



Sağlık Çalışanlarında İnaktive SARS-CoV-2 Aşısı ile Aşılama Sonrası Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi

Evaluation of Antibody Response After Vaccination with Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Health Workers

İsmail DAVARCI (iD), Canan ERYILDIZ (iD), Şaban GÜRCAN (iD)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Makale atfı: Davarci İ, Eryıldız C, Gürçan Ş. Sağlık çalışanlarında inaktive SARS-CoV-2 aşısı ile aşılama sonrası antikor yanıtının değerlendirilmesi. FLORA 2021;26(2):338-43.

ÖZ

Aralık 2019'da Wuhan'da ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan COVID-19 pandemisi ile birlikte birçok merkez tarafından hızla aşı çalışmalarına başlanmıştır. Bunlardan biri de Sinovac firmasının inaktif CoronaVac aşısıdır. Türkiye CoronaVac aşısına acil kullanım onayı vermiştir. Bu çalışmada üniversitemizde COVID-19 açısından yüksek riskli bölümlerde görev yapan ve CoronaVac ile aşılanan sağlık çalışanlarında aşya antikor yanıtlarının araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya katılan sağlık personeli aşı grubu ve kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Çalışmamıza aşı grubundan 41 kişi, kontrol grubundan 12 kişi gönüllü olmuştur. Birinci doz aşidan 14 gün sonra alınan aşı ve kontrol grubu numuneleri anti-SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Almanya) ile çalışılmıştır. Aşı grubundaki dört kişinin istifa etme ve izinli olma gibi nedenlerle ikinci doz aşı sonrası antikor seviyelerine bakılamamıştır. İkinci doz aşı sonrası kontrol grubunda antikor seviyesi bakılmamıştır. Birinci doz aşidan sonraki antikor seviyesi aşı grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla %9.8 ve %0 olarak bulunmuştur. İkinci doz aşidan sonra ise aşı grubunda bu oran %94.6 olarak saptanmıştır. Mevcut bulgularla tek doz aşının çalışma grubunda istenilen oranda antikor yanıtı oluşturamadığı görülmüştür. Aşı programı tamamlansa ve koruyucu antikor oluşsa da toplumsal bağışıklık istenen oranlara gelene kadar kişisel korunma kurallarına uymak COVID-19 hastalığından korunmada elzemdir.

Anahtar Kelimeler: Antikor; Aşı; COVID-19; Sinovac

ABSTRACT

Evaluation of Antibody Response After Vaccination with Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine In Health Workers

İsmail DAVARCI, Canan ERYILDIZ, Şaban GÜRCAN

Department of Medical Microbiology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

COVID-19, which emerged in Wuhan in December 2019 and spread all over the world, is an infectious disease. Vaccine studies have been started rapidly by many centers. One of them is the inactive CoronaVac vaccine of Sinovac Company. Turkey has given approval for the emergency use of CoronaVac. In this study, it was aimed to investigate the antibody responses to the vaccine in health workers who work in high-risk departments for COVID-19 in our university and are vaccinated with CoronaVac. Health workers participating in the study were divided into the vaccine group and control group. Forty-one people from the vaccine group and 12 people from the control group volunteered to our study. The vaccine and control group samples taken 14 days after the first dose of vaccine were studied with anti SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Germany). The antibody levels of four people in the vaccine group could not be examined after the second dose of vaccine due to reasons such as resignation and annual permit. Antibody levels were not measured in the control group after the second dose of vaccine. The antibody level after the first dose was found to be 9.8% and 0% in the vaccine group and control group, respectively. After the second dose of the vaccine, this rate was found to be 94.6% in the vaccine group. Based on the current findings, it is thought that a single dose of the vaccine cannot produce an antibody response at the desired rate in the study group, and it is essential to comply with personal protection rules until social immunity reaches the desired levels.

Key Words: Antibody; Vaccine; COVID-19; Sinovac

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan "Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)", yeni bir koronavirüs olan "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" ile ilişkili bulaşıcı bir hastalıktır^[1,2]. Günümüze kadar birçok pandemi yaşanmış olsa da, COVID-19 pandemisi hayatlarımızı yeniden tanımlayan ve dünya çapında yıkıcı sosyoekonomik etkiye sahip olmaya devam eden küresel bir sağlık sorunudur.

COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-CoV-2'nin R0 değerine (2.5-3.5) göre virüsün yayılımının engellenmesi için toplumun %60-72'sinin bağışık duruma gelmesi gerekmektedir^[3]. COVID-19'a karşı aşı geliştirilmesi için dünyadaki birçok merkez pandeminin başından itibaren yoğun bir şekilde çalışmaktadır. Bu konuda çok fazla finansal destek verilmesi, araştırma faz çalışmalarının birlikte yürütülmesi ve acil kullanım onayının verilmesi gibi faktörler aşının hızlı kullanıma girmesinde önemli rol oynamaktadır.

CoronaVac (Sinovac Biotech, Çin) inaktif bir virüs aşısıdır. CoronaVac aşısının 18-59 yaş arası bireylerde yapıldığı Faz 1 çalışmasında serokonversiyon oranları aşından 14 gün sonra 3 µg ve 6 µg inaktif virüs içeren 0.5 mL'lik aşı

ile sırasıyla %46 ve %50, 28 gün sonra %83 ve %79 olarak bulunmuştur. Faz 2 çalışmasında serokonversiyon oranları aşından 14 gün sonra 3 µg ve 6 µg inaktif virüs içeren 0.5 mL'lik aşı ile sırasıyla %92 ve %98, 28 gün sonra %97 ve %100 olarak bulunmuştur^[4]. CoronaVac aşısının 60 yaş üstü bireylerde yapıldığı Faz 1 çalışmasında serokonversiyon oranları aşından 28 gün sonra 3 µg ve 6 µg inaktif virüs içeren 0.5 mL'lik aşı ile sırasıyla %100 ve %95.7, Faz 2 çalışmasında %98 ve %99 olarak bulunmuştur^[5]. CoronaVac aşısı şu anda sadece Çin tarafından onaylanmış olup, aşuya Türkiye'nin de içinde bulunduğu 20 ülke tarafından acil kullanım onayı verilmiş durumdadır^[6]. Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde aşılama 14 Ocak 2021 tarihi itibarıyla başlamış olup kısa zamanda aşılama isteyen tüm sağlık çalışanları aşılacaktır.

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde COVID-19 açısından COVID hastalarıyla veya numuneleriyle daha fazla temas etmesinden dolayı yüksek viral yüküyle karşılaşma olasılığı olan (yüksek riskli) bölümlerde görev yapan ve CoronaVac ile aşılama sağlık çalışanlarında aşuya antikor yanıtlarının araştırılması hedeflenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmanın Tasarımı

Üniversitemizde çalışıp COVID-19 için yüksek risk grubunda bulunan Tıbbi Mikrobiyoloji COVID-19 Laboratuvarı, Göğüs Hastalıkları, İnfeksiyon Hastalıkları ve Yoğun Bakım ile filyasyonda görevlendirilen diğer bölümlerde (Halk Sağlığı, Fizyoloji, Histoloji ve Embriyoloji) görev alan sağlık personeli çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen sağlık personeli aşı grubu ve kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Aşı grubu yüksek riskli bölümlerde çalışıp COVID-19 geçirmemiş ve şüpheli semptomları olmayan kişilerden oluşturulmuştur. Kontrol grubu olarak bu bölümlerde aktif olarak çalışan ancak aşılanmamış kişiler seçilmiştir. Çalışmamıza aşı grubundan 41 kişi, kontrol grubundan 12 kişi gönüllü olmuştur. Katılımcılar arasında öğretim üyesi, araştırma görevlisi, hemşire/teknisyen ve temizlik personeli yer almıştır. Aşı ve kontrol grubu bu bölümlerde çalışan sağlık çalışanları arasından çalışma yoğunluğuna göre seçilmiştir.

Sağlık çalışanları pandeminin başından itibaren ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, tat ve koku kaybı, ishal gibi tanı kriterinde yer alan semptomlar açısından sorgulanmıştır. Pandemi boyunca herhangi bir semptomu olan çalışanlara olası COVID-19 hastalığını ekarte edebilmek için ileri sorgulama yapılmıştır. Çalışma için gönüllü olan sağlık çalışanlarından ilk kan örneği aşılandıktan 14-17 gün sonra alınmıştır.

Pandemi döneminde radyolojik bulgusu veya PCR pozitifliği olanlar ve PCR negatif olsa bile herhangi bir semptom varlığından önceki 14 gün içinde kişisel koruyucu ekipman olmadan PCR pozitif kişi ile temas edenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Birinci doz aşı (3 µg, 0.5 mL, İM) sonrası 41 kişi aşı grubu, 12 kişi de kontrol grubu olarak; ikinci doz aşı sonrası ise aşı grubundan 37 kişi çalışmaya alınmıştır. Aşı grubundaki dört kişinin istifa etme ve izinli olma gibi nedenlerle ikinci doz aşı sonrası antikor seviyelerine bakılamamıştır. İkinci doz aşı sonrası kontrol grubunda antikor seviyesi bakılmamıştır.

Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Anti-SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Almanya) kiti Spike (S) antijenine karşı oluşan antikorları saptamaya yarayan kalitatif bir testtir^[7]. Sağlık çalışanlarından alınan kan örneklerinin serumu 3000 rpm'de beş dakika santrifüjlenerek ayrılmıştır. Hasta serumları anti-SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Almanya) kiti ile firma önerileri doğrultusunda çalışılmış ve değerlendirilmiştir^[7]. Kit içinden çıkan kalibratör negatif kontrol, pozitif kontrol ve klinik numuneler ile birlikte çalışılmış, kalibratörün optik dansite (OD) değeri klinik numunelerin OD değerine bölünerek "oran" bulunmuştur. Bu oranın <0.8 olması negatif, ≥1.1 olması pozitif, ≥0.8-<1.1 olması sınır değer olarak yorumlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda aşı grubunda 41 kişi, kontrol grubunda 12 kişi yer almıştır (Tablo 1). Kalibratörün

Tablo 1. Coronavirus antikor sonuçlarına göre cinsiyet ve çalışma grubu dağılımı

			Euroimmun 1. aşı sonrası		Euroimmun 2. aşı sonrası	
			Antikor		Antikor	
			Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Aşı	Aşı grubu	Evet	37	4	2	35
	Kontrol grubu	Hayır	12	0	0	0
		Toplam	49	4	2	35
Cinsiyet	Aşı grubu	Erkek	18	3	1	18
		Kadın	19	1	1	17
	Kontrol grubu	Erkek	4	0	0	0
		Kadın	8	0	0	0
		Toplam	49	4	2	35

OD değeri 0.310 olarak bulunmuştur. Buna göre birinci doz aşından sonraki antikor seviyesi aşı grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla %9.8 ve %0 olarak bulunmuştur. İkinci doz aşından sonra ise aşı grubunda bu oran %94.6 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

İrdeleme

Anti-SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Almanya) kiti, aşı sonrası oluşan antikorları tespit etmek için üretilmiş ve S1 antijeni kullanılarak üretilen ELISA temelli bir testtir. COVID-19 tanısı PCR ile doğrulanmış hastaların serumları ile pandemi öncesinde alınan serum örneklerinin dahil edildiği bir çalışmada Euroimmun anti-SARS-CoV-2 IgG kitinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %82.8 ve %99.7; Euroimmun anti-SARS-CoV-2 IgA kitinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %93.7 olarak bulunmuştur^[8]. COVID-19 geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada PCR pozitifliğinde 21-27. günler arasında bu kitin duyarlılığı %86.9 olarak bulunmuştur^[9]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada CoronaVac aşısı ile aşılandıktan 28 gün sonra serokonversiyon oranının %97.7 olduğu bildirilmiştir (EKMUD’da sözel sunum olarak yer almıştır)^[10].

CoronaVac aşısının yapılan Faz 1 çalışmasında birinci doz aşından 28 gün sonra antikor seviyeleri 3 µg ve 6 µg içeren aşılarda sırasıyla %54.2 ve %62.5 bulunmuştur^[5]. Ancak literatür tarandığında faz çalışmaları dışında ilk doz aşı sonrası antikor seviyelerini ölçen başka bir basılmış yayına rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonucunda birinci doz aşı sonrası 14. günde istenilen oranda antikor oluşmadığı görülmüştür.

Anti-SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Almanya) kiti ile hem birinci doz aşı hem de ikinci doz aşı sonrası 14. günde antikor oluşturma oranlarına bakıldığından iki dozun etkisini karşılaştırmak mümkün olmuştur. İkinci doz aşı sonrası %94.6 oranında antikor pozitifliği olması nedeniyle, aşının antikor oluşturmada etkili olduğu ve anti-SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Almanya) kitinin bu antikorları tespit edebildiği belirlenmiştir. COVID-19 geçiren kişilerde yapılan bir çalışmada, infeksiyondan sonraki altı aya kadar antikor seviyelerinin saptanabilir düzeyde kaldığı gösterilmiştir^[11]. Bununla birlikte antikorların serumda ne kadar süreyle varlığını devam ettirdiği

net değildir. Yapılacak çalışmalarda iki doz aşı sonrası rapel gerekip gerekmediği, gerekirse rapel dozun ne kadar zaman sonra verileceği açıklığa kavuşabilecektir.

İki doz aşı sonrası Coronavirus antikor seviyesi negatif olan iki kişiden biri 41 yaşında erkek, diğeri 44 yaşında kadındı. İkisinin de kronik hastalığı ve düzenli kullandıkları bir ilaç bulunmamaktadır. İkisinde de bağışıklık durumlarını baskılayacak herhangi bir veriye rastlanmamıştır. İki katılımcının antikor sonucunun negatif çıkması, testin yalnızca negatifliği olarak yorumlanabileceği gibi aşının bazı insanlarda yeterli düzeyde antikor üretemeyebileceği şeklinde de yorumlanabilir.

Çalışmamızdaki örneklem sayısının düşük olması çalışmanın en önemli kısıtlayıcı basamağıdır. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen sağlık çalışanlarının pandemi başlangıcından itibaren serum antikor düzeyleri düzenli takip edilmediği için sağlık çalışanlarının hastalığı geçirip geçirmediği sonucuna kendi beyanları ile karar vermek bir diğer kısıtlayıcı basamaktır.

CoronaVac aşısının etkin olabilmesi için bu aşının 28 gün arayla iki doz şeklinde yapılması önerilmektedir^[4]. Mevcut bulgularla tek doz aşı ile çalışma grubunda istenilen oranda antikor yanıtı oluşmadığı doğrulanmıştır. Aşı programı tamamlanmış ve antikor oluşmuş olsa da mutant suşların varlığı nedeniyle pandemi süresince maske, mesafe ve hijyen kurallarına uyulmasının COVID-19 hastalığından korunmada elzem olduğu düşünülmektedir.

Teşekkür

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan sağlık çalışanlarına, Tıbbi Mikrobiyoloji asistanlarına ve çalışmamızın tamamlanması için kit temin eden Euroimmun Türkiye ekibine teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma izni T.C. Sağlık Bakanlığı’ndan (2021-01-28T15_37_57), etik kurul onayı Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınmıştır (TÜTF-BAET 2021/70). Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarından yazılı onam alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Tablo 2. Aşı ve kontrol gruplarının Coronavirus antikor sonuçları*

Sıra	Grup	Birinci aşı sonrası OD değeri	İkinci aşı sonrası OD değeri	Birinci doz aşı sonrası oran	İkinci doz aşı sonrası oran
1	Aşı	0.040	1.695	0.1	5.5
2	Aşı	0.050	0.506	0.2	1.6
3	Aşı	0.083	2.311	0.3	7.5
4	Aşı	0.341	1.912	1.1	6.2
5	Aşı	0.189	2.424	0.6	7.8
6	Aşı	0.031	1.080	0.1	3.5
7	Aşı	0.109	1.165	0.4	3.8
8	Aşı	0.040	0.588	0.1	1.9
9	Aşı	0.083	0.561	0.3	1.8
10	Aşı	0.031	0.072	0.1	0.2
11	Aşı	0.077	1.597	0.2	5.2
12	Aşı	0.124	1.316	0.4	4.2
13	Aşı	0.046	0.429	0.1	1.4
14	Aşı	0.047	1.020	0.2	3.3
15	Aşı	0.033	0.467	0.1	1.5
16	Aşı	0.567	1.567	1.8	5.1
17	Aşı	0.110	1.123	0.4	3.6
18	Aşı	0.036	1.835	0.1	5.9
19	Aşı	0.068	1.101	0.2	3.6
20	Aşı	0.036	1.312	0.1	4.2
21	Aşı	0.043	1.607	0.1	5.2
22	Aşı	0.024	1.565	0.1	5.0
23	Aşı	0.191	1.570	0.6	5.1
24	Aşı	1.168	1.452	3.8	4.7
25	Aşı	0.055	1.981	0.2	6.4
26	Aşı	0.029	1.181	0.1	3.8
27	Aşı	0.041	1.269	0.1	4.1
28	Aşı	0.051	1.336	0.2	4.3
29	Aşı	0.031	0.784	0.1	2.5
30	Aşı	0.026	1.204	0.1	3.9
31	Aşı	0.024	0.108	0.1	0.3
32	Aşı	0.036	0.388	0.1	1.3
33	Aşı	0.026	0.802	0.1	2.6
34	Aşı	0.038	1.609	0.1	5.2
35	Aşı	0.040	1.213	0.1	3.9
36	Aşı	0.089	0.628	0.3	2.0
37	Aşı	0.030	0.782	0.1	2.5
38	Aşı	0.046	X	0.1	X
39	Aşı	0.955	X	3.1	X
40	Aşı	0.040	X	0.1	X

Tablo 2. Aşı ve kontrol gruplarının Coronavirus antikor sonuçları* (devamı)

Sıra	Grup	Birinci aşı sonrası OD değeri	İkinci aşı sonrası OD değeri	Birinci doz aşı sonrası oran	İkinci doz aşı sonrası oran
41	Aşı	0.065	X	0.2	X
42	Kontrol	0.025	X	0.1	X
43	Kontrol	0.163	X	0.5	X
44	Kontrol	0.021	X	0.1	X
45	Kontrol	0.027	X	0.1	X
46	Kontrol	0.022	X	0.1	X
47	Kontrol	0.035	X	0.1	X
48	Kontrol	0.037	X	0.1	X
49	Kontrol	0.025	X	0.1	X
50	Kontrol	0.025	X	0.1	X
51	Kontrol	0.023	X	0.1	X
52	Kontrol	0.058	X	0.2	X
53	Kontrol	0.026	X	0.1	X

* <0.8: Negatif, ≥0.8-<1.1: Sınır değer, ≥1.1: Pozitif
OD: Optik dansite.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: İD, ŞG

Analiz/Yorum: İD, CE, ŞG

Veri Sağlama: İD, CE, ŞG

Yazım: İD, CE

Gözden Geçirme ve Düzeltme: ŞG

Onaylama: İD, CE, ŞG

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). Erişim tarihi: 25 Ocak 2021. Available from: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). Erişim tarihi: 25 Ocak 2021. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#!>.
3. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet* 2020;396(10263):1614-6.
4. 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.
5. 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.
6. Coronavirus Vaccine Tracker. Erişim tarihi: 25 Ocak 2021. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
7. U.S Food & Drug Administration. Erişim tarihi: 15 Nisan 2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/137609/download>.
8. Rikhtegaran Tehrani Z, Saadat S, Saleh E, Ouyang X, Constantine N, DeVico AL, et al. Performance of nucleocapsid and spike-based SARS-CoV-2 serologic assays. *PLoS ONE* 2020;15(11):e0237828.
9. Mehdi F, Chattopadhyay S, Thiruvengadam R, Yadav S, Kumar M, Sinha SK, et al. Development of a Fast SARS-CoV-2 IgG ELISA, Based on Receptor-Binding Domain, and Its Comparative Evaluation Using Temporally Segregated Samples From RT-PCR Positive Individuals. *Front Microbiol* 2021;11:618097.
10. Şenol Akar Ş, Akçalı S, Özkaya Y, Gezginci M, Özyurt BC, Deniz G, ve ark. Sağlık çalışanlarında inaktif SARS-CoV-2 aşılması sonrası serokonversiyon oranları. 9. Türkiye EK-MUD Uluslararası Bilimsel Platformu; 20-23 Mayıs 2021; Online Kongre, Türkiye. SB-027.
11. Zuo J, Dowell A, Pearce H, Verma K, Long HM, Begum J, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol* 2021;22:620-6.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

İsmail DAVARCI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Edirne-Türkiye

E-posta: ismaildavarci@hotmail.com