden hastalıklarına göre 2. doz antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ). **Sonuç:** SARS-CoV-2'nin yeniden enfeksiyonunu önleyebilecek serum antikorlarının eşik seviyelerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19; Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG; BNT162b2 aşısı; aşı sonrası yan etki

Yazının geliş tarihi: 06.01.2023

Yazının kabul tarihi: 28.03.2023

Sorumlu yazar: Toros Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Mersin, Türkiye.  
Tel: 0532 0508917, E-posta: [efdalohtay@gmail.com](mailto:efdalohtay@gmail.com)

## Evaluation of Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG Antibodies after Covid-19 mRNA BNT162b2 vaccine

### Abstract

**Aim:** Investigation of naturally developed antibodies against SARS-CoV-2 is of great epidemiological importance. In this study, it was aimed to determine the IgG antibody levels against spike protein (S RBD IgG) (S-RDB protein IgG) after two doses of the BNT162b2 vaccine and to compare the antibody response after one dose of vaccine in people who have asymptomatic COVID-19 and after two doses of vaccine in people who have not had COVID-19 before. **Method:** Blood was drawn from a total of 153 people who were vaccinated with BNT162b2 at Tarsus State Hospital, with a voluntary consent form, just before the first dose of the vaccine. Two blood samples were taken from 118 individuals who continued the study, 28 days after the first dose of vaccine (just before the second dose of vaccine) and 28 days after the second dose of vaccine. Serum samples were tested with an anti-SARS-CoV-2 Quanti-Vac ELISA IgG kit coated with recombinant S1 antigen to test for SARS-CoV-2 antibodies. **Results:** When the antibody levels before vaccination are examined; It was determined that 100 patients (65.4%) had negative antibodies, 4 patients (2.6%) had borderline positive and 49 patients (32.0%) had positive antibodies. It was determined that the majority of the side effects after vaccination were in women and participants aged 50-59 years. It was determined that there was no statistically significant difference in terms of 2nd dose antibody levels according to the age classes, gender, BMI levels, occupation, smoking status and concomitant diseases of the patients ( $p>0.05$ ). In conclusion; more research is needed to determine threshold levels of serum antibodies that could prevent reinfection of SARS-CoV-2. **Conclusion:** more studies are needed to determine whether the antibody titers after vaccination reflect the true protective effect against the virus.

**Keyword:** Covid-19, Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG, BNT162b2 vaccine, post-vaccine side effects

### Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun neden olduğu Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edildi ve o zamandan beri küresel bir salgın haline geldi.<sup>1</sup> COVID-19 pandemisi, dünya ekonomisinin yanı sıra küresel nüfusun sağlığını da etkilemeye uzun süre devam etmiş olup WHO raporlarına göre Şubat 2023'e kadar yaklaşık 7 milyon ölüm rapor edilmiştir.<sup>2</sup> Türkiye'de, Ocak 2020 itibarıyla 15 milyondan fazla vaka ve 98,976 ölüm bildirilmiştir.<sup>2</sup> Salgınla mücadelede en önemli yöntem aşıdır.<sup>3</sup> COVID-19 mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, Almanya) aşısı SARS-CoV-2'nin spike proteinini kodlayan genetik kodun kullanılması temeline dayalı SARS-CoV-2 aşılarından biridir ve klinik deneylerde ve gerçek dünyada çarpıcı etkinlik göstermiştir.<sup>4</sup> Türkiye'de 12 Nisan 2021'de

BNT162b2 aşısının kullanımına başlanmıştır. Bugüne kadar toplam 147.501.398 doz BNT162b2 aşısı uygulanmıştır.<sup>2</sup> BNT162b2 mRNA aşısının umut verici etkinliği daha önceki araştırmalarda bildirilmiştir.<sup>5</sup> İsrail'de ülke çapında toplu aşılama yürütülen bir klinik çalışmada, tam aşılamadan sonra BNT162b2 aşısının tahmini etkinliği, belgelenmiş enfeksiyon için %92 ve hastaneye yatış oranları için %87 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme Merkezi tarafından açıklanan veriler, küresel olarak onaylanmış mRNA aşılarının (Pfizer-BioNTech ve Moderna), ikinci aşı dozundan sonra sağlık çalışanları arasında semptomatik hastalık riskini %94 oranında azalttığını göstermiştir.<sup>7</sup> Bununla birlikte, antikor titrelerinin aşılamadan sonra zaman içinde kademeli olarak azaldığı bildirilmektedir.<sup>8</sup> Aşılamadan sonra antikorların ne kadar süre serumda pozitif düzeyde kaldığı ve COVID-19'a karşı koruyucu

bağışıklık sağlayıp sağlamadığı hala bilinmiyor.

Bu çalışmada, iki doz BNT162b2 aşısından sonra spike proteininin reseptör bağlayıcı bölgesine karşı oluşan IgG antikor (anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG) düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **Gereç ve Yöntem**

### *Araştırmanın Etik Yönü*

Bu çalışma, TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu onayı (Tarih: 04.03.2021 ve Karar No: 2021-03-02T16\_08\_22) ve Toros Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu onayı (Tarih: 26.03.2021 ve Karar No: 2021/33) alınarak gerçekleştirilmiştir.

### *Çalışma Grubu ve Örnekler*

Prospektif kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. G\*Power 3.1.9.2 programı kullanılarak yapılan güç analizi sonucunda; 0,20 etki büyüklüğü, %90 güç ve %5 hata payı ile toplamda en az 100 örnek sayısı yeterli bulunmuştur (N=100). Tarsus Devlet Hastanesinde BNT162b2 aşısı olan toplam 153 kişiden, 1. doz aşısı uygulamasından hemen önce gönüllü olur formu ile kan alınmıştır. Çalışmaya devamlılık sağlayan 118 kişiden 1. doz aşısı uygulamasından 28 gün sonra (2. doz aşısı olmadan hemen önce) ve 2. doz aşısı uygulamasından 28 gün sonra olmak üzere 2 adet kan örneği daha alınmıştır.

SARS-CoV-2 antikor yanıtını etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi amacıyla yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı ve COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumu kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen kişilerden 4-5 ml kan örneği, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'li tüplere alınmıştır ve 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri, çalışmaya alınana kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

### *Enzime Bağlı İmmüno-sorbent Deneyi (ELISA) Testi*

SARS-CoV-2 IgG sınıfı antikorların kantitatif olarak belirlenmesi için, SARS-CoV-2 S proteininin RBD'yi de içeren rekombinant S1 antijeni ile kaplı, Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA IgG (Euroimmun, Lubeck, Almanya) kiti kullanılmıştır. Serum örnekleri, numune tamponu ile 1:101 oranında seyreltildi ve üretici firmanın talimatları doğrultusunda test edilmiştir. Çalışma sonunda her bir kuyucuğun absorbansı 450 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Sonuçlar, konsantrasyonları 1-120 relatif ünite (RU/ml) arasında değişen altı adet kalibratör için ölçülen optik dansite değerlerine karşılık gelen birimlere noktasal kalibrasyon eğrisi çizilmesiyle hesaplandı. Doğrusal regresyon ile antikor konsantrasyonları RU/ml cinsinden belirlendi. RU/ml cinsinden elde edilen kantitatif sonuçlar, DSÖ'nün spesifikasyonlarına uygun olarak 3.2 ile çarpılarak BAU/ml'ye çevrilmiştir. Antikor konsantrasyonu < 25.6 BAU/ml olan örnekler negatif, ≥ 25.6 BAU/ml ≤ 35.2 BAU/ml olan örnekler sınırda pozitif ve ≥ 35.2 BAU/ml olanlar ise pozitif olarak değerlendirilmiştir. Numunelerin optik dansitesi kalibratör 1 (120 RU/ml)'in üzerindeyse, serum örnekleri 1/400 oranında seyreltilerek tekrar çalışmaya alındı ve elde edilen sonuçlar dört ile çarpılmıştır.

### *İstatistiksel Analiz*

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle

karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test ( $\chi^2$ -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için anlamlı fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalamasının  $47.24 \pm 10.04$  (yıl) olduğu tespit edilmiş ve 79'unun (%51.5) 50-59 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. 90 hastanın (%58.8) kadın

olduğu, 61'inin (%39.9) fazla kilolu olduğu ve 62'sinin (%40.6) memur olduğu belirlenmiştir. 92 hastanın (%60.1) sigara kullanmadığı ve 90'ının (%58.8) eşlik eden hastalığının olmadığı belirlenmiştir. Bu bilgilere ek olarak, aşı öncesi antikor düzeyleri incelendiğinde; 100 hastanın (%65.4) negatif, 4 hastanın (%2.6) sınırdan pozitif ve 49 hastanın (%32.0) pozitif antikorunun olduğu belirlenmiştir. 1 ve 2.doz aşı antikor düzeyleri incelendiğinde; 118 hastanın (%100.0) tamamının 1 ve 2.doz antikorunun pozitif olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Sosyodemografik özellikler

Değişken (N=153)	n	%
Yaş sınıfları [ $\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 47,24 \pm 10,04$ (yıl) ]		
<40	46	30.1
40-49	14	9.2
50-59	79	51.5
$\geq 60$	14	9.2
Cinsiyet		
Kadın	90	58.8
Erkek	63	41.2
BKİ [ $\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 26,814 \pm 4,71$ ( $kg/m^2$ ) ]		
Zayıf (<18,5)	4	2.6
Normal (18,5-24,9)	54	35.3
Fazla kilolu (25,0-29,9)	61	39.9
Obez ( $\geq 30$ )	34	22.2
Meslek		
Memur	62	40.6
İşçi	21	13.6
Ev hanımı	48	31.4
Emekli	22	14.4
Sigara kullanma		
Evet	61	39.9
Hayır	92	60.1
Eşlik eden hastalık varlığı		
Var	63	41.2
Yok	90	58.8

Hastaların süreçlere göre antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=198,153$ ;  $p=0.000$ ). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; aşı öncesi antikor düzeyleri ile 1 ve 2.doz sonrası arasında anlamlı farklılık

tespit edilmiştir. 1 ve 2.doz sonrası antikor düzeyleri, aşı öncesi antikor düzeylerine göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Aynı şekilde, 1.doz antikor düzeyleri ile 2.doz sonrası arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 2.doz sonrası antikor düzeyleri, 1.doz sonrası antikor düzeylerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Aşı öncesi, 1. ve 2. doz aşı sonrası oluşan antikor düzeylerine göre farklılıklarının incelenmesi

Değişken	Antikor düzeyi		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	Olasılık
Aşı öncesi <sup>(0)</sup>	219.85±437.22	12.0 [144.6]	$\chi^2=198.153$
1.doz aşı sonrası <sup>(1)</sup>	1066.95±521.75	1276.4 [906.8]	<b>p=0.000</b>
2.doz aşı sonrası <sup>(2)</sup>	1436.99±278.21	1536.0 [0.0]	<b>[0-1.2] [1-2]</b>

\*Normal dağılıma sahip olmayan üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Friedman" test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Aşı sonrası oluşan yan etkilerin çoğunluğu kadınlarda ve 50-59 yaş arası katılımcılarda olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların %70'inde 1. Doz aşı sonrası yan etki oluşmuştur. 1.doz aşı sonrası oluşan yan etkilerden aşı bölgesinde ağrı/şişlik/kızarıklık ile 2.doz semptom aşı bölgesinde ağrı/şişlik/kızarıklık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). 1.doz semptomda aşı bölgesinde ağrı/şişlik/kızarıklık olan 40 kişinin (%54.1) 2.dozda bu semptomlarının olmadığı belirlenmiştir. 1.doz semptom yorgunluk, hafif ateş/titrete, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, kusma ve ishal, diğer semptomlar ile 2.doz

aynı semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo 3). Hastaların 1.doz yan etki durumlarına göre 1.doz antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo 4). Hastaların yaş sınıflarına, cinsiyetlerine, BKİ düzeylerine, mesleklerine, sigara kullanma durumlarına ve eşlik eden hastalık durumlarına göre 2. doz antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). Hastaların 2.doz yan etki durumlarına göre 2. doz antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 3.** Birinci ve ikinci doz aşı sonrası oluşan yan etkiler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

2.doz semptom	1.doz semptom				p*
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Aşı bölgesinde ağrı/şişlik/kızarıklık					
Yok	36	81.8	40	54.1	<b>0.000</b>
Var	8	18.2	34	45.9	
Yorgunluk					
Yok	83	85.6	14	66.7	1.000
Var	14	14.4	7	33.3	
Hafif ateş/titrete					
Yok	108	96.4	4	66.7	1.000
Var	4	3.6	2	33.3	
Baş ağrısı					
Yok	100	95.2	11	94.6	0.210
Var	5	4.8	2	15.4	
Kas ve eklem ağrısı					
Yok	95	92.2	11	73.3	0.648
Var	8	7.8	4	26.7	
Kusma ve ishal					
Yok	113	99.1	3	75.0	0.625
Var	1	0.9	1	25.0	
Diğer semptomlar					
Yok	106	95.5	6	85.7	1.000
Var	5	4.5	1	14.3	

\*İki bağımlı nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "McNemar" test istatistikleri kullanılmıştır.

**Tablo 4.** Birinci doz sonrası oluşan yan etkilere göre 1.doz antikor düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	1.doz antikor düzeyi		İstatistiksel analiz* Olasılık	
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]		
Aşı ağrı/şişlik/kızarıklık				
Yok	44	1111.45±516.19	1466.4 [911.3]	Z=-0.645
Var	74	1040.13±526.80	1130.0 [918.4]	p=0.519
Yorgunluk				
Yok	97	1058.16±527.71	1230.8 [934.0]	Z=-0.248
Var	21	1107.14±518.87	1374.8 [758.4]	p=0.804
Hafif ateş/titreme				
Yok	112	1048.70±527.55	1180.4 [938.8]	Z=-1.514
Var	6	1404.53±220.79	1536.0 [327.0]	p=0.130
Baş ağrısı				
Yok	105	1076.03±511.09	1325.6 [892.1]	Z=-0.403
Var	13	994.37±618.96	1100.0 [1348.6]	p=0.687
Kas ve eklem ağrısı				
Yok	103	1083.55±500.21	1230.8 [886.4]	Z=-0.844
Var	15	954.05±659.47	1374.8 [1416.4]	p=0.399
Diğer semptomlar				
Yok	111	1065.01±523.59	1230.8 [900.4]	Z=-0.024
Var	7	1097.34±530.64	1374.8 [1136.6]	p=0.981

\*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

**Tablo 5.** İkinci doz aşı sonrası oluşan yan etkilere göre 2.doz antikor düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	2.doz antikor düzeyi		İstatistiksel analiz* Olasılık	
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]		
Aşı ağrı/şişlik/kızarıklık				
Yok	76	1431.38±294.22	1536.0 [0.0]	Z=-0.253
Var	42	1447.03±250.19	1536.0 [0.0]	p=0.800
Yorgunluk				
Yok	97	1428.65±294.71	1536.0 [0.0]	Z=-0.238
Var	21	1475.18±185.80	1536.0 [0.0]	p=0.812
Hafif ateş/titreme				
Yok	112	1433.15±284.82	1536.0 [0.0]	Z=-0.039
Var	6	1508.20±68.09	1536.0 [41.7]	p=0.969
Baş ağrısı				
Yok	111	1430.69±285.84	1536.0 [0.0]	Z=-1.153
Var	7	1536.00±0.00	1536.0 [0.0]	p=0.249
Kas ve eklem ağrısı				
Yok	106	1433.34±287.73	1536.0 [0.0]	Z=-0.673
Var	12	1469.00±232.09	1536.0 [0.0]	p=0.501
Diğer semptomlar				
Yok	112	1431.63±284.74	1536.0 [0.0]	Z=-1.063
Var	6	1536.00±0.00	1536.0 [0.0]	p=0.288

\*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

## Tartışma

mRNA aşısı, diğer geleneksel inaktif aşı formlarına kıyasla yüksek bir aşılama yanıtı sergileyen SARS-CoV-2 aşılama sürecinde ilk olarak pratik kullanıma sunulan aşılar

biridir.<sup>9-11</sup> BNT162b2 aşısına güçlü yanıt çalışmamızda da gözlenmiştir. Tüm katılımcılar iki doz aşılamadan sonra seropozitif hale gelmiştir.

COVID-19 vakalarının çoğu asemptomatik veya minimal düzeyde semptomatiktir ve yalnızca evde tedavi gerektirir.<sup>12</sup> Bu yüzden çalışmamızda aşısı öncesi katılımcılardan kan örneği aldığımızda, katılımcıların %34,6'sının anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG antikorlarının pozitif olduğu saptanmıştır. Yapılan son çalışmalarda elde ettiğimiz verilerle uyumlu olarak; yetişkinlerde, öncesinde COVID-19 olan bireylerde, olmayanlara göre tek bir aşısından sonra daha yüksek anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG seviyeleri görülmüştür.<sup>11-15</sup> ABD'de yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş kişilerde ilk doza karşı hafif ve heterojen tepkiler olduğu ve ikinci dozu takiben klinik deney verileriyle tutarlı olarak daha sağlam tepkiler olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Elde edilen bulgularla uyumlu olarak, Gobbi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada önceden COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerde 2 doz aşısı sonrası, anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG titrelerinde daha fazla artış olduğu raporlanmıştır.<sup>16</sup>

Bu çalışmada, 2 doz BNT162b2 mRNA COVID-19 aşısı alan tüm katılımcıların saptanabilir düzeyde serum anti-SARS-CoV-2 S-RBD antikoruna sahip olduğu belirlenmiştir ve katılımcıların tümü seropozitif hale gelmiştir. Ayrıca, aşılama öncesi zaten seropozitif olan 53 katılımcının tamamı 2. dozdan sonra önemli antikor yanıtına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar önceki daha küçük ölçekli çalışmalarla<sup>17, 18</sup> tutarlıdır.

Antikor titresinin SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkilerle doğrudan ilişkili olup olmadığı açık olmasa da genç ve kadın popülasyonlarda SARS-CoV-2 spike proteinine maruz kaldıktan sonra daha yüksek bir humoral yanıt ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>19</sup> Bu, yaşlanmanın COVID-19 hastaları arasında antikor yanıtını azalttığını gösteren önceki bir çalışmanın bulguları ve yaşlı insanların COVID-19 aşısı denemelerinde daha zayıf immünolojik yanıtlar gösterdiği gerçeğiyle uyumludur.<sup>20</sup>

Çalışmamızda serum anti-SARS-CoV-2 S-RBD antikorlarının seviyeleri tespit edilebilir düzeydeydi ve tüm katılımcılarda

pozitif olarak tanımlandı. Hastaların yaş sınıflarına, cinsiyetlerine, VKİ düzeylerine, mesleklerine, sigara kullanma durumlarına ve eşlik eden hastalık durumlarına göre ikinci aşısı dozundan 4 hafta sonra oluşan antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p>0,05$ ). Bulgularımızın aksine, mevcut çalışmalar, cinsiyet ve yaşın antikor yanıtlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>21-24</sup>

Aşısı yanıtına göre cinsiyet farklılıkları hakkındaki raporlar sınırlı olmakla birlikte, Takahashi ve arkadaşları SARS-CoV-2'ye maruz kaldıktan sonra kadınlarda daha güçlü bir bağışıklık yanıtının oluşabileceği anlamına gelen, kadınlarda erkeklerden daha güçlü T hücre aktivasyonunun gözlemlendiğini göstermiştir.<sup>25</sup> Ayrıca, Fink ve arkadaşları influenza aşısından sonra dişi farelerde daha fazla TLR7 aktivasyonu ve antikor üretimini göstermiştir<sup>26</sup>, bu da aşılama sonrası dişi farelerde daha yüksek antikor yanıtlarının anlaşılmasına yol açmıştır. Kageyama ve arkadaşları, daha önce bildirilen çalışmalarla uyumlu olarak kadınlarda erkeklere göre daha yüksek antikor titrelerini göstermiştir.<sup>23</sup>

BNT162b2 aşısı dahil olmak üzere SARS-CoV-2 aşılama sonrası yan etki oranının yüksek olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir.<sup>27</sup> Bununla birlikte, aşılama karşı bağışıklık tepkileri ile yan etkiler arasındaki ilişki açıklığa kavuşturulmamıştır. Oyebanji ve arkadaşları, aşılama sonrası yan etkiler ile yüksek antikor titreleri arasındaki ilişkiyi bildirirken<sup>28</sup> Hwang ve arkadaşları çalışmamızla uyumlu olarak hiçbir ilişki bildirmemiştir.<sup>29</sup> Held ve arkadaşları ise, ilişkinin zayıf olduğunu göstermiştir.<sup>30</sup> Bu nedenle, aşılama sonrası bağışıklık yanıtları ile aşılama olumsuz etkileri arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Çalışmada aşılamanın etkinliğini ve yan etkileri saptamanın ilk adımı olarak, aşılama sonrası sonraki erken aşamada antikor yanıtlarına odaklandık. Aşılama etkinliği, aşısı ile elde edilen humoral bağışıklıktan kaynaklanan COVID-19'u önleme oranı ile temsil edilir. Ayrıca aşısıya bağlı immün reaksiyonların da

bazı yan etkilere neden olması olasıdır. Erken fazdaki antikor yanıtlarının, etkinlik ve yan etkiler ile ilgili anlamlı bilgiler sağlaması beklenir. Japon popülasyonu üzerine yapılan bir çalışmada BNT162b2 aşısına karşı antikor yanıtlarının yaş, cinsiyet ve yan etkiler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>19</sup> Elde ettiğimiz verilerin aksine Bauernfeind ve arkadaşları antikor yanıtlarının erkeklerde, özellikle ciddi yan etkileri olanlarda daha yüksek olduğunu bildirmiştir.<sup>31</sup> Çalışmamızda katılımcıların yaklaşık %70'inde aşı sonrası yan etkiler gözlenirken, analizden çıkarılan anafilaksili sadece bir katılımcıda şiddetli alerjik reaksiyonlar gözlemlendi. Genç ve kadın katılımcıların, önceki çalışmaların<sup>10,32</sup> bulgularıyla uyumlu olarak daha fazla aşı sonrası yan etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Önceki çalışmalara<sup>33</sup> benzer şekilde, ikinci dozdan sonra, anafilaksi hariç, daha yüksek bir yan etki sıklığı, ilk dozdan sonra yan etkilerin kısmen kazanılmış bağışıklık ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Ateş ve genel yorgunluk gibi sistemik reaksiyonların ilk dozdan sonra ikinci dozdan sonra daha yaygın olması hipotezimizi desteklerken, hipotezimizi doğrulamak için ikinci dozdan hemen önce antikor titresi hakkında bilgi gereklidir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, elde ettiğimiz verilerin aksine aşı sonrası oluşan yan etkiler ile antikor düzeyi yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlardır (p<0,05). Bu çalışmaya göre, ikinci dozdan sonraki yan etkiler aşıya daha iyi yanıt verildiğinin bir işareti olarak düşünülmüşlerdir.<sup>19</sup>

Bu çalışmanın avantajı, çalışma grubunun Mersin'in Tarsus ilçesinin genel nüfusundan seçilen çeşitli bir katılımcı örneğinden oluşmasıdır. Ancak önemli bir sınırlaması, alınan numunenin Aralık 2020'den itibaren aşılama öncelikli erişimi olan ve dolayısıyla daha büyük bir kohortu temsil etmeyen bireylerden alınmasıdır. Ayrıca, bu gözlemsel bir çalışma olduğundan, aşılama protokolü ve kan numunesi alma zamanlaması üzerinde kesin bir kontrole sahip değildik. Ek bir sınırlama, az sayıda

katılımcının aşılama öncesi ve aşılama sonrası örnek alınma arasındaki süre içinde asemptomatik COVID-19'a sahip olabileceğidir. COVID-19 vakalarının çoğu asemptomatik veya minimal düzeyde semptomatiktir ve yalnızca evde tedavi gerektirir.<sup>12</sup>

## Sonuç

BNT16b2 aşılması önce serum örneği alarak antikor düzeyi test edildiğinde çalışma popülasyonunun %34,6'sında SARS-CoV-2'ye karşı IgG antikor yanıtına sahip olduğu saptandı. Çalışmanın sonuçları, 1. ve 2. doz aşılama sonrası oluşan antikor düzeyine göre; aşılama öncesi seronegatif olan kişilerin, seropozitif olanlara benzer bir antikor yanıtı düzeyine ulaşması için iki doz aşı olması gerektiğini göstermektedir. Ancak antikor düzeylerinin serumda pozitif kalma süresiyle ve COVID-19 enfeksiyonundan korunmaya etkisi ilgili ileriye dönük klinik çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

**Yazar katkısı:** Ana fikir/Planlama: **E.O.G., O.G.**, Veri: **E.O.G.**, Analiz/Yorum: **E.O.G., O.G.**, Yazım: **E.O.G.**, Gözden Geçirme: **E.O.G., O.G.**,

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali destek:** Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince tüm mali ve maddi destek sağlayan Toros Üniversitesi BAP

## Kaynaklar

1. Gültekin Oktay E, Gültekin O, Coşkun A, Aksak T. Antibody Response Three Months After SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Medical Virology*.
2. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Şubat 2023'de erişildi.



3. Oktay Gültekin E, Gültekin O. Sağlık çalışanlarının COVID-19 aşı tutumu, Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2022; 52(2):119-130.
4. Yavuz E, Turgut E, Gulacti U ve ark. Side Effects Related to BNT162b2 and CoronaVac Vaccine Requiring Emergency Department Visit. Avicenna Journal of Medicine. 2022; 12.02: 081-086. doi: 10.1055/s-0042-1750391.
5. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet 2021; 397:1725-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X).
6. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med 2021; 384:1412-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.
7. Largest CDC. COVID-19 vaccine effectiveness study in health workers shows mRNA vaccines 94% effective. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0514-covid-19-vaccine-effectiveness.html>; 2021.
8. Israel A, Shenhar Y, Green I, Merzon E, Golan-Cohen A, Sch'affer AA, et al. Largescale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARSCoV- 2 infection. medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262111>.
9. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med 2020; 83(25):2439-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
10. Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, Gori Savellini G, Fabrizi S, Miceli GB, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. N Engl J Med 2021; 385(1):90-2.
11. Demonbreun AR, Sancilio A, Velez MP, et al. Comparison of IgG and neutralizing antibody responses after one or two doses of COVID-19 mRNA vaccine in previously infected and uninfected individuals. E Clinical Medicine. 2021; 38: 101018. [doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101018](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101018).
12. BLAIN, Hubert, et al. Antibody response after one and two jabs of the BNT162b2 vaccine in nursing home residents: The CONSORT-19 study. Allergy 2022; 77.1: 271-281.
13. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383(27):2603-2615.
14. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. N Engl J Med 2021; 384 (14):13724.
15. Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R, et al. Antibody responses after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. N Engl J Med 2021.
16. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, et al. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. Viruses 2021; 13(3):422.
17. Muller L, Andree M, Moskorz W, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. Clin Infect Dis 2021.
18. Terpos E, Trougakos IP, Apostolakou F, et al. Age-dependent and gender-dependent antibody responses against SARS-CoV-2 in health workers and octogenarians after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine. Am J Hematol 2021.
19. Uwamino Y, Kurafuji T, Sato Y, et al. Young age, female sex, and presence of systemic adverse reactions are associated with high post-vaccination antibody titer after two doses of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: An observational study of 646 Japanese healthcare workers and university staff. Vaccine. 2022; 40.7: 1019-1025. [doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.002](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.002)
20. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020; 383(25): 2439-50. [doi.org/10.1056/NEJMoa2027906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906).
21. Buonfrate D, Piubelli C, Gobbi F, et al. Antibody response induced by the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a cohort of health-care

- workers, with or without prior SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(12): 1845-1850. doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.024.
22. Favresse J, Bayart JL, Mullier F, Dogné JM, Closset M, Douxfils J. Early antibody response in health-care professionals after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine (BNT162b2). *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1351):e5-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.004>.
23. Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, Taniguchi T, Igari H, Onouchi Y, et al. Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. *Clin Microbiol Infect* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.042>. Online ahead of print.
24. Otsuka, S., Hiraoka, K., Suzuoki, M., Ujiie, H., Kato, T., Yokota, I., ... & Ohara, M. Antibody responses induced by the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers in a single community hospital in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2022; 28(4), 539-542.
25. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020; 588(7837):315-20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>.
26. Fink AL, Engle K, Ursin RL, Tang W-Y, Klein SL. Biological sex affects vaccine efficacy and protection against influenza in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(49):12477-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.1805268115>.
27. Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA* 2021; 325(21):2201. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5374>.
28. Oyeboji OA, Wilson B, Keresztesy D, Carias L, Wilk D, Payne M, et al. Does a lack of vaccine side effects correlate with reduced BNT162b2 mRNA vaccine response among healthcare workers and nursing home residents? *Aging Clin Exp Res* 2021; 33(11):3151-60. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01987-9>.
29. Hwang YH, Song K-H, Choi Y, Go S, Choi S-J, Jung J, et al. Can reactogenicity predict immunogenicity after COVID-19 vaccination? *Korean J Intern Med* 2021; 36(6):1486-91. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.210>.
30. Held J, Esse J, Tascilar K, Steininger P, Schober K, Irrgang P, et al. Reactogenicity correlates only weakly with humoral immunogenicity after COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA (Comirnaty(\_)). *Vaccines (Basel)* 2021; 9(10):1063. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101063>.
31. Bauernfeind S, Salzberger B, Hitzenbichler F, Scigala K, Einhauser S, Wagner R, et al. Association between reactogenicity and immunogenicity after vaccination with BNT162b2. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(10):1089. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101089>.
32. Bae S, Lee YW, Lim SY, Lee J-H, Lim JS, Lee S, et al. Adverse Reactions Following the First Dose of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine and BNT162b2 Vaccine for Healthcare Workers in South Korea. *J Korean Med Sci* 2021; 36(17). <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e115>.
33. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: A prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(11):1255-65