



MCBÜ sağlık alışanlarında inaktif SARS-CoV-2
aşılması sonrası serokonversiyon oranları

Dr. şebnem şENOL AKAR

Giriş-Amaç

- SARS-CoV-2 inaktif aşılarının bağışıklık yanıtının ortaya konması üretim ve saklanma koşullarındaki avantajları nedeniyle özellikle düşük-orta gelirli ülkeler için yaşamsal öneme sahiptir
- Ülkemizde sağlık çalışanlarının büyük çoğunluğunun aşılandığı inaktif SARS-CoV-2 aşısı olan CoronaVac®, faz 1 ve 2 çalışmalarında iyi tolere edildiğini ve antikor yanıtını iyi indüklediğini kanıtlamıştır
- Yan etkileri nadir, çoğu hafif ve geçicidir
- İnaktif SARS-CoV-2 aşısının etkinliği, yan etkileri ve serokonversiyonunu ortaya koymayı amaçlayan prospektif sağlık çalışanı kohort araştırmasının, aşı sonrası 3. ay'a kadar olan sonuçları sunulmaktadır.

1. Doz öncesi

1198 kişi

1053 kişi

SARS CoV-2 IgM+IgG (-)

→Antikor (+) 145 kişi

→ 114 kişi kendi isteği ile çekildi

2. Doz öncesi

939 kişi

SARS CoV-2 IgG

→ 168 kişi kendi isteği ile çekildi

← Yeniden katılan 42 kişi

2. Dozdan en az 4 hf sonra

771kişi

SARS CoV-2 IgG

ELISA tabanlı nötralizan test

→ 7 kişi kendi isteği ile çekildi

← Yeniden katılan 36 kişi

2. Dozdan en az 12 hf sonra

814 kişi

SARS CoV-2 IgG

Yöntem

- SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikorları
 - Virüs spike yapısına karşı oluşan IgM ve IgG antikorları Kemilüminesan enzim immünoassay (CLIA) yöntemiyle total olarak tespit eden ticari antikor kiti COV2T® (Siemens, ABD) kullanılmıştır.
- SARS-CoV-2 Kantitatif IgG testleri
 - ADVIA Centaur® SARS-CoV-2 IgG (Siemens, ABD) kitleri kullanılarak virüs S proteini RBD'ye karşı oluşan IgG tipi antikorları kantitatif olarak CLIA yöntemiyle çalışılmıştır.
- SARS-CoV-2 nörtalizan antikor testleri,
 - ACE2-RBD Neutralization Assay (Dia-Pro, İtalya) kitleri kullanılarak ELISA ile çalışılmıştır. Test virüs spike (S) proteini reseptör bağlama alanına (RBD) karşı oluşan IgG tipi antikorları semi-kantitatif olarak saptamaktadır.

Yöntem-2

- Aşıya antikor yanıtı nedenselliği tek değişkenli (Ki kare, Fisher kesin testi, Student's t testi, Mann Whitney-U, tek yönlü ANOVA ve Kruskal Wallis ANOVA testleri) analizlerle ve doğrusal regresyon modelleri ile araştırılmıştır.
- Araştırmada ayrıca ikinci aydan 28 sonra alınan kan örneklerinde çalışılan kantitatif IgG testi ile nötralizan antikor test sonuçları arasındaki tutarlılık değerlendirilmiştir.
- Analizler, SPSS 23.0 ve Stata ile yapılan istatistik çözümlerle Log-10 dönüştürülmüş veriler üzerinde yapılmış, tip 1 hata düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.
- Çok değişkenli çözümlerinde çoklu doğrusal regresyon testi kullanılmıştır. Tüm çözümlerinde tip 1 hata sınır değeri 0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular

Özellik		Birinci aşı öncesi SARS-CoV-2 antikorunu negatif olan gönüllüler (n=1053) (%)	Birinci aşıdan 28-32 gün sonrasında kan örneği verenler (n=939) (%)	İkinci aşıdan 28-32 gün sonrasında kan örneği verenler (n=771) (%)
Yaş	Ortalama \pm std sapma	36.0 \pm 10.3	35.9 \pm 10.0	37.2 \pm 10.2
	IQR*	27.0-43.0	27.0-43.0	29.0-44.0
	min-maks	19-68	19-65	19-68
Cinsiyet	Erkek	36.3	38.4	33.5
	Kadın	57.8	61.6	65.8
Meslek	Doktor (Öğretim üyesi, Uzm. Dr, Araş. Gör.Dr)	30.4	29.9	30.6
	Hemşire	21.9	22.9	24.0
	Tıbbi teknik personel **	10.4	10.9	11.8
	Yardımcı sağlık personeli	9.8	10.0	9.3
	İdari ve destek personeli	27.5	26.3	24.3

Bulgular

- Katılımcılar birinci ve ikinci aşı sonrasında olmak üzere sırasıyla
- %34.3-38.2'si halen sigara kullanıyor
- %28.5-30.0'u hiç egzersiz yapmıyor
- %47.3-47.8'inin fazla kilolu ya da obez
- %31.0-34.7'sinde en az bir kronik hastalık bulunmakta
- %21.1-24.5'i ise düzenli ilaç kullanıyor
- %28.9-31.6'sı bu yıl en az bir başka aşı olmuş
- %51.4-53.2'si COVID-19 açısından riskli birimde çalışmış
- %46.5-48.3'ü COVID-19 için en az bir kez riskli olarak değerlendirilmiştir.

İkinci aşıdan sonra, kantitatif IgG ve nötralizan antikor testi arasındaki tutarlılık

Kantitatif IgG	Nötralizan antikor testi*		Toplam
	Pozitif (> 1.0)	Negatif (< 1.0)	
Pozitif (≥ 1.0)	751	4	755
Negatif (< 1.0)	3	13	16
Toplam	754	17	771

Gözlemciler arası tutarlılık yüzdesi= % 99; Kappa: 0.783, SE: 0.08; $p < 0.0001$

* ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir

İnaktif SARS-CoV-2 aşısı, birinci ve ikinci aşılamadan sonra saptanan nötralizan antikor yanıtları

Test zamanı	Kantitatif IgG		Nötralizan antikor testi*	
	Geometrik Titre (U/ml) Ortalaması (GMT) (% 95 GA)**	<u>Seroprevalans</u> (U/ml >1,0) (% <u>95</u> GA)	CO/S değerleri geometrik ortalaması (% <u>95</u> GA)	<u>Seroprevalans</u> (CO/S >1,0) (% <u>95</u> GA)
1.aşı (28-32 gün) sonrası (n=939)	0.51 (0.47-0.55)	<u>%25.3</u> (22.5 – 28.1)	-	-
2.aşı (28-32 gün) sonrası (n=771)	7.10 (6.65-7.58)	<u>% 97.9</u> (96.91 – 98.93)	7.11 (6.62-7.64)	<u>% 97.8</u> (96.75 – 98.23)

* ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir; ** %95 Güven Aralığı

Yaşa ve cinsiyete göre Kantitatif IgG ve nötralizan antikor seroprevalansları

Yaş grupları	Kantitatif IgG*		İkinci aşı sonrası Nötralizan antikor** (n=771) (% ≥1.0)
	Birinci Aşı sonrası (n=939) (% ≥1.0)	İkinci Aşı sonrası (n=939) (% ≥1.0)	
18-24	40.5	97.4	97.4
25-29	32.5	98.6	99.3
30-34	26.0	100.0	100.0
35-39	21.4	99.1	99.1
40-44	17.9	96.3	97.0
45-49	17.9	98.7	98.7
50-54	18.2	94.6	87.5
55+	13.3	95.9	98.0
P***	<0.001	0.202	<0.001
Cinsiyet			
Erkek	18.6	99.2	99.0
Kadın	29.5	95.7	95.7
P***	<0.001	0.001	0.003

	Birinci aşı sonrası kantitatif IgG	P	İkinci aşı sonrası kantitatif IgG	P
Sigara				
Hiç ^a	0.56 (0.50-0.62)	0.009 (a>b=c)	7.76 (7.12-8.44)	<0.001 c<a<b
Bırakmış ^b	0.45 (0.37-0.55)		8.22 (6.90-9.78)	
Halen içiyor ^c	0.44 (0.39-0.50)		5.95 (5.27-6.73)	
Egzersiziz (haftada/gün)				
>4 gün	0.35 (0.28-0.44)	0.002	5.69 (4.39-7.38)	0.032
0-3 gün	0.52 (0.48-0.57)		7.26 (6.78-7.76)	
Kronik hastalık				
Var	0.43 (0.37-0.48)	0.009	6.35 (5.68-7.09)	0.019
Yok	0.53 (0.48-0.58)		7.49 (6.90-8.14)	
Diabetes Mellitus				
Var	0.38 (0.22-0.54)	0.101	4.91 (3.19-7.56)	0.045
Yok	0.51 (0.47-0.55)		7.17 (6.71-7.67)	
Koroner Kalp Hastalığı				
Var	0.22 (0.10-0.45)	0.004	5.71 (2.43-13.41)	0.626
Yok	0.51 (0.47-0.54)		7.12 (6.67-7.60)	
Romatolojik hastalık				
Var	0.43 (0.27-0.69)	0.432	4.74 (2.88-7.79)	0.042
Yok	0.51 (0.47-0.55)		7.16 (6.70-7.66)	
Dermatolojik hastalık				
Var	0.26 (0.16-0.42)	0.016	5.98 (3.60-9.95)	0.542
Yok	0.51 (0.47-0.55)		7.12 (6.66-7.61)	

Bulgular

- Çoklu doğrusal regresyon modellerinde, birinci aşıdan sonra erkeklerde ve kadınlarda yaş ve önceki COVID-19 PCR testi pozitifliğinin antikor yanıtında etkili olduğu
- İkinci aşıdan sonraki antikor yanıtını erkeklerde sadece yaş ve sigaranın etkilediği,
- Kadınlarda ise yaş ve sigara içmeye ek olarak önceki COVID-19 PCR testi pozitifliğinin de etkili olduğu ortaya çıkmıştır

2. Dozdan 3 ay sonra

- **%95.2' sinde** antikor düzeyleri düşüş göstermiştir.
- İki doz aşığı izleyen en az 12. haftanın sonunda sağlık çalışanlarının **% 77' sinde** SARS-CoV-2 antikorları (≥ 1.0) tespit edilmiştir
- Çalışma grubunun **%23'ü** ya hasta olmuş ya da bu kişilerin antikoru negatifleşmiştir

2. Dozdan 3 ay sonra

- 1053 sağlık çalışanının **26'sı (%2.4)** ikinci aşıyı izleyen 4-12 hafta içinde PCR ile dökümente COVID-19 hastalığına yakalanmışlardır.
- Üçüncü ayda bakılan COVID-19 antikor düzeylerinde azalma beklenirken aşırı düzeyde yükselmiş olan dört kişi
 - Semptomsuz COVID-19 (?)
- 2 doz inaktif aşi sonrası hastalanan sağlık çalışanı sayısı toplamda **30 (%2.8)** kişi.
- İkinci aşiı izleyen 4-12 hafta içinde 151 sağlık çalışanı yakın temaslı
- **18'i (%12)** COVID-19 hastalığını geçirmiştir.

Tartışma

- CoronaVac®'in antikor üretme yeteneği 2.aşıdan en az 28 gün sonra %97.9 ancak birinci aşıdan en az 28 gün sonra alınan örneklerde katılımcıların sadece %25.3'ünde antikor yanıtı gözlenmiştir.
- Çalışmamızda antikor yanıtı gençlerde yaşlılara göre daha yüksektir. Bu bulgu çeşitli aşılar için erişkinlerde yapılan birçok araştırmanın bulgularıyla uyumludur
- Araştırmamızda CoronaVac® 'ın antikor GMT'lerini anlamlı olarak etkileyen diğer bazı değişkenler;
- Kadın cinsiyet, eşlik eden bulaşıcı olmayan hastalık bulunması, önceden var olan COVID-19 immünitesi, bu yıl influenza aşısı olma iken;
- BKİ yüksekliği ile ve sigara içme ile aşı antikor yanıtı arasındaki ters orantı dikkati çekmektedir.
- Sağlık çalışanları arasında yardımcı sağlık personeli diğer çalışanlardan düşük nötralizan antikor yanıtı vermiştir.

Tartışma

- Ancak cinsiyete göre tabakalanmış çok değişkenli modellerde cinsiyet ve yaşa ek olarak
- Her iki cinsiyette
- **Sigara içmek**
- **Aşı öncesi geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonunun**
- antikor yanıtında etkili olan değişkenler olduğu
- tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan diğer değişkenlerin önemini yitirdiği tespit edilmiştir.

Kısıtlılıklar

- Genç erişkin yaşta
- Belirli bir meslek grubunda
- Humoral yanıt
- Özbildirim
- Aşının antikor yanıtını etkileyen bazı veriler eksik
 - psikolojik stres, uyku düzeni, başta A, D, E vitaminleri ve çinko olmak üzere vitamin, mineral destekli beslenme

Sonuç;

- Bir inaktif SARS-CoV-2 aşısı olan CoronaVac® 18-64 yaş SÇ' nda tek bir aşıdan 28 gün sonra %25 ve ikinci aşıdan 28 gün sonra %97 oranında yeterli antikor yanıtı sağlamaktadır.
 - Ancak %95.2' sinde ikinci aşıdan 12 hafta sonra antikor düzeyleri düşüş göstermiştir.
 - Antikor yanıtı kadınlarda, genç yaşlarda, sigara içmeyenlerde ve daha önce SARS-CoV-2 ile karşılaşmış olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksektir.
- Gerçek yaşamda aşının bireyleri hastalıktan ne kadar koruduğu konusunda faz 3 ve faz 4 sonuçlarına gereksinim vardır.

Sonuç;

- 12 hafta sonra sağlık çalışanlarının % **77' sinde** SARS-CoV-2 antikorları (≥ 1.0) tespit edilmiş olmasına rağmen;
- MCBÜ sağlık çalışanlarının kohortunda;
- Yakın temas sonrasında hastalığa yakalanma olasılığı %12
- 2 doz aşı sonrası 4-12 hafta içinde hastalanma olasılığı %2,8 olmuştur.