flora

KLİNİK ÇALIŞMA/RESEARCH ARTICLE

FLORA 2023;28(2):164-174 • doi: 10.5578/flora.20239916

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran SARS-CoV-2 IgG Reaktif Bireylerde, Demografik ve Klinik Verilerin Retrospektif Analizi: 1 Yıllık Değerlendirme

Retrospective Analysis of Demographic and Clinical Data in SARS-CoV-2 IgG Reactive Individuals Applied to Cerrahpaşa Medical Faculty Hospital: 1 Year Evaluation

Rüveyda AKÇİN[1](İD), Tevhide ZİVER[2](İD), Okan AYDOĞAN[3](İD), Fatma Özlem ZURNACI[4](İD), Doğukan ÖZBEY[1](İD), Harika Öykü DİNÇ[5](İD), Ferhat DAŞDEMİR[1](İD), Mehmet DEMİRCİ[6](İD), Serhat SİREKBASAN[7](İD), Bekir Sami KOCAZEYBEK[1](İD)

[1] İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2] Doğu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, Kıbrıs
[3] İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4] İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Tıp ve Biyoteknoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[5] Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6] Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye
[7] Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çankırı, Türkiye

Makale atıfı: *Akçin R, Ziver T, Aydoğan O, Zurnacı FÖ, Özbey D, Dinç HÖ, Daşdemir F ve ark. Cerrahpaşa tıp fakültesi hastanesine başvuran SARS-CoV-2 IgG reaktif bireylerde, demografik ve klinik verilerin retrospektif analizi: 1 yıllık değerlendirme FLORA 2023;28(2):164-174.*

ÖZ

Giriş: *SARS-CoV-2 IgG testleri bireyin önceden COVID-19 hastalığını geçirip geçirmediğini, aşı uygulaması sonucu oluşan antikor düzeyini ve toplumdaki COVID-19 seroprevalansını saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmamızda Seroloji/ELISA laboratuvarına infeksiyon şüphesi, infeksiyon geçmişi veya aşı sonrası SARS-CoV-2 IgG düzeyinin saptanması amacıyla başvuran olguların, SARS-CoV-2 IgG düzeylerinin, demografik ve klinik verilerle birlikte retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*

Materyal ve Metod: *Çalışmaya 4 Ocak 2021-31 Aralık 2021 tarihleri arasında birimimize SARS-CoV-2 IgG test istemiyle başvuran ve antikor testi reaktif saptanan olgular alınmıştır. Olguların demografik ve klinik verileri, geriye dönük sorgulanarak elde edilmiştir. Antikor tespiti için ELISA ve CMIA prensipli test kitleri kullanılmıştır.*

Bulgular: *Çalışmaya SARS-CoV-2 IgG testi reaktif saptanan 549 kişi alınmıştır. Bunların 308'i (%56.10) kadın, 241'i (%43.90) erkek olup yaş ortalamaları 42.31 olarak saptanmıştır. 549 olgunun 159'u (%28.96) ELISA, 390'ı (%71.04) ise CMIA test kitiyle analiz edilmiştir. ELISA yöntemi ile antikor düzeyi belirlenen dönemde infeksiyonu geçiren kişilerde antikor değerleri, aşı sonrası belirlenen antikor değerlerine göre yüksek saptanırken ($p< 0.01$), 61 yaş ve üstü kişilerin antikor değerleri 18-50 yaş gruplarına göre yüksek bulunmuştur ($p< 0.05$). Aşı sonrası antikor test sonuçları karşılaştırıldığında medyan değerleri arasında farklılık olsa da aşı türleri arasında fark saptanmamıştır ($p> 0.05$).*

Sonuç: *COVID-19 infeksiyon sonrasında hem humoral hem hücresel immün yanıt geliştiğinden ötürü çalışmamızda ELISA yöntemiyle çalışılan dönemde infeksiyonu geçiren kişilerin antikor titreleri aşı sonrasına göre yüksek saptanmıştır. Bu sonucun bu dönemde*

Geliş Tarihi/Received: 06/03/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 08/07/2022

©Telif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 01.06.2023

CoronaVac inaktif aşısının uygulanması ve bu aşının daha fazla humoral immün yanıt oluşumuna neden olmasıyla ilişkili olabileceği, ayrıca 61 yaş ve üstü bireylerin antikor düzeylerinin diğer yaş gruplarına göre yüksek saptanmasının aşılanma sürecinde bu yaş aralığının öncelikli olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Farklı dönemlerde uygulanan aşı türlerine karşı oluşan antikor titreleri arasında anlamlı farklılık saptanmasa da hatırlatma doz uygulaması sonrasında antikor titrelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Genel popülasyonun hem seroprevalans hem de bağışık yanıtının belirlenmesi için standardizasyona uygun, kantitatif sonuç veren kitlerle geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *SARS-CoV-2; ELISA; IgG; CMIA*

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Demographic and Clinical Data in SARS-CoV-2 IgG Reactive Individuals Applied to Cerrahpaşa Medical Faculty Hospital: 1 Year Evaluation

Rüveyda AKÇİN[1], Tevhide ZİVER[2], Okan AYDOĞAN[3], Fatma Özlem ZURNACI[4], Doğukan ÖZBEY[1], Harika Öykü DİNÇ[5], Ferhat DAŞDEMİR[1], Mehmet DEMİRCİ[6], Serhat SİREKBASAN[7], Bekir Sami KOCAZEYBEK[1]

[1] Department of Medical Microbiology, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye
[2] Department of Nutrition and Dietetics, Doğu Akdeniz University Faculty of Medicine, Gazimağusa, Kıbrıs
[3] Department of Medical Microbiology, İstanbul Medipol University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye
[4] Department of Molecular Medicine and Biotechnology, İstanbul Medipol University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye
[5] Department of Pharmaceutical Microbiology, Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye
[6] Department of Medical Microbiology, Kırklareli University Faculty of Medicine, Kırklareli, Türkiye
[7] Department of Medical Services and Techniques, Çankırı Karatekin University Eldivan Vocational School of Health Services, Çankırı, Türkiye

Introduction: *SARS-CoV-2 IgG tests are used to determine whether an individual has had COVID-19 disease before, the antibody level resulting from vaccination, and the seroprevalence of COVID-19 in the community. Aim of this study was to evaluate the SARS-CoV-2 IgG levels, together with demographic and clinical data retrospectively from the cases who applied to the Serology/ELISA laboratory for suspected infection, history of the disease, or after vaccination.*

Materials and Methods: *Cases that applied to our unit with a SARS-CoV-2 IgG test request between January 4, 2021 and December 31, 2021 and whose antibody test was found to be reactive were included in the study. Demographic and clinical data of the cases were obtained by retrospective examination. ELISA and CMIA based test kits were used for antibody detection.*

Results: *The test was included 549 subjects with reactive SARS-CoV-2 IgG in the study. 308 (56.10%) were female, and 241 (43.90%) were male, with a mean age of 42.31 years. 159 (28.96%) of 549 cases were analyzed with ELISA and 390 (71.04%) with CMIA based test kit. In the period determined by the ELISA method, the antibody titer of the people who had the infection were higher than the antibody titer determined after the vaccination ($p< 0.01$), while the antibody titer of the people 61 years and older were found to be higher than the 18-50 age groups ($p< 0.05$). When the post-vaccination antibody test results were compared, there was no difference between the vaccine types, although there was a difference between the median values ($p> 0.05$).*

Conclusion: *With the development of humoral and cellular immune response after COVID-19 infection, the antibody titers of people who had the infection during the study period with the ELISA method were found to be higher than after vaccination. Although there was no significant difference between the antibody titers against the vaccine types administered in different periods, it was determined that the antibody titers were higher after the reminder dose administration. We think that the application of the CoronaVac inactivated vaccine in this period and the vaccine causing a more humoral immune response may be related to the fact that the antibody levels of individuals aged 61 and over are higher than other age groups due to the priority of this age range in the vaccination process. We believe that large-scale studies should be conducted with kits suitable for standardization and give quantitative results to determine both seroprevalence and the immune response of the general population.*

Key Words: *SARS-CoV-2; ELISA; IgG; CMIA*

GİRİŞ

2019 yılının aralık ayında, Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirilmiş ve salgının kaynağının yeni tip bir koronavirüs olduğu belirlenmiştir. SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüsün tüm dünyada hızla yayılması ve COVID-19'a bağlı ölümlerin artmasıyla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de COVID-19 pandemisi ilan edilmiştir[1]. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de Mart 2022 itibarıyla toplam olgu sayısı yaklaşık 13.353.676, toplam ölüm sayısı ise 91.910'dur[2].

COVID-19 infeksiyonu ve bu infeksiyondan korunmak amacıyla uygulanan aşı sonrasında nükleokapsid (N) ve/veya spike proteini (S) gibi spesifik viral proteinlere karşı hem hücre aracılı hem de humoral immün yanıt gelişmektedir[3]. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşmakta ve S1 alt biriminde virüsün duyarlı hücrelere bağlanmasına aracılık eden *receptore binding domain* (RBD) bulunmaktadır. Reseptör bağlanma alanı (*receptore binding domain)*, özellikle tip 2 alveolar epitel hücreler, akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem tarafından eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmada rol oynamaktadır. Bağlanma sonucu oluşan kompleks, konak tip II transmembran serin proteaz *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) enzimi yardımıyla virüsün hücreye girişini sağlamaktadır. Virüsün inhibisyonunda rol oynayan nötralizan antikorlar genellikle RBD'ye karşı oluşmaktadır[4,5].

İnsanlarda, doğal infeksiyonla birlikte SARS-CoV-2'nin N ve S proteinlerine karşı IgM, IgA ve IgG antikor yanıtları oluşmaktadır. Doğal infeksiyonla ilk oluşan antikor yanıtı IgM olmakla birlikte ardından IgG antikorları saptanabilir düzeye gelmektedir. Bununla birlikte, IgM ve IgA antikor titreleri, IgG'den daha hızlı düşüşe geçtiğinden ötürü infeksiyondan haftalar veya aylar sonra genellikle kaybolmaktadır[4-7]. IgG antikor testleri ile S ve alt birimlerine karşı gelişen antikorlar, infeksiyondan sonraki 2-3 hafta veya aşının birinci veya ikinci dozundan üç hafta sonra hastadan alınan serumda tespit edilebilmektedir[5,8-10]. Antikor testleri ile hem COVID-19 hastalığını geçiren/geçirmiş kişiler hem de aşılama sonrası bireylerin immün yanıt oluşturup oluşturmadığı saptanabilmektedir[3,8].

SARS-CoV-2 IgG testleri genel olarak, epidemiyolojik ve sürveyans çalışmaları, toplumdaki COVID-19 seroprevalansının saptanması, aşısız olup COVID-19 infeksiyonu geçiren bireylerin belirlenmesi ve aşılama sonrası gelişen antikor seviyelerinin ölçülmesi amacı ile kullanılmaktadır[11,12]. Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin başta infeksiyon kliniğine ve diğer çeşitli kliniklerine infeksiyon şüphesi (PCR negatif, aile veya yakın çevre COVID-19 anamnez pozitif), infeksiyon geçmişi (COVID-19 anamnez pozitif) veya aşı sonrası (CoronaVac, Comirnaty, 2 doz CoronaVac + 1 doz Comirnaty) SARS-CoV-2 IgG düzeyinin semikantitatif/kantitatif olarak saptanması amacıyla başvuran ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji/ELISA laboratuvarına gönderilen olguların serum örneklerinde çalışılan SARS-CoV-2 IgG düzeylerinin ve beraberinde klinik demografik verilerinin, antikor testi yaptırma nedenlerinin ve bireylere uygulanan farklı aşı tipleri ve buna bağlı olarak bu aşı tipleri arasındaki antikor düzeylerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 4 Ocak 2021-31 Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli kliniklerine infeksiyon şüphesi, infeksiyon geçmişi veya aşı sonrası başvuran ve SARS-CoV-2 IgG test istemi yapılan 2.797 olgudan, antikor sonucu reaktif saptanan 2.098 olgu dahil edilmiş ve bu olguların demografik ve serolojik test verileri, hastanemizin İSHOP Otomasyon Kayıt Sistemi'nden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Çalışmamızda SARS-CoV-2 IgG test sonucu reaktif saptanan 2.098 bireye İSHOP sisteminde kayıtlı olan telefon numaraları ile ulaşılarak çalışma hakkında bilgi verilmiş ve değerlendirmeye dahil edilen kullanıcılardan çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair sözlü onam alınmıştır. Ancak çalışmamızda; test tekrarı yapılanların ve çalışmaya katılımda gönüllü olmayan bireylerin dışlanması, antikoru reaktif saptanan bireylerin iletişim bilgilerinin eksik olması sebebiyle antikor testi reaktif saptanan 549 olgu çalışmaya alınmıştır. Değerlendirmeye alınan olguların antikor testi yaptırma nedeni, COVID-19 infeksiyon öyküsü, COVID-19 klinik durumu, uygulanan aşı tipi [CoronaVac (Sinovac Life Sciences/Çin), Comirnaty (BNT162b2, Pfizer-BioNTech/

Almanya), 2 doz CoronaVac + 1 doz Comirnaty] ve komorbidite durumu (var/yok) sorgulanmıştır.

Birimimizde 4 Ocak 2021 ve 4 Mart 2021 tarihleri arasında ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) prensipli açık tam otomatize sistemlere uygun cihazda (Triturus, Grifols, İspanya), semikantitatif sonuç veren COVID-19 ELISA IgG ticari kiti (Vircell, Granada, İspanya) kullanılmıştır. Bu kit spike protein ve nükleoprotein temelli testler arasında olup duyarlılığı %58, özgüllüğü ise %98 olarak belirlenmiştir. Bu kitle yapılan testler, üretici firmanın önerileri doğrultusunda OD/Co antikor indeksi biriminden belirlenerek, <4 negatif, 4-6 ara değer, >6 ise pozitif olarak değerlendirilmiştir. Semikantitatif sonuç veren bu COVID-19 ELISA IgG ticari kitinin tam kantitatif sonuç vermemesi ve belirtilen tarih aralıklarında ülkemizde yapılan CoronaVac aşı sonrası virüsün S proteinine karşı oluşan antikorun tam olarak tespitinin yapılamaması gerekçesiyle 4 Mart 2021 tarihinden itibaren kapalı tam otomatize sistemde (Architect i1000SR, Abbott, ABD) CMIA (*Chemiluminescencent Microparticle Immunoassay*) prensipli kantitatif sonuç veren SARS-CoV-2 IgG II Quant ticari kiti (Abbott, Chicago, ABD) ile çalışılmaya başlanmıştır. SARS-COV-2 IgG II Quant ticari kitine göre, çalışılan serumların sonuçları Arbitrary Unit/mL (AU/mL) birimiyle ve analizinde <50 AU/mL non-reaktif, ≥50 AU/mL reaktif olarak değerlendirilmiştir. AU/mL cinsinden elde edilen konsantrasyonlar 0.142 korelasyon katsayısı ile çarpılarak, DSÖ'nün Anti-SARS-CoV-2 IgG'ye ilişkin uluslararası standardında[13] yer alan Bağlanan Antikor Ünitesi (*Binding Antibody Unit*/mL-BAU/mL) birimine dönüştürülmüştür. Buna göre, analizinde <7.1 BAU/mL non-reaktif, ≥7.1 BAU/mL reaktif olarak kabul edilmiştir.

Araştırma verilerinin istatiksel olarak analiz edilmesinde Statistical Package for Social Scicences (SPSS) 25.0 Windows (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) yazılımı kullanılmıştır. SARS-CoV-2 IgG reaktif saptanan olguların demografik verilerine göre dağılımları sayı ve yüzde olarak Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Katılımcıların demografik özelliklerine göre dağılımı frekans analiziyle belirlenmiş olup, antikor titre değerlerine ilişkin ortalama, standart sapma, medyan ve IQR gibi tanımlayıcı istatistikler Tablo 3, 4, 5, 6 ve 7'de gösterilmiştir. Katılımcıların antikor titre değerlerinin normal dağılıma uyum durumu Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiştir. Buna göre ELISA ve CMIA test yöntemleri içerisinde yaş grubuna, cinsiyete, komorbidite durumuna, antikor yaptırma sebebi ve aşı durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda non-parametrik testler olan Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H testi kullanılmış olup Tablo 3, 4, 5, 6 ve 7'de gösterilmiştir. Bununla birlikte, tespit edilen antikor sonuçlarının normallik varsayımı için Shapiro-Wilk testi sonuçları incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p< 0.05$ değeri olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. SARS-CoV-2 IgG reaktif saptanan olguların yaş ve cinsiyetlere göre dağılımları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş Grubu		
18-30 yaş	147	%26.77
31-40 yaş	124	%22.58
41-50 yaş	118	%21.49
51-60 yaş	86	%15.66
61 yaş ve üstü	74	%13.50
Cinsiyet		
Erkek	241	%43.90
Kadın	308	%56.10

Tablo 2. SARS-CoV-2 IgG reaktif saptanan olguların demografik verilerine göre dağılımları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Test Kiti		
SARS-CoV-2 IgG (ELISA)	159	%28.96
SARS-CoV-2 IgG (CMIA)	390	%71.04
Antikor Testi Yaptırma Sebebi		
İnfeksiyon varlığı ya da şüphesi	247	%45
Aşı sonrası	302	%55
COVID-19 Öyküsü		
Yok	283	%51.54
Var	266	%48.46
COVID-19 Klinik Tablo		
Hafif	170	%63.90
Orta	82	%30.82
Ağır	14	%5.28
Komorbidite Durumu		
Yok	369	%67.21
Var	180	%32.79

Tablo 3. Olguların yaş grubuna göre SARS-CoV-2 IgG sonuçlarının ELISA ve CMIA yöntemlerine göre karşılaştırılması

Test Kiti	Yaş grubu	n	x̄	SD	Medyan	IQR	SO	X^2	p
ELISA	18-30[a]	38	29.42	18.44	24	26.37	74.79	11.257	0.024*
	31-40[b]	33	30.03	22.32	27.80	36.49	72.67		
	41-50[c]	45	29.32	19.25	25.60	31.25	74.09		
	51-60[d]	26	35.07	21.25	33.70	38.40	85.46		
	61 yaş ve üstü[e]	17	48.75	21.91	55.70	36.85	113.18		
CMIA	18-30	109	2197.46	4612.23	918.20	1474.10	190.48	0.556	0.968
	31-40	91	3438.58	7631.73	929.10	1852.0	193.89		
	41-50	73	3186.05	5448.58	850.30	2764.10	196.71		
	51-60	60	3128.62	5434.45	1016.60	3338.70	198.05		
	61 yaş ve üstü	57	3591.42	6889.24	869.10	3403.60	203.42		

*a-e; p= 0.024, b-e, c-e; p< 0.05, x̄: Ortalama, SD: Standart sapma (*standard deviation*), X^2: Kruskal-Wallis H testi.

Tablo 4. Olguların cinsiyetine göre SARS-CoV-2 IgG sonuçlarının ELISA ve CMIA yöntemlerine göre karşılaştırılması

Test Kiti	Cinsiyet	n	x̄	SD	Medyan	IQR	SO	Z	p
ELISA	Erkek	68	36.58	22.45	34.15	41.10	87.81	-1.849	0.065
	Kadın	91	29.47	19.36	25.90	27.10	74.16		
CMIA	Erkek	173	2949.48	6313.97	809.60	1783.20	187.34	-1.277	0.202
	Kadın	217	3074.58	5825.25	1029.20	2322.0	202.01		

x̄: Ortalama, SD: Standart sapma (*standard deviation*), SO: ??, Z: Mann-Whitney U testi.

Tablo 5. Olguların komorbidite durumuna göre SARS-CoV-2 IgG sonuçlarının ELISA ve CMIA yöntemlerine göre karşılaştırılması

Test Kiti	Komorbidite	n	x̄	SD	Medyan	IQR	SO	Z	p
ELISA	Yok	115	31.13	20.72	25.90	34.70	77.19	-1.244	0.214
	Var	44	36.11	21.43	37.30	37.75	87.34		
CMIA	Yok	254	2693.55	5622.11	857.95	1759.2	191.96	-0.846	0.397
	Var	136	3627.07	6729.76	1035.55	3414.4	202.10		

x̄: Ortalama, SD: Standart sapma (*standard deviation*), Z: Mann-Whitney U testi.

Tablo 6. Olguların antikor testi yaptırma sebeplerine göre SARS-CoV-2 IgG sonuçlarının ELISA ve CMIA yöntemlerine göre karşılaştırılması

Test Yöntemi	Antikor Testi Yaptırma Sebebi	n	Medyan	IQR	X^2	p
ELISA	İnfeksiyon sonrası[a]	75	33.80	31.50	18.238	<0.001*
	Aşı sonrası[b]	78	18.75	31.97		
	İnfeksiyon şüphesi[c]*	6	43.45	38.45		
CMIA	İnfeksiyon sonrası	110	832.95	2319.90	1.598	0.450
	Aşı sonrası	224	914.25	1747.10		
	İnfeksiyon şüphesi*	56	1023.55	4420.50		

[a]: İnfeksiyon sonrası antikor testi yaptıran olgular, b: Aşı sonrası antikor testi yaptıran olgular, c: İnfeksiyon şüphesiyle antikor testi yaptıran olgular.
*: Kruskal-Wallis H testi; a-b: p< 0.001, Ý: Mann-Whitney U testi p< 0.01.

Tablo 7. Olguların aşı durumlarına göre SARS-CoV-2 IgG sonuçlarının ELISA ve CMIA yöntemlerine göre karşılaştırılması

Test Yöntemi	Aşı Durumu	Medyan	Min.	Maks.	p
ELISA	Aşı (-)	36.6	17.9	67.1	0.317**
	CoronoVac	27.5	7.2	80.1	
CMIA	Aşı (-)	589.4	54.5	27569.3	0.419*
	CoronoVac	849.9	52.3	40000	
	Comirnaty	927.3	93.7	36341.3	
	2 CoronoVac + 1 Comirnaty	1009.6	72.9	32993.8	

*: Kruskal-Wallis H testi, **: Mann-Whitney U testi p< 0.05.

Çalışma, 20 Eylül 2021 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 02.03.2022 tarihinde 326849 karar numarası ile etik açıdan onaylanmıştır.

BULGULAR

4 Ocak 2021 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında 2.797 kişiye SARS-CoV-2 IgG testi yapılmış olup bunların 2098'i (%75) reaktif, 699'u (%25) non-reaktif saptanmıştır. SARS-CoV-2 IgG testini birden fazla yaptıran, antikor sonucu reaktif saptanan ancak iletişim bilgileri eksik olan ve araştırmamıza katılmaya gönüllü olmayan bireylerin dışlanmasıyla çalışmamıza 549 SARS-CoV-2 IgG reaktif olgu dahil edilmiştir. 549 olgunun yaş ve cinsiyet verileri Tablo 1'de yer almaktadır. Bu olguların 308'i (%56.10) kadın ve 241'i (%43.90) erkek olup genel yaş ortalamaları 42.31'dir. Yaş grupları arasında SARS-CoV-2 IgG reaktifliği en az 61 ve üzeri yaşta 74 (%13.50) olarak saptanırken, en fazla 18-30 yaş arasında 147 (%26.77) olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 549 olgunun 159'u (%28.96) ELISA prensipli semikantitatif sonuç veren COVID-19 ELISA IgG ticari kitiyle, 390'ı (%71.04) ise CMIA prensipli kantitatif sonuç veren SARS-COV-2 IgG II Quant ticari kitiyle analiz edilmiştir (Tablo 2). Çalışmaya alınan olguların 302'si (%55) aşı sonrasında, 247'si ise (%45) COVID-19 infeksiyon varlığı ya da şüphesi sebebiyle antikor testi yaptırmıştır. Antikor testi reaktif saptanan 266 olguda (%48.46) COVID-19 öyküsü bulunmakla birlikte, bu olguların 170'inde (%63.90) hafif, 82'sinde (%30.82) orta, 14'ünde (%5.28) ise ağır klinik tablo gözlemlenmiştir. Antikor testi reaktif saptanan 549 olgunun 180'inde (%32.79) ise komorbidite varlığı saptanmıştır (Tablo 2).

Olguların yaş grubuna göre antikor değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis H testi sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. ELISA prensibiyle antikor testi yapılan olguların yaş gruplarına göre antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p< 0.05$). 61 yaş ve üstü olguların antikor düzeyleri 18-30 yaş, 31-40 yaş, 41-50 ve 51-60 yaş arası katılımcılara oranla daha yüksek saptanmıştır. CMIA prensibiyle antikor düzeyi bakılan olguların yaş gruplarına göre antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p> 0.05$).

Tablo 4'de ELISA ve CMIA yöntemiyle antikor testi yapılan olguların cinsiyete göre antikor düzeyleri verilmiştir. Verilere göre cinsiyet ile antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p> 0.05$).

Olguların komorbidite durumuna göre (var/yok) SARS-CoV-2 IgG değerleri karşılaştırılmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. ELISA ve CMIA yöntemiyle antikor testi yapılan olguların komorbidite durumuna göre antikor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p> 0.05$).

Tablo 6'da olguların antikor testi yaptırma nedenlerine (infeksiyon sonrası, infeksiyon şüphesi ve aşı sonrası) göre farklı test yöntemleri kullanılarak antikor değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. ELISA yöntemiyle, infeksiyon sonrası 75 olgu, aşı sonrası 78 olgu ve infeksiyon şüphesi ile altı olgu SARS-CoV-2 IgG testi yaptırmıştır. Bu üç grup arasında infeksiyon şüphesi nedeniyle antikor testi yaptıran olguların medyan değeri en yüksek bulunmuştur. CMIA yöntemiyle, infeksiyon sonrası 110 olgu, aşı sonrası 224 olgu ve infeksiyon şüphesiyle 56 olgu SARS-CoV-2 IgG testi yaptırmıştır. Bu üç grup arasında infeksiyon şüphesiyle antikor testi yaptıran bireylerin medyan değeri en yüksek bulunmuştur. ELISA yöntemiyle antikor düzeyi belirlenen dönemde, infeksiyonu geçiren kişilerde antikor değerleri, aşı sonrası belirlenen antikor değerlerine oranla anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p< 0.01$), CMIA yöntemiyle antikor düzeyi belirlenen dönemde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Uygulanan aşı tiplerine göre farklı test yöntemleriyle SARS-CoV-2 IgG sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir. ELISA prensibi kullanılarak yapılan testte en yüksek antikor medyan değeri 36.6 OD/Co ile aşı olmayıp infeksiyonu geçiren olgular olduğu görülmektedir. Bununla beraber ELISA prensibiyle bakılan antikor testinde aşı olmamış olan olgularda minimum antikor değeri 17.9 OD/Co'dur, maksimum antikor değeriyse 67.1 OD/Co olarak belirlenmiştir. ELISA prensibiyle bakılan antikor testinde CoronoVac aşısı uygulanan olgularda minimum antikor değeri 7.2 OD/Co, maksimum antikor değeriyse 80.1 OD/Co'dur. CMIA prensibi kullanılarak yapılan testte en yüksek antikor düzeyinin 1009.6 AU/mL medyan değeri ile 2 doz CoronoVac + 1 doz Comirnaty aşı uygulaması yapılan olgular olduğu görülmektedir. Bununla beraber, aşı olmamış olan olgularda minimum antikor değeri 54.5 AU/mL'dir, maksimum antikor değeriyse 27569.3 AU/mL'dir. CoronoVac aşısı olmuş olgularda minimum antikor değeri 52.3 AU/mL'dir, maksimum antikor değeriyse 40.000 AU/mL'dir. Comirnaty aşısı olmuş olgularda minimum antikor değeri 93.7 AU/mL'dir, maksimum antikor değeriyse 36341.3 AU/mL'dir. İki doz CoronoVac + 1 doz Comirnaty aşısı olmuş olgularda minimum antikor değeri 72.9 AU/mL'dir, maksimum antikor değeriyse 32993.8 AU/mL'dir. ELISA ve CMIA prensiplerinin içerisinde gruplar arası [Aşı (-), CoronoVac, Comirnaty, CoronoVac + 1 doz Comirnaty] antikor düzeyi bakımından kıyaslama yapıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p> 0.05$).

TARTIŞMA

Çin'de başlayan ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemik salgın olarak ilan edilen COVID-19 sendromu halen dünyayı hastalık ve ölümlerle ciddi olarak tehdit etmektedir. COVID-19 pandemisinin sonlandırılması için aşılama ve infeksiyonu geçirme sonucunda oluşan antikorların ne kadar süre koruduğu veya bu antikorların infeksiyonu önleyebilecek koruyucu bağışıklığı oluşturup oluşturmadığı bilim dünyasının en tartışılan gündem konusudur. Bununla birlikte SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immün yanıt ve koruyuculuk süresiyle ilgili henüz net veriler mevcut değildir.

SARS-CoV-2 IgG antikor testleri, SARS-COV-2'ye maruz kalmış ve bağışık yanıt geliştirmiş

olabilecek kişilerin saptanmasında kritik bir role sahip olmakla birlikte bağışıklık pasaportu olarak da önem kazanmaktadır. IgG, reaktif saptanan aşısız bireylerin COVID-19 infeksiyonunu geçirmiş olduklarını gösteren çok önemli bir parametre olmakla birlikte, hastalığı semptomsuz olarak geçiren aşısız bireylerin belirlenmesinde de kullanılan önemli bir belirteçtir.

SARS-CoV-2 IgG düzeyinin saptanması amacıyla laboratuvarımıza başvuran bireyleri incelediğimiz çalışmamıza 2.797 kişi dahil edilmiş ve bunların 2.098'inin (%75) antikoru reaktif saptanmıştır. Ancak antikor sonucu reaktif saptanan bireylerden 549'una ulaşılabilmiştir. Bu 549 olgunun; %26.77'si 18-30 yaş arasında, %22.58'i 31-40 yaş arasında iken, %56.10'u kadın %43.90'ı ise erkektir. SARS-CoV-2 IgG testi reaktif saptanan 549 kişinin %71.04'ü CMIA, %28.96'sı ise ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Olguların; %55'inin aşı sonrası, %45'inin ise COVID-19 infeksiyon varlığı veya şüphesi nedeniyle antikor testi yaptırdığı, %48.46'sının COVID-19 infeksiyonu geçirdiği, infeksiyon geçirenlerin %63.90'ının infeksiyonu hafif geçirdiği saptanmıştır. Antikor testi reaktif saptanan olguların %37.79'unda komorbidite varlığı saptanmıştır.

Türkiye'de aşı uygulamasına geçilmeden önce İstanbul'dan Özdemir ve arkadaşlarının[14] Mart-Eylül 2020 tarihleri arasında 774 sağlık çalışanının Anti-SARS-CoV-2 seropozitifliğini değerlendirdiği çalışmada %7.4 oranında seropozitiflik saptanırken, PCR ile COVID-19 tanısı almış çalışanlarda %75.6, tanı almayan çalışanlarda ise %3.5 oranında reaktivite belirlenmiştir. Benzer şekilde Haziran 2020'de Alkurt ve arkadaşlarının[15] sağlık çalışanları ile yapmış olduğu araştırmada PCR ile tanı alan kişilerin seropozitifliği %78.2, almayanların ise %2.7 olarak saptanmıştır. İtalya'da Polvere ve arkadaşlarının[16] 1.383 gönüllü üzerinde yapmış olduğu araştırmada %23.08 oranında, İngiltere'de 545 asemptomatik sağlık çalışanıyla yapılan bir çalışmada %24.4 oranında SARS-CoV-2 IgG saptanmıştır[17].

Olguların yaş, cinsiyet ve komorbidite durumuna göre SARS-CoV-2 IgG sonuçlarının ELISA ve CMIA yöntemlerine göre karşılaştırılmasını değerlendirdiğimiz çalışmamızda, cinsiyet ve komorbidite durumuna göre antikor düzeyleri arasında istatistiksel bir farka rastlanmamıştır. Ancak ELISA prensibiyle antikor testi yapılan olguların yaş gruplarına göre antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilirken, CMIA yöntemiyle antikor düzeyi bakılan olguların yaş grupları ve antikor düzeyleri arasında fark olmadığı belirlenmiştir. ELISA yöntemiyle antikor testi yapılan >60 yaş olguların, 18-50 yaş arasındaki diğer gruplara göre antikor düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bunun sebebinin; merkezimizde Ocak-Mart 2021 tarihleri arasında ELISA prensipli ticari kitlerin kullanılması ve o dönemde sadece sağlık çalışanı ve >50 yaş bireylere CoronaVac aşı uygulamasının yapılmasından ötürü bu yaş grubundaki bireylerin <50 yaş gruplarına göre antikor seviyelerinin daha yüksek saptandığını düşünmekteyiz. Mart 2021 sonrası COVID-19 infeksiyonu geçiren birey sayısının artış göstermesi, aşılama çalışmalarının daha küçük yaşlara inmesi gibi sebeplerden ötürü CMIA yöntemiyle antikor testi yapılan olguların yaş grupları ve antikor seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Akar ve arkadaşlarının[18] sağlık çalışanlarında inaktif SARS-CoV-2 aşılaması sonrasındaki serokonversiyon oranlarını incelediği çalışmada 771 kişi değerlendirmeye alınmış, bunların %65.8'i kadın, %33.5'i erkek, %12.9'unun obez olduğu ve ikinci aşı sonrası 28-32 günde yapılan antikor testi sonucunda %97.9'unda seroprevalans oluştuğu saptanmıştır. Kadınlarda aşıya bağlı antikor düzeyleri erkeklere oranla anlamlı derece yüksek bulunurken, fazla kilolu veya obez bireylerin antikor yanıtını olumsuz etkilediği ve gençlerdeki antikor yanıtının yaşlılara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Dinç ve arkadaşlarının[19] 330 sağlık çalışanıyla yaptığı çalışmada iki doz inaktif aşı uygulaması sonrasında %99.2 oranında SARS-CoV-2 IgG reaktifliği saptanmıştır. Ayrıca hastalığı geçirmeyen ve aşılanan bireylerde cinsiyetler arasında fark saptanırken, medyan değerlerine göre ≤40 yaş bireylerin antikor düzeyleri ≥40 yaşa göre, komorbidite varlığı olmayanların da olanlara göre antikor seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Olguların test yaptırma sebeplerine göre farklı dönemlerde uygulanan farklı test yöntemleriyle SARS-CoV-2 IgG sonuçlarını kıyasladığımız çalışmamızda; antikor saptanan olguların %28.96'sı ELISA, %71.04'ü CMIA yöntemiyle tespit edilmiştir. ELISA yöntemiyle antikor düzeyi belirlenen dönemde infeksiyon geçiren kişilerdeki

antikor düzeyleri (medyan= 33.80) aşı sonrası antikor düzeyleri (medyan= 18.75) ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p< 0.01$), CMIA yöntemiyle antikor düzeyi belirlenen dönemde infeksiyon sonrası (medyan= 832.95) ve aşı sonrası (medyan= 914.25) tespit edilen antikor düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

Dinç ve arkadaşlarının[19] yapmış olduğu çalışmada CMIA test yöntemiyle hastalığı geçirmeyen ve aşılanan bireylerin medyan değerleri 707.1, hastalığı geçirmiş ve aşılanan bireylerin medyan değerleri 1090 olarak belirlenmiştir. Vural ve arkadaşlarının[20] CoronaVac aşılama sonrasında COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş 334 kişi üzerinde yapmış olduğu araştırmada kan örnekleri hem ELISA hem de CMIA yöntemi uygulanarak analiz edilmiş ve hastalığı geçirmeyenlerde ELISA yöntemiyle antikor reaktifliği %93, CMIA yöntemiyle %97 olarak saptanmıştır. Her iki yöntemde de antikor düzeyleri hastalığı geçirenlerde geçirmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca <40 yaş olanların ve kadın olanların antikor seviyeleri daha yüksek belirlenmiştir.

SARS-CoV-2 infeksiyonuyla birlikte virüsün hücreye girişi, hızlı viral replikasyonu, önemli ölçüde epitelyal ve endotelyal hücre apoptozisi ve vasküler sızıntıya neden olması, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını tetiklemesiyle hem humoral hem de hücresel immün yanıt oluşmaktadır. ELISA antikor test yöntemi döneminde uygulanan inaktif aşı olan CoronaVac, SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerini (N ve S) içermektedir. Bu proteinlerden biri olan nükleokapsid proteini, genomik RNA ile kompleksler oluşturup virüs transkripsiyonunu arttırmada önemli bir rol oynamaktadır. N proteinleri yüksek oranda immünojeniktir ve hem infeksiyon hem de CoronaVac aşı sonrasında antikor oluşumunu tetiklemektedir. SARS-CoV-2 infeksiyonu geçiren bireylerde N proteinine karşı aşıdan farklı olarak yüksek titrelerde IgG antikorları oluşmakla birlikte, S proteini ve onun RBD'sine özgü nötralize edici antikorlar da gelişmektedir[21]. Çalışmamızda kullanılan ELISA SARS-CoV-2 IgG testleri virüsün her ne kadar N ve S proteinlerine karşı spesifik olsa da aşı uygulama sonrası S proteinine karşı oluşan antikorun tam tespitinin yapılamaması, hastalığı geçiren kişilerde hem humoral hem hücresel yanıt oluşması ve yüksek titrelerde N proteinine karşı antikor üretilmesi nedeniyle bu test kitiyle CoronaVac aşısı olmuş bireylerde tespit edilen antikor yanıtlarının hastalığı geçirmiş olan bireylerin antikor yanıtlarından daha düşük saptanması beklenen bir sonuçtur.

Farklı dönemlerde uygulanan antikor test kitleriyle elde edilen antikor sonuçlarının uygulanan aşı tiplerine göre karşılaştırmasını yaptığımız çalışmamızda; ELISA yöntemiyle aşı olmamış/infeksiyonu geçirenler (medyan= 36.6) ve CoronaVac aşısı olan bireylerin antikor düzeyleri (medyan= 27.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde CMIA yöntemiyle aşı olmamış/infeksiyon geçirenler (medyan= 589.4), CoronaVac (medyan= 849.9), Comirnaty (medyan= 927.3) ve 2 doz CoronaVac + 1 doz Comirnaty (medyan= 1009.6) aşısı olan bireylerin antikor düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmasa da gruplar arasında en yüksek antikor düzeyi 2 doz Coronavac + 1 doz Comirnaty aşısı olan olgularda saptanmıştır.

Spike proteini, duyarlı hücreler üzerindeki fonksiyonel ACE2 reseptörlerine viral bağlanmaya aracılık eden S1 alt birimini içermektedir. SARS-CoV-2 S1 proteinine karşı gelişen antikorlar, virüsün nötralizasyonu için oldukça önemlidir. mRNA aşılarında S proteinine karşı, inaktif CoronaVac aşılarında ise N proteinine karşı antikorlar daha çok indüklenmektedir. CoronaVac aşı uygulaması sonrasında zamana bağlı olarak düşüşe geçen antikorlar, bir doz Comirnaty aşısının hatırlatma doz olarak uygulanması sonucu yükselişe geçerek koruyuculuk süresini arttırmaktadır.

Johns Hopkins Üniversitesinde sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada S1 proteini hedefli, ELISA prensipli antikor testi sonucu uzun süre aralıklar ile aşı dozlarının yaptırılmasının antikor yanıtını daha da arttırdığı bildirilmiştir[22].

Sonuç olarak, retrospektif temelli yapmış olduğumuz çalışmamızda; doğal infeksiyon sonrası hem humoral hem hücresel immun yanıt gelişmesinden ötürü ELISA yöntemiyle çalışılan dönemde infeksiyon geçiren kişilerde antikor titreleri aşı sonrasına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonucun bu dönemde Türkiye'de CoronaVac inaktif aşısının uygulanması ve bu aşının daha fazla humoral immun yanıt indüksiyonuna neden olmasıyla ilişkili olabileceği, ayrıca aynı dönemde 61 yaş ve üstü bireylerin antikor düzeylerinin

diğer yaş gruplarına göre yüksek saptanmasının aşılanma sürecinde bu yaş aralığının öncelikli olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Farklı dönemlerde uygulanan aşı türlerine karşı oluşan antikor titreleri arasında anlamlı farklılık saptanmasa da hatırlatma doz uygulaması sonrasında antikor titrelerinin diğer aşı türlerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiş bu da hatırlatma dozunun önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Genel popülasyonda hem seroprevalans hem de bağışık yanıtın değerlendirilmesi açısından DSÖ'nün referans serum üzerinden belirlediği *Binding Antibody Unit*/mL (BAU/mL) standardizasyonuna uygun, kantitatif sonuç veren test kitleri kullanılarak geniş ölçekli çalışmaların yapılması ve ayrıca daha optimize, uzun vadeli antikor tepkilerini ve nötralize edici aktiviteleri iyi bir şekilde tespit edebilecek kitlerin geliştirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden etik onay alındı (Karar no: 326849, Tarih: 02.03.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: RA, HÖD, MD, TZ, SS, BSK, DÖ, FÖZ

Analiz/Yorum: RA, HÖD, TZ, SS, DÖ

Veri sağlama: RA, FD, TZ, HÖD, DÖ

Yazım: RA, TZ, SS, OA, MD, SS, FÖZ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: RA, MD, FÖZ, FD, SS, BSK

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. *World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available from: https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations (Accessed date: 10.10.2021).*
2. *T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr (Accessed date: 03.03.2022).*
3. *Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Sars Cov-2 Immunity: Review and applications to phase 3 vaccine candi-dates. Lancet 2020;396:1595-606. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1*
4. *Chen Y, Lui Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication and pathogenesis. J Med Virol 2020;92:418-23. https://doi.org/10.1002/jmv.25681*
5. *Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. Pathogens 2020;9:231. https://doi.org/10.3390/pathogens9030231*
6. *Centers for Disease Control. Interim guidelines for COVID-19 antibody testing. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html (Accessed date: 10.10.2021). https://doi.org/10.17116/labs20211004110*
7. *Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of immunoglobulin G and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020;71:2255-8. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489*
8. *Dinç HÖ, Özdemir YE, Alkan S, Güngördü Dalar Z, Gareayaghi N, Sirekbasan S, ve ark. SARS-CoV-2 ile ilgili farklı prensipli ticari antikor testlerinin COVID-19 hastalarındaki tanısal performanslarının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2021;55,207-22. https://doi.org/10.5578/mb.20219907*
9. *Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020;581(7809):465-9. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x*
10. *Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. Sci Immunol 2020;5:eabe0367. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0367*
11. *Centers for Disease Control. Large-scale geographic seroprevalence surveys. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/geographic seroprevalencesurveys.html (Accessed date: 10.10.2021).*
12. *SeroHub. COVID-19. Available from: https://covid19serohub.nih.gov (Accessed date: 10.10.2021).*
13. *World Health Organization. Establishment of the WHO international standard and reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403 (Accessed date: 10.10.2021).*
14. *Özdemir A, Demir Çuha M, Dizman GT, Alp A, Metan G, Şener B. Sağlık çalışanlarında SARS-CoV-2 seroprevalansı: Türkiye'de bir üniversite hastanesi verilerinin retrospektif analizi. Mikrobiyol Bul 2021;55:223-32. https://doi.org/10.5578/mb.20219908*
15. *Alkurt G, Murt A, Aydın Z, Tatlı O, Ağaoglu NB, Irvem A, et al. Seroprevalance of coronavirus disease-2019 (COVID-19) among health care workers from three pandemic hospitals of Turkey. MedRxiv 2020.08.19.20178095. https://doi.org/10.1101/2020.08.19.20178095*

16. *Polvere I, Parrella A, Casamassa G, D'Andrea S, Tizzano A, Cardinale G, et al. Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM among adults over 65 years old in the south of Italy. Diagnostics 2021;11:483. https://doi.org/10.3390/diagnostics11030483*

17. *Shields A, Faustini SE, Perez-Toledo M, Jossi S, Aldera E, Allen JD, et al. SARS CoV 2 Seroprevalance and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: A cross sectional study. Thorax 2020;75:1089-94. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215414*

18. *Şenol Akar Ş, Akçalı S, Özkaya Y, Gezginci FM, Cengiz Özyurt B, Deniz G, et al. Sağlık çalışanlarında inaktif SARS-CoV-2 aşılaması sonrası yan etkiler, serokonversiyon oranları ve antikor yanıtını etkileyen faktörler. Mikrobiyol Bul 2021;55:519-38. https://doi.org/10.5578/mb.20219705*

19. *Dinç HO, Saltoğlu N, Can G, Balkan II, Budak Beyhan, Özbey D, et al. Inactive SARS-CoV-2 vaccine generates high antibody responses in healthcare workers with and without prior infection. Vaccine 2022;40:52-8. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.051*

20. *Vural S, Hacıbekiroğlu M, Yıldız FR, Vural P. Pandemide COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş bir grup sağlık çalışanında aşı sonrası gelişen immunolojik cevap. Ankem Derg 2021;35:45-52. https://doi.org/10.5222/ankem.2021.045*

21. *Hasan A, Al-Ozairi E, Al-Baqsumi Z, Ahmad R, Al-Mulla F. Cellular and humoral immune responses in COVID-19 and immunotherapeutic approaches. ImmunoTargets Ther 2021;10:63-85. https://doi.org/10.2147/ITT.S280706*

22. *Zhong D, Xiao S, Debes AK, Egbert ER, Caturegli P, Colantuoni E, et al. Impact of prior SARS-CoV-2 infection on post-vaccination SARS-CoV-2 spike IgG antibodies in a longitudinal cohort of healthcare workers. MedRxiv 2021.09.16.21263576. https://doi.org/10.1101/2021.09.16.21263576*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Bekir Sami KOCAZEYBEK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

E-posta: bzeybek@istanbul.edu.tr