



İNAKTİF SARS-COV-2 AŞISI UYGULANAN SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA ANTI-SPIKE S1 RBD IGG DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Kardelen BÜLBÜL¹, Taylan BOZOK¹, Hamide KAYA^{1*}, Harun GÜLBUDAK², Seda TEZCAN ÜLGER¹, Gönül ASLAN¹

¹Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, 33343, Mersin, Türkiye

²Mersin University, Faculty of Science, Department of Biology, 33343, Mersin, Türkiye

Özet: COVID-19 pandemisi sırasında hastalık ve komplikasyonlarıyla mücadele amacıyla çeşitli aşılar geliştirilmiştir. Çalışmamızda iki doz Coronavac (Sinovac) aşısı uygulanmış sağlık çalışanlarında COVID-19 antikor titrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Mart- Eylül 2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde gönüllü sağlık çalışanlarından iki doz Coronavac aşısı uygulanan 186 kişiden alınan kan örneklerinden Access SARS-CoV-2 IgG testi (Beckman) uygulandı. Antikor titreleri ELISA temelli test ile tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 186 katılımcının %47,8'i (n=89) erkek, %52,2'si (n=97) kadındır. Yaş ortalaması 42,3±8,7 (23-60) 'tür. 40 yaş ve altı katılımcılar ile 40 yaş üzeri katılımcıların pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık tespit edildi (<=40; %68,1, >40; %43,6, P=0,001). En fazla pozitif antikor titresi olan grup 21-30 yaş grubu olduğu görüldü. Yaş artışı ile birlikte antikor düzeyleri anlamlı şekilde azaldığı belirlendi (r=-0,203, P=0,001). Ek hastalığı olan 22 katılımcı vardır. Ek hastalığı olanlarda, sağlıklı olanlara göre antikor titresi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Çalışmamız kısa süreli bir proje olduğu için az sayıda katılımcı ile yapılmıştır. Daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, İnaktif aşı, Antikor

Determination of Anti-Spike S1 RBD IgG Values in Healthcare Workers with Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine

Abstract: Various vaccines have been developed to combat the disease and its complications during the COVID-19 pandemic. Our study aimed to determine COVID-19 antibody titers in healthcare workers who received two doses of Coronavac (Sinovac) vaccine. Access SARS-CoV-2 IgG test (Beckman) was performed on blood samples taken from 186 volunteer healthcare workers who received two doses of Coronavac vaccine at Mersin University Hospital between March and September 2021. Antibody titers were determined by ELISA-based testing. Of the 186 participants included in the study, 47.8% (n = 89) were male and 52.2% (n = 97) were female. The average age is 42.3±8.7 (23-60). A significant difference was detected between the positivity rates of participants aged 40 and under and participants over 40 years of age (<=40; 68.1%, >40; 43.6%, P=0.001). It was observed that the group with the highest positive antibody titer was the 21-30 age groups. It was determined that antibody levels decreased significantly with increasing age (r=-0.203, P=0.005). There were 22 participants with comorbidities. No significant difference was observed in terms of antibody titer in patients with comorbidities compared to healthy individuals. Since our study was a short-term project, it was conducted with a small number of participants. More comprehensive studies are needed.

Keywords: COVID-19, Inactivated vaccine, Antibody

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, 33343, Mersin, Türkiye

E mail: hamidekirac@gmail.com (H. KAYA)

Kardelen BÜLBÜL  <https://orcid.org/0000-0001-5011-4266>
Taylan BOZOK  <https://orcid.org/0000-0002-7094-4838>
Hamide KAYA  <https://orcid.org/0000-0002-2956-8762>
Harun GÜLBUDAK  <https://orcid.org/0000-0003-3199-3132>
Seda TEZCAN ÜLGER  <https://orcid.org/0000-0002-0823-3680>
Gönül ASLAN  <https://orcid.org/0000-0002-1221-7907>

Gönderi: 08 Kasım 2023

Kabul: 08 Şubat 2024

Yayınlanma: 01 Mart 2024

Received: November 08, 2023

Accepted: February 08, 2024

Published: March 01, 2024

Cite as: Bülbül K, Bozok T, Kaya H, Gülbudak H, Tezcan Ülger S, Aslan G. 2024. Determination of anti-spike S1 RBD IgG values in healthcare workers with inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. BSJ Health Sci, 7(2): 93-97.

1. Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)' nin neden olduğu 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) dünya çapında 700 milyondan fazla insana bulaştığı bilinmektedir. COVID-19 yaklaşık 7 milyon insanın ölümüne yol açtı (WHO, 2023; Siracusano ve ark., 2020). Aynı zamanda bu süreçte birçok SARS-CoV-2 varyantı meydana geldi ve 2020 yılı sonlarında ilk önce İngiltere'de tanımlanan alfa varyantı ve daha sonra

Hindistan'da tanımlanan delta varyantı daha yüksek bulaş özelliği ile baskın varyant tipi olarak etkisini sürdürmektedir (Firestone ve ark., 2021). SARS-CoV-2 Coronaviridae familyasındaki betakoronavirüs cinsine ait pozitif polariteli zarf içeren RNA virüsüdür (Siracusano ve ark., 2020). SARS-CoV-2 yapısındaki spike (S), nükleokapsit (N), zarf (E) ve membran (M) proteinleri immün sistemde görevli B ve T lenfositlerin oluşturduğu immün yanıtta antijenik özellik göstermektedir. Genel



olarak S proteini bu bağışıklık yanıtında çok önemli bir rol oynamaktadır. COVID-19'a karşı aşı geliştirilmesinde de bu proteinler hedef alınarak çalışmalar yürütülmektedir (Dong ve ark., 2020). Yeterli düzeyde bağışıklık için B lenfositlerin oluşturduğu spesifik antikor yanıtı büyük öneme sahiptir. Bu antikor yanıtının oluşumunda aşılardan bir çözüm olarak karşımıza çıkmaktadır (Harrison ve Wu, 2020). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 seropozitif iyileşmiş bireylerin yeniden enfeksiyona karşı %89 korumaya sahip olduğu ve aşı etkinliklerinin %50 ila %95 arasında olduğu rapor edilmiştir (Lumley ve ark., 2021). Salgının önlenmesine yönelik farklı türde aşılardan geliştirilmiş olup, hali hazırda Türkiye'de kullanılan inaktif (CoronaVac; Sinovac) ve mRNA (BNT162b2; Pfizer-BioNTech) aşılardan mevcuttur (WHO, 2020). CoronaVac aşısı Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birkaç ülkede acil kullanım onayı almıştır. Türkiye'de ilk olarak 14 Ocak 2021 tarihinde sağlık çalışanlarına uygulanmaya başlanmıştır ve faz 3 çalışmalarında ikinci doz aşından 14 gün sonra aşının etkinliği %83,5 olarak bildirilmiştir (Tanrıoğlu ve ark., 2021). Ancak aşının etkinliğinin ne kadar sürdüğü ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışmakta olan sağlık çalışanlarında CoronaVac aşısı sonrası anti-spike S1 RBD (Reseptör Bağlanma Bölgesi) IgG değerlerinin belirlenmesi, yaş ve cinsiyete göre değişkenliklerinin ve ek hastalıklarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Çalışmanın Tasarımı

Tek merkezde ve üçüncü basamak bir hastanede sağlık çalışanları ile uygulanan prospektif klinik bir çalışmadır.

2.2. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde görevli olan 186 gönüllü sağlık çalışanı katıldı. 15 Mart 2021 ve 15 Eylül 2021 tarihleri arasında öncesinde COVID-19 hastalığı geçirme öyküsü olmayan ve iki doz CoronaVac aşısı uygulanan 18-65 yaş arası sağlık çalışanları bu çalışmaya dahil edildi. İmmünespresif tedavi almak, tek doz aşılanmış ya da hiç aşılanmamış olmak dışlama kriteri olarak belirlendi.

2.3. Örneklerin Toplanması

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, bu araştırmaya gönüllü olan sağlık çalışanlarından, ikinci doz CoronaVac aşısını yaptırdıktan 30±2 gün sonra kan örnekleri alındı. Kan alma işlemi hastanenin kan alma biriminde yapıldı ve ardından çalışma için uygun saklama koşullarında laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler bekletilmeden 4000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi ve serumlar anti-spike S1 IgG tespit aşamasına kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı.

2.4. Anti-Spike S1 IgG tespiti

SARS-CoV-2 anti-spike S1 RBD IgG tespiti için paramanyetik partiküllü kemilüminesan bir immünoanaliz yöntemi olan Access SARS-CoV-2 IgG

(Beckmann Coulter, ABD) testi kullanıldı. Access SARS-CoV-2 IgG testi S1 proteininin reseptör bağlanma alanına (RBD) özgü oluşan antikor yanıtı tespit eder. Üretici firma tarafından bu testin klinik duyarlılığı %100 (>18 gün), özgüllüğü %99,8 olarak bildirilmiştir.

2.5. Test Prensipleri

Access SARS-CoV-2 IgG testi, iki adımlı bir enzim immünoanalizdir. S1 proteininin reseptör bağlanma alanı (RBD) için spesifik rekombinant SARS-CoV-2 proteini ile kaplanmış paramanyetik partikülleri ve tamponu içeren reaksiyon küvetine bir örnek eklenir. Reaksiyon küvetinde inkübasyondan sonra katı faza bağlı materyaller manyetik alanda tutulur, bağlı olmayan materyaller yıkanır ve temizlenir. Monoklonal anti-insan IgG alkaline fosfatase konjugatı eklenir ve konjugat, partiküllerde yakalanan IgG antikorlarına bağlanır. İkinci bir ayırma ve yıkama adımı, bağlanmamış konjugatı giderir. Kemilüminesan substrat küvete eklenir ve reaksiyon ile üretilen ışık bir lüminometre ile ölçülür. Işık üretimi, cihazın kalibrasyonu sırasında tanımlanan kesim değeriyle karşılaştırılır.

2.6. Sonuçların Yorumu ve Raporlama

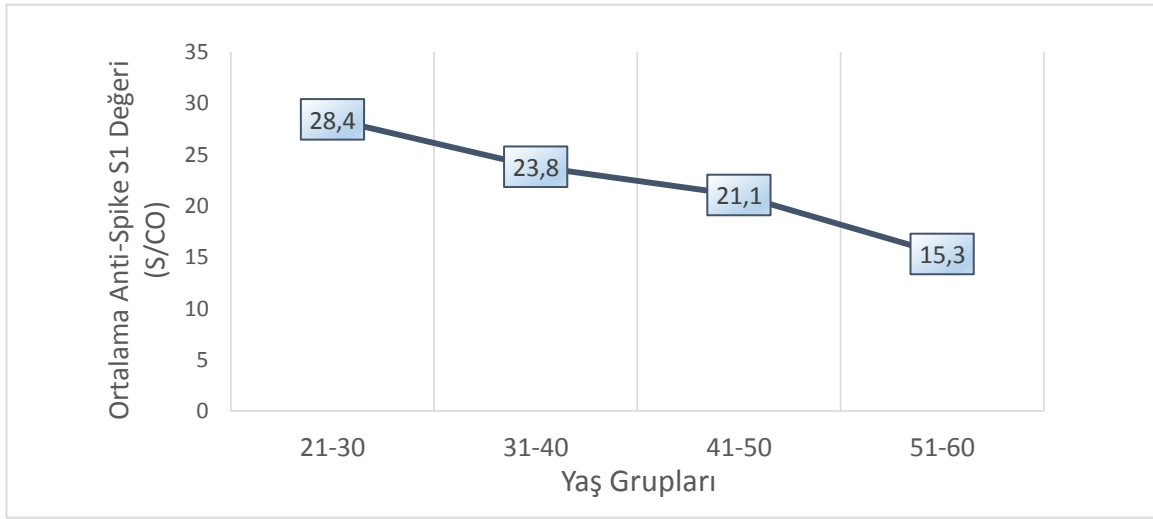
Test sonuçları sistem yazılımı tarafından otomatik olarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar üretici firma önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Access SARS-CoV-2 IgG testine ait $\leq 0,8$ S/CO olan sonuçlar negatif, $>0,8$ ile $<1,0$ S/CO olan sonuçlar belirsiz, $\geq 1,0$ S/CO olan sonuçlar pozitif olarak yorumlandı.

2.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS 20.0 paket programına (IBM, Armonk, NY, ABD) girilerek analiz edildi. Normallik testi için test sonuçlarına Log dönüşümü uygulandı. Gruplar arası karşılaştırımda ki-kare testi, test sonuç değerlerinin analizinde bağımsız değişken t-testi ve ANOVA testi kullanıldı. P değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Bu çalışmaya dahil edilen 186 katılımcıdan 97 (%52,2)'si kadın, 89 (%47,8)'u erkek sağlık çalışanıydı. Katılımcıların yaş ortalaması $42,3 \pm 8,7$ (Min/Max:23/60) olarak tespit edildi. Toplamda SARS-CoV-2 anti-spike S1 RBD IgG serokonversiyon oranı %97,3 (181/186) bulundu. Cinsiyete göre serokonversiyon oranları kadınlarda %96,9, erkeklerde %97,8 idi. Kadın ve erkeklerde anti-spike S1 RBD IgG değerlerinin ortalaması sırasıyla $21,2 \pm 33,9$ S/CO ve $22,5 \pm 53,7$ S/CO olarak hesaplandı ($P>0,05$). Cinsiyete göre anti-spike S1 IgG RBD sonuçlarında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Katılımcılar yaş gruplarına ayrılıp incelendiğinde yaş artışı ile antikor değerlerinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Yaş gruplarına göre Anti-Spike S1 değerleri.

Kırk yaş ve altı sağlık çalışanlarında tamamı (n=69) seropozitif bulunurken, 40 yaşın üzerindekiilerin %95,7 (112/117)'si seropozitif olarak bulundu. Ortalama antikor değerleri 40 yaş ve altı kesimde (25,8±39,2 S/CO), 40 yaşın üzerindekiilere göre (19,5±47,1 S/CO) daha yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,002) (Tablo 1). Kırk yaş ve altı grupta cinsiyete göre antikor değerlerinde farklılığa baktığımızda kadınlarda antikor değerleri (n=40; 31,0±45,8 S/CO) erkeklerin antikor değerleri (n=29; 18,5±26,8 S/CO) göre daha yüksek bulundu. Kırk yaş üstü katılımcılarda ise tam tersi bir durum geçerliydi; kadınlardaki antikor değerleri (n=57, 14,3±19,8 S/CO) erkeklerin antikor değerlerine

(n=60, 24,4±62,8 S/CO) göre daha düşük tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak bu iki durum için de anlamlılık tespit edilmedi (P=0,091, P=0,534).

Katılımcıların ek hastalıkları incelendiğinde toplamda 22 sağlık çalışanı ek hastalığı olduğunu belirtti. Bu hastalıklar tiroid hastalıkları (n=7), geçirilmiş malignensi öyküsü (n=5), hipertansiyon (n=4), diyabet (n=3), inflamatuvar barsak hastalığı (n=1), alerjik rinit (n=1) ve fibromyalji (n=1) şeklindeydi. Ek hastalık belirten katılımcılarla (Tablo 2) sağlıklıları karşılaştırdığımızda serokonversiyon oranları ve antikor değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi (P=0,273, P=0,276).

Tablo 1. CoronaVac aşısı sonrası yaşa ve cinsiyete göre antikor yanıtı

	SARS-CoV-2 Anti-Spike S1 RBD IgG			
	Pozitiflik % (n/Toplam)	P Değeri	Ort. Değerler (S/CO) ±SD	P Değeri
Cinsiyet				
Kadın	96,9 (94/97)	>0,05 ^a	21,2 ±33,9	>0,05 ^b
Erkek	97,8 (87/89)		22,5 ±53,7	
Yaş Grubu				
≤40	100,0 (69/69)	>0,05 ^a	25,8 ±39,2	0,002 ^b
>40	95,7 (112/117)		19,5 ±47,1	
Toplam	97,3 (181/186)		21,8 ±44,4	

^aKi-kare testi, ^bBağımsız değişken t-testi

Tablo 2. Katılımcıların ek hastalıklarına göre dağılımları

Ek Hastalık	IgG Sonucu	Katılımcı Sayısı (n)	%
Alerjik Rinit	Pozitif	1	100
	Negatif	1	33,3
Diyabet	Pozitif	2	66,7
	Negatif	1	100
Enteropati	Pozitif	1	100
	Negatif	1	33,3
Hipotroidi	Pozitif	2	66,7
	Negatif	2	40,0
Malignite (Kemoterapotik)	Pozitif	3	60,0
	Negatif	1	100
Fibromiyalji (Pregabalin)	Pozitif	1	100
	Negatif	3	75,0
Hipertansiyon	Pozitif	1	25,0
	Negatif	1	25,0
Hipertiroidi	Pozitif	3	75,0
	Negatif	1	25,0

4. Tartışma

Pandeminin başlangıcından bu yana aşı çalışmaları devam ederken, birçok farklı teknik kullanılarak üretilen aşılardan hangisinin bu virüse ve oluşan varyantlarına daha etkili olduğu tartışması gündemden düşmeyen bir konudur (Souza ve ark., 2021). Aşının etkinliğinin tespiti için SARS-CoV-2 spesifik antikor testlerinin kullanımı konusunda da tartışmalar devam etmektedir. Yapılan bazı in vitro çalışmalarda Nötralizan antikor (NAb) – SARS-CoV-2 Spike RBD IgG korelasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir (Dogan ve ark., 2021). Bu çalışmada kullandığımız test ile sağlık çalışanlarının iki doz CoronaVac aşılama sonrası SARS-CoV-2'ye karşı oluşturdukları immün yanıt analiz edildi. Ülkemizde ve dünyada iki doz CoronaVac aşılama sonrası serokonversiyon oranlarının %75,4 ile %100 arasında değiştiği çalışmalara rastlanmıştır (Binay ve ark., 2021; Bayram ve ark., 2021; Zee ve ark., 2021; Davarcı ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2021; Bichara ve ark., 2021). Bu çalışmada tespit ettiğimiz %97,3 serokonversiyon oranı ülkemizde yapılmış çalışmalar ile benzer niteliktedir.

Sağlık çalışanlarında, önerilen programa göre 21 gün arayla iki doz Pfizer-BioNTech BNT162b2 aşılamanın ardından anti-spike IgG düzeylerinin bakıldığı bir kohort çalışmada kadınların antikor düzeyleri erkekler göre daha yüksek tespit edilmiştir; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Anastassopoulou ve ark., 2022). Ülkemizde sağlık çalışanlarında yapılmış bir çalışmada inaktif Coronavac aşılama ile ilk doz aşılama sonrası antikor pozitifliği yüzdesi erkeklerde %51,1 ve kadınlarda %42,0 olarak bulunmuştur. İkinci doz aşılama sonrası antikor pozitifliği yüzdesi erkeklerde %99,5 ve kadınlarda %99,2 olarak bulunmuştur. CoronaVac aşısının etkinlik oranı hem 40 yaş altı hem de 41 yaş üstü tüm katılımcılarda yüzde 99,4 olarak belirtilmiştir (Dinc ve ark., 2022). Çalışmamızda erkek katılımcıların pozitiflik yüzdesi (%97,8) kadın katılımcılara (%96,9) göre daha fazladır. Ancak istatistiksel olarak cinsiyete göre anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Aşı etkinlik oranı literatürdeki diğer çalışmalara paralel şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmalarda yaş grupları ile antikor oluşturma düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaş ilerledikçe antikor düzeylerinin azaldığı belirtilmektedir (Anastassopoulou ve ark., 2022). Pediatrik ve erişkin hastalarla yapılan kesitsel bir çalışmada benzer seroprevalansa rağmen IgG düzeylerinin farklı yaş gruplarında farklılık gösterdiği vurgulanmıştır. SARS-CoV-2 IgG seviyesi, pediatrik popülasyonda yaş ile negatif bir korelasyon ($r = -0,45, P < 0,001$) ve yetişkinlerde yaş ile pozitif bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,24, P < 0,001$) (Yang ve ark., 2021). Çalışmamızda sadece erişkin yaş grubunda antikor düzeylerine bakılmış ve yaş grupları ile değerlendirildiğinde en yüksek değerler 21-30 yaş aralığında olduğu görülmüştür ($P < 0,05$).

SARS-CoV-2'ye karşı aşılamanın, COVID-19'dan kaynaklanan enfeksiyonları, hastaneye yatışları ve ölümleri önlemede başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, pandemi süreci başlarında pandemi ile savaşa öncelik

verildiği için, immünespresif ilaçlarla tedavi edilen veya ek hastalığı olan hastalarda SARS-CoV-2 aşılarının etkinliği aşılama yaygın olarak kullanıma girdikten sonra yapılabilmektedir. İnflamatuar barsak hastalığı tanılı bireylerde COVID-19 aşılarının immünojenitesi, immünespresif ilaç maruziyetine göre değiştiğini belirten çalışmalar mevcuttur (Alexander ve ark., 2022). Aşılama oranlarının yüksek olduğu popülasyonlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ölümlerin azaldığı bilinmektedir. Ancak, ileri yaş (>65 yaş) veya komorbitesi olan gruplarda aşı etkinliğinin hızla azaldığı ve buna bağlı olarak şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından riskin devam ettiği vurgulanmıştır (Adab ve ark., 2022). Çalışmamızda ek hastalığı olduğu tespit edilen gönüllülerin antikor düzeyleri diğer gönüllüler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

5. Sonuç

Aşılama sonrası antikor titrelerinin pozitif çıkması aşılamanın hastalığa karşı koruyuculuğunu göstermiştir. Pandemi sürecinde yeni geliştirilen aşılamanın önümüzdeki süreçte tekrarlayan salgın periyotlarında etkili olabileceğini göstermesi açısından verilerimizin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız kısa süreli bir periyotta gerçekleşmiş olup bütçe kısıtlılıkları sebebiyle az sayıda gönüllü ile yapılmıştır. Nötralizasyon testlerinin yapılamaması sebebiyle aşı sonrası oluşan antikorların etkinliği tespit edilememiştir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	K.B	T.B.	H.K.	H.G.	S.T.Ü.	G.A.
K	30	10	10	10	10	30
T	20	20	10	10	10	30
Y	20	20	20	10	10	20
VTI	40	20	20			20
VAY	20	20	20	10	10	20
KT	20	20	20	10	10	20
YZ	20	20	20	10	10	20
KI	20	30	20			30
GR	20	30	20	10	10	10
PY	20	20	20	10	10	20
FA						100

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay/Hasta Onamı

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır ve Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (onay tarihi: 03 Mart 2021, onay numarası: 05-216) tarafından onaylanmıştır.

Teşekkür ve Destek Beyanı

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 2021-1-TP2-4287).

Kaynaklar

- Adab P, Haroon S, O'Hara ME, Jordan RE. 2022. Comorbidities and Covid-19. *BMJ*, 15: 377.
- Alexander JL, Kennedy NA, Ibraheim H, et al. 2022. COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 7(4): 342-352.
- Anastassopoulou C, Antoni D, Manoussopoulos Y, et al. 2022. Age and sex associations of SARS-CoV-2 antibody responses post BNT162b2 vaccination in healthcare workers: A mixed effects model across two vaccination periods. *PLoS One*, 17(4): e0266958.
- Bayram A, Demirbakan H, Günel Karadeniz P, Erdoğan M, Koçer I. 2021. Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in healthcare workers. *J Med Virol*, 93(9): 5560-5567.
- Bichara CDA, Queiroz MAF, da Silva Graça Amoras E, et al. 2021. Assessment of anti-SARS-CoV-2 antibodies post-Coronavac vaccination in the Amazon region of Brazil. *Vaccines*, 9(10): 1169.
- Binay U, Karakecili F, Barkay O, Gül Ö & Mertoğlu C. 2021. Level of SARS-CoV-2 IgG antibodies after two doses CoronaVac vaccine: Primarily report. *J Antivir Antiretrovir*, 13(18): 1-4.
- Davarcı I, Eryıldız C, Gürcan S. 2021. Sağlık çalışanlarında inaktive SARS-CoV-2 aşısı ile aşılama sonrası antikör yanıtının değerlendirilmesi. *FLORA*, 26(2): 338-43.
- Dinc HO, Saltoglu N, Can G, et al. 2022. Inactive SARS-CoV-2 vaccine generates high antibody responses in healthcare workers with and without prior infection. *Vaccine*, 40(1): 52-58.

- Dogan M, Kozhaya L, Placek L, et al. 2021. SARS-CoV-2 specific antibody and neutralization assays reveal the wide range of the humoral immune response to virus. *Commun Biol*, 4(1): 129.
- Dong Y, Dai T, Wei Y, et al. 2020. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*, 5(1): 237.
- Firestone MJ, Lorentz AJ, Wang X, et al. 2021. First identified cases of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in Minnesota—December 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70(8): 278.
- Harrison EA, Wu JW. 2020. Vaccine confidence in the time of COVID-19. *Eur J Epidemiol*, 35(4): 325-330.
- Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. 2021. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med*, 384(6): 533-540.
- Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. 2020. Humoral immune responses in COVID-19 patients: a window on the state of the art. *Front Immunol*, 11: 1049.
- Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, et al. 2021. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P. 1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. *Lancet Microbe*, 2(10): e527-e535.
- Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. 2021. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*, 398(10296): 213-222.
- WHO. 2020. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines) (Erişim tarihi: 19 Ağustos 2023).
- WHO. 2023. <https://covid19.who.int/>. (Erişim Tarihi: 17 Ağustos 2023).
- Yang HS, Costa V, Racine-Brzostek SE, et al. 2021. Association of age with SARS-CoV-2 antibody response. *JAMA Netw Open*, 4(3): e214302-e214302.
- Zee JS, Lai KT, Ho MK, et al. 2021. Serological response to mRNA and inactivated COVID-19 vaccine in healthcare workers in Hong Kong: decline in antibodies 12 weeks after two doses. *Hong Kong Med J*, 27(5): 380.
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. 2021. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*, 21(2): 181-192.