

İnaktif SARS-CoV-2 Aşısı Humoral İmmün Yanıt: Rapel Doz Ne Zaman Uygulanmalıdır?

Humoral Immune Response in Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: When Should a Booster Dose be Administered?

Ertan KARA¹(ID), Ferdi TANIR¹(ID), Hakan DEMİRHİNDİ¹(ID), Burak METE¹(ID), Filiz KİBAR²(ID), Salih ÇETİNER⁴(ID), Aslihan CANDEVİR³(ID), Ayşe İNALTEKİN¹(ID)

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana.

¹ Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Adana, Türkiye.

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Adana.

² Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Çukurova University Balcalı Hospital Central Laboratory, Adana, Türkiye.

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Adana.

³ Çukurova University Faculty of Medicine, Çukurova University Balcalı Hospital Central Laboratory, Adana, Türkiye.

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

⁴ Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Türkiye.

*Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TSA-2021-13661).

Makale Atfı: Kara E, Tanir F, Demirhindi H, Mete B, Kibar F, Çetiner S ve ark. İnaktif SARS-CoV-2 aşısı humoral immün yanıt: rapel doz ne zaman uygulanmalıdır?. Mikrobiyol Bul 2022;56(3):566-573.

ÖZ

Aşılama, kalıcı ve temel koruyucu antikor yanıtı için gerekli uzun ömürlü bağışıklığın gelişmesini indüklemektedir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) inaktif aşısının indüklediği humoral bağışıklık yanıtının ne kadar süre devam ettiğinin anlaşılması etkili bağışıklık şeması oluşturmak için önemlidir. Bu çalışma ile inaktif aşının indüklediği antikor yanıtının birinci, üçüncü ve altıncı ay konsantrasyonlarının ve serokonversiyon oranlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 0 ve 28. günlerde inaktif SARS-CoV-2 aşısı (3µg/0.5 ml) ile aşılanan 282 sağlık çalışanı dahil edilmiştir. Aşılı sağlık çalışanlarında aşılamadan sonraki birinci, üçüncü ve altıncı aylarda anti-S-RBD-IgG (reseptör bağlayıcı alan) antikor konsantrasyonları ve serokonversiyon oranları incelenmiştir. Antikorların tespiti için MAGLUMI SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) (Snibe Diagnostics, Çin Halk Cumhuriyeti) kiti kullanılmıştır. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının yaş ortalaması 38.93 ± 10.59 (min= 21-maks= 64) olarak saptanmıştır. Katılımların ikinci doz aşı uygulamasından sonraki anti-S-RBD-IgG antikor düzeylerinin birinci ve üçüncü aylarda sırasıyla, %98.2 ve %97.8 oranında reaktif oldukları bulunmuştur. Sadece iki doz aşı uygulanan kohortta anti-S-RBD IgG'nin ortalama plazma konsantrasyonlarında ortalama %56.7 azalma gözlenmiştir (birinci ay: 42.4 AU/ml'ye karşılık üçüncü ay: 18.2 AU/ml). Aşıdan önce koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile enfekte olan kohortta antikor konsantrasyonlarında %25.1 azalma (birinci ay: 58.29-üçüncü ay: 43.64 AU/ml), aşıdan ortalama 57.4 gün önce enfekte olan (0-90 gün) kohortta %43.1 azalma (birinci ay: 55.05-üçüncü ay: 31.28 AU/ml) olduğu, aşıdan ortalama 183.1 gün (90-330 gün) önce enfekte olan kişilerde antikor konsantrasyonlarının daha stabil olduğu bulunmuştur (birinci ay: 62.34-üçüncü ay:

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Burak Mete, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, 01330 Türkiye. Tel (Phone): +90 322 338 60 84, E-posta (E-mail): burakmete2008@gmail.com

59.08 AU/ml). Altıncı ayın sonunda iki doz inaktif aşı uygulanan (n= 42) kişilerin %16.7'sinde antikor saptanamamış ve anti-S-RBD IgG konsantrasyonları karşılaştırıldığında üçüncü aya göre ortalama %52.5 birinci aya göre %74.8 azalmıştır. İki doz inaktif SARS-CoV-2 aşısı ile aşılama sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda antikor konsantrasyonun azaldığı ve altıncı ayda kişilerin %16.7'sinde antikor tespit edilemediği görülmüştür. Aşılama sonrası ortalama 181 gün (90-330 gün) önce COVID-19 ile enfekte olanlarda antikor seviyelerinin daha stabil seyrettiği gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında 6-12 aylar arasında rapel doza ihtiyaç olacağı, etkili toplumsal bağışıklık için inaktif SARS-CoV-2 aşısının aşılama şeması 0-1-6 aylar olarak önerilmesinin uygun olacağını düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: COVID-19 aşılı; humoral bağışıklık; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Vaccination induces the development of long-lasting immunity necessary for a sustained and essential protective antibody response. Understanding how long the humoral immune response induced by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) inactivated vaccine lasts is important to create an effective immunization scheme. This study aimed to detect the first, third, sixth month concentrations and seroconversion rates of the antibodies induced by the inactivated vaccine. The study included 282 healthcare workers who were vaccinated at days 0 and 28 by the inactivated SARS-CoV-2 vaccine (3 µg/0.5ml). Anti-S-RBD-IgG (receptor binding domain) antibody concentrations and seroconversion rates were examined in vaccinated healthcare workers at the first, third and sixth months after the vaccination. MAGLUMI SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) (Snibe Diagnostics, Chinese) kit was used for the detection of antibodies. The mean age of the healthcare workers was 38.93 ± 10.59 (min= 21-max= 64). After the administration of the second vaccine dose, the participants were found to be reactive for anti-S-RBD-IgG antibodies by 98.2% and 97.8% at the first and third months, respectively. The decrease in the mean plasma concentrations of anti-S-RBD IgG was observed as 56.7% in the cohort with only two doses of the vaccine (first month: 42.4 AU/ml versus third month: 18.2 AU/ml). In the cohort with a history of coronavirus disease 2019 (COVID-19) prior to the vaccination, the decrease was observed as 25.1% (first month: 58.29 versus third month: 43.64 AU/ml) and at a mean of 57.4 (0-90) days prior to vaccination, the decrease rate was 43.1% (first month: 55.05 AU/ml versus third month: 31.28 AU/ml), keeping more stable in participants infected at a mean of 183.1 (91-330) days prior to vaccination (a decrease of 5.2%; with 62.34 AU/ml at first and 59.08 AU/ml at third months). At the end of the sixth month, antibodies could not be detected in 16.7% of people who (n= 42) received two doses of the inactivated vaccine, and the amount of anti-S-RBD IgG decreased by an average of 52.5% compared to the third month, and by 74.8% compared to the first month. Antibody concentrations at the first, third, and sixth months after the vaccination with two doses of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine were found to be decreased and at the sixth month, the rate of non-reactive people was 16.7%. As participants who had COVID-19 at a mean of 181 (90-330) days before the vaccination presented with a more stable antibody level, it can be concluded that a booster at months 6-12, resulting in a schedule of 0-1-6 months, is recommended for the inactive SARS-CoV-2 vaccination for effective herd immunity.

Keywords: COVID-19 vaccines; humoral immunity; SARS-CoV-2.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 yılının son aylarında ortaya çıkan koronavirüs hastalığını 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiştir¹. SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılama hastalığa veya bulaşmaya karşı etkili olabilir. Bu unsurlardan herhangi birini azaltabilen bir aşı, hastalık kontrolüne katkıda bulunabilir². Mevsimsel koronavirüslerle yeniden enfeksiyon, önceki enfeksiyondan 6-12 ay sonra ortaya çıkar ve bu durum virüslere karşı koruyucu bağışıklığın kısa ömürlü olabileceğini göstermektedir³. Enfeksiyondan yaklaşık 4-6 ay sonra toplanan örnekleri analiz eden çalışmalarda şiddetli akut solunum yolu send-

romu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) antikor titrelerinin daha yavaş düştüğü gösterilmiştir⁴. Uzun süreli serum antikor titreleri, antijenin kaybolmasından çok sonra kemik iliğinde saptanan antijene özgü uzun ömürlü plazma hücreleri tarafından sağlanır⁵. SARS-CoV-2 doğal enfeksiyonu sonrasındaki birkaç ayda antikor titrasyonlarında hızlı bir düşüş meydana geldiği ve humoral immünitenin kısa süreli olabileceği bildirilmiştir⁵. Aşı ile oluşan antikor yanıtının ne kadar süre ölçülebilir olduğu, aşıdan önce ve sonra enfeksiyonu geçiren kişilerde antikor düzeylerinin ne olduğu yanıtlanması gereken sorulardır. Bu soruların yanıtı özellikle risk grupları için toplumsal aşılama takviminin oluşmasında faydalı olacaktır. Bu çalışma ile iki doz inaktif SARS-CoV-2 aşısından sonra ilk altı aydaki antikor düzeylerindeki ve serokonversiyon oranlarındaki değişimin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 12.02.2021 ve Karar No: 36).

Çalışmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, 2021 yılında Çukurova Üniversitesi Halk Sağlığı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalları tarafından, ikinci doz aşıların yapılmasından sonra hastanemizde çalışan inaktif SARS-CoV-2 aşısı olan sağlık çalışanlarında yapıldı. Çalışmanın yapılabilmesi için Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu, Balcalı Hastanesi Başhekimliğinden izin alındı. Çalışma prospektif olarak yürütüldü. İnaktif COVID-19 aşısının faz 2 çalışmasında ikinci doz aşı sonrasında 3 µg doz uygulandığında (Türkiye’de uygulanan 600 SU) aşı kohortunda yan etki insidansı %19 olarak belirlendi⁶. Belirlenen yan etki oranı tip 1 hata= 0.05 ve tip 2 hata= 0.20 kabul edilerek hesaplandığında ulaşılmaması gereken örneklem büyüklüğü minimum 220 kişi olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilecek kişiler 3000 çalışan arasından rastgele seçildi.

Aşı Bilgileri

Kişilere uygulanan aşının jenerik adı inaktif SARS-CoV-2 aşısı, ticari adı CoronaVac’tır. Aşılar deltoid üst koldan intramusküler olarak uygulandı. Her aşı dozu 3 µg 0.5 ml’dir ve iki doz 28 gün ara ile uygulandı.

Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi

Çalışmaya başlangıçta 282 kişi ile başlandı. Üçüncü ayda 272 kişi ölçümler için kan verdi. Altıncı ayın sonunda ise sadece iki doz inaktif aşı olan kişi sayısı 42 kişi olarak belirlendi. Üçüncü ay ölçümleri 272, altıncı ay ölçümleri ise 42 kişi üstünden değerlendirildi. Bireylerde anti-SARS-CoV-2 S-RBD [anti-S-RBD immünoglobulin G (IgG)] antikor konsantrasyonları birinci, üçüncü ve altıncı aylarda ölçüldü. Antikorların tespiti için MAG-LUMI SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) (Snibe Diagnostics, Çin Halk Cumhuriyeti) test kiti kullanıldı. Test kitlerinin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi [US Food and Drug Administration (FDA)]’nin acil kullanım izni vardır⁷. SARS-CoV-2 S-RBD IgG testi VNT50 titreleri ile yüksek bir korelasyona sahiptir ($r= 0.712$)⁸. Sonuçlar absorbans birimleri (AU/

ml) olarak ifade edilir ve son kullanıcıya “Reaktif (R) (sonuç \geq 1.00 AU/ml)” veya “Reaktif Olmayan (NR) (sonuç $<$ 1.00 AU/ml)” olarak bildirilir.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 22 programı ile analiz edildi. Veriler aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, aralık, sayı ve yüzde olarak sunuldu. Normallik testi olarak Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Analizlerde Wilcoxon testi, Freidman testi, Kruskal Wallis testi, Mc Nemar, ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri önemli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması 38.93 ± 10.59 olarak saptanmıştır (min= 21-maks= 64). İlk doz aşından önce 45 (%16.5) kişi COVID-19 enfeksiyonunu geçirmiştir. İlk doz ile ikinci doz arasında çalışma kohortunda hiç kimse COVID-19 ile enfekte olmamıştır, ikinci doz aşından sonra ise 5 (%1.8) kişi COVID-19 ile enfekte olmuştur. Toplam grubun ve alt grupların (cinsiyet, yaş, enfeksiyon öyküsü, kronik hastalık öyküsü, enfeksiyon ile aşı arası zaman) birinci ve üçüncü ay antikor konsantrasyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli azalma olduğu bulunmuştur. Aşıdan ortalama 183.16 (90-300 intervali) gün önce sürede enfekte olan kohortta antikor konsantrasyonlarındaki azalmanın istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur. İki doz inaktif aşı uygulandıktan sonraki ilk ayda katılımcıların %98.2’sinin, üçüncü ayda ise %97.8’inin anti-S-RBD-IgG antikorlarının reaktif olduğu bulunmuştur.

Altıncı ayın sonunda sadece iki doz aşı olan, enfeksiyonu aşı öncesinde ve sonrasında geçirmeyen 42 kişi saptanmıştır (diğer kişiler üçüncü doz aşı oldukları için sonuçları analize dahil edilmemiştir). Altıncı ayın sonunda iki doz inaktif aşı olan kişilerin %16.7’sinde Anti-S-RBD IgG antikor tespit edilememiştir. Altıncı ayın sonunda iki doz inaktif aşı olan kişilerde anti-S-RBD IgG miktarı üçüncü aya göre ortalama %52.5, ilk aya göre %74.8 azalmış olarak bulunmuştur (Tablo II).

TARTIŞMA

Enfeksiyon veya aşılama, kalıcı olan temel koruyucu antikor yanıtı için gerekli uzun ömürlü plazma hücrelerinin gelişmesini indükler⁹. Bazı son dönem çalışmalarda SARS-CoV-2 iyileşme dönemindeki hastaların antijene özgü serum antikorlarında hızlı bir azalma olduğu ve bu virüse karşı humoral bağışıklığın kısa ömürlü olabileceği ileri sürülmüştür^{10,11}. Çalışma kohortumuzda plazma Anti-RBD-S IgG konsantrasyonları incelenmiştir. Aşıdan sonraki 1-3 ay arasında; sadece iki doz aşı olan grupta ortalama Anti-RBD-S IgG konsantrasyonlarının %57 azaldığı, aşından önce enfeksiyon geçiren kişilerde ise yaklaşık %25 azaldığı bulunmuştur. Aşıdan önce enfeksiyon geçiren kişiler enfeksiyon süresine göre alt gruplara ayrıldığında aşından önceki 0-90 gün aralığında enfekte olan kişilerde Anti-RBD-S IgG konsantrasyonları %43 oranında azalmaya devam ederken, aşından önce 90-330 gün aralığında enfekte olan kişilerde antikor konsantrasyonlarının %5 oranında azalma göstererek daha stabil olduğu bulunmuştur. Turner ve arkadaşlarının yaptığı

Tablo 1. İnaktif Aşının İkinci Dozunun Uygulanmasından Sonraki Birinci ve Üçüncü Ay Sonunda Antikor Konsantrasyonları

	Anti-S-RBD IgG (AU/ml)					P
	1. ay		3. ay		Δ^1 (%)	
	Ortanca (Aralık)	Ortalama	Ortanca (Aralık)	Ortalama		
Toplam grup (n= 272)	29.14 (287.40)	44.60	10.46 (412.01)	27.80	-37.6	< 0.001
COVID-19 enfeksiyonu						
Hayır (n= 222)	26.68 (204.10)	42.14	8.97 (230.21)	18.22	-56.7	< 0.001
Evet aşı öncesi (n= 45)	38.99 (280.32)	58.29	22.02 (212.02)	43.64	-25.1	0.004
Evet aşı sonrası (n= 5)	33.34 (34.68)	30.44	315.10 (165.20)	310.64		0.043
Enfeksiyon süresi						
0-90 gün (n= 25) (57.48 ± 24.08) ²	36.07 (280.32)	55.05	19.71 (176.32)	31.28	-43.1	0.002
≥ 91 gün (n= 20) (183.16 ± 67.74) ²	44.38 (213.68)	62.34	49.89 (209.39)	59.08	-5.2	0.455
Cinsiyet						
Erkek (n= 99)	26.61 (146.10)	44.61	7.80 (142.11)	29.45	-33.9	< 0.001
Kadın (n= 123)	27.90 (203.73)	44.59	9.26 (229.62)	26.51	-40.5	< 0.001
Yaş						
20-29 (n= 54)	34.14 (161.27)	47.31	10.39 (142.11)	32.92	-30.4	< 0.001
30-39 (n= 59)	29.84 (202.24)	50.20	9.64 (229.63)	28.80	-42.6	< 0.001
40-49 (n= 62)	22.68 (129.10)	44.04	9.01 (96.56)	26.54	-39.7	< 0.001
≥ 50 (n= 47)	14.84 (94.19)	33.34	6.42 (99.41)	21.36	-35.9	< 0.001
Kronik hastalık						
Evet (n= 56)	17.34 (204.10)	39.60	9.23 (109.41)	22.79	-42.4	< 0.001
Hayır (n= 165)	28.22 (161.27)	46.27	8.86 (230.21)	29.47	-36.3	< 0.001

¹Aylar arası değişim, ²Aşılamadan önce ortalama enfekte olma günü, Alt grup analizlerinde enfeksiyonu geçirenler dışlanmıştır.

Tablo II. Anti-S-RBD IgG Birinci, Üçüncü, Altıncı Ay Antikor Düzeyleri

Anti-S-RBD IgG (AU/ml)						
	A.O. ± S.S.	Ortanca (Aralık)	p	Antikor değişimi		İmmünite
1. ay	44.38 ± 49.84	27.57 (203.73)		6. ay-1.ay	6. ay-3.ay	N/R* (%)
3. ay	23.47 ± 40.51	7.53 (229.62)	< 0.001	-%74.8	-%52.5	16.7/83.3
6. ay	11.14 ± 24.97	2.66 (119.14)				

*N: Non-reaktif, R: Reaktif, A.O.: Aritmetik ortalama, S.S.: Standart sapma.

çalışmada¹² SARS-CoV-2 geçirip iyileşmiş 77 hastada (yaş aralığı= 21-69 yaş) semptomların başlamasından sonraki 1, 4, 7, ve 11. aylarda kan örnekleri toplanmıştır. Hafif enfeksiyon geçiren hastalarda serum anti-SARS-CoV-2 spike antikorlarının enfeksiyondan sonraki ilk 3-4 ayda hızla düştüğü, bununla birlikte enfeksiyondan sonraki 4-8 ay arasında daha yavaş düşme hızı ile daha stabil bir fazın izlediği bulunmuştur¹². İlk 3-4 aylık hızlı düşüşten sonra takip eden yedi ayda daha yavaş bir düşüş ile 11 ay kadar antikorun tespit edilebilir olduğu bulunmuştur¹². Çalışmamızın sonuçları hastalığı hiç geçirmeyen kişilerde, inaktif SARS-CoV-2 aşısı ile indüklenen Anti-RBD-S IgG konsantrasyonlarında 1-3 ay arasında hızlı bir azalma olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem enfeksiyonu geçiren hem de aşı yapılan kişiler karşılaştırıldığında birinci doz aşından ortalama 183.6 (90-330) gün önce enfekte olan deneklerde antikor konsantrasyonlarının daha kararlı seyrettiği görülmektedir. Gaebler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada¹³, 87 hastada enfeksiyondan sonraki 1.3 ve 6.2 aylarda SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlama alanına (RBD) karşı IgM ve IgG antikorlarının titrelerinde bu süre zarfında önemli ölçüde azalma olduğu bulunmuştur. Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁴ inaktif SARS-CoV-2 aşısının ikinci dozundan sonra nötralizan antikor pozitifliği %97.7 olarak saptanmıştır. Gençler, kronik hastalığı olmayanlar, aşılama öncesinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirenlerde antikor yanıtının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bayram ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada¹⁵, 1072 CoronaVac ile aşılanmış sağlık çalışanında ilk dozun 28. gününde ve ikinci dozun 21. gününde SARS-CoV-2 anti-spike antikor ölçülmüş, ilk dozdan sonra seropozitiflik %77.8, ikinci dozdan sonra %99.6 antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Antikor titreleri aşılamadan önce koronavirüs hastalığı-2019 olanlarda, 60 yaş üstü kişilerde ve kronik hastalığı olmayanlarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Dinç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁶ COVID-19 ile daha önceden enfekte olanlarda iki doz inaktif aşı sonrası antikor değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sosyal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁷ da COVID-19 geçiren kişilerde antikor değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bilgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁸ da aşı öncesinde enfekte olan kişilerde antikor düzeyinin sadece aşı olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Dünder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁹ SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde inaktif aşı sonrasında anti-SARS-CoV-2 antikor yanıtının ilk üç hafta içinde hızlı bir biçimde arttığı ve daha sonra azaldığı bulunmuştur. Ancak çalışmaların sonuçları virüs ile daha önce karşılaşan kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG antikorlarının tespit etme olasılığının aşılamadan sonraki altı aya kadar uzayabileceği görüşünü desteklemek-

tedir. İnaktif aşı ile ilgili yapılan çalışmalarda virüs ile karşılaşmanın antikor yanıtlarını güçlendirdiği ve orta dönemde daha stabil antikor düzeyi yanıtlarına yol açtığı görülmektedir. Kendi çalışmamız ve diğer çalışmalar göz önüne alındığında enfeksiyon ile aşılama zamanları incelendiğinde koruyuculuğun sağlanabilmesi, daha güçlü ve stabil bir antikor yanıtı için ilk altı ay içinde üçüncü doza ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, inaktif SARS-CoV-2 aşısı ile indüklenen humoral immü- nite ile doğal enfeksiyonun indüklediği humoral immün yanıtın benzer olduğu antikor yanıtının zamanla azaldığı görülmüştür. Aşıdan ortalama 183.16 ± 67.74 (90-330) gün önce enfeksiyonu geçiren kişilerde antikor konsantrasyonlarının daha yüksek ve stabil seyretmesi, daha güçlü ve uzun süreli koruyucu humoral bağışıklık için iki doz (0-28 gün) aşıdan sonraki 6-12. aylar arasında rapel doza ihtiyaç duyulabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca 50 yaş üstü, immün yanıtın zayıf olduğu veya oluşmadığı ve kronik hastalığı olan kişilerde antikor konsantrasyonlarının düşük olması, bu kişilerde daha erken bir dönemde antikorların tespit edilemez düzeye incecğini de işaret etmektedir. Son derece yaygın ve bulaşıcı bir virüse karşı azalan humoral bağışıklık ile toplum bağışıklığını korumak ve kaçınılmaz genetik varyantları tarafından yeniden enfeksiyona karşı bağışıklığı sürdürmek için güçlendirici aşılar ve güncellenmiş aşılar çok yüksek olasılıkla gerekli olacaktır. Etkin aşılama programları ve aşılama çizelgeleri geliştirmek için aşıya bağlı bağışıklığın süresini anlamak son derece önemlidir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 12.02.2021 ve Karar No: 36).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wu ZY, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
2. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What Defines An Efficacious COVID-19 Vaccine? A Review of the Challenges Assessing the Clinical Efficacy of Vaccines Against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): e26-e35, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
3. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal Coronavirus Protective Immunity is Short-lasting. *Nat Med* 2020; 26(11): 1691-3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>
4. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Infection Persist for Months. *Science* 2020; 370(6521): 1227-30. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
5. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The Generation of Antibody-secreting Plasma Cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(3): 160-71. <https://doi.org/10.1038/nri3795>
6. Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, Li CG, Hu YL, 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. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)

7. US Food and Drug Administration (FDA). EUA Authorized Serology Test Performance, 2021. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance> (Accessed date: 16.09.2021)
8. Padoan A, Bonfante F, Cosma C, Di Chiara C, Sciacovelli L, Pagliari M, et al. Analytical and Clinical Performances of a SARS-CoV-2 S-RBD IgG Assay: Comparison with Neutralization Titers. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59(8): 1444-52. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0313>
9. Halliley JL, Tipton CM, Liesveld J, Rosenberg AF, Darce J, Gregoret IV, et al. Long-Lived Plasma Cells Are Contained within the CD19(-) CD38(hi)CD138(+) Subset in Human Bone Marrow. *Immunity* 2015; 43(1): 132-45. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.016>
10. Mei HE, Wirries I, Frolich D, Brisslert M, Giesecke C, Grun JR, et al. A unique population of IgG-expressing plasma cells lacking CD19 is Enriched in Human Bone Marrow. *Blood* 2015; 125(1): 1739-48. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-555169>
11. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. SARS-CoV-2 Infection Rates of Antibody-positive Compared with Antibody-negative Health-care Workers in England: A Large, Multicentre, Prospective Cohort Study (SIREN). *Lancet* 2021; 397(10283): 1459-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00675-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00675-9)
12. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Rauseo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 Infection Induces Long-lived Bone Marrow Plasma Cells in Humans. *Nature* 2021; 595: 421-5. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4>
13. Gaebler C, Wang ZJ, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591(7851): 639-44. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
14. Şenol Akar Ş, Akçali S, Özkaya Y, Gezginci FM, Cengiz Özyurt B, Deniz G, et al. Sağlık Çalışanlarında İnaktif SARS-CoV-2 Aşılması Sonrası Yan Etkiler, Serokonversiyon Oranları ve Antikor Yanıtını Etkileyen Faktörler. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55(4): 519-38. <https://doi.org/10.5578/mb.20219705>
15. Bayram A, Demirbakan H, Günel Karadeniz P, Erdoğan M, Koçer I. Quantitation of Antibodies Against SARS-CoV-2 Spike Protein After Two Doses of CoronaVac in Healthcare Workers. *J Med Virol* 2021; 93(9): 5560-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.27098>
16. Dinc HO, Saltoglu N, Can G, Balkan II, Budak B, Ozbey D, et al. Inactive SARS-CoV-2 Vaccine Generates High Antibody Responses in Healthcare Workers with and without Prior Infection. *Vaccine* 2022; 40(1): 52-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.051>
17. Soysal A, Gönüllü E, Karabayır N, Alan S, Atıcı S, Yıldız İ, et al. Comparison of Immunogenicity and Reactogenicity of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac) in Previously SARS-CoV-2 Infected and Uninfected Health Care Workers. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(11): 3876-80. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1953344>
18. Bilgin H, Marku M, Yılmaz SS, Karahasan Yagci A, Sili U, Can B, et al. The Effect of Immunization with Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac) and/or SARS-CoV-2 Infection on Antibody Levels, Plasmablasts, Long-lived-Plasma-cells, and IFN- γ Release by Natural Killer Cells. *Vaccine* 2022; 40(18): 2619-25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.03.001>
19. Dundar B, Karahangil K, Elgormus CS, Topsakal HNH. Efficacy of Antibody Response Following the Vaccination of SARS-CoV-2 Infected and Noninfected Healthcare Workers by Two-dose inactive Vaccine Against COVID-19. *J Med Virol* 2022; 94(6): 2431-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.27649>