Journal of Molecular Virology and Immunology

SARS-CoV-2'ye Karşı İki Doz Bağışıklama Sonrasında Antikor (IgM ve IgG) Yanıtı ve İki Farklı Üçüncü Doz Uygulamasının Karşılaştırılması

Antibody Response (IgM and IgG) After Two Doses of Immunization Against SARS-CoV-2 and Comparison of Two Different Third Dose Administrations

İmran SAĞLIK[1] [ID], Melda PAYASLIOĞLU[1] [ID], Reyhan BAŞKILIÇ AYDIN[1] [ID], Beyza ENER[1] [ID], Harun AĞCA[1] [ID], Nazmiye Ülkü TÜZEMEN[1] [ID], Cüneyt ÖZAKIN [ID], Emin Halis AKALIN[2] [ID]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Türkiye].
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye [Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Türkiye].

Article Info: Received; 10.01.2023. Accepted; 20.01.2023. Published; 24.01.2023.
Correspondence: İmran Sağlık; Assoc. Prof., Department of Medical Microbiology, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Türkiye. E-mail: imransaglik@uludag.edu.tr

Özet

Türkiye'deki ilk SARS-CoV-2 aşı kampanyası, CoronaVac (Sinovac Life Sciences Co., Ltd., Beijing, China) ile sağlık çalışanları için Ocak 2021 ayı ortasında başladı. İkinci hatırlatma dozu 21 gün-bir ay ara ile uygulandı. Temmuz 2021'den itibaren (ikinci dozdan 4-4.5 ay sonra) Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, sağlık çalışanları ve 50 yaş üstü kişiler için üçüncü hatırlatma dozunu önerdi. Bu dönemde bireylere üçüncü doz aşılaması için CoronaVac veya bir mRNA aşısı olan BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, Inc) seçeneği verildi. Böylece toplumda heterojen bir aşı bağışıklığı ortaya çıktı. Bu çalışmada, iki doz SARS-CoV-2 aşısı sonrasında IgM ve IgG antikor yanıtı ve bu yanıtı etkileyen faktörlerin araştırılması, bunun yanında üç doz homojen ve heterojen aşı yanıtının karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görevli olup SARS-CoV-2'ye karşı en az iki doz bağışıklanmış 21-65 yaş aralığında 512 gönüllü dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri, özgeçmişleri (kronik hastalık varlığı, SARS-CoV-2 bulaşı için riskli temas ve COVID-19 enfeksiyonu öyküsü) ve bağışıklanma özellikleri hazırlanan bir anketle sorgulanarak kayıt altına alındı. Katılımcılar ikinci doz aşı uygulamasından sonra ay olarak geçen süre (bir-beş ay) ve uygulanan aşı (CoronaVac veya BNT162b2) dikkate alınarak beş ana gruba ayrıldı. Grup 1b (n=11); ikinci BNT162b2 aşısından bir ay sonra, grup 1c (n=12); ikinci CoronaVac aşısından bir ay sonra, grup 2 (n=9); ikinci CoronaVac aşısından iki ay sonra, grup 3 (n=27); ikinci CoronaVac aşısından üç ay sonra, grup 4 (n=418); ikinci CoronaVac aşısından dört ay sonra ve grup 5 (n=35); ikinci CoronaVac aşısından beş ay sonra kan örnekleri alınanlardan oluşmaktaydı. Grup 4'e dahil olan ve üçüncü doz aşı uygulanan 52 katılımcıdan bir ay sonra tekrar kan örneği alındı. Bu katılımcılarda iki farklı üçüncü doz aşıdan [BNT162b2; grup 4b (n=30) ve CoronaVac; grup 4c (n=22)] sonra oluşan IgG düzeyleri karşılaştırıldı. SARS-CoV-2 IgM ve IgG yanıtı Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda SARS-CoV-2 IgM (Abbott, ABD) ve IgG Quant II (Abbott, ABD) kitleri kullanılarak kemilüminesans temelli bir yöntemle Architect i2000SR (Abbott, ABD) otoanalizöründe gerçekleştirildi. Bu çalışmada iki doz SARS-CoV-2 aşısı ile tüm gruplarda yüksek oranda (>%80) anti-S IgG serokonversiyonu saptandı. Sadece aşılılarda IgG ortanca değerleri grup 1b, 1c, 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 4315.3 AU/mL (24-10337), 721.5 AU/mL (154-1430), 842.5

©Copyright JMVI. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

AU/mL (365-4447), 183.0 AU/mL (14-1635), 165.0 AU/mL (4-31796) ve 110.0 AU/mL (28-8757) idi. İki doz CoronaVac aşısı sonrası, grup 3, 4 ve 5'te ortanca IgG değerleri grup 1c ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p değerleri: 0.034, 0.006, 0.001). IgM pozitifliği aşıdan bir, iki ve üç ay sonra kan alınan katılımcılarda %12.5-33.5 arasında, dört ve beş ay sonra kan alınanlarda ise %3.2-4.3 aralığındaydı (p=0.001). Homojen bağışıklama ile [üç doz CoronaVac (grup 4c): ortanca 1707.0 AU/mL (304-8322)] karşılaştırıldığında, heterojen bağışıklamanın [iki doz CoronaVac ve bir doz BNT162b2 (grup 4b): ortanca 11084.5 AU/mL (2948-40000)] daha yüksek SARS-CoV-2 IgG antikor seviyeleri sağladığı bulundu (p=0.001). İkinci doz CoronaVac'tan dört ay sonra antikor (IgM ve IgG) yanıtını etkileyen faktörler incelendiğinde; aşılanma ile beraber doğal enfeksiyon geçirmiş olma öyküsü olan (*doğal bağışıklığa sahip*) katılımcılarda IgM ve IgG yanıtı daha yüksek bulundu (p=0.001). İleri yaşta (>60) olmanın IgG düzeylerini en olumsuz etkileyen faktör olduğu tespit edildi (p=0.001). Daha önceki çalışmalardan farklı olarak, komorbidite varlığı ve cinsiyetin ikinci dozdan dört ay sonra aşı yanıtını etkilemediği saptandı. Riskli temas öyküsü ve pandemi kliniğinde çalışmanın antikor yanıtını değiştirmediği bulundu. Değerlendirilenler arasında IgM pozitifliğini etkileyen tek faktör, aşı bağışıklığı ve doğal bağışıklığın birlikte olmasıydı. CoronaVac aşısından üç ay sonrası itibarı ile anti-S IgG antikor düzeylerinin düşük olması, özellikle ileri yaş gruplarında olmak üzere koruyuculuğu olumsuz etkileyebilir. Bu durum hatırlatma dozlarının planlanması açısından yol gösterici olsa da, asıl koruyucu etkinin nötralizan antikor yanıtıyla belirleneceği ve T hücre yanıtının önemi unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, CoronaVac, BNT162b2, IgM, IgG.

Abstract

Türkiye's first SARS-CoV-2 vaccination campaign started with an inactivated vaccine (Sinovac Life Sciences Co., Ltd., Beijing, China) mid-January 2021 for healthcare workers. The second dose was administered at an interval of 21 days-one month. As of July 2021 (4-4.5 months after the second dose), the Republic of Türkiye Ministry of Health suggested the third vaccination dose for healthcare workers and people over 50. The individuals could select between the choice of CoronaVac or an mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, Inc) for the third dose vaccination. Thus, a heterogeneous immunization emerged in society. This study is aimed to investigate the humoral response (IgG and IgM) after two doses of the SARS-CoV-2 vaccine and the possible effects of factors for this response, as well as to compare the third dose of homogeneous and heterogeneous vaccine administration. The study included 512 volunteers who are 21-65 years old that have been immunized against SARS-CoV-2 in at least two doses, working at Bursa Uludag University Faculty of Medicine Health Application and Research Center. The demographic characteristics of the participants (such as age, gender, and place of duty), background (presence of chronic disease, risky contact for SARS-CoV-2 transmission, and history of COVID-19 infection), and immunization characteristics were obtained with a questionnaire. Participants were divided into five main groups regarding the time elapsed months after the second dose and the type of vaccine administered (CoronaVac or BNT162b2). Group 1b (n=11); (*blood samples were taken*) one month after the second dose of BNT162b2 vaccine, group1c (n=12); one month after the second dose of CoronaVac, group 2 (n=9); two months after the second dose of CoronaVac vaccine, group 3 (n=27); three months after of CoronaVac vaccine, group 4 (n=418); four months after the second dose of CoronaVac vaccine and group 5 (n=35); five months after the second dose of CoronaVac vaccine. One month later, blood samples were taken from 52 participants in group 4 who received the third dose of the vaccine. In these participants, IgG levels were compared after two different third-dose vaccines [BNT162b2; group 4b (n=30) and CoronaVac; group 4c (n=22)]. SARS-CoV-2 IgM and IgG responses were evaluated by SARS-CoV-2 IgM (Abbott, USA) and IgG Quant II (Abbott, USA) kits on Architect i2000SR (Abbott, USA) autoanalyzer with a chemiluminescent based method at Bursa Uludag University Faculty of Medicine Medical Microbiology Laboratory. In this study, a high rate (>80%) of anti-S IgG seroconversion was observed in all groups given two doses of the SARS-CoV-2 vaccine. The median IgG levels in groups 1b, 1c, 2, 3, 4, and 5 were 4315.3 AU/mL (24-10337), 721.5 AU/mL (154-1430), 842.5 AU/mL (365-4447), 183.0 AU/mL (14-1635), 165.0 AU/mL (4-31796) and 110.0 AU/mL (28-8757), respectively. After CoronaVac vaccination with two doses, groups 3, 4, and 5 had low levels of anti-SARS-CoV-2 IgG compared to group 1c (p values: 0.034, 0.006, and 0.001, respectively). IgM positivity was between 12.5-33.5% in the participants whose blood samples were obtained at one, two, and three months after the vaccination and 3.2-4.3% in the participants

after four and five months (p=0.001). The heterogeneous immunization [two doses of CoronaVac and one dose of BNT162b2: median 11084.5 AU/mL (2948-40000)] has provided higher SARS-CoV-2 IgG levels compared to homogeneous immunization [three doses of CoronaVac: median 1707.0 AU/mL (304-8322)] (p<0.001). When the factors that affect the vaccine response were examined four months after two doses of the CoronaVac vaccine, IgM and IgG responses were higher in participants who also had past COVID-19 infection history (p=0.001). Advanced age (>60) was the most critical negative factor in IgG levels (p=0.001). Unlike previous research, it was found that the presence of comorbidity and gender did not affect the vaccine response after four months. Having a high-risk contact history and working in high-risk areas (*pandemic ward*) did not affect the antibody response. Among the factors evaluated, the only factor affecting IgM positivity was the combination of vaccine and natural immunity. Decreased levels of anti-S IgG antibody three months after the CoronaVac vaccine may affect the protection, especially in advanced age groups. Although this situation creates a guide for the planning of booster doses, the neutralizing antibody and T-cell response are important for protection.

Keywords: SARS-CoV-2, CoronaVac, BNT162b2, IgM, IgG.

Giriş

Tüm dünyayı etkileyen koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ile mücadelede şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2'ye (SARS-CoV-2) karşı aşı yoluyla bağışıklık sağlanması en önemli araçlardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 aşılama stratejisiyle küresel olarak yeni varyant riskini, ciddi hastalık ve ölümleri azaltmayı, genel hastalık yükünü en aza indirerek sağlık sistemi yükünü ve kısıtlamaları hafifletmeyi, bunların yanısıra sosyo-ekonomik devamlılığı sağlamayı hedeflemiştir. Bu mevcut bilgilere göre dünya nüfusunun en az %70'inin tam olarak aşılanması gerekmektedir [1,2]. Bu amaçlarla farklı mekanizmalara dayanan çeşitli aşıların (inaktive virüs aşıları, mRNA aşıları vb.) hızla uygulanmasının hemen ardından hatırlatıcı dozların gündeme gelmesi, etkinlikleri ve koruyuculukları hakkında endişe oluşturmuştur [3]. Mevcut aşılar, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı sınırlı ve süreli bir koruma sağlamaktadır [1,2]. Aşıların sağladığı antikor yanıtı, süresi ve koruyuculuğu sağlık alanında olduğu kadar, sosyal ve ekonomik alanlardaki sonuçları nedeniyle de önem taşımaktadır. Hem aşılar hem de virüsün özelliği nedeniyle DSÖ'nün aşılama yoluyla bulaşı azaltma stratejik hedefine ulaşılması henüz mümkün olamamıştır [1].

Ülkemiz erken sayılabilecek bir dönemde öncelikli gruplardan başlayarak inaktif SARS-CoV-2 aşısı uygulayan sayılı ülkelerden biridir. Bulaş riski yüksek gruplardan olan sağlık çalışanlarına Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı tarafından Ocak 2021 ayında ilk CoronaVac (Sinovac Life Sciences Co., Ltd., Beijing, China) aşı uygulaması, yaklaşık 21 gün arayla olmak üzere iki doz olacak şekilde başlamıştır. Erken sayılabilecek bir dönemdeki bu kampanyaya hedef grupta hastalık riskinin yüksek olması nedeniyle yüksek oranda katılım sağlanmıştır. İlgili dönemde SARS-CoV-2 aşılarına dair verilerin kısıtlı olmasıyla birlikte, ikinci dozdan yaklaşık dört ay sonra Temmuz 2021 itibarıyla destekleyici bir üçüncü doz önerilmiştir [4].

İnaktive SARS-CoV-2 virüsü içeren bir aşı olan CoronaVac farklı antijenlere karşı antikor yanıtı sağlayabilmektedir. Faz 1/2 çalışmalarında yararlılığı gösterilmiş [5,6], daha sonraki çalışmalarda ise farklı etkinlik oranları %83.7 (58.0-93.7) bildirilmiştir [7,8]. Etkinlik oranlarının geniş bir aralıkta olması aşının sağladığı bağışıklığın etkinliği (*effectiveness*) ve etkililiği (*efficacy*) hakkında endişeye neden olmuştur. Dolayısıyla aşının sağladığı antikor yanıtı, düzeyi ve kalıcılığının yanında, bu parametreleri etkileyen faktörlerin bilinmesi önemli hale gelmiştir. Ayrıca bazı araştırmacılar, CoronaVac ile aşılanan kişilere uzun vadeli etkin bir yanıtı sürdürmeleri için farklı bir aşı türüyle (heterolog) hatırlatma dozu gerekeceğini öne sürmüştür [9].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*; FDA) tarafından onaylanmış ilk COVID-19 mRNA aşısı olan BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, Inc), spike (S) proteinine özgü antikorları indüklemeyi ve S proteini reseptör bağlayıcı bölgesine (*receptor-binding domain*, RBD) karşı yüksek IgG titreleri sağlamayı hedeflemektedir [10–12]. Ülkemizde toplumsal

bağışıklığın sağlanmasında, üçüncü hatırlatma dozu için inaktif CoronaVac aşısının (*homojen aşı uygulaması*) yanında, BNT162b2 aşı seçeneği de (*heterojen aşı uygulaması*) sunulmuştur. Yaşanan acil durum nedeniyle bağışıklama uygulamasının standardize olamamasının yanında, toplumdaki bu farklı aşı uygulamaları, aşı protokollerinin seçimi ve hatırlatma dozlarının planlanmasında karmaşaya neden olabilmektedir [13]. İnaktif virüs ve mRNA temelli aşıların birlikte uygulandığı sınırlı sayıdaki toplumlardan biri olduğumuzdan bu alanda sağlanacak veriler önem taşımaktadır.

Etkin bir aşı bağışıklığı genellikle SARS-CoV-2 S proteini ya da RBD'ye karşı nötralizan yanıtla sağlanabilmektedir. Humoral aşı yanıtı genellikle anti-S IgG'nin ölçülmesiyle değerlendirilir ve S ve/veya RBD antikor düzeyleri nötralizan antikor düzeyleriyle büyük ölçüde uyumludur [14,15]. Ancak aşı uygulaması sonrasında IgM yanıtının durumuna ve bu yanıtı etkileyen faktörlere dair veriler kısıtlıdır [16,17].

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarında, iki doz SARS-CoV-2 aşısı sonrası IgM ve IgG antikor yanıtları ve bu yanıtı etkileyen faktörlerin araştırılmasının yanında homojen ve heterojen üçüncü doz aşı uygulamasının sağladığı IgG yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu onayı (2021-02-10T16-23-51) alındıktan sonra ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (No: 2021/29) ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grubu ve örnekler

Bu tek merkezli, tekrarlayan kesitsel (*cross-sectional*) prospektif çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görev yapan ve SARS-CoV-2'ye karşı iki doz aşılanan 512 gönüllü dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri (yaş, cinsiyet, görev yeri), özgeçmişleri (kronik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, bulaş için riskli temas ve COVID-19 enfeksiyonu geçirme) ve bağışıklanma özellikleri araştırmacılar tarafından hazırlanan bir anketle sorgulandı ve kayıt altına alındı.

Katılımcılar ikinci doz bağışıklama sonrasında ay olarak geçen süre ve uygulanan aşı türüne göre beş ana gruba ayrıldı (Şekil 1). Grup 4'te yer alan katılımcılar üçüncü doz aşı uygulamasından hemen önce kan örnekleri alınan kişileri (n=418) içermekteydi. Grup 4'te yer alan katılımcıların 52'sinden (%12.4) üçüncü doz aşılar (*BNT162b2 aşısı uygulanan 30 kişi ve CoronaVac aşısı uygulanan 22 kişi olmak üzere*) sonrasında longitudinal olarak tekrar kan örneği alındı ve bu iki farklı aşıya karşı oluşan antikor yanıtları karşılaştırıldı.

*Gruplarda uygulanan aşı türü/dozu ve kan örneklerinin alınma zamanı**

Grup 1b: 1. doz BNT162b2 → 1 ay → 2.doz BNT162b2 → 1 ay* sonra

Grup 1c: 1. doz CoronaVac → 1 ay→ 2.doz CoronaVac → 1 ay* sonra

Grup 2: 1. doz CoronaVac → 1 ay → 2.doz CoronaVac → 2* ay sonra

Grup 3: 1. doz CoronaVac → 1 ay → 2.doz CoronaVac → 3* ay sonra

Grup 4: 1. doz CoronaVac → 1 ay → 2.doz CoronaVac → 4* ay sonra

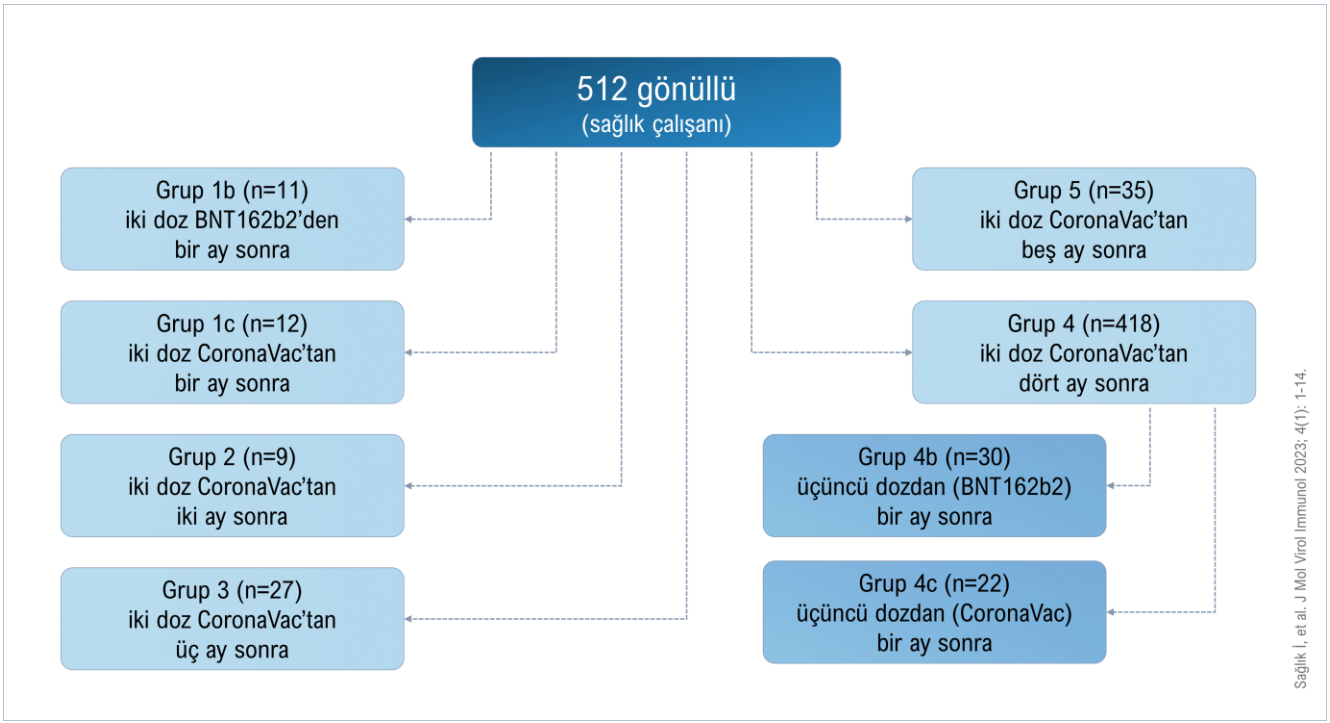
Grup 4b: 2. doz CoronaVac → 4 ay → 3.doz BNT162b2 → 1 ay* sonra

Grup 4c: 2. doz CoronaVac → 4 ay → 3.doz CoronaVac → 1 ay* sonra

Grup 5: 1. doz CoronaVac → 1 ay → 2.doz CoronaVac → 5 ay* sonra

Antikor yanıtının ölçülmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Seroloji Laboratuvarı'nda SARS-CoV-2 IgM ve IgG sınıfı antikorların belirlenmesi SARS-CoV-2 IgM ve IGG Quant II (Abbott, Abbott Park, IL, ABD) kitleri kullanılarak kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemiyle Architect i2000SR (Abbott, Abbott Park, IL, ABD) otoanalizöründe gerçekleştirildi. Kit IgG yanıtı için S1 antijeni RBD'yi hedeflemekte, antikor yanıtını 40000.0 arbitrary unit (AU)/ml düzeyine kadar kantitatif ve ≥50 AU/ml eşik değeriyle kalitatif olarak belirlemektedir. IgM yanıtını ise CMIA yöntemiyle ölçülen reaksiyon bağıl ışık birimi (*relative light unit*; RLU) yardımıyla hesaplanan indekse (S/C) göre ≥1.0 S/C eşik değerine göre değerlendirmektedir (çalışmada >40000.0 AU/ml olarak sonuçlanan IgG ölçümleri için ileri dilüsyon uygulanmamıştır).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısı ve grupların dağılımı.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizlerde SPSS Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortanca (min-maks), kategorik değişkenlerse n(%) ve frekanslar şeklinde sunuldu. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk analizleri ile değerlendirildi. Kategorik veriler ki-kare testiyle analiz edildi. Sayısal verilerin korelasyonu için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sürekli sayısal verilerde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Son olarak değişkenlere göre beklenen değerler için Forward Lojistik Regresyon analizi uygulandı. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık derecesi (*p* değeri) 0.05 olarak belirlendi.

Bulgular

Katılımcıların 140'ı (%27.3) doktor, 109'u (%21.3) hemşire, 120'si (%23.4) sağlık teknikeri ve 143'ü (%27.9) hastane personeliydi (hasta bakımı, temizlik ve büro hizmetleri). Pandemi kliniklerinde görev yapmış olan katılımcı sayısı 111 (%21.7) iken, katılımcıların yaklaşık yarısı (n=268, %52.3) hastane içinde veya dışında T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine [18] göre SARS-CoV-2 bulaşı açısından riskli temas öyküsü olduğunu belirtmişti. Doksan dokuz katılımcı (%19.3) Real-time revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu geçirmişti. Katılımcılarda aşıdan sonra COVID-19 geçirme sıklığı (n=16, %16.2), aşıdan önce geçirme sıklığıyla (n=83, %83.8) karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (p=0.001).

Aşı uygulandıktan sonra ay olarak geçen süre dikkate alınarak gruplandırılan katılımcıların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Yaş dağılımının gruplar arasında farklılık göstermesinin nedeni grup 1c'de yaş dağılımının [ortanca 36.5 (22-64)] diğer gruplara göre küçük olmasıydı (p=0.003). Katılımcıların %26.6'sında kronik bir hastalık tanısı [komorbidite; hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), astım ve otoimmün hastalıklar] mevcuttu. Grup 1b ve 1c'de komorbidite oranının düşük olması, grup 2'de ise daha yüksek olması gruplar arasında farklılığa neden olmaktaydı (p=0.011). Çalışmada 1b ve 1c grupları diğer katılımcılara göre en son dönemde aşı olan kişilerdi. Bu nedenle COVID-19 geçirme sıklığının grup 1b ve grup 2'de (%45.5-55.6) grup 4 ve

5'ten (%17.5 ve %11.4) daha yüksek olması gruplar arasında farklılığa (p=0.003) neden olmakta ve aşının yararlılığına işaret etmekteydi.

Katılımcıların 54'ünde (%10.5) SARS-CoV-2 IgM yanıtı pozitif idi. İkinci dozdan dört ve beş ay sonra kan örneği alınan grup 4 ve 5'te IgM pozitifliğinin düşük olması farklılığa neden olmaktaydı (p=0.028).

Genel olarak IgG seropozitifliği gruplar arasında benzer ve yüksekti (p=0.682). Ancak IgG ortanca düzeyi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi (p=0.001). İki doz BNT162b2 aşısından bir ay sonra kan örneği alınan grup 1b'de en yüksek ortanca IgG düzeyi [10337.0 AU/mL (24-40000)] saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında ortanca IgG antikor değerinin zamanla azaldığı ve grup 3'teki katılımcılarda belirgin olarak düşük olduğu görüldü (Tablo 1). Düşüşün grup 4 ve 5'te devam ederek en düşük düzeylere indiği görüldü. Grup 4'ün ortanca IgG değeri [196.0 AU/mL (4-40000)] grup 1b'den [10337.0 AU/mL (24-40000)], grup 1c'den [721.0 AU/mL (154-1570)] ve grup 2'den [749.0 AU/mL (302-4447)] anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p değerleri: 0.001, 0.001, 0.001). Grup 5'in ortanca IgG değeri de [128.5 AU/mL (28-11723)] grup 1b, 1c, 2, 3 ve 4'ten daha düşük bulundu (sırasıyla p değerleri: 0.001, 0.001, 0.001, 0.032, 0.058).

Tablo 1. Demografik özelliklerin, IgM ve IgG pozitifliği ve IgG düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

			Gruplar						
		Toplam n=512	1b[b] (n=11)	1c[a] (n=12)	2 (n=9)	3 (n=27)	4 (n=418)	5 (n=35)	p
Yaş	ortanca	44.1	44	36.5	50	44	43	50	0.003
	(aralık)	(21-67)	(21-58)	(22-64)	(30-55)	(24-65)	(23-65)	(21-58)	
Cinsiyet, n (%)									
Erkek		146 (28.5)	4 (36.4)	2 (16.7)	1 (11.1)	8 (29.6)	113 (27.0)	18 (51.4)	
Kadın		366 (71.5)	7 (63.6)	10 (83.3)	8 (88.9)	19 (70.4)	305 (73.0)	17 (48.6)	0.035
Komorbidite*, n (%)									
Var		136 (26.6)	2 (18.2)	2 (16.7)	5 (55.6)	11 (40.7)	106 (25.4)	10 (28.6)	0.026
Yok		376 (73.2)	9 (81.8)	10 (83.3)	4 (44.4)	16 (59.3)	312 (74.6)	25 (71.4)	
COVID-19 öyküsü, n (%)									
Var		99 (19.3)	5 (45.5)	4 (33.3)	5 (55.6)	8 (29.6)	73 (17.5)	4 (11.4)	0.003
Yok		413 (80.7)	6 (54.5)	8 (66.7)	4 (44.4)	19 (70.4)	345 (82.5)	31 (88.6)	
Antikor yanıtı									
IgM pozitif n (%)		54 (10.5)	3 (27.3)	3 (25.0)	2 (22.2)	6 (22.2)	37 (8.9)	3 (8.6)	0.028
IgG pozitif n (%)		474 (92.6)	10 (90.9)	12 (100.0)	9 (100.0)	24 (88.9)	382 (91.4)	31 (88.6)	0.682
IgG AU/mL	ortanca	204.5	10337	721	749	317	196	128.5	0.001
	(aralık)	(4-40000)	(24-40000)	(154-1570)	(302-4447)	(14-8946)	(4-40000)	(28-11723)	

*Komorbidite: Hipertansiyon, diabetes mellitus, astım, malignite ve otoimmün hastalık. [a]: CoronaVac. [b]: BNT162b2

Çalışmamızda tüm gruplarda "aşı bağışıklığıyla birlikte doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu öyküsü" olan veya sadece aşı bağışıklığı olan kişiler yer almaktaydı. Bu iki farklı bağışıklık durumunda IgG yanıtlarının farklılık gösterdiği bulundu ve Tablo 2'de sunuldu. "COVID-19 ve aşı bağışıklığı birlikteliği" olan kişilerde (n=99) IgG seropozitiflik oranı %99.0 iken, bu oran sadece aşı bağışıklığı olan kişilerdeki (n=413) orandan (%91.0) anlamlı derecede yüksekti (p=0.007). Genel olarak alt gruplarda (grup 1c ve grup 2 dışında) özellikle geç dönemde örnek alınanlarda, "COVID-19 ve aşı bağışıklığı birlikte" olan kişilerde IgG ortanca değeri sadece aşı bağışıklığı olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

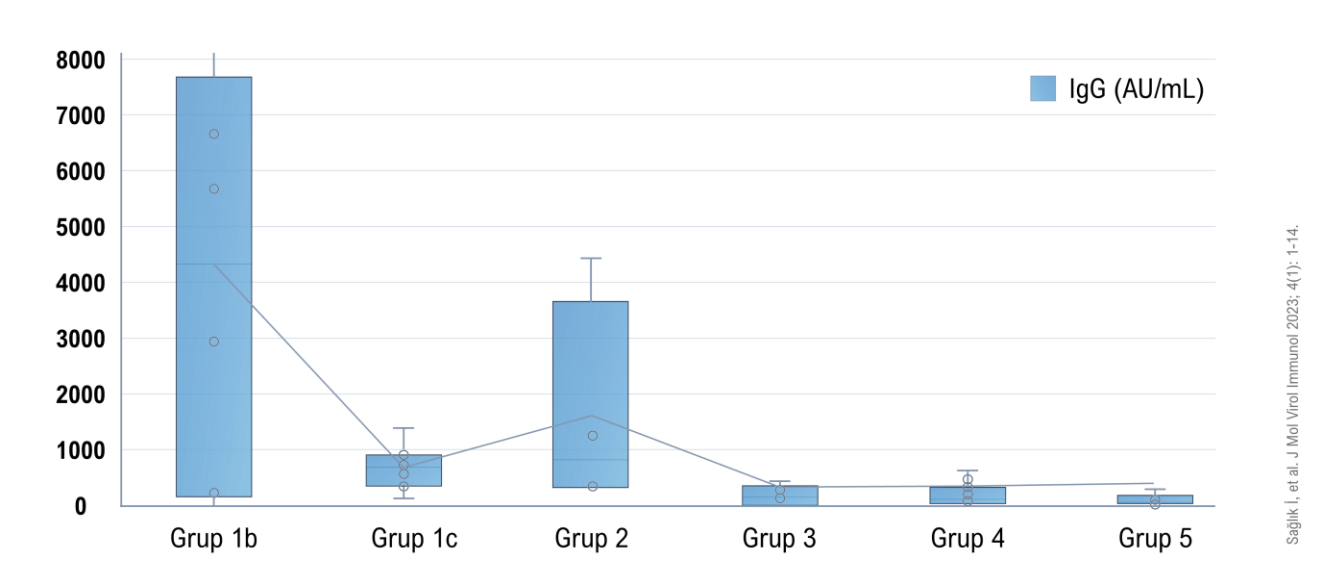
Tüm katılımcıları içeren gruplardaki IgG düzeylerine benzer şekilde, "sadece CoronaVac" aşı bağışıklığı olan ve grup 1c, 2, 3, 4 ve 5'te yer alan

katılımcılarda da üçüncü ayın sonunda (*grup 3*) IgG düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0.001). İkinci doz CoronaVac'tan bir ay sonra örnek alınanlar [grup 1c: 721.5 AU/mL (154-1430)] ile karşılaştırıldığında; 3 ay sonra [grup 3: 183.0 AU/mL (14-1635)], 4 ay sonra [grup 4: 165.0 AU/mL (4-31796)] ve 5 ay sonra [grup 5: 110.0 AU/mL (28-8757)] örnek alınan gruplarda IgG düzeyleri anlamlı olarak düşüktü (p değerleri sırasıyla; 0.034, 0.006, 0.001) (Şekil 2). Aynı şekilde aşıdan iki ay sonra grubu [grup 2: 842.5 AU/mL (365-4447)] ile grup 3, 4 ve 5 karşılaştırıldığında da IgG düzeyleri anlamlı olarak düşüktü (p değerleri; 0.013, 0.005, 0.009).

Tablo 2. "COVID-19 ve aşı bağışıklığı birlikteliği" ile sadece aşı bağışıklığı olan kişilerde SARS-CoV-2 IgG pozitifliğinin ve antikor düzeylerinin karşılaştırılması.

		Aşı bağışıklığı	n	Aşı ve COVID-19 bağışıklığı, IgG	n	p
Tümü IgG	ortanca AU/mL (aralık)	165.0(4-31796)	n=413	1062.0 (45-40000)	n=99	0.001
	pozitif (%)	376 (91.0)		98 (99.0)		0.007
Gruplar						
Grup 1b IgG	ortanca AU/mL (aralık)	4315.3 (24-10337)	n=6	37454.0 (13329-40000)	n=5	0.006
	pozitif (%)	5 (83.3)		5 (100.0)		-
Grup 1c IgG	ortanca AU/mL (aralık)	721.5 (154-1430)	n=8	755.0 (257-1570)	n=4	0.808
	pozitif (%)	8 (100.0)		4 (100.0)		-
Grup 2 IgG	ortanca AU/mL (aralık)	842.5 (365-4447)	n=4	749.0 (302-2827)	n=5	0.999
	pozitif (%)	4 (100.0)		5 (100.0)		-
Grup 3 IgG	ortanca AU/mL (aralık)	183.0 (14-1635)	n=19	1086.0 (140-8946)	n=8	0.003
	pozitif (%)	16 (84.2)		8 (100)		-
Grup 4 IgG	ortanca AU/mL (aralık)	165.0 (4-31796)	n=345	915.0 (45-40000)	n=73	0.001
	pozitif (%)	316 (91.6)		72 (98.6)		-
Grup 5 IgG	ortanca AU/mL (aralık)	110.0 (28-8757)	n=31	2824.0 (373-11723)	n=4	0.003
	pozitif (%)	27 (87.1)		4 (100.0)		-
Gruplar arasında IgG düzeyi p değeri		0.001		-		

Pozitif; Seropozitif katılımcı sayısı.



Şekil 2. Sadece aşı bağışıklığı olan katılımcılarda gruplar arasında IgG düzeyleri.

Sadece aşı bağışıklığı olan ve "aşı ve COVID-19 bağışıklığı birlikteliği" olan katılımcılarda SARS-CoV-2 IgM yanıtı da değerlendirildi (Tablo 3). Sadece aşı bağışıklığı olan 413 katılımcıda IgM pozitifliği grup 1c'de (%12.5), grup 1b'de (%33.3), grup 2'de (%25.0) ve grup 3'te (%21.1) daha yüksek, grup 4'te (%4.3) ve grup 5'te (%3.2) düşük bulundu (p=0.001). IgM pozitifliği özellikle grup 4 ve grup 5'te "aşı ve COVID-19 bağışıklığı birlikteliği" olan katılımcılarda sadece aşı bağışıklığı bulunan kişilere göre anlamlı olarak yüksekti (p değerleri sırasıyla; 0.001 ve 0.002). IgM pozitif örneklerde ortanca antikor düzeyleri sadece aşılılarda 1.8 (1.0-13.0) COI (*cutoff index value*) iken, "aşı ve COVID-19 bağışıklığı birlikte" olanlarda 2.5 (1.0-25.0) COI idi.

IgM yanıtı pozitif olan katılımcıların hiçbirinde aktif COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili semptom yoktu ve üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA saptanmadı.

Tablo 3. "COVID-19 ve aşı bağışıklığı birlikteliği" olan kişiler ile sadece aşı bağışıklığı olan kişilerde SARS-CoV-2 IgM pozitifliğinin karşılaştırılması.

Gruplar	Sadece aşılı	Aşı ve COVID-19	p
	IgM pozitif, (%) (n)	IgM pozitif, (%) (n)	
Toplam	24 (5.8) (n=413)	30 (30.3) (n=99)	0.001
Grup 1b	2 (33.3) (n=6)	1 (20.0) (n=5)	0.621
Grup 1c	1 (12.5) (n=8)	2 (50.0) (n=4)	0.157
Grup 2	1 (25.0) (n=4)	1 (20.0) (n=5)	0.858
Grup 3	4 (21.1) (n=19)	2 (25.0) (n=8)	0.822
Grup 4	15 (4.3) (n=345)	22 (30.1) (n=73)	0.001
Grup 5	1 (3.2) (n=31)	2 (50.0) (n=4)	0.002
	p=0.001	p=0.512*	

*:Bazı gruplarda kişi sayısının az olması nedeniyle güvenilir bir analiz sağlanamamıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı, sağlık çalışanları aşılama kampanyasına göre CoronaVac ile bağışıklanan ve ikinci dozdan dört ay sonra kan örnekleri alınan katılımcıların bulunduğu grup 4, çalışmamızdaki en büyük grubu oluşturmaktaydı. Grup 4'te yer alan ve sadece aşı bağışıklığı olan 345 katılımcıda aşı yanıtını etkileyen faktörler araştırıldı (Tablo 4). Buna göre, IgM pozitifliği genel olarak yaş dağılımından ve komorbidite varlığından etkilenmemekte iken, her iki durumun IgG seropozitifliğini etkilediği bulundu. İleri yaşlarda IgG seropozitifliği gibi IgG düzeyleri de düşmekteydi ve 60 yaşından büyük katılımcılarda bu iki parametre anlamlı olarak azalmıştı (sırasıyla p değerleri: 0.001 ve 0.040). IgG seropozitifliği komorbit hastalığı olanlarda (%86.8) olmayanlara kıyasla (%92.9) daha düşük bulundu (p=0.012). Ancak komorbiditesi olan katılımcılarda IgG ortanca düzeyleri 166.5 AU/mL (10-2463) iken, olmayan katılımcılarda 164.0 AU/mL (4-31796) idi ve istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0.907). Komorbidite varlığı tanılara göre ayrıntılı olarak incelendiğinde; HT, DM ve otoimmün hastalık olması IgM yanıtını genel olarak etkilemezken, HT ve DM tanısı varlığında IgG seropozitifliği daha düşüktü (p değerleri sırasıyla; 0.015, 0.050).

Çalışmamızda DM ve HT tanısı olan kişiler genel olarak daha ileri yaşlardaydı. Antikor yanıtına etki eden gerçek olası faktörün(lerin) saptanması için HT, DM, astım, COVID-19 geçirme ve yaş değişkenleri "forward lojistik regresyon analiziyle" karşılaştırıldı. Buna göre; katılımcılarda komorbidite olması antikor yanıtına etkili bulunmazken, asıl etkenlerin yaş ve COVID-19 geçirmiş olma durumu olduğu bulundu (sadece aşı bağışıklığı olanlarda ise yaş anlamlıydı). Modelin açıklayıcılığı %9.1 olarak tespit edildi.

Ülkemizde üçüncü doz olarak bir SARS-CoV-2 mRNA aşısı seçeneği de sunulmuştu. Grup 4'te ikinci doz CoronaVac aşısından dört ay sonra üçüncü doz aşı uygulanan 52 kişide bir ay sonra IgG yanıtları değerlendirildi (Tablo 5). Üç doz

CoronaVac aşısı uygulanan homojen aşılı grup 4c (n=22) ve iki doz CoronaVac bir doz BNT162b2 aşısı uygulanan heterojen aşılı grup 4b (n=30) karşılaştırıldığında, her iki grupta da üçüncü dozun antikor yanıtını anlamlı olarak arttırdığı görüldü (p=0.001). Bununla birlikte grup 4b'de ortanca antikor düzeyi (11084.5 AU/mL), grup 4c'deki antikor düzeyinden (1707.0 AU/mL) yaklaşık altı kat daha yüksek titrelerdeydi (p=0.001). Benzer durum iki doz BNT162b2 ve iki doz CoronaVac aşısı sonrasında da saptandı (iki doz aşıdan bir ay sonra alınan kan örneklerinde ortanca IgG düzeyi; grup 1b/grup 1c=4315.3/721.5 AU/mL).

Katılımcılarda cinsiyet, pandemi servisinde çalışma veya riskli temas öyküsü özelliklerinin antikor yanıtı üzerine bir etkisi bulunamadı.

Tablo 4. Grup 4'te, sadece iki doz aşı bağışıklığı olan kişilerde (n=345) antikor yanıtını etkileyen faktörler.

Değişkenler	IgM			IgG			IgG düzeyi	p
	pozitif	negatif	p	pozitif	negatif	p	ortanca AU/mL (aralık)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)			
Yaş								
21-40 (n=128)	6 (4.7)	122 (95.3)		120 (93.8)	8 (6.3)		169.5 (10-4181)	
41-60 (n=201)	8 (4.0)	193 (96.0)	0.887	186 (92.5)	15 (7.5)	0.001	166.0 (12-31796)	0.04
61-65 (n=16)	1 (6.3)	15 (93.8)		10 (62.5)	6 (37.5)		92.7 (4-2988)	
Cinsiyet								
Erkek (n=93)	6 (6.5)	87 (93.5)	0.244	83 (89.2)	10 (10.8)	0.34	131.0 (4-3360)	0.097
Kadın (n=252)	9 (3.6)	243 (96.4)		233 (92.5)	19 (7.5)		170.7 (10-31796)	
Komorbidite*								
Var (n=76)	6 (7.9)	70 (92.1)	0.102	66 (86.8)	10 (13.2)	0.012	166.5 (10-2463)	0.907
Yok (n=269)	9 (3.3)	260 (96.7)		250 (92.9)	19 (7.1)		164.0 (4-31796)	
Hipertansiyon								
Var (n=37)	2 (5.4)	35 (94.6)	0.738	30 (81.1)	7 (18.9)	0.015	168.0 (10-1463)	0.73
Yok (n=308)	13 (4.2)	295 (95.8)		286 (92.9)	22 (7.1)		164.8 (4-31796)	
Diabetes mellitus								
Var (n=13)	1 (7.7)	12 (92.3)	0.547	10 (76.9)	3 (23.1)	0.05	129.0 (32.9-1422)	0.735
Yok (n=332)	14 (4.2)	318 (95.8)		306 (92.2)	26 (7.8)		166.5 (4-31796)	
Astım								
Var (n=13)	2 (15.4)	11 (84.6)	0.05	12 (92.3)	1 (7.7)	0.925	244.0 (30-1052)	0.172
Yok (n=332)	13 (3.9)	319 (96.1)		304 (91.6)	28 (8.4)		164.8 (4-31796)	
Otoimmün hastalık								
Var (n=30)	3 (10.0)	27 (90.0)	0.112	28 (93.3)	2 (6.7)	0.719	220.0 (44-1459)	0.925
Yok (n=315)	12 (3.8)	303 (96.2)		288 (91.4)	27 (8.6)		163.0 (4-31796)	
Pandemi kliniğinde görevi								
Var (n=71)	5 (7.0)	66 (93.0)	0.212	65 (91.5)	6 (8.5)	0.988	170 (10-2071.30)	0.539
Yok (n=274)	10 (3.6)	264 (96.4)		251 (91.6)	23 (8.4)		163.8 (4-31796)	
Riskli temas								
Var (n=154)	8 (5.2)	146 (94.8)	0.489	142 (92.2)	12 (7.8)	0.712	170.0 (10-2071)	0.271
Yok (n=191)	7 (3.7)	184 (96.3)		174 (91.1)	17 (8.9)		163.8 (4-31796)	

*Komorbidite; hipertansiyon, diabetes mellitus, otoimmün hastalık (Haşimato tiroiditi, çölyak hastalığı, miyastenia gravis, Sjögren sendromu, psoriazis, romatoid artrit ve ülseratif kolit).

Tablo 5. İki farklı aşı ile üçüncü doz uygulamasından sonra IgG düzeylerinin karşılaştırılması.

	Aşı öncesi IgG düzeyi, ortanca AU/mL (aralık)	Aşı sonrası IgG düzeyi, ortanca AU/mL (aralık)	p
Grup 4c* (CoronaVac n=22)	184.0 (12-874)	1707.0 (304-8322)	0.001
Grup 4b* (BioNTech n=30)	120.0 (4-4181)	11084.5 (2948-40000)	0.001
	p=0.195	p=0.001	

*Grup 4'te yer alan 52 katılımcıya ikinci dozdan dört ay sonra iki farklı aşı (CoronaVac veya BioNTech) ile üçüncü doz uygulanmış ve bir ay sonra IgG düzeyleri ölçülmüştür.

Tartışma

SARS-CoV-2'ye karşı aşı uygulamalarından sonra özgün antikorların belirlenmesi ve takibi hatırlatıcı dozların planlanması ve koruyuculuğun belirlenmesi için yol göstericidir [2]. Bu çalışmada iki doz aşı uygulamasından sonra tüm gruplarda anti-S1 IgG seropozitifliği yüksek (≥%88.6) bulunmuştur. Ancak IgG düzeyi üç aydan sonra örnek alınan katılımcılarda (grup 3, 4 ve 5) anlamlı olarak daha düşüktü. IgG yanıtı baskın olmakla birlikte, aşıdan sonra ilk üç ayda kısmen IgM yanıtı geliştiği de saptanmıştır. "Aşı bağışıklığı ve doğal bağışıklığın birlikte" olmasının IgG yanıtını ve kalıcılığını arttırdığı; ileri yaşın (>60) ise azalttığı bulunmuştur. Kronik hastalık varlığının geç dönem antikor yanıtını etkilemediği görülmüştür. Homojen aşılama ile karşılaştırıldığında heterojen aşı uygulaması (üçüncü doz olarak BNT162b2) daha yüksek antikor düzeyleri sağlamıştır.

SARS CoV-2'ye karşı antikor yanıtının varlığı koruyuculuğu tam olarak göstermemekle birlikte özellikle anti-S antikorları önemli bir immün yanıt göstergesi olarak kabul edilir [2,3]. Hümoral yanıtta IgG daha etkin ve uzun ömürlüdür; uzun vadeli koruma veya bağışıklığın belirlenmesinde ağırlıklı olarak değerlendirilen antikordur [16,19]. Çalışmamızda aşı sonrasında kısmi düzeyde IgM yanıtı saptansa da, beklenildiği gibi IgG yanıtının baskın olduğu görülmektedir.

Aşı bağışıklığının sağladığı antikor yanıtı birçok araştırmada değerlendirilmiştir. Geniş kapsamlı bir araştırmada farklı SARS-CoV-2 aşılarına karşı IgM ve IgG yanıtının ikinci dozdan iki hafta sonra pik yaptığı bildirilmiştir [20]. CoronaVac klinik çalışmasında, ikinci dozdan bir ay sonra %97.7 oranında nötralizan antikor yanıtı sağlanmıştır [21]. Bu çalışmada kullanılan kit ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada aşıdan bir ay sonra %100 IgG-S seropozitifliği [ortanca 547.7 AU/mL (69-24 285)] bildirilmiştir [4]. Bu çalışmada iki doz CoronaVac'tan bir ay sonra (grup 1c) IgG-S seropozitifliği %100 [ortanca 721.5 AU/mL (154-1430)] olup önceki çalışmalarla uyumludur.

CoronaVac aşısının erken dönemde sağladığı antikor yanıtına dair olumlu göstergeler olmakla birlikte, koruyucu yanıtın sürdürülmesi ve hatırlatıcı dozların planlanması için yanıtın persiste edip etmediği önemlidir. Barin ve ark. longitudinal olarak planlanan ve Kıbrıs'ta yürütülen çalışmalarında inaktif aşıdan üç ay sonra antikor yanıtının düştüğünü bildirmişlerdir [12]. Bulgularımıza göre aşıdan beş ay sonra IgG seropozitifliği oranı yüksek olsa da; üç, dört ve beşinci aylar sonrasında kan örneği alınan katılımcılarda titrenin anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, ülkemizdeki sağlık çalışanlarına ikinci doz aşıdan yaklaşık dört ay sonra üçüncü doz aşıların önerilmiş olmasıyla uyum göstermekte ve de desteklemektedir.

Aşı yanıtını irdeleyen çalışmalar genel olarak IgG odaklı olup IgM yanıtına dair veriler sınırlıdır. Jalkanen ve ark. longitudinal planlanan çalışmalarında BNT162b2 aşısının 0. 3. ve 6. haftalarında düşük düzeyde IgM yanıtı olduğunu (anti-S1 yanıtı anti-N'den daha fazla) bildirmişlerdir [22]. Karachaliou ve ark. [17] bir doz mRNA ve viral vektör aşısından sonra %5.6, iki doz aşıdan sonra da %12.8 IgM pozitifliği saptamıştır. Banga Ndzouboukou ve ark. ise iki doz CoronaVac'tan bir ay sonra %3.1 IgM pozitifliği bildirmiştir [16]. Diğer yandan Melgoza-González ve ark. COVID-19 enfeksiyonundan 14 hafta (3.5 ay) sonra IgA ve IgM yanıtının azaldığını ifade etmiştir [23]. Çalışmamızda IgM pozitifliği sadece aşılılarda (%3.2-33.3) düşük, "aşı ile COVID-19 bağışıklığı birlikte" olanlarda ise

beklenildiği gibi daha yüksek bulundu (%30.1-50.0). Ayrıca IgM pozitifliği doğal bağışıklığa benzer şekilde ikinci doza aşıdan üç ay sonra örnek alınan katılımcılarda daha düşük (%3.2-4.3) saptanmıştır.

SARS-CoV-2 antikor testlerini toplumsal prevalans, romatoid faktörler, otoantikorlar veya antijenik yapı benzerlikleri nedeniyle diğer koronaviruslar etkileyebilir [24,25]. Jiang ve ark. diğer koronavirus türleri ile çapraz reaksiyon olasılığının S1 proteini için düşük, N proteini için nispeten yüksek olduğunu bildirmiştir [26]. Chen ve ark. aşısız kişilerde toplam antikor yanıtında %4.8 [59 yalancı pozitif/1493 kişi (17 IgM ve/veya 57 IgG)] yanlış pozitifliğin olduğunu iddia etmişlerdir [20]. Çalışmamızda aşının sıfırıncı gününde ve/veya devamında düzenli örnek alınmamış olması bir kısıtlılıktır. Bununla birlikte aşıdan dört ve beş ay sonra düşük düzeyde IgM pozitifliği olması, seroloji testleri yorumlanırken sonucu etkileyebilecek değişkenlerin göz önünde bulundurulmasına işaret etmektedir.

Bireysel farklılıklara bağlı olarak SARS-CoV-2 antikor yanıtı değişebilmektedir. Çalışmalarda, doğal bağışıklığı olanlara aşı uygulandığında ilk bir-iki ay gibi erken dönemde antikor yanıtının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir [16,27]. Çalışmamızda da "COVID-19 öyküsü ve aşı bağışıklığı birlikte" ise IgG pozitifliği ve düzeyi [%99.0, ortanca 1062.0 AU/mL (45-40000)] sadece aşı bağışıklığına göre [%91.0, ortanca 165.0 AU/mL 46-31796)] daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p değerleri: 0.007 ve 0.001). Üstelik geç dönemde (üç, dört ve beş ay sonra) kan örneği alınan katılımcılarda farkın daha belirgin olması oldukça dikkat çekicidir. Bu durum doğal bağışıklığın daha yüksek hatta kalıcı antikor yanıtına belirgin katkı sağlayabildiğine işaret etmektedir. Doğal bağışıklıkla kıyaslandığında, aşı bağışıklığıyla indüklenen plazmositlerin uzun ömürlü hafıza plazma hücreleri olarak yeterince korunamayabileceği bildirilmektedir [28]. Ayrıca merkezimizde daha önce gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda klinik seyri ağır olan COVID-19 enfeksiyonunun daha yüksek düzeyde ve kalıcı antikor yanıtı sağlaması bu bulguyu destekler niteliktedir [29,30]. Yapılan çalışmalarda ayrıca asemptomatik enfeksiyonlarının güçlü koruyucu bağışıklık oluşturmadığı da gösterilmiştir [31,32].

Farklı aşı türü uygulamalarında ileri yaş düşük IgG yanıtıyla ilişkili bulunmuştur. Çalışmalar genellikle iki doz aşıdan bir-iki ay sonrasına yoğunlaşmakta ve özellikle 60 yaş üzerine dikkat çekilmektedir [16,17,19,21,27]. DSÖ CoronaVac aşısının hastaneye yatış ve ağır hastalıklara karşı etkili olduğunu ifade etmiş olsa da, 60 yaş üzerindeki bireylerde aşının koruyuculuğuna dair uyarı yapmıştır [33]. Bu çalışmada iki doz CoronaVac'tan dört ay sonra ileri yaş grubunda IgG seropozitifliği ve titresinin anlamlı derecede düşük saptanmış olması önceki çalışmalarla uyumludur (sırasıyla p değerleri: 0.001 ve 0.040). Asıl farklılığın özellikle 60 yaş üzerindeki grupta [seropozitiflik %62.5, titre ortanca 92.7 AU/mL (4-2988)] olması dikkat çekmektedir. Ülkemizde sağlık çalışanlarıyla aynı dönemde bu yaş grubuna da üçüncü doz önerilmiştir.

Aşıdan sonraki bir-iki aylık dönemde erkek cinsiyet ve komorbidite varlığının daha düşük IgG yanıtıyla ilişkili olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir [12,21,34]. Ancak cinsiyetin IgM ve IgG yanıtını etkilemediği de iddia edilmiştir [16]. Bu çalışmada IgM yanıtını etkileyen en önemli etken doğal COVID-19 bağışıklığı olmasıdır. IgG seropozitifliği ise ciddi COVID-19 enfeksiyonu açısından risk faktörleri olan HT ve DM komorbiditesi olanlarda daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p değerleri: 0.015 ve 0.050). Ancak ileri istatistiksel analizlerde çalışmamızda bu durumun asıl etkeninin ileri yaş olduğu belirlenmiştir. Önceki çalışmalardan farklı olarak komorbidite varlığı ve cinsiyetin antikor yanıtına etkili bulunmamasının nedeninin, değerlendirmenin aşıdan dört ay sonra yapılmış olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Ülkemizde aşılı bireylerde üçüncü doz aşı uygulamasından önce çeşitli çalışmalarda SARS-CoV-2 antikor yanıtı değerlendirilmiştir. Yavuz ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada üçüncü bir CoronaVac veya BNT162b2 takviye dozu alan 179 sağlık çalışanında üçüncü dozdan hemen önce IgG ortanca değeri 175.7 AU/mL (10.90-5201.60) olarak bildirilmiştir [13]. Çalışmamızda bu değer 165.0 AU/mL (4-31796) olup benzerdir. Uygun kişilere üçüncü doz olarak homojen veya heterojen aşılama seçeneği sunulmuş ve uygulanmıştır. Bu çalışmada kullanılan tanı kitinin kullanıldığı diğer çalışmalarda anti-S IgG ortanca

düzeyi homojen (üç doz CoronaVac) ve heterojen aşı uygulaması (iki doz CoronaVac ve bir doz BNT162b2) sonrasında sırasıyla Keskin ve ark. tarafından 947.3 AU/mL (242.6- 2900.9) (1.7 kat artış) ve 25 538.0 AU/mL (5999.0- 102 290.0) (46.6 kat artış) olarak; Yavuz ve ark. tarafından ise 1153.0 AU/ml (225- 5543) (9 kat artış) ve 17619.3 AU/ml (2329-40 000) (162 kat artış) olarak bildirilmiştir [4,13]. Kıbrıs'ta yürütülen bir çalışmada indeks değer olarak IgG-S yanıtında, üç doz homojen aşı uygulamasıyla 2.8 ve heterojen aşı uygulamasıyla 7.9 kat artış olduğu bildirilmiştir [12]. Bu çalışmada üç doz homojen ve heterojen aşılama sonrasında bu değerler sırasıyla 1707.0 AU/ml (304-8322) (9.3 kat artış) ve 11084.5 AU/ml (2948-40000) (92.4 kat artış) olarak saptanmış olup, önceki çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Ayrıca, beklenildiği gibi BNT162b2 ile daha yüksek IgG-S yanıtı sağlanmıştır.

Tüm katılımcılarda antikor ölçümlerinin longitudinal olarak gerçekleştirilmemiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Nötralizan antikor yanıtı ve hücresel bağışıklık değerlendirilmemiştir. Sadece belirli bir meslek grubunu içermesi nedeniyle çalışma sonuçları toplumun tüm tabakalarına (çocukluklar veya immün düşkün kişiler gibi) genellenemez.

Sonuç

Bu çalışmada CoronaVac aşısından dört ay sonra IgG düzeylerini ve kalıcılığını etkileyen değişkenler COVID-19 geçirmiş olma ve yaş olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre aşıdan sonra kısmen IgM yanıtı da oluşmaktadır. Merkezimizde sağlık çalışanlarına üçüncü doz aşı uygulamasından hemen önce alınan örneklerde ortanca IgG düzeyinin önceki gruplara göre düşük düzeylerde olması üçüncü doz aşı uygulamasını destekleyicidir. Ayrıca üçüncü doz aşı ile serolojik yanıtta önemli bir artış sağlanmıştır. Bu nedenle sonuçlarımız aşı programlarının etkinliğini ve üçüncü dozun yararlılığını desteklemektedir. Ancak koruyucu antikor yanıtının belirlenebilmesi için, nötralizan antikorlara yönelik farklı varyantları kapsayan çalışmalar gerekmektedir.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TGA-2021-193).

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Global COVID-19 Vaccination Strategy in a Changing World: July 2022 update. Available at: https://www.who.int/publications/m/item/global-covid-19-vaccination-strategy-in-a-changing-world--july-2022-update [Accessed October 01, 2022].

2. Grigoryan L, Pulendran B. The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. Semin Immunol 2020; 50: 101422. [Crossref] [PubMed]

3. He Q, Mao Q, Zhang J, Bian L, Gao F, Wang J, et al. COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations. Front Immunol 2021; 12: 669339. [Crossref] [PubMed]

4. Keskin AU, Bolukcu S, Ciragil P, Topkaya AE. SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. J Med Virol 2022; 94(1): 39-41. [Crossref] [PubMed]

5. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. 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 2021; 21(2): 181-92. [Crossref] [PubMed]

6. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis 2021; 21(6): 803-12. [Crossref] [PubMed]

7. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al.; CoronaVac Study Group. 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 2021; 398(10296): 213-22. [Crossref] [PubMed]

8. Bueno SM, Abarca K, González PA, Gálvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine in a Subgroup of Healthy Adults in Chile. Clin Infect Dis 2022; 75(1): e792-e804. [Crossref] [PubMed]

9. Vacharathit V, Aiewsakun P, Manopwisedjaroen S, Srisaowakarn C, Laopanupong T, Ludowyke et al. CoronaVac induces lower neutralising activity against variants of concern than natural infection. Lancet Infect Dis 2021; 21(10): 1352-4. [Crossref] [PubMed]

10. US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Emergency Use Authorization. Available at: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine [Accessed September 03, 2021].

11. US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. FDA Approves First COVID-19 Vaccine, Approval Signifies Key Achievement for Public Health, 2021. Available at: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine [Accessed September 03, 2021].

12. Barin B, Kasap U, Selçuk F, Volkan E, Uluçkan Ö. Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study. Lancet Microbe 2022; 3(4): e274-e283. [Crossref] [PubMed]

13. Yavuz E, Günal Ö, Başbulut E, Şen A. SARS-CoV-2 specific antibody responses in healthcare workers after a third booster dose of CoronaVac or BNT162b2 vaccine. J Med Virol 2022; 94(8): 3768-75. [Crossref] [PubMed]

14. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol 2020; 17(6): 613-20. [Crossref] [PubMed]

15. Perkmann T, Perkmann-Nagele N, Koller T, Mucher P, Radakovics A, Marculescu R, et al. Anti-Spike Protein Assays to Determine SARS-CoV-2 Antibody Levels: a Head-to-Head Comparison of Five Quantitative Assays. Microbiol Spectr 2021; 9(1): e0024721. [Crossref] [PubMed]

16. Banga Ndzouboukou JL, Zhang YD, Lei Q, Lin XS, Yao ZJ, Fu H, et al. Human IgM and IgG Responses to an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. Curr Med Sci 2021; 41(6): 1081-6. [Crossref] [PubMed]

17. Karachaliou M, Moncunill G, Espinosa A, Castaño-Vinyals G, Rubio R, Vidal M, et al. SARS-CoV-2 infection, vaccination, and antibody response trajectories in adults: a cohort study in Catalonia. BMC Med 2022; 20(1): 347. [Crossref] [PubMed]

18. Republic of Türkiye Ministry of Health, Ankara, Türkiye. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Available at: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40282/0/covid19-saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf [Accessed September 01, 2020]

19. Racine R, Winslow GM. IgM in microbial infections: taken for granted? Immunol Lett 2009; 125(2): 79-85. [Crossref] [PubMed]

20. Chen F, Zhong Y, Li J, Luo J. Dynamic changes of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG among population vaccinated with COVID-19 vaccine. Epidemiol Infect 2022; 150: 1-17. [Crossref] [PubMed]

21. Şenol Akar Ş, Akçalı S, Özkaya Y, Gezginci FM, Cengiz Özyurt B, Deniz G, et al. Factors Affecting Side Effects, Seroconversion Rates and Antibody Response After Inactivated SARS-CoV-2 Vaccination in Healthcare Workers. Mikrobiyol Bul 2021; 55(4): 519-38. [Crossref] [PubMed]

22. Jalkanen P, Kolehmainen P, Häkkinen HK, Huttunen M, Tähtinen PA, Lundberg R, et al. COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants. Nat Commun 2021; 12(1): 3991. [Crossref] [PubMed]

23. Melgoza-González EA, Hinojosa-Trujillo D, Reséndiz-Sandoval M, Mata-Haro V, Hernández-Valenzuela S, García-Vega M, et al. Analysis of IgG, IgA and IgM antibodies against SARS-CoV-2 spike protein S1 in convalescent and vaccinated patients with the Pfizer-BioNTech and CanSinoBio vaccines. Transbound Emerg Dis 2022; 69(4): e734-e745. [Crossref] [PubMed]

24. Chen M, Qin R, Jiang M, Yang Z, Wen W, Li J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. Int J Infect Dis 2021; 104: 415-22. [Crossref] [PubMed]

25. Kharlamova N, Dunn N, Bedri SK, Jerling S, Almgren M, Faustini F, et al. False Positive Results in SARS-CoV-2 Serological Tests for Samples From Patients With Chronic Inflammatory Diseases. Front Immunol 2021; 12: 666114. [Crossref] [PubMed]

26. Jiang HW, Li Y, Zhang HN, Wang W, Yang X, Qi H, et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. Nat Commun 2020; 11(1): 3581. [Crossref] [PubMed]

27. Đaković Rode O, Bodulić K, Zember S, Cetinić Balent N, Novokmet A, Čulo M, et al. Decline of Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibody Levels 6 Months after Complete BNT162b2 Vaccination in Healthcare Workers to Levels Observed Following the First Vaccine Dose. Vaccines (Basel) 2022; 10(2): 153. [Crossref] [PubMed]

28. Quast I, Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19. Immunity 2021; 54(2): 205-10. [Crossref] [PubMed]

29. Turkkan A, Saglik I, Turan C, Sahin A, Akalin H, Ener B, et al. Nine-month course of SARS-CoV-2 antibodies in individuals with COVID-19 infection. Ir J Med Sci 2022; 191(6): 2803-11. [Crossref] [PubMed]

30. Saglik I, Turkkan A, Turan C, Kara A, Akalin H, Ener B, et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibodies and Six Immunoassays in Pediatric and Adult Patients 12 Weeks After COVID-19. Cureus 2022; 14(2): e22195. [Crossref] [PubMed]

31. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med 2020; 26(8): 1200-4. [Crossref] [PubMed]

32. Lei Q, Li Y, Hou HY, Wang F, Ouyang ZQ, Zhang Y, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. Allergy 2021; 76(2): 551-61. [Crossref] [PubMed]

33. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Interim Recommendations for Use of the Inactivated COVID-19 Vaccine, CoronaVac, Developed by Sinovac (15 March 2022 | COVID-19: Vaccines). *Archived versions: 24.05.2021 and 21.10.2021*. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1 [Accessed September 03, 2022].

34. Sauré D, O'Ryan M, Torres JP, Zuniga M, Santelices E, Basso LJ. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. Lancet Infect Dis 2022; 22(1): 56-63. [Crossref] [PubMed]