

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

COVID-19 TANILI OLGULARDA IG G ANTİKOR YANITININ TAKİBİ

UZMANLIK TEZİ

Ayşe Betül USLU ERSÖZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ

HAZİRAN 2022

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

COVID-19 TANILI OLGULARDA IG G ANTİKOR YANITININ TAKİBİ

UZMANLIK TEZİ

Ayşe Betül USLU ERSÖZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 20200613 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

HAZİRAN 2022



Eşim ve oğluma,

ÖNSÖZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na ve Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e asistanlık sürecinde bizlere sağladıkları imkânlar için çok teşekkür ederim.

Sayın hocalarım; Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turan ASLAN'a, tez danışmanım Prof. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ'a, Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU'ya, Doç. Dr. Bülent DURDU'ya, Doç. Dr. Gülay OKAY'a ve Uzm. Dr. Sibel BOLUKÇU'ya bilgi ve tecrübelerini bizimle her zaman paylaştıkları ve asistanlık eğitimimizdeki katkıları için çok teşekkür ederim.

Mutlu, huzurlu ve samimi bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan arkadaşlarım Dr. Nurgül ANDİÇ'e, Dr. Hatice Dilara KARAKUŞ'a, Dr. Mehmet Emin ÖZMEN'e, Dr. Çağla EKŞİ'ye ve Dr. Âdem Burak ÇEKİÇ'e teşekkür ederim.

Tez yazım aşamamda en büyük destekçim olan sevgili eşim Mehmet Sami ERSÖZ'e ve sabrı için oğlum Ahmet Selim ERSÖZ'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından beri sevgisini, ilgisini esirgemeyen ve her daim yanımda olan kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Betül USLU ERSÖZ

BEYAN

“Covid-19 tanılı olgularda Ig G antikor yanıtının takibi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ayşe Betül USLU ERSÖZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iv
BEYAN	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Covid-19.....	2
2.2 Epidemiyoloji.....	2
2.3 Koronavirüsler.....	3
2.4 SARS-CoV-2	5
2.4.1 Bulaş yolu, bulaştırıcılık, viral yük.....	5
2.4.2 Virusun hücreye girişi	7
2.5 İmmün yanıt	8
2.5.1 Hücresel ve humoral immün yanıt	9
2.5.2 Geçirilmiş Covid-19 sonrası antikor yanıtlarının seyri	10
2.6 Klinik Belirti ve Bulgular.....	11
2.6.1 Makrofaj aktivasyon sendromu ve Covid-19	12
2.7 Laboratuvar Bulguları	12
2.8 Radyolojik Bulgular	13
2.9 Tanı	13
2.9.1 Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT).....	14
2.9.2 Antijen testleri	14
2.9.3 Antikor testleri	15
2.10 Tedavi.....	16
2.10.1 Antiviral ilaçlar	16
2.10.1.1 Klorokin/Hidroksiklorokin.....	16
2.10.1.2 Favipiravir	16
2.10.1.3 Remdesivir	17
2.10.1.4 Molnupiravir	17
2.10.1.5 Nirmatrelvir-Ritonavir	17
2.10.2 Monoklonal antikorlar (mAb)	18
2.10.2.1 Bamlanivimab/etesevimab	18
2.10.2.2 Casirivimab/imdevimab	18
2.10.2.3 Sotrovimab	18

2.10.2.4 Tixagevimab/silgavimab	18
2.10.3 Kortikosteroidler	19
2.10.4 Antisitokin tedaviler	19
2.10.4.1 Tocilizumab	19
2.10.4.2 Anakinra	20
2.10.5 Konvalesan plazma	20
2.10.6 Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri	21
2.11 Aşı ile Oluşan Bağışıklık	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1 Hasta Seçimi	23
3.2 Hasta Verilerinin Toplanması	23
3.3 Ağırlık Skorlaması	24
3.4 SARS-CoV-2 Anti-N IgG Titre Ölçümü	24
3.5 İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri	27
4.2 Antikor Titrelerinin Aylara Göre Dağılımı	30
4.3 Antikor Titrelerinin Ağırlık Skoruna Göre Karşılaştırılması	31
4.4 Antikor Testi Pozitifliğine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi	33
4.4.1 Birinci ziyaret sonuçları	33
4.4.2 Üçüncü ziyaret sonuçları	34
4.4.3 Dördüncü ziyaret sonuçları	35
4.5 Antikor Titresine Etki Eden Faktörlerin Korelasyon Analizi ile Değerlendirilmesi	36
4.6 Antikor Pozitifliğine Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	36
4.7 Aşının Antikor Titrelerine Etkisinin Değerlendirilmesi	37
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	61
EK A: Etik Kurul Onayı	62
EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi	66
ÖZGEÇMİŞ	68

KISALTMALAR

ACE2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ANG	: Anjiyotensin
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson Comorbidity Index)
CLIA	: Kemilüminesans immünoanaliz
CMIA	: Kemilüminesans mikropartikül immünoanaliz
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
CRP	: C-reaktif protein
Ct	: Döngü eşik değeri (cycle threshold)
CTSB	: Katepsin B
CTSL	: Katepsin L
CXC	: Cysteine- X aminoasit-Cysteine
CXCL-10	: CXC motifli kemokin ligandı 10
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E protein	: Zarf proteini
ELISA	: Enzime bağlı immünosorbent analiz
FDA	: Food and Drug Administration
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IL	: İnterlökin
JAK	: Janus Kinaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LFIA	: Lateral flow immünoanaliz
M protein	: Membran glikoproteini
mAb	: Monoklonal antikor
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MASR	: MAS reseptörü
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MIP-1a	: Makrofaj Enflamatuar Protein-1a
N protein	: Nükleokapsid proteini
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testleri
NK	: Doğal Öldürücü (Natural Killer)
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
RBD	: Reseptör Bağlanma Alanı (Receptor Binding Domain)
RIG-I	: Retinoik asit ile indüklenebilir gen I
S protein	: Spike proteini
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2
SVO	: Serebrovasküler Olay
TLR	: Toll-benzeri reseptörler
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TMPRSS2	: Transmembran proteaz serin 2
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
2019-nCoV	: Yeni koronavirus-2019
α-CoV	: Alfakoronavirus
β-CoV	: Betakoronavirus
γ-CoV	: Gamakoronavirus
δ-CoV	: Deltakoronavirus

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1: Demografik özelliklerin dağılımı.	27
Tablo 4.2: Hastaların demografik özelliklerinin ağırlık skoruna göre dağılımı.....	29
Tablo 4.3: Antikor titrelerinin aylara göre kıyaslanması.	31
Tablo 4.4: Antikor titrelerinin ağırlık derecesine göre dağılımı.	31
Tablo 4.5: Hafif, orta ve ağır hasta gruplarında antikor titrelerinin zaman..... içerisindeki değişimi.	32
Tablo 4.6: 1. vizitte antikor testi pozitif ve negatif olan hastaların..... karşılaştırılması.	33
Tablo 4.7: 3. vizitte antikor testi pozitif ve negatif olan hastaların..... karşılaştırılması.	34
Tablo 4.8: 4. vizitte antikor testi pozitif ve negatif olan hastaların..... karşılaştırılması.	35
Tablo 4.9: 1. vizitte antikor pozitifliğine etki eden faktörler.	36
Tablo 4.10: 3. vizitte antikor pozitifliğine etki eden faktörler.	37
Tablo 4.11: Aşı olan ve olmayan gruplarda 3. ve 4. vizitteki antikor titrelerinin..... kıyaslanması.	37

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Coronaviridae taksonomisinin Uluslararası Virus Taksonomisi.....	
Komitesine göre şematik temsili.	4
Şekil 2.2: Koronavirüslerin yapısı.	4
Şekil 2.3: SARS-CoV-2'nin filogenetik ilişkisi.	5
Şekil 2.4: SARS-CoV-2'nin hücreye girişi.	7
Şekil 2.5: SARS-CoV-2 antikorlarının zamana bağlı değişimi.	15
Şekil 4.1: Hasta seçimi ve takip vizitleri.	26
Şekil 4.2: Median antikor titresinin zaman içerisindeki değişimi.	30
Şekil 4.3: Antikor titre değerlerinin zaman içerisindeki dağılımı.	30
Şekil 4.4: Hafif, orta ve ağır hastalarda antikor titrelerinin zaman.....	
içerisindeki değişimi.	32
Şekil 4.5: Aşı olan ve olmayan hasta gruplarında antikor titrelerinin değişimi.....	38

COVID-19 TANILI OLGULARDA Ig G ANTİKOR YANITININ TAKİBİ

ÖZET

Giriş: Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinden nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Bu olgulardan alınan solunum yolu örneklerinden izole edilen virus SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. İnsandan insana damlacık yolu ile bulaşması nedeniyle tüm dünyaya yayılan bir pandemiye neden olmuştur. Covid-19 geçiren kişilerde IgM ve IgG antikor yanıtı olduğu bilinmektedir. Ancak SARS-CoV-2’ye karşı gelişen bu antikor yanıtının ne kadar süre ile kalıcı olacağı ve koruyucu titreleri kesin olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda Covid-19 geçiren olgularda yaklaşık bir yıl boyunca antikor düzeylerini kantitatif olarak takip ederek SARS-CoV-2’ye karşı gelişen antikor yanıtının kalıcı olup olmayacağını, antikor titre düzeyinin ve antikor pozitifliği süresinin hangi değişkenlerden etkilendiğini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne 11 Mart 2020 ile 11 Ağustos 2020 tarihleri arasında başvurmuş ve Covid-19 tanısı almış olan olgularda bir yıllık sürede antikor titre takibi yapılması planlandı. Çalışmaya katılan hastaların eşlik eden kronik hastalıkları kaydedildi, Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri’nin Covid-19 tedavi rehberine göre hastaların klinik ağırlık skorları belirlendi ve hasta popülasyonu hafif, orta, ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastalar, hastaneye ilk başvuru tarihlerinden itibaren yaklaşık olarak 1. 3. 6. ve 12. aylarda toplam 4 defa vizeye çağırıldı ve SARS-CoV-2 IgG Quant testi (Abbott Laboratories, IL, ABD) ile SARS-CoV-2 Anti-N IgG titreleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 177 hastanın %53,1’i erkekti (n=94) ve yaş ortalamaları 44,72 ($\pm 13,47$) idi. Hastaların 164’ü (%92,7) PZR pozitif, 13 olgu olası Covid-19 tanısı almıştı. Olası Covid-19 tanılı olguların hepsinde SARS-CoV-2 Anti-N IgG testi pozitif. Hastalarımızın VKİ median değeri 27,74 (IQR: 24,97-30,89) saptandı. Yetmiş hastanın (%39,5) eşlik eden en az bir ek hastalığı vardı. Klinik ağırlık derecesine göre hastaların %33,3’ü hafif, %46,9’u orta, %19,8’i ağır olarak sınıflandırıldı. Takip vizitlerinin yapıldığı gün aralıkları; 1. vizitte median 56 gün (IQR: 42-64 gün), 2. vizitte median 92 gün (IQR: 90-96 gün), 3. vizitte median 193 gün (IQR: 183-199 gün), 4. vizitte 371 gün (IQR: 366-405 gün) idi. Antikor pozitifliği oranı 1. vizitte %88,7, 2. vizitte %80,8, 3. vizitte %45,9, 4. vizitte %21,4 saptandı. SARS-CoV-2 Anti-N IgG titrelerinin medianı 1. vizitte 5,9 (IQR: 3,45-7,66), 2. vizitte 3,88 (IQR: 2,08-6,44), 3. vizitte 1,36 (IQR: 0,58-2,83), 4. vizitte 0,84 (IQR: 0,38-1,22) ölçüldü. Antikor titrelerinin özellikle 3. vizitte önemli derecede düştüğü görüldü ($p < 0,0001$). Anti-N IgG titreleri ile hastalığın ağırlık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (tüm vizitler için sırasıyla, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,004$). Çok değişkenli lojistik regresyon

analizinde, hastalık şiddeti arttıkça 1. ve 3. vizitlerde antikor pozitifliği olasılığı yaklaşık 3 ila 6 kat artmaktaydı (sırasıyla OR: 6,453 %95 CI 2,126-19,589, $p<0,0001$, OR: 3,169 %95 CI 1,710-5,873, $p<0,0001$). Antikor pozitifliği üzerine etki eden diğer bağımsız değişkenler yaş ve CCI skoruydu (sırasıyla OR:1,078 %95 CI 1,031-1,127, $p<0,0001$, OR: 0,537 %95 CI 0,363-0,795, $p=0,002$). Ayrıca 3. ve 4. vizitler arasında aşı olan hasta grubu aşı olmayan hastalar ile karşılaştırıldı. Son vizitte ölçülen ortalama antikor titresi, aşı olan grupta aşı olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,0001$).

Sonuç: Çalışmamızda özellikle 6. aydan sonra Anti-N IgG antikor pozitifliğinde anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür ve anti-N IgG titresinde 1 yıl içerisinde önemli miktarda azalma gözlenmiştir. Tüm vizitlerde ölçülen ortalama antikor titresi hafif hastalarda orta ve ağır hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Antikor titresinin klinik ağırlık skoru ile orta derecede korele olduğu gösterilmiştir. Antikor pozitifliği üzerine etkili en önemli bağımsız faktör hastalığın ağırlık derecesi olmuştur. Antikor pozitifliğine etki eden diğer bağımsız değişkenler ise yaş ve CCI skorudur. Çalışmamızda antikor titre değerleri takip edilmiş ancak bu değerlerin re-enfeksiyon ve ağır hastalıktan koruyuculuğu objektif olarak değerlendirilememiştir. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikorların kalıcılık süresinin yanı sıra seropozitiflik ile re-enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklık arasındaki ilişkiyi aydınlatmak ve koruyucu antikor titre düzeylerini belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, SARS-CoV-2 Anti-N IgG, antikor yanıtı

FOLLOW-UP OF IG G ANTIBODY RESPONSE IN COVID-19 CASES

SUMMARY

Introduction: In December 2019, pneumonia cases of unknown origin were reported from the city of Wuhan, China. The virus isolated from respiratory tract samples taken from these cases was named as SARS-CoV-2. It has caused a pandemic that spread all over the world due to its transmission from person to person through droplets. It is known that IgM and IgG antibody responses occur in people who have had Covid-19. However, it is not known whether this antibody response against SARS-CoV-2 will be permanent. In our study, we aimed to determine whether the antibody response against SARS-CoV-2 would be permanent by following the antibody levels quantitatively for about a year in cases with Covid-19, and which variables affected the antibody titer level and the duration of antibody positivity.

Materials and Methods: Antibody titer follow-up was planned for one year in cases who applied to Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital between March 11, 2020 and August 11, 2020 and were diagnosed with Covid-19. Comorbid chronic diseases of the patients participating in the study were recorded, Charlson comorbidity index (CCI) and body mass index (BMI) were calculated. According to the Covid-19 treatment guideline of the American National Institutes of Health, the clinical severity scores of the patients were determined and the patient population was divided into 3 clinical severity groups as mild, moderate and severe. The patients were called for a total of 4 visits approximately in the 1st, 3rd, 6th and 12th months from the first admission to the hospital, and the SARS-CoV-2 Anti-N IgG titers were measured with SARS-CoV-2 IgG Quant test (Abbott Laboratories, IL, USA).

Results: 53.1% of the 177 patients included in the study were male (n=94) and their mean age was 44.72 ± 13.47 . 164 (92.7%) of the patients were PCR positive, 13 cases were diagnosed with probable Covid-19. SARS-CoV-2 Anti-N IgG test was positive in all cases with a possible diagnosis of Covid-19. The median BMI value of our patients was 27.74 (IQR: 24.97-30.89). Seventy patients (39.5%) had at least one comorbidity. According to the severity, 33.3% of the patients were classified as mild, 46.9% as moderate and 19.8% as severe. Day intervals of follow-up visits; Median 56 days at visit 1 (IQR: 42-64 days), median 92 days at visit 2 (IQR: 90-96 days), median 193 days at visit 3 (IQR: 183-199 days), 371 days at visit 4 (IQR: 366-405 days). The seroconversion rate was 88.7% at visit 1, 80.8% at visit 2, 45.9% at visit 3, and 21.4% at visit 4. The median of SARS-CoV-2 Anti-N IgG titers was 5.9 at visit 1 (IQR: 3.45-7.66), 3.88 at visit 2 (IQR: 2.08-6.44), at visit 3 1.36 (IQR: 0.58-2.83), 0.84 (IQR: 0.38-1.22) at visit 4. It was observed that the antibody titers decreased significantly especially at the 3rd visit ($p < 0.0001$). There was a

statistically significant correlation between the anti-N IgG titers and the severity of the disease ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.004$) for all visits, respectively. In multivariate logistic regression analysis, as the disease severity increased, the probability of antibody positivity increased approximately 3 to 6 times at visits 1 and 3 (OR: 6,453 95% CI 2,126-19,589, $p<0.0001$, OR: 3,169 95% CI 1,710-, respectively). 5,873, $p<0.0001$). Other independent variables affecting antibody positivity were age and CCI score (OR: 1.078 95% CI 1.031-1.127, $p<0.0001$, OR: 0.537 95% CI 0.363-0.795, $p=0.002$). In addition, the vaccinated patient group between the 3rd and 4th visits was compared with the unvaccinated patients. The mean antibody titer in the vaccinated group at the last visit was found to be significantly higher than the unvaccinated group ($p<0.0001$).

Conclusion: In our study, it was observed that there was a significant decrease in Anti-N Ig-G antibody positivity, especially after the 6th month, and a significant decrease was observed in the anti-N IgG titer within 1 year. The mean antibody titers measured at all visits were found to be significantly lower in mild patients than in moderate and severe patients. The antibody titer has been shown to be moderately correlated with the severity score. The most important independent factor affecting antibody positivity was the severity of the disease. Other independent variables affecting antibody positivity are age and CCI score. In our study, antibody titer values were followed, but the protection of these values from re-infection and severe disease could not be evaluated objectively. Further studies are needed to elucidate the relationship between seropositivity and protective immunity against re-infection, as well as the persistence period of antibodies against SARS-CoV-2, and to determine protective antibody titer levels.

Keywords: Covid-19, SARS-COV2 Anti-N IgG, antibody response

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan şehrinden etiyolojisi belirsiz pnömoni vakaları bildirilmiştir [1]. Bu olgulardan alınan respiratuar örneklerden izole edilen virus önce yeni koronavirus (2019-nCOV) şeklinde isimlendirilmiştir. Sonrasında Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae Çalışma Grubu tarafından Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır [2]. İnsandan insana damlacık yoluyla bulaşması nedeni ile tüm dünyaya yayılan bir pandemiye neden olmuştur [3].

Koronavirus Hastalığı – 2019 (Covid-19) geçiren kişilerde immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG) antikor yanıtı oluştuğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda IgM antikorları, ilk semptom tarihinden itibaren 7. günde kanda saptanabilirken 28. günde pik yapmaktadır. IgG antikorları ise 10. günde saptanabilirken 45. günde pik noktaya ulaşmaktadır [4]. Bu antikorların nötralizan antikor karakterinde olduğunu söyleyen yayınlar da mevcuttur [5]. Ancak SARS-CoV-2’ye karşı gelişen bu antikor yanıtının kalıcı olup olmayacağı bilinmemektedir.

Çalışmamızda Covid-19 geçiren olgularda IgG antikor yanıtının gelişip gelişmediği incelenmiş; antikor yanıtı gelişen hastalarda toplam bir yıl süre ile antikor düzeyleri kantitatif olarak takip edilmiştir. Böylece SARS-CoV-2’ye karşı gelişen antikor yanıtının kalıcı olup olmayacağı, antikor titre düzeyi ve antikor pozitifliği süresinin hangi değişkenlerden etkilendiği sorularına yanıt bulmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Covid-19

Covid-19, etkeni SARS-CoV-2 olan bir viral alt solunum yolu enfeksiyonu tablosudur. Aralık 2019'da Çin, Wuhan'dan başlayıp tüm dünyaya yayılan bir pandemiye neden olmuştur. Etken SARS-CoV ile filogenetik benzerliği olan ve SARS-CoV-2 olarak adlandırılan zarflı bir RNA beta-koronavirüsü olarak tanımlanmıştır [6]. Virusun direkt temas, damlacık veya solunum yolu ile bulaşabileceği gösterilmiştir [7]. Klinik bulgular asemptomatik enfeksiyondan Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'na kadar geniş bir spektrumda olabilir [1].

2.2 Epidemiyoloji

İlk olarak 8 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile epidemiyolojik olarak bağlantısı saptanan pnömoni olguları bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, hastanede yatan bir hastanın boğaz sürüntü örneğinden yeni koronavirüsü izole etmiştir. Etkenin yeni bir virus olduğunu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) doğrulamıştır ve etken 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır. Hastalığa bağlı ilk ölüm vakası 9 Ocak 2020'de Çin'den bildirilmiştir [8]. 13 Ocak 2020'de Tayland ve Japonya'dan ilk vakalar bildirilmiştir. Bu olgulardan ikisi Çin'in Wuhan kentinden import vakalardır [9]. Salgın bir ay içinde Çin'in 34 eyaletinin tümüne yayılmıştır [1]. 30 Ocak 2020'de DSÖ, yeni koronavirüs salgınını uluslararası endişeye yol açan bir acil durum olarak ilan etmiştir [1]. 11 Şubat 2020'de ise Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae Çalışma Grubu tarafından "SARS-CoV-2" olarak isimlendirilmiştir [2].

2020 Şubat ayının sonundan itibaren Covid-19'un uluslararası yayılımı hızlanmıştır. Yüksek bulaşıcılığa sahip olan virusun dünya çapında neden olduğu vaka ve ölüm sayısı giderek artmıştır. Mayıs 2022 itibarıyla DSÖ tarafından dünya çapında SARS-CoV-2'nin neden olduğu yaklaşık 6,3 milyon ölüm bildirilmiştir [10].

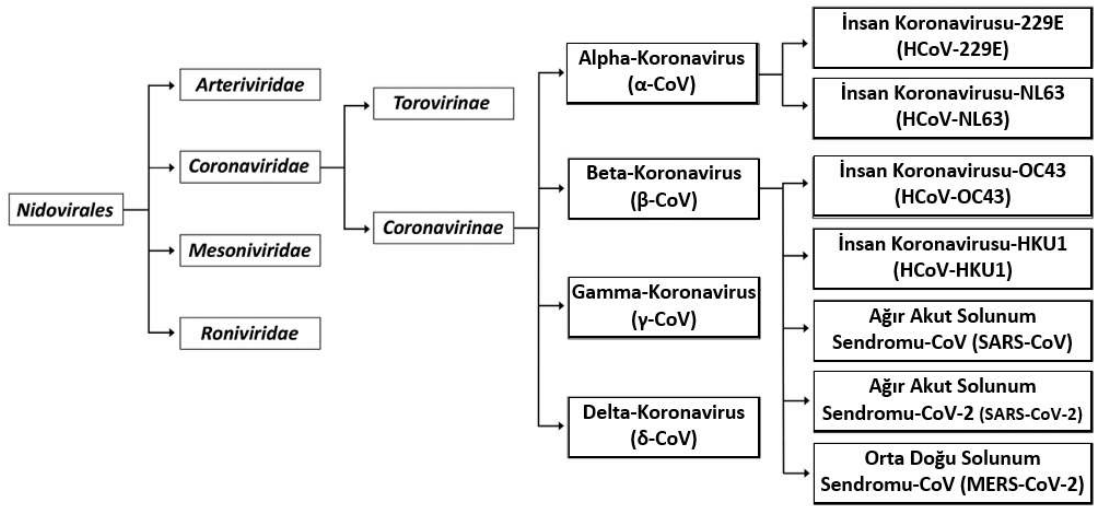
Ülkemizde ise ilk Covid-19 olgusunun saptandığı 11 Mart 2020 tarihinden beri toplam 98.904 hasta kaybedilmiştir [11].

Her yaştan insanın SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda hastaların ortalama yaşının 50 civarında olduğu bildirilmiştir [6, 12-14]. Ancak klinik tablonun ağırlığı yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Enfeksiyonun çocuklarda daha hafif seyrettiği, ağır vakaların nispeten daha az görüldüğü gösterilmiştir [6, 12, 15].

Bugüne kadar alfa, beta, gama, delta ve omicron olarak adlandırılan endişe verici SARS-CoV-2 varyantları tanımlanmıştır [16]. Alfa varyantı (B.1.1.7) ilk kez Birleşik Krallık'ta izole edilmiştir ve çeşitli çalışmalarda daha yüksek virus yükü, daha fazla bulaştırıcılık ve yüksek mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir [17-22]. İlk defa Güney Afrika'da saptanan Beta varyantı (B.1.351)'nda monoklonal antikorlara, nötralizan antikorlara ve aşı ile oluşan bağışıklığa azalmış duyarlılık olduğu gösterilmiştir [16, 23-26]. İlk olarak Brezilya'da tanımlanan Gama varyantı (P.1) hastalık şiddetinde ve bulaştırıcılıkta artış ile ilişkili bulunmuştur [16, 27]. Delta varyantı (B.1.617.2) ilk olarak Hindistan'da saptanmıştır. Bu varyantın daha yüksek virus yükü, yüksek oranda hastaneye yatış ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. B.1.351 varyantı gibi B.1.617.2 varyantında da antikorlara karşı azalmış duyarlılık saptanmıştır [16, 28-30]. En son tanımlanan varyant olan Omicron varyantı (B.1.1.529) ilk olarak Güney Afrika'da izole edilmiştir ve baskın suş haline gelmiştir. Omicron varyantı bugüne kadar tanımlanmış olan muhtemelen en bulaşıcı varyanttır ve re-enfeksiyon oranının da yüksek olduğu saptanmıştır [31-33]. Ancak bu varyantın daha hafif seyrettiği çalışmalarda gösterilmiştir [34, 35].

2.3 Koronavirüsler

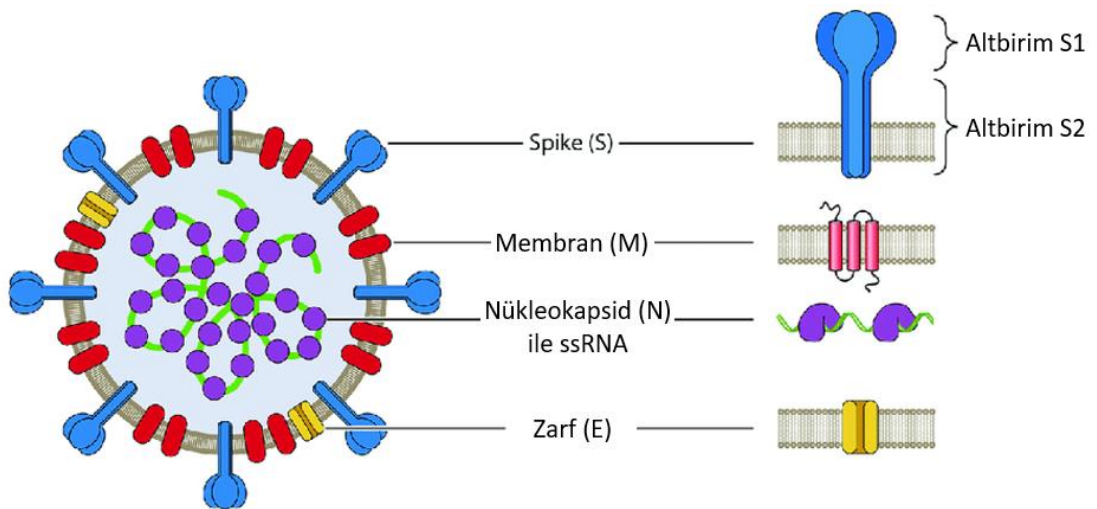
Koronavirüsler (CoV'lar) yüzeylerinde bulunan taç şeklinde sivri yapılardan dolayı latince taç anlamına gelen "corona" olarak isimlendirilmişlerdir. Alfakoronavirüs (α -CoV), betakoronavirüs (β -CoV), gamakoronavirüs (γ -CoV) ve deltakoronavirüs (δ -CoV) olmak üzere dört ana cinsten sınıflandırılırlar. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 virüsleri β -CoV cinsindendir [9] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Coronaviridae taksonomisinin Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesine göre şematik temsili.

CoV'lar insan ve hayvanlarda solunum sistemi, bağırsak, karaciğer, böbrek ve santral sinir sistemini tutabilirler. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu tablosundan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve SARS gibi ağır klinik tablolara kadar geniş bir spektrumda görülebilirler. Bugüne kadar, insanda hastalık yapabilen yedi tip koronavirüs tanımlanmıştır.

Zarflı, pozitif polariteli, segmentsiz, tek zincirli RNA viruslarıdır. Spike protein (S protein), zarf proteini (E protein), membran glikoproteini (M protein) ve nükleokapsid proteini (N protein) olmak üzere 4 ana yapısal protein içerirler [9] (Şekil 2.2).

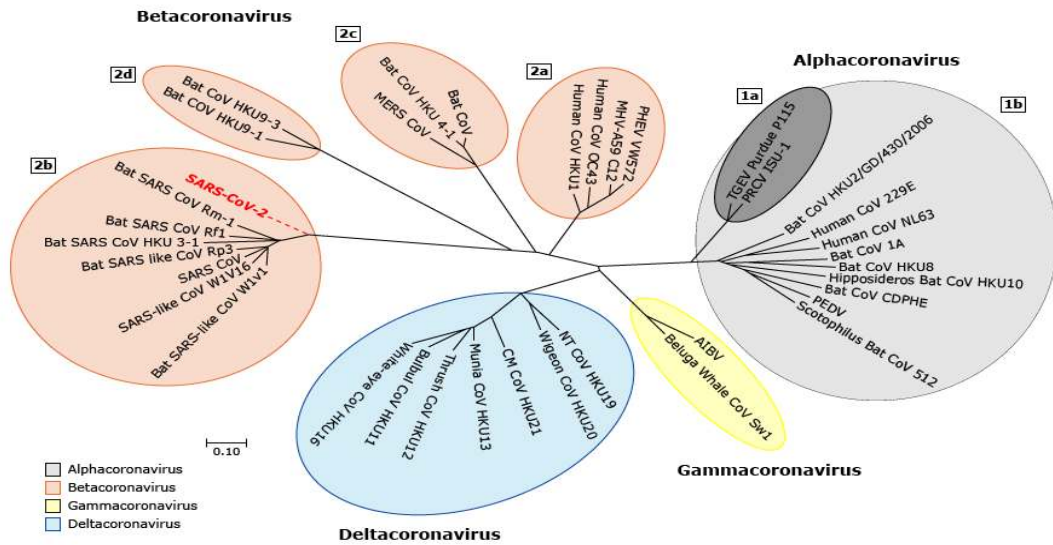


Şekil 2.2 : Koronavirüslerin yapısı [36].

N proteini, nükleokapsidi oluşturan ve RNA'ya bağlanma işlevi gören proteindir. Virusu hücre içi savunma sistemlerine karşı korur ve viral RNA'nın replikasyonunda görev alır. S proteini bir tip 1 membran glikoproteindir; S1 ve S2 olarak isimlendirilen iki alt birimi vardır. S1; reseptör bağlanma fonksiyonları ile ilişkili periferik bir protein iken, S2; virus ve hedef hücre membranının füzyonuna aracılık eden bir transmembran proteindir. M proteini nükleokapside bağlanarak viral partiküllerin sentezinde ve hücreden ayrılmasında görevlidir. E proteini, SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerin en küçüğüdür ve virusun patogenezinde rol oynar [37].

2.4 SARS-CoV-2

Filogenetik analizlerde, SARS-CoV-2'nin tam genom diziliminin yarasasars benzeri koronavirüslerle %96,2, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 oranında benzer olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2, β -CoV 2b soyunda yer almaktadır [38] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 : SARS-CoV-2'nin filogenetik ilişkisi [39].

2.4.1 Bulaş yolu, bulaştırıcılık, viral yük

Virus genel olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Kapalı ortamlarda yüksek viral yüke uzun süreli maruziyet durumunda aerosoller ile bulaş olabileceği ve direkt temas yoluyla bulaşabileceği bildirilmiştir. Asemptomatik olguların da bulaştırıcı oldukları gösterilmiştir [7].

İnkübasyon süresi 2-14 gün arasındadır, bir meta analizde ortalama 5,68 gün olarak hesaplanmıştır [40]. Bulaştırıcılığın süresi tam olarak bilinmemektedir, ancak semptomların başlangıç tarihinin 1-2 gün öncesinden başlayıp semptomlar kaybolana kadar sürdüğü düşünülmektedir [41]. Çalışmalar en yüksek bulaştırıcılığın semptomların ortaya çıkmasından iki gün öncesi ile semptom başlangıcından üç gün sonrası arasında olduğunu ve virus yayılımının semptom başlangıcında veya öncesinde zirveye ulaştığını göstermektedir [42].

Genel olarak semptomatik veya asemptomatik kişilerde benzer viral yük tespit edilmiştir, ancak ağır vakalarda ve yaşlılarda daha yüksek viral yük saptandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Viral klirens hafif vakalarda çoğunlukla ilk 10 gün içerisinde olurken, ağır olgularda bir aydan uzun sürebilmektedir [41]. Yirmi sekiz çalışmanın değerlendirilmesinde solunum yolu örneklerinde viral RNA tespitinin süresi ortalama 18 gün olarak saptanmıştır [43]. Kırk bir hasta ile yapılan bir çalışmada solunum numuneleri ortalama 16,7 gün boyunca pozitif iken dışkı numuneleri ortalama 27,9 gün pozitif kalmıştır [44]. Fekal-oral bulaşmayı değerlendiren bir sistematik analizde, Covid-19 hastalarının dışkı örneklerinden viral kültür yapılan 6 farklı çalışmanın 3'ünde kültür başarılı olmuştur [45]. Virusun dışkı örneklerinden uzun süre izole edilebilmesi, özellikle yüksek viral yüke sahip hastalar için, izolasyon süreleri ve temizlik işlemleri ile ilgili önlemleri belirlerken fekal-oral bulaş olasılığının da düşünülmesini gerektirir. Kan ve idrarda viral RNA seyrek olarak pozitif bulunmaktadır; vajinal sürüntü, sperm örnekleri ve anne sütünde ise virus saptanmamıştır [41].

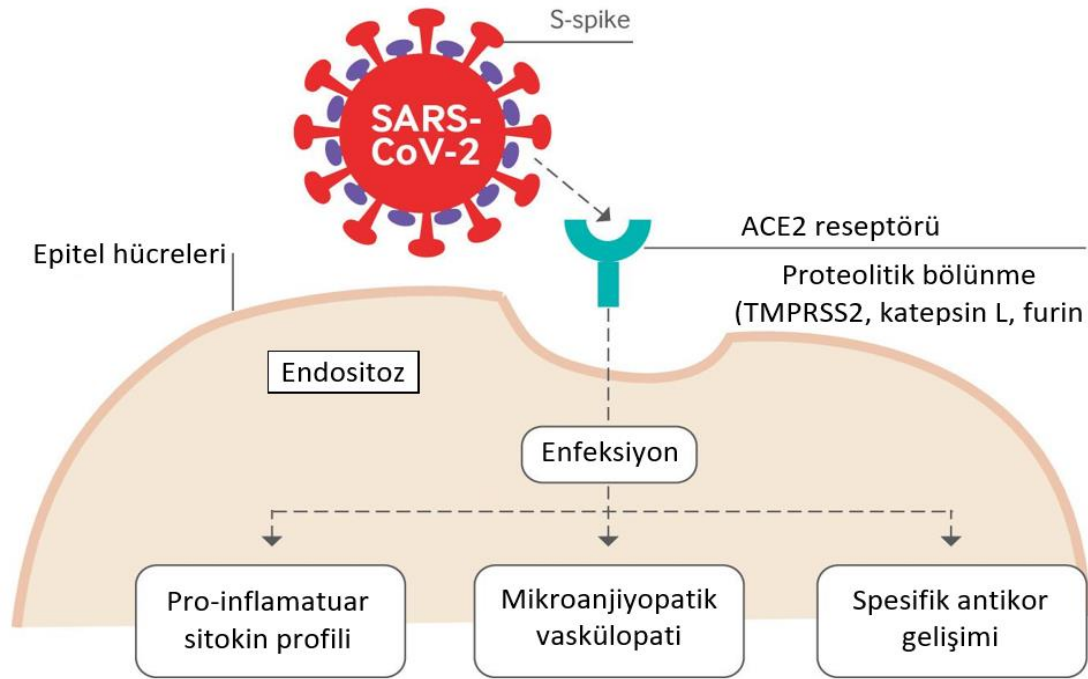
R0 (Hastalığı Bulaştırma Katsayısı) enfekte bir kişinin tamamen duyarlı bir toplumda ortalama kaç farklı kişiyi enfekte ettiğini göstermektedir. Yapılan bir meta-analizde ortalama R0, 1.90 ila 6.49 aralığında 3.38 ± 1.40 tespit edilmiş, havuzlanmış R0 3,32 (%95 güven aralığı, 2,81-3,82) olarak tahmin edilmiştir [46].

Enfeksiyon ölüm oranı, tüm enfekte bireyler arasında hastalığın neden olduğu ölümlerin oranı olarak tanımlanır. Altı farklı sistematik analizin bir değerlendirmesinde Şubat 2021'e kadar ortalama küresel enfeksiyon ölüm oranı yaklaşık %0.15 olarak hesaplanmıştır [47].

2.4.2 Virusun hücreye girişi

SARS-CoV-2, aminopeptidaz N veya dipeptidil peptidaz gibi diğer koronavirus reseptörlerini kullanmaz [48]. Virusun hücreye girişi sırasında S proteinini hücre membranındaki Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) reseptörüne tutunur ve proteolizise uğrar. Transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), furin ve katepsin B ve L (CTSB/CTSL) gibi serin proteazlar tarafından S proteininin proteolizisi reseptöre bağlanma için gereklidir. SARS-CoV-2 reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır. Hücreye alınan viral RNA sitoplazmaya aktarılır ve genetik materyalin transkripsiyonu ve translasyonu gerçekleştirilir [49, 50].

ACE2, TMPRSS2 ve CTSB/L proteinleri insan dokularında yüksek oranda eksprese edilir; özellikle böbrek, kalp, endotel, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde yoğunlurlar. Safra kanalı ve testis dokusunda da ACE2 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [48, 49].



Şekil 2.4 : SARS-CoV-2'nin hücreye girişi [50].

Renin, anjiyotensinojen, ACE, anjiyotensin (ANG) II'nin tip 1 ve tip 2 reseptörleri Renin Anjiyotensin Sisteminin (RAS) ana bileşenleridir. RAS'ın fazla aktive olması; ateroskleroz, kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet, renovasküler bozukluklar, pulmoner hipertansiyon, pnömoni, fibrozis ve sepsis patofizyolojisinde yer alır. ACE2, RAS sisteminin negatif düzenleyicisidir. Primer görevi ANG I ve

II'yi, vazodilatasyon ve endotelial geçirgenliğin kontrolünü sağlayan, anti-inflamatuar MAS reseptörünü (MASR) aktive edebilen ANG 1-9 ve ANG 1-7'ye dönüştürmektedir [49].

Şiddetli Covid-19 açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiş olan diyabet, obezite, hipertansiyon gibi hastalıklarda proinflamatuar ACE/ANGII/AT1R eksenini aşırı eksprese olur ve bu durum anti-inflamatuar etkili ACE2/ANG1-7/MASR kolunun aşırı ekspresyonunu tetikler. Dolayısıyla bu hastalarda SARS-CoV-2'nin bağlanma bölgesi olan ACE2 ekspresyonu artmıştır [49].

Covid-19'da yaygın akciğer enfeksiyonu, damar endotel geçirgenliğini arttırarak viremiye, ACE2'nin azalmasına sekonder ACE/ANGII/AT1R sinyalinin lokal aşırı aktivasyonuna ve yaygın inflamasyona yol açabilir. Bu durum sitokin fırtınası olarak isimlendirilir. Ancak sitokin fırtınasının etiyojisi büyük ölçüde belirsizdir; bu durumun ACE2 ile doğrudan ilişkili olmayan pulmoner makrofajların, dendritik hücrelerin ve/veya nötrofillerin modülasyonu yoluyla da tetiklenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [49].

2.5 İmmün yanıt

Damlacık yoluyla alınan SARS-CoV-2, nazal epitel hücrelerine bağlanır. Üst solunum yolu tutulumu sırasında, virusla enfekte hücrelerden Cysteine- X aminoasit-Cysteine (CXC) motifli kemokin ligandı 10 (CXCL-10) ve interferon (IFN) β ve λ 'nın salınmasını içeren bir bağışıklık yanıtı gelişir. Çoğu hastada bu aşama, enfeksiyonu sınırlandırmak için yeterlidir. Ancak hastaların yaklaşık beşte birinde, virusun alt solunum yollarını tutması ile daha ciddi hastalık tabloları gelişebilir. Virus, ACE-2 reseptörüne tutunarak tip 2 alveolar epitel hücrelerini enfekte eder. Virus ile enfekte pnömositler interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 ve IL-12), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IFN- β ve IFN- λ , CXCL-10, makrofaj enflamatuar protein-1a (MIP-1a) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi farklı sitokinler ve enflamatuar belirteçler salgılar. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak da adlandırılan bu sitokin fırtınası nötrofiller, CD4+ ve CD8+ T hücreleri üzerine kemoatraktan olarak etki gösterir. Bu hücreler virusla savaşırken meydana gelen inflamasyon ve akciğer hasarından da sorumludurlar. Konakçı hücrenin apoptozu sonucunda yeni viral partiküller salınır ve komşu tip 2 alveolar epitel hücreleri de virus ile enfekte olurlar. Sekestre inflamatuvar hücreler kalıcı hasara

neden olur. Pnömosit kaybına yol açan viral replikasyon nedeniyle yaygın alveolar hasar gelişir ve tablo ARDS ile sonuçlanabilir. Artmış proinflatuar yanıt kalp, karaciğer ve böbrekte doku hasarına yol açarak çoklu organ yetmezliğine neden olabilir [51].

SARS-CoV-2 enfeksiyonu nötrofiller için kemoatraktan özellikte olan CXCL2 ve CXCL8'in (IL-8) salınımını arttırır. Bu, özellikle ciddi Covid-19 hastalarında gördüğümüz nötrofiliyi açıklayabilir ve kötü prognozla ilişkilendirilir [52].

2.5.1 Hücresel ve humoral immün yanıt

SARS-CoV-2'ye karşı konak savunmasında hem monositler, granülositler, dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreleri içeren doğal bağışıklık yanıtı hem de T ve B lenfositleri içeren edinsel bağışıklık yanıtı gereklidir.

Doğal bağışıklık tepkisi, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) veya virüsü tespit etmeyi sağlayan Retinoik asit ile indüklenebilir gen I (RIG-I) benzeri bileşen reseptörleri gibi patern tanıma reseptörleri tarafından tetiklenir. Bu, tip I/III IFN'lar, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanmasına yol açan bir sinyal kaskadını başlatır. Bu sitokinler, konakçı hücrelerde antiviral aktiviteyi ve sonrasında adaptif immün yanıtı indükler. Majör doku uygunluk kompleksi (Major histocompatibility complex, MHC) sınıf I ve II moleküllerinin sunduğu işlenmiş antijeni tanıyan T hücreleri, enfekte olmuş hücreleri yok etmek ve bağışıklık tepkisini düzenlemek için toplanırken, IgM antikor yanıtı da buna paralel olarak gelişir [53]. CD4+ T yardımcı hücreler, enfekte hücreleri öldürmek için sitotoksik yanıtı yönlendirmek için NK hücrelerle ve CD8+ T lenfositleri ile etkileşime girer [54]. CD4+ ve CD8+ T-lenfosit yanıtları, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastaların çoğunda semptomların başlamasından sonraki ilk 2 haftada gerçekleşir ve esas olarak Th1 hücreleri üretir. S proteinini hedef alan CD4+T hücrelerinin sıklığı, nötralize edici antikor titreleri ile ilişkilidir [54, 55]. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında T-hücre yanıtlarındaki artış hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [55, 56].

IL-6 ve TNF- α , B lenfosit aktivitesinin düzenlenmesinde görev alır [57]. Çalışmalar şiddetli Covid-19'un metabolik olarak hiperaktif plazmablastlarda artış ve bellek B hücrelerinde azalma ile karakterize olduğunu göstermiştir; bu değişikliklerin inflamasyonun şiddeti ile çakıştığı ve nekahet dönemi ile kaybolduğunu saptamıştır

[52, 57-59]. Şiddetli Covid-19 hastalarında periferik kan B ve T lenfosit sayıları ve işlevleri hafif hastalara göre daha düşüktür [54].

2.5.2 Geçirilmiş Covid-19 sonrası antikor yanıtlarının seyri

Yapılan çalışmalarda akut enfeksiyondan sonra IgM antikorlarının ortalama 6-12 günde saptanabildiği ve 12 haftaya kadar kalıcı olabildiği gösterilmiştir. IgG antikorları ise enfeksiyondan sonra en erken 10. günde saptanabilir düzeye erişirler ve bir yıla kadar pozitif kaldıkları düşünülmektedir. Serokonversiyon oranları %91-99 arasındadır [52, 60-62].

İyileşme sürecindeki hastaların antikor yanıtında zaman içinde belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik veya hafif Covid-19 hastalarında IgG titresinde 2 ila 4 ay içerisinde hızlı bir düşüş olduğu görülmüştür [63-65]. Gallais ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların çoğunda enfeksiyondan 13 ay sonrasına kadar SARS-CoV-2 antikor yanıtı olduğu gösterilmiştir [66]. Özellikle şiddetli Covid-19 hastalarında ölçülen antikor titreleri hafif hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur [67-70].

IgG antikor titrelerinin düşüş hızı antijene göre farklılık arz etmektedir. Anti-S seviyeleri geçirilmiş enfeksiyon sonrası en az 3 ay stabil kalıp 5-8 ay sonra düşüş gösterirken, anti-reseptör bağlanma alanı (Reseptör Binding Domain: RBD) ve Anti-N antikorları daha hızlı azalır [63, 71-73].

Yapılan çalışmalar nötralize edici antikor düzeylerinin 6-8 ay sonra düşmeye başladığını göstermektedir [72, 74]. Nötralizan antikorların yaş, erkek cinsiyet, hastalığın şiddeti, viral yük, başvuru anında C-reaktif protein (CRP) ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi ile pozitif, lenfosit sayısı ile negatif korelasyonunun gösterildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur [68, 75-77].

Anti-S veya anti-N antikorlarının en az 6 ay kalıcı olduğu ve re-enfeksiyon riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [78]. Ancak re-enfeksiyona karşı koruma için nötralize edici antikorların sınır seviyeleri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır [79]. Bir çalışmada, antikor titresinin nötralizasyon aktivitesi ile sadece ılımlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir [52, 80]. Bununla birlikte re enfeksiyon durumunda antikor üretebilen bellek B hücreleri ve virusla enfekte hücreleri yok edebilen T hücreleri üretilir. SARS-CoV-2'ye karşı hücresel immün yanıtın önemi nedeniyle, antikor seviyelerindeki düşüş koruyucu potansiyeli ortadan

kaldırmaz [72, 81-83]. Asemptomatik veya hafif COVID-19'u olan nekahet dönemindeki kişilerde dahi güçlü bir T hücresi bağışıklık yanıtı gösterilmiştir [84].

2.6 Klinik Belirti ve Bulgular

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar asemptomatik olabildiği gibi, klinik belirti ve bulgular; hafif, nonspesifik semptomlardan ARDS, çoklu organ yetmezliği ve mortaliteye kadar gidebilen geniş bir spektrumda olabilir. Covid-19'u diğer viral solunum yolu hastalıklarından ayıran özgün bir bulgu yoktur. En yaygın semptomlar ateş, halsizlik, kas ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı ve baş ağrısıdır. Boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, burun akıntısı, ishal, bulantı ve kusma gibi şikâyetler daha az sıklıkta görülebilir [8, 85-87].

Anosmi ve aguzi de Covid-19 ile ilişkilendirilmiştir. Koku kaybıyla ilgili yapılan bir çalışmada, hastaların %40'ında anosmi, %44'ünde ise hiposmi olduğu bulunmuştur [88]. Çeşitli semptomlarla Covid-19 testi yaptıran 18401 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada koku veya tat kaybı olan hastalarda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) pozitifliği 6-7 kat daha fazla saptanmıştır [89].

Covid-19 hastalarında cilt lezyonları da görülebilmektedir. En yaygın görülen cilt lezyonları eritematöz, ürtikeryal ve pernio (chilblain) benzeri lezyonlardır [89].

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (The National Institutes of Health)'nin Covid-19 tedavi rehberi [90]'ne göre hastaların klinik ağırlık dereceleri;

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: SARS-CoV-2 PZR testi pozitif olup semptomu olmayan bireyler

Hafif hastalık: Nefes darlığı veya anormal görüntüleme bulguları olmaksızın çeşitli belirti ve semptomlardan (ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, öksürük, baş ağrısı, kas ağrısı) herhangi birine sahip olan hastalar

Orta hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme bulguları ile alt solunum yolu hastalığı kanıtı olan ve oda havasında oksijen satürasyonu (SaO_2)>%93 olan hastalar

Ağır Hastalık: Solunum sayısı >30/dakika, oda havasında $SaO_2 \leq$ %93, arteriyel parsiyel oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2/FiO_2) <300 veya görüntülemede akciğerde %50'den fazla infiltrasyonu olan hastalar

Kritik Hastalık: ARDS, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler olarak tanımlanmıştır.

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 44672'si PZR pozitifliği ile doğrulanmış toplam 72314 vakanın incelendiği Covid-19 raporunda, vakaların %81'i hafif, %14'ü şiddetli, %5'i ise kritik hasta olarak sınıflandırılmıştır. Yaş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon (HT), diyabet (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kanser gibi komorbiditeler mortalite için risk faktörüdür [12]. Ek olarak; erkek cinsiyet, obezite ve sigara kullanımı da kötü prognostik faktörlerdendir [91].

Arteriyel ve venöz tromboembolizm de Covid-19 hastalarında azımsanmayacak sıklıktadır. Hastanede yatan 3334 Covid-19 hastasında yapılan bir çalışmada arteriyel tromboz görülme oranı %11, venöz tromboz görülme oranı ise %16 saptanmıştır. Yaş, erkek cinsiyet, KAH ve yüksek D-dimer düzeyi tromboz riskini arttıran faktörlerdendir [92]. SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle ARDS gelişmiş olan hastalarda koagülasyona yatkınlık gözlenmiştir [93].

2.6.1 Makrofaj aktivasyon sendromu ve Covid-19

MAS, genellikle romatizmal hastalıklardan (özellikle sistemik juvenil idiyopatik artrit ve erişkin başlangıçlı still hastalığı) sonra gelişen bir sistemik hiperenflamasyon tablosudur [94]. Özellikle şiddetli Covid-19 hastalarında MAS tablosunun gelişebildiği gösterilmiştir. Bu tablo aynı zamanda sitokin fırtınası veya sekonder hemofagositik lenfositosis olarak da adlandırılmaktadır [95].

MAS; ateş, sitopeni gelişimi, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, ve koagülopati ile kendini gösterir, belirgin hipersitokinemi, CRP ve ferritin, D-dimer yüksekliği tabloya eşlik eder [95]. Şiddetli Covid-19'lular hastalarda yapılan çalışmalar, bu hastalarda serumda IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α ve gibi sitokinlerin yükseldiğini göstermiştir [85, 96].

Şiddetli Covid-19 nedeni ile MAS gelişen hastalarda immünsüpresif ve immünmodülatör ilaçlarla tedavi esastır [94].

2.7 Laboratuvar Bulguları

Covid-19 hastalarında; lenfopeni, trombositopeni, aminotransferaz enzimlerin yüksekliği, LDH yüksekliği, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik (CRP, ferritin gibi)

ve pıhtılaşma testlerinde bozulma sık görülen laboratuvar bulgularıdır [6, 85, 97]. Bakteriyel enfeksiyonu olmayan hastalarda prokalsitonin genellikle normal bulunmuştur [85].

Lenfopeni, artmış nötrofil/lenfosit oranı, LDH, CRP, D-dimer, ferritin ve troponin yüksekliğini kötü prognoz ile ilişkilendiren çeşitli yayınlar mevcuttur [85, 91].

2.8 Radyolojik Bulgular

Covid-19'da hastaların akciğer grafilerinde bilateral periferik konsolidasyonların görülmesi tipiktir. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde en sık buzlu cam opasiteleri gözlenmiştir. Bir sistematik review ve meta-analizde 3000'e yakın Covid-19 hastasının toraks BT bulguları sıklık sırasına göre buzlu cam opasitesi, konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma, hava bronkogramları ve komşu plevrada kalınlaşma olarak belirtilmiştir [98, 99]. Akciğer nodülleri, plevral efüzyon, lenfadenopati, kistik değişiklikler ve bronşiektaziler daha az sıklıkta gözlenmiştir. Aseptomatik hastaların toraks BT görüntülemelerinde de anormal bulgulara rastlanmıştır [99].

Covid-19 şüphesi olan 1014 hastanın değerlendirildiği, hastaların %59'unun PZR pozitif, %88'inin toraks BT bulgusu olduğu bir çalışmada, toraks BT'nin Covid-19 tanısı için duyarlılığı, pozitif PZR sonucu olanlarda %97 saptanmıştır. PZR sonucu negatif olan olguların ise %75'inde toraks BT bulguları Covid-19 açısından uyumlu bulunmuştur [100].

2.9 Tanı

Covid-19 tanısında moleküler yöntemler ve antijen antikor testleri kullanılmaktadır. Altın standart test viral RNA'nın tayinidir. Serolojik testler tek başına tanı için kullanılmazlar, tanıya yardımcı testlerdir. Radyolojik bulgular ise Covid-19 hastalığını düşündürseler bile tanı koymak için yeterli değildir.

Olası vaka ve kesin vaka tanımları Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberine göre yapılmıştır [41]. Bu rehber gere;

Olası Vaka:

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, miyalji, aguzi, anosmi veya ishal gibi belirti ve bulguların olduğu,
- Kliniğin başka bir neden/hastalık ile açıklanamadığı,
- Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma veya doğrulanmış Covid-19 hastası ile yakın temas öyküsü olan olgular

Kesin Vaka: Olası vaka tanımına uyan olgulardan SARS-CoV-2 PZR testi pozitif olan olgular olarak tanımlanmıştır.

2.9.1 Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

Özgül nükleik asit dizilerinin çoğaltılarak tespit edilmesine dayanan testlerdir. Gerçek zamanlı (real time) polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PZR) yöntemi de nükleik asit amplifikasyon testlerinden biridir ve solunum yolu örneklerinde viral RNA'yı tespit eder. Bu testlerin performansları iyidir, ancak yine de yanlış negatif sonuç verme riski vardır. Yanlış negatif sonuçların çoğu, numune toplama zamanlaması, numune alma kalitesi, örnek türü ve numunenin taşınması gibi testin dışındaki etkenlerle ilişkilidir. Rt-PZR testinin duyarlılığının %70, özgüllüğünün ise %95 olduğu bildirilmiştir [101, 102].

2.9.2 Antijen testleri

Bu testlerde SARS-CoV-2'nin temel antijenlerinden N ve S proteinleri hedef alınır. Duyarlılığı NAAT'e göre daha düşüktür, bu nedenle virus miktarının yüksek olduğu semptom başlangıcından sonraki 5-7 günlük dönemde çalışılmalıdır.

Antijen testleri için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. En yaygın kullanılanı lateral flow testleridir, aynı zamanda hızlı test, kart test, immunokromotografik test olarak da adlandırılırlar.

Antijen testleri moleküler testlerin yapılamadığı durumlarda tanıya yardımcı olarak veya prevelansın yüksek olduğu riskli popülasyonlarda tarama testi olarak kullanılabilirler [102].

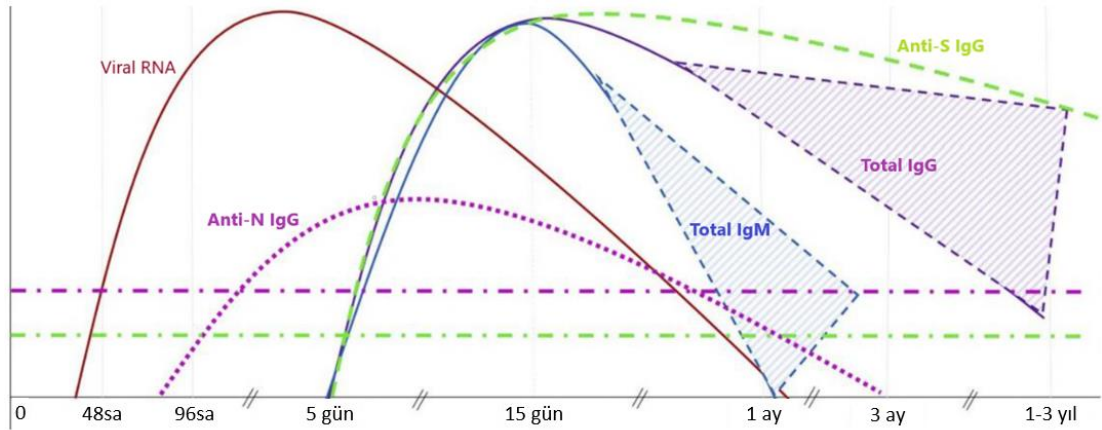
Antijen testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri çalışmalarda önemli ölçüde değişiklik göstermektedir; bir meta analizde ortalama duyarlılık %56,2 (%0 ila %94)

ve ortalama özgüllük %99,5 saptanmıştır. Semptomatik kişilerde yanlış pozitiflik oranı 1/10 ile 1/6 arasında değişmektedir; yanlış negatiflik oranı ise 1/8 ile 1/4 olarak saptanmıştır. Asemptomatik kişilerde yanlış pozitiflik 7/10-9/10, yanlış negatiflik 1/3-1/2 seviyelerindedir [103].

2.9.3 Antikor testleri

ARS-CoV-2 ye karşı üretilen IgG, IgM ve IgA antikorlarını serum, tam kan veya plazma numunelerinde saptayan serolojik testlerdir. SARS-CoV-2 antikorları semptom başlangıcından sonra ortalama 1-2 haftada kanda saptanabilir düzeye erişmektedirler. Serokonversiyon için medyan süre yaklaşık 10-14 gündür, ancak enfeksiyondan 3-5 gün sonra erken serokonversiyon olabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir [64, 69, 104, 105].

N proteinine karşı oluşan antikorlar S proteinine karşı antikorlara göre daha önce yükselip, daha erken kaybolmaktadır (Şekil 2.5) [101, 106-108]. N proteinine karşı oluşan antikorların daha duyarlı, S proteinine karşı oluşan antikorların ise daha özgül olduğunu gösteren çalışmalar vardır [101, 102, 109]. Nötralize edici antikorların çoğunluğunun S proteinine karşı yönlendirildiği gösterilmiştir [110].



Şekil 2.5: SARS-CoV-2 antikorlarının zamana bağlı değişimi [101].

Antikor saptamada kullanılan birçok yöntem mevcuttur. Lateral flow immünoanaliz (LFIA), kolay uygulanırlar ancak duyarlılıkları düşüktür. Enzime bağlı immünosorbent analiz (ELISA), kemilüminesans immünoanaliz (CLIA) ve kemilüminesans mikropartikül immünoanaliz (CMIA) testlerinin ise duyarlılıkları ve özgüllükleri yüksektir; bu nedenle daha fazla tercih edilirler [102] (Tablo 1). Bir meta-analizde, LFIA, ELISA VE CLIA yöntemlerinin havuzlanmış duyarlılıkları

sırasıyla %78 (%95 CI %71-83), %86 (%95 CI %82-89) ve %92 (%95 CI %86-95%) olmuştur [111]. İki immünolojik test (Abbott SARS-CoV-2 CLIA IgG ve Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG/IgA testleri) ve bir lateral flow immün testi (LFIA NG-Test® IgG-IgM COVID-19)'ni karşılaştıran bir çalışmada ise IgG için genel duyarlılık CLIA, ELISA ve LFIA için yaklaşık %80 bulunmuştur ve semptom başlangıcından >14 gün sonra IgG tespiti için duyarlılık, tüm testler için %100 dür. Aynı çalışmada IgG için genel özgüllük, ELISA ile karşılaştırıldığında (%95,8) CLIA ve LFIA için daha yüksek (>%98) saptanmıştır [112]. Serolojik testlerin en önemli kullanım yeri süveyans çalışmaları ve salgın yönetimidir.

2.10 Tedavi

Covid-19 tedavisinde antiviral ilaçlar, monoklonal antikorlar, konvelesan plazma tedavileri, antisitokin tedaviler, kortikosteroidler, antikoagülanlar, çeşitli immünsüpresif ve immünmodülatör ilaçlar kullanılmaktadır. Mevcut tedavi rejimleri sınırlı çalışmalara dayanmaktadır, kanıtlanmış kesin bir tedavi şu an için mevcut değildir.

2.10.1 Antiviral ilaçlar

2.10.1.1 Klorokin/Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin bazı romatolojik hastalıkların ve sıtmanın tedavisinde senelerdir kullanılan ajanlardandır. Bu ilaçların virusun hücreye girişini engelleyebileceği ve ayrıca sitokin fırtınasını önleyebileceği düşünülmüştür. Ancak klorokin ve hidroksiklorokin Covid-19 tedavisinde kullanımı hakkında veriler oldukça tartışmalıdır. Özellikle kardiyak ciddi yan etkileri bildirilmiştir. Güncel rehberler bu ilaçların kullanımını önermemektedir [90, 113, 114].

2.10.1.2 Favipiravir

İnfluenza tedavisi için geliştirilmiş olan RNA polimeraz inhibitörü ajandır. Açık etiketli, kontrollü bir çalışmada, Covid-19 hastalarında kullanımının viral klirens süresini kısalttığı ve toraks BT bulgularında daha erken gerileme sağladığı gösterilmiştir [115]. Favipiravir ile Lopinavir-Ritonaviri karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada, favipiravir alan hastalarda yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde kalış süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur [116]. Ancak daha güçlü kanıt sağladığı düşünülen sistematik review ve meta-analizler; favipiravir tedavisinin standart

bakıma kıyasla üstün olmadığını göstermiştir [117, 118]. Güncel rehberlerde favipiravir kullanımı hakkında görüş bildirmek için yeterli kanıt olmadığı söylenmiştir [90, 113, 114].

2.10.1.3 Remdesivir

RNA polimerazı inhibe eden bir adenozin nükleozid analogudur. Ebola ve Marburg viruslarına karşı geliştirilmiş, daha sonra diğer tek sarmallı RNA viruslarına da etkili olabileceği gösterilmiştir. DSÖ'nün yürüttüğü Solidarity çalışmasında remdesivir ile standart tedavi arasında 28 günlük mortalite açısından fark bulunmamıştır [119]. Bir meta-analizde ventilatör ihtiyacı olmayan hastalar arasında remdesivir ile daha düşük mortalite olduğu gözlenmiştir, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir [119]. Randomize, plasebo kontrollü ACTT-1 çalışmasında Remdesivir tedavisi iyileşme süresini kısaltmıştır, ancak alt grup analizlerde, iyileşme süresinin kısalması, yalnızca düşük akım oksijen alan hastalar için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [120]. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (The National Institutes of Health) tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada remdesivir grubunda 28 günlük mortalite daha düşük ve iyileşme süresi daha kısa bulunmuştur [121]. Güncel rehberlerde; hafif veya orta şiddette olup, ağır hastalığa ilerleme riski yüksek olan Covid-19 hastalarının tedavisinde kullanımı önerilmektedir [90, 114].

2.10.1.4 Molnupiravir

RNA viruslarına karşı antiviral etki gösteren bir ribonükleozid olan beta-D-N4-hidroksisitidinin ön ilacıdır. MOVE-OUT çalışmasında, molnupiravir, ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında plaseboyla kıyaslandığında hastaneye yatış veya mortalite oranını %30 azaltmıştır [122].

Molnupiravir; Nirmatrelvir-Ritonavir ve Remdesivir'den daha düşük etkinliğe sahip olduğundan ilk tercih olarak değil, bu ilaçların bulunamadığı durumlarda alternatif tedavi olarak önerilir [90].

2.10.1.5 Nirmatrelvir-Ritonavir

Nirmatrelvir, bir viral proteaz olan ve replikasyonda rol oynayan M^{PRO}'ya karşı etkili proteaz inhibitörüdür, sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörü olan ve güçlendirici olarak etki gösteren ritonavir ile kombine edilmiştir. 22 Aralık 2021'de FDA tarafından acil kullanım onayı verilmiştir [90].

EPIC-HR çalışmasında; ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvirin, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ayaktan hastalarda plaseboya göre hastaneye yatış veya mortalite riskini %88 azalttığı gösterilmiştir [123]. Güncel rehberlerde hafif ve orta COVID-19 hastalarında semptom başlangıcından sonra 5 gün içerisinde kullanılmaya başlanması önerilmektedir [90, 114].

2.10.2 Monoklonal antikorlar (mAb)

2.10.2.1 Bamlanivimab/etesevimab

SARS-CoV-2'nin S protein reseptör bağlanma alanındaki örtüşen epitoplara bağlanan nötrleştirici mAb'lerdir. BLAZE-1 çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldıklarında viral yükte anlamlı bir azalma sağladıkları gösterilmiştir ve hastaneye yatış sıklığında ve 29 günlük mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuşlardır [124]. Omicron varyantına karşı in vitro etkinlikleri zayıf olduğundan rutin kullanımdan kaldırılmışlardır [90, 114].

2.10.2.2 Casirivimab/imdevimab

SARS-CoV-2 S proteini RBD'nin örtüşmeyen epitoplarına bağlanan rekombinant insan mAb'leridir. Yapılan çalışmalarda viral yükte azalma ile ilişkili bulunmuşlardır, plasebo ile karşılaştırıldığında daha düşük hastaneye yatış ve mortalite oranı görülmüştür [125, 126]. Omicron varyantına karşı kullanılmaları artık önerilmemektedir [90, 114].

2.10.2.3 Sotrovimab

SARS-CoV ve SARS-CoV-2 S proteinin RBD'sindeki bir epitopu hedefler. Şiddetli hastalık için en az bir risk faktörü olan ayakta tedavi gören kişiler arasında, sotrovimab kullanımı, plaseboya kıyasla daha düşük hastaneye yatış ve mortalite riski, daha düşük oranda ciddi ve kritik hastalığa ilerleme ile ilişkilendirilmiştir [127]. Omicron varyantına karşı in vitro aktivitesi korunmuştur [90].

2.10.2.4 Tixagevimab/silgavimab

SARS-CoV-2 S proteini RBD'nin örtüşmeyen epitoplarına bağlanan rekombinant insan anti SARS-CoV-2 mAb'leridir. Omicron varyantına karşı in vitro olarak etkili görünmektedir ancak bu ilaçların kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [90].

2.10.3 Kortikosteroidler

COVID-19'un tedavisinde özellikle sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamak ve ARDS'yi tedavi etmek amacıyla anti-inflamatuvar, anti-sitokin, immünmodülatör etkileri olan kortikosteroidler de kullanılmaktadır.

Randomize kontrollü bir çalışma olan RECOVERY çalışmasında deksametazon kullanımı ciddi ve kritik hasta grubunda 28 günde daha yüksek taburculuk ve daha düşük mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur; oksijen tedavisi almayan hafif ve orta hasta grubunda ise yararı gösterilememiştir. Kortikosteroid kullanımı ayrıca mekanik ventilatör ihtiyacında azalma ile ilişkilendirilmiştir [128]. Güncel rehberlerde ciddi ve kritik hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmektedir [90, 113, 114].

2.10.4 Antisitokin tedaviler

2.10.4.1 Tocilizumab

IL-6 MAS patogenezinde majör rol oynayan sitokindir. Tocilizumab, anti IL-6 rekombinant monoklonal antikorudur, IL-6 reseptörlerini inhibe ederek etki gösterir. Özellikle MAS gelişen Covid-19 hastalarında artan IL-6'nın etkilerini azaltmak amacıyla; IL-6 düzeyleri yüksek olan ağır Covid-19 hastalarında kullanılması önerilmektedir.

Randomize, kontrollü ve açık etiketli RECOVERY çalışmasında tocilizumab, oda havasında $SpO_2 < 92$ olan veya oksijen alan ve CRP düzeyi > 75 mg/L olan hastalara verilmiştir ve sağkalım dahil klinik sonuçları iyileştirdiği görülmüştür [129]. Başka bir randomize kontrollü çalışma olan REMAP-CAP çalışmasında ise YBÜ'nde solunum veya kardiyovasküler sistem organ desteği başlanan hastalara ilk 24 saat içinde tocilizumab tedavisi başlanmıştır; tocilizumab alan hastalarda 90 günlük sağkalım, YBÜ'de ve hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur [130]. Tocilizumab kullanımını destekleyen bu çalışmaların yanısıra standart bakıma kıyasla anlamlı fark gösterilememiş olan çeşitli randomize kontrollü çalışmalar da mevcuttur [131-134]. Araştırmalar arasındaki farklılıklar, çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki ciddiyetinde, hastalık seyrinde ve tocilizumabın alınma zamanlamasındaki farklılıkların sonucu olabilir.

Genel olarak güncel rehberlerde belirgin bir inflamatuvar yanıt gözlenen, hızla kötüleşen, oksijen ihtiyacı artan ağır COVID-19 hastalarında kortikosteroidler ile kombine şekilde kullanımı önerilmektedir [90, 113, 114]. Bazı klinisyenler tocilizumab kullanımına karar verirken hastanın kortikosteroide yanıtına göre değerlendirilmesini önermektedirler [90].

2.10.4.2 Anakinra

Rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonistidir. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe ederek etki gösterir. Romatoid artritin de içinde olduğu bir grup romatolojik hastalık için kullanımı onaylanmıştır. COVID-19 hastalarında da anti-sitokin tedavi olarak kullanılmaktadır.

SAVE-MORE çalışmasında plazmada soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) seviyeleri ≥ 6 ng/mL olan hastanede yatan orta veya şiddetli 594 COVID-19 hastası, anakinra veya plasebo kullanımına randomize edilmiş ve anakinra alan hastalarda klinik progresyon riski ve 28 günlük mortalite daha düşük bulunmuştur [135]. COVID-19 hastalarında anakinra kullanımını değerlendiren CORIMUNO-ANA-1 ve REMAP-CAP randomize kontrollü çalışmalarında ise anakinra kullanımı lehine bir bulguya rastlanmamıştır [136, 137].

Güncel tedavi rehberlerinde COVID-19 hastalarından anakinra kullanımı lehine ya da aleyhine bir tavsiye bulunmamaktadır [90, 113, 114].

2.10.5 Konvalesan plazma

COVID-19 geçirmiş hastalardan elde edilen antikordan zengin plazmanın pasif immünizasyon sağlamak amacıyla kullanımı denenmiştir. Kliniğin başlangıç aşamasında ve ciddi hastalığa ilerleme ihtimali olan ayaktan hastalarda yüksek titrede antikor içeren konvalesan plazma kullanımı küçük hasta grupları ile yapılan çalışmalarda faydalı bulunmuştur. Ancak hastanede yatan hastalarda konvalesan plazmayı değerlendiren en büyük üç randomize klinik çalışmada -RECOVERY, CONCOR-1 ve REMAP-CAP- konvalesan plazmanın yararına dair hiçbir kanıt bulunamamıştır [90]. Mevcut verilerle güncel tedavi rehberleri konvalesan plazma kullanımını önermemektedir [90, 113, 114]

2.10.6 Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

Barisitinib/ Tofasitinib

Barisitinib selektif JAK1/JAK2 inhibitörüdür. Tofasitinib JAK1, JAK2 ve JAK3'e etkili bir JAK inhibitörüdür. JAK inhibitörlerinin hem anti inflamatuvar hem de SARS-CoV-2'nin hücreye girişinin engellenmesinde (anti viral) etkisi olduğu düşünülmektedir [138]. ACTT-2, COV-BARRIER ve STOP-COVID klinik çalışmalarında yatan hastalarda barisitinib ve tofasitinib kullanımının plaseboya karşı hastanede kalış süresini kısalttığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [139-141]. JAK inhibitörleri kortikosteroid tedavisine rağmen oksijen ihtiyacı giderek artan ve sistemik inflamasyon bulguları hızlı bir şekilde progrese olan yatan hastalarda tedavide kullanılabilir [90, 114].

2.11 Aşı ile Oluşan Bağışıklık

Covid-19'a karşı geliştirilmiş ve kullanımda olan inaktive tam virus aşıları, vektör aşıları ve mRNA aşıları mevcuttur. Onaylanmış tüm aşılar, nekahet dönemindeki hastalarda gözlenenlere benzer veya daha yüksek seviyede antikor üretimi sağlayarak çok iyi etkinlik göstermiştir; semptomatik enfeksiyon, hastaneye yatış ve COVID-19'dan ölüm açısından koruyucu bulunmuşlardır [53, 142, 143]. İki doz mRNA aşısının, 16 yaş ve üzerindeki bireylerde Covid-19'a karşı %95 koruma sağladığı faz 3 çalışmasında gösterilmiştir [144]. Çeşitli çalışmalarda COVID-19 aşılarının asemptomatik enfeksiyonu ve dolayısıyla hastalık bulaşma olasılığını azalttığı görülmüştür [145, 146]. Aşılama nötralize edici antikor üretimini indükler, COVID-19'dan korunmayı sağlar ve enfeksiyonun şiddetini azaltır. Bununla birlikte; humoral ve hücrel bağışıklığın bu korunmada katkısını saptamak zordur [79, 147, 148].

Aşı sonrası oluşan antikorlar doğal olarak zamanla azalır. Bununla birlikte, bellek B hücreleri kalır ve virus ile yeniden karşılaşılması halinde hızla antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar [149]. Çalışmalar, mRNA aşısı sonrası gelişen antikorların aşılamadan 6 ay sonra tespit edildiğini göstermiştir, ancak bu sürede varyant suşlara karşı çapraz nötralizasyon kapasitesinde önemli bir azalmanın gözlenmiştir [150, 151]. Devam eden çalışmalar, SARS-CoV-2 aşılarının oluşturduğu immünitinin ne kadar dayanıklı olduğunu ortaya çıkaracaktır.

SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalarda koruyuculuk zamanla azaldığından hastalığı geçirenlere de aşı yapılması önerilmektedir. Daha önce enfekte olmuş kişilerde, bir doz mRNA aşısı uygulanması ile, SARS-CoV-2 ile daha önce karşılaşmamış bireylere kıyasla daha yüksek seviyede nötralizan antikor oluşumu görülmüştür [79, 152, 153]. Aşılama ile indüklenen antikorlar, büyük ölçüde doğal enfeksiyon tarafından indüklenenlere benzemektedir; ancak çalışmalar aşıyla tetiklenen antikorların, enfeksiyon sonrası gelişen antikorlardan daha fazla S proteini üzerindeki RBD'ye odaklandığını göstermektedir [154, 155].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması için T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu (2020-05-28T20_25_32) onayı ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 22.06.2020 ve Karar No: 7208) alınmıştır (Ek A).

Çalışmamız finansal olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20200613 numaralı proje ile desteklenmiştir (Ek B).

3.1 Hasta Seçimi

Covid-19 geçiren hastalarda SARS-CoV-2 Anti-N IgG titrelerinin zaman içerisindeki değişimini ve antikor titresinin hangi olgularda daha yüksek titreye ve daha uzun süreli kalıcılığa sahip olduğunun araştırılması amacıyla hastanemizde prospektif bir çalışma planlanmıştır.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 11 Mart 2020 ile 11 Ağustos 2020 tarihleri arasında başvurmuş ve Covid-19 tanısı almış olgular çalışmaya davet edilmiştir. Dahil olma kriterleri; 18 yaşından büyük olmak ve Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberine [41] göre olası veya kesin Covid-19 tanısı almış olmak olarak belirlenmiştir. Antikor titre takibi için ise bir yıllık takip süresinde dört ziyaret yapılması planlanmıştır.

3.2 Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların SARS-CoV-2 rt-PZR test sonuçları, toraks BT bulguları, HT, DM, KAH, KOAH, kronik böbrek yetmezliği (KBY), demans, serebrovasküler olay (SVO), kronik karaciğer hastalığı, romatolojik hastalık, kanser/kemoterapi öyküsü, HIV/AIDS gibi immünsüpresif durumların varlığı, gebelik ve eşlik eden kronik hastalıkları kaydedilerek Charlson komorbidite indeksi (CCI) hesaplandı. Covid-19 açısından klinik bulguları ve tedavide

kullandıkları ilaçlar (hidroksiklorokin, favipiravir, steroid, tocilizumab) kaydedildi. Hastaların ilk vizitte alınan boy, kilo bilgileri ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Elde edilen veriler ile hastalar ağırlık derecelerine göre gruplandırıldı.

3.3 Ağırlık Skorlaması

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (The National Institutes of Health)'nin Covid-19 tedavi rehberine göre [90] hastaların klinik ağırlık skorları belirlendi. Çalışmamızda asemptomatik enfeksiyonu olan hiç olgu yoktu; kritik hastalığa sahip olan sadece 7 olgu vardı. Kritik hasta grubunun sayıca az olması nedeniyle bu hastalar istatistiksel hesaplamalarda ağır hasta grubu içinde değerlendirildi. Hastalar ağırlık skoruna göre hafif, orta ve ağır şeklinde 3 grup olarak sınıflandırıldı.

3.4 SARS-CoV-2 Anti-N IgG Titre Ölçümü

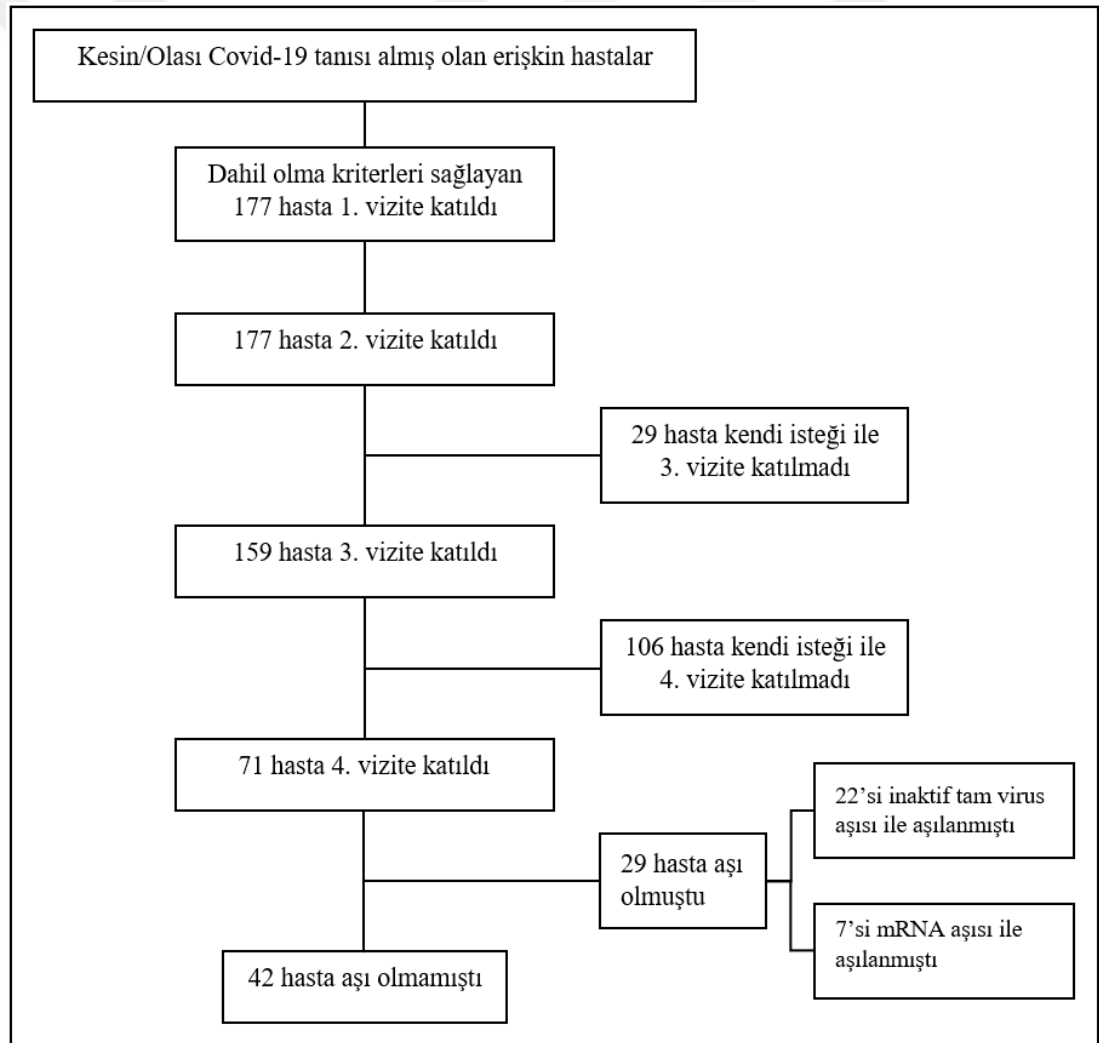
Hastalar, hastaneye ilk başvuru tarihlerinden itibaren yaklaşık olarak 1. 3. 6. ve 12. aylarda, toplam 4 defa vizite çağırıldılar. Vizitler arasında re-enfeksiyon açısından hastaların semptomları sorgulandı. Her vizitte hastalardan SARS-CoV-2 anti-N IgG titresinin ölçülmesi amacıyla vakumlu jelli biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan toplam 584 kan numunesi 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum numuneleri ikişer Eppendorf tüpüne aktarıldı ve -20°C'de saklandı. Çalışma günü bütün numuneler oda ısısına getirilerek homojen olması sağlandı. Tüm serum örnekleri Amerika Birleşik Devletleri (ABD) FDA onaylı, kemilüminesans mikropartikül immünoanaliz (CMIA) yöntemini kullanan SARS-CoV-2 IgG Quant testi (Abbott Laboratories, IL, ABD) ile üreticinin talimatlarına uygun olarak Abbott Architect i1000sr (Abbott, ABD) cihazında SARS-CoV-2 nükleokapsid proteinine karşı IgG antikorlarını ölçmek için kullanıldı. Bu tahlil, ilk semptom başlangıcından veya belgelenmiş COVID-19 enfeksiyonundan en az 17 gün sonra yapıldığında %100 duyarlılık, %99,9 özgüllüğe sahipti. Testin pozitif sonuç için eşik değeri $\geq 1,4$ indeks sinyal-cut off (index S/C) olarak belirlenmişti [156].

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS v26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, median ve interquartile ranges (IQR) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar, sürekli değişkenler için T-test, Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi; kategorik değişkenler için Pearson ki kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak yapıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Anova testleri kullanıldı. Kruskal Wallis testinden sonra anlamlı çıkan değişkenler için post hoc kıyaslamalar Dunn testiyle; Anova sonrasında anlamlı çıkan değişkenler için post hoc kıyaslamalar Bonferroni testiyle yapıldı. Korelasyonlar, Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Üç veya daha fazla bağımlı grubun ortalamalarının karşılaştırılması Friedman testi ve post hoc analizi Bonferroni testi ile yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri için Forward LR metodu kullanıldı. Tüm testler 2 yönlüydü ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya davet edilen ve onam alınan toplam 177 hasta mevcuttu. Bu 177 hastadan; üçüncü vizite katılmayan 29, dördüncü vizite katılmayan 106 hasta vardı. Son vizitte serum örneği alınmış olan 71 hastanın 29'u (%40,8) SARS-CoV-2'ye karşı aşılanmışlardı; aşı olan hastalar analize alınmadı. Vizitler arasında semptomatik re-enfeksiyona rastlanmadı. Bu hastalar arasında aşının antikor yanıtına etkisini değerlendirmek amacıyla alt grup analizi yapıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Hasta seçimi ve takip vizitleri.

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen 177 hastanın %46,9'sı kadın (n=83), %53,1'i erkekti (n=94) ve yaş ortalamaları 44,72 ($\pm 13,47$) idi. Toplam 177 hastanın 164'ü (%92,7) PZR pozitif, bu hastalar kesin Covid-19 hastası olarak değerlendirildi. Kalan 13 olgu ise olası Covid-19 tanısı almış hastalardı. Olası Covid-19 tanılı bütün hastalarda ilk vizitteki ölçümlerde antikor yanıtı geliştiği görüldü ve kesin Covid-19 vakası olarak kabul edildi. Hastalarımızın VKİ median değeri 27,74 (IQR: 24,97-30,89) saptandı. Yetmiş hastanın (%39,5) eşlik eden en az bir ek hastalığı vardı. Yirmi iki hastada diyabet (%12,4), 39 hastada hipertansiyon (%22) mevcuttu. Hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Ağırlık derecesine göre hastaların 59'u hastalığı hafif (%33,3), 83'ü orta (%46,9), 28'i ağır (%15,8), yedisi kritik (%4) olarak geçirmişti. Kritik hastalar bu gruptaki hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel analizde ağır hasta grubuna dâhil edildi. On üç hastanın (%7,3) tedavisinde tocilizumab, 16 hastanın (%9) tedavisinde ise steroid kullanılmıştı. Hastaların yedisinin (%4) YBÜ'de yatış öyküsü mevcuttu.

Takip vizitlerinin yapıldığı gün aralıkları hastalığın tanısının konulduğu ilk günden sonra geçen süre olarak tanımlandı. Buna göre takip vizitlerinin gün aralıkları; 1. vizitte median 56 gün (IQR: 42-64 gün), 2. vizitte median 92 gün (IQR: 90-96 gün), 3. vizitte median 193 gün (IQR: 183-199 gün), 4. vizitte 371 gün (IQR: 366-405 gün) idi. Serokonversiyon oranı 1. vizitte %88,7 (157/177), 2. vizitte %80,8 (143/177), 3. vizitte %45,9 (73/159), 4. vizitte %21,4 (9/42) saptandı.

Tablo 4.1: Demografik özelliklerin dağılımı (N=177).

Yaş, ortalama $\pm$ SD	44,72 $\pm$ 13,47
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	83 (46,9)
Erkek	94 (53,1)
PZR pozitifliği, n (%)	164 (92,7)
VKİ, median (IQR)	27,74 (24,97-30,89)
Komorbiditeler, n (%)	
Ek hastalık yok	107 (60,5)
DM	22 (12,4)

Tablo 4.1 (devam): Demografik özelliklerin dağılımı (N=177).

HT	39 (22)
KAH	14 (7,9)
Malignite	7 (4)
KOAH	6 (3,4)
Romatolojik hastalık	6 (3,4)
Kalp Yetmezliği	3 (1,7)
Kronik Karaciğer Hastalığı	5 (2,8)
Astım	2 (1,1)
KBY	2 (1,1)
SVO	2 (1,1)
HIV	2 (1,1)
CCI, n (%)	
0 puan	88 (49,72)
1-2 puan	59 (33,33)
≥3 puan	30 (16,95)
Ağırlık derecesi, n (%)	
Hafif	59 (33,3)
Orta	83 (46,9)
Ağır	28 (15,8)
Kritik	7 (4)
Tocilizumab kullanımı, n (%)	13 (7,3)
Steroid kullanımı, n (%)	16 (9)
YBÜ yatışı, n (%)	7 (4)
Tanı sonrası takip ziyaret aralıkları	
1. ziyaret	56 (42-64)
2. ziyaret	92 (90-96)
3. ziyaret	193 (183-199)
4. ziyaret	371 (366-405)

Hastaların demografik özelliklerinin ağırlık skoruna göre dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Erkek hastalarda klinik anlamlı olarak daha ağır seyretti ($p=0,009$). Ağır hastalarda HT, DM, KAH, KBY daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,028$, $p=0,005$, $p=0,03$). Klinik ağırlık skoru yüksek olan hastalarda yaş, VKİ, CCI ve hastane yatışı anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla

$p<0,0001$, $p=0,002$, $p<0,0001$, $p<0,0001$). Hastaneye yatış oranları hafif hasta grubunda %16,9, orta hasta grubunda %65,9, ağır hasta grubunda %100'dü. Hafif hasta grubundaki hastaneye yatan hastalar ülkemizde salgının başladığı dönemde bulaşı azaltmak amacıyla interne edilmişlerdi.

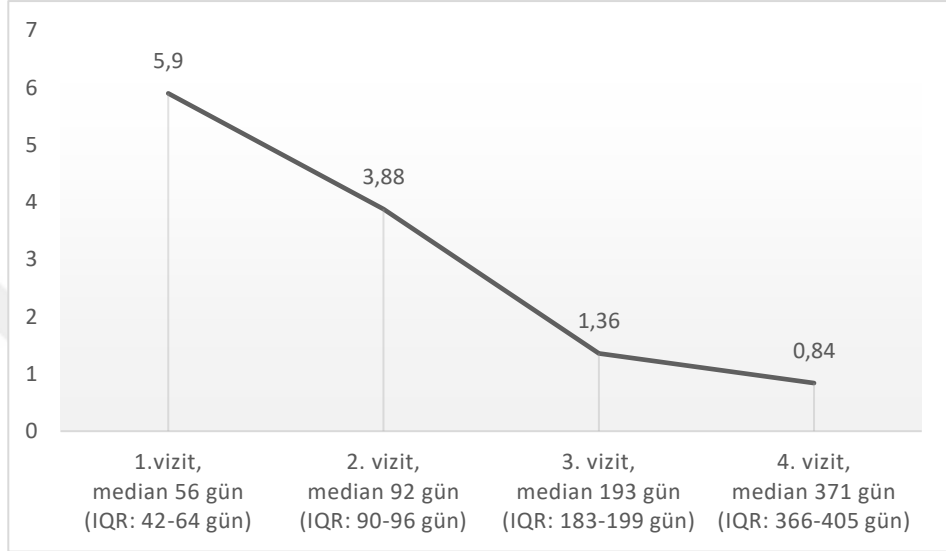
Tablo 4.2: Hastaların demografik özelliklerinin ağırlık skoruna göre dağılımı.

Ağırlık skoru	Hafif (n=59)	Orta (n=83)	Ağır (n=35)	<i>p</i>
Yaş, median (IQR)	37 (27-49)	47 (36-55)	55 (48-60)	<0,0001 ^{*,a}
Cinsiyet, n (%)				0,009 ^{*,b}
Kadın	27 (45,8)	47 (56,6)	9 (25,7)	
Erkek	32 (54,2)	36 (43,4)	24 (74,3)	
VKİ, median (IQR)	25,71 (22,84-29,8)	28,7 (26,06-31,12)	28,9 (26,80-32,1)	0,002 ^{*,a}
CCI, n (%)				<0,0001 ^{*,b}
0 puan	42 (71,2)	41 (49,4)	5 (14,3)	<0,0001 ^{*,b}
1-2 puan	12 (20,3)	29 (34,9)	18 (51,4)	0,023 ^{*,b}
≥3 puan	5 (8,5)	13 (15,7)	12 (34,3)	0,15 ^b
Komorbiditeler, n (%)				
HT	6 (10,2)	18 (21,7)	15 (42,9)	0,001 ^{*,b}
DM	5 (8,5)	8 (9,6)	9 (25,7)	0,028 ^{*,b}
KAH	2 (3,4)	4 (4,8)	8 (22,9)	0,005 ^{*,b}
KOAH	2 (3,4)	3 (3,6)	1 (2,9)	0,97 ^b
KBY	0 (0)	0 (0)	2 (5,7)	0,03 ^{*,b}
Hastane yatışı, n (%)	10 (16,9)	54 (65,1)	35 (100)	<0,0001 ^{*,b}

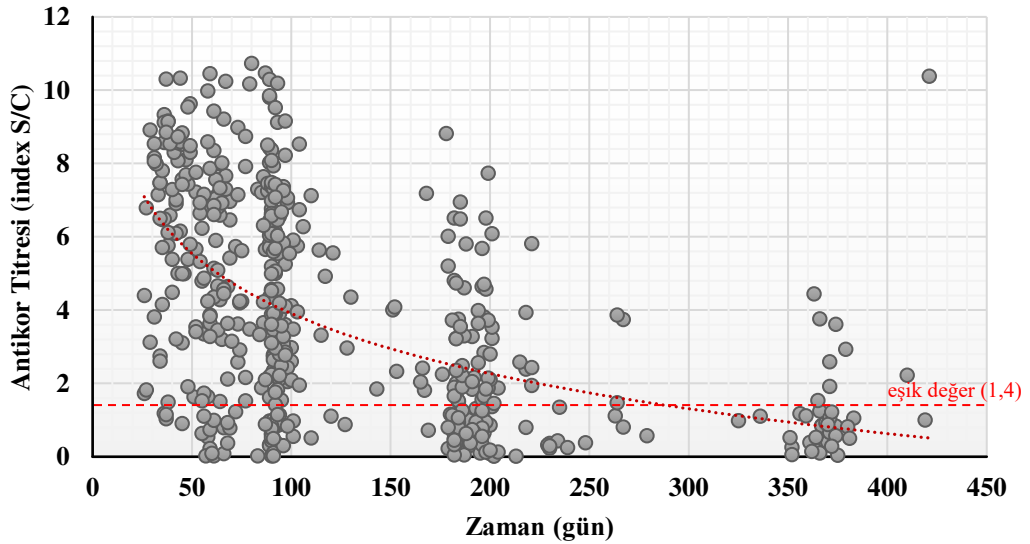
^aKruskal Wallis ve ^bKi-kare kullanılmıştır. Şartların sağlanmadığı durumda Fisher's exact düzeltmesi yapılmıştır.

4.2 Antikor Titrelerinin Aylara Göre Dağılımı

On iki aylık takip süresince dört vizitte alınan serum örneklerinde ölçülen antikor titrelerinin zaman içerisindeki değişimi değerlendirildi. SARS-CoV-2 anti-N IgG titrelerinin medianı 1. vizitte 5,9 (IQR: 3,45-7,66), 2. vizitte 3,88 (IQR: 2,08-6,44), 3. vizitte 1,36 (IQR: 0,58-2,83), 4. vizitte 0,84 (IQR: 0,38-1,22) ölçüldü (Şekil 4.2). Antikor titre değerlerinin zamana bağlı dağılımları Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Median antikor titresinin zaman içerisindeki değişimi.



Şekil 4.3: Antikor titre değerlerinin zaman içerisindeki dağılımı.

Friedman analizi ile karşılaştırıldığında zaman içerisinde median antikor seviyesindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Post hoc analizde birinci ve ikinci ziyaret arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,068$), bunun dışında tüm ikili analizler istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,003$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Antikor titrelerinin aylara göre kıyaslanması.

	1. ziyaret	2. ziyaret	3. ziyaret	4. ziyaret	<i>p</i>
Antikor titresi, median (IQR)	5,90 ^a (3,45-7,66)	3,88 ^b (2,08-6,44)	1,36 ^c (0,58-2,83)	0,84 ^d (0,38-1,22)	<0,0001*

Friedman analizi ve post hoc testte Bonferroni analizi kullanılmıştır.

$p^{a-b}=0,068$, $p^{a-c}<0,0001^*$, $p^{a-d}<0,0001^*$, $p^{b-c}<0,0001^*$, $p^{b-d}<0,0001^*$, $p^{c-d}=0,003^*$

4.3 Antikor Titrelerinin Klinik Ağırlık Skoruna Göre Karşılaştırılması

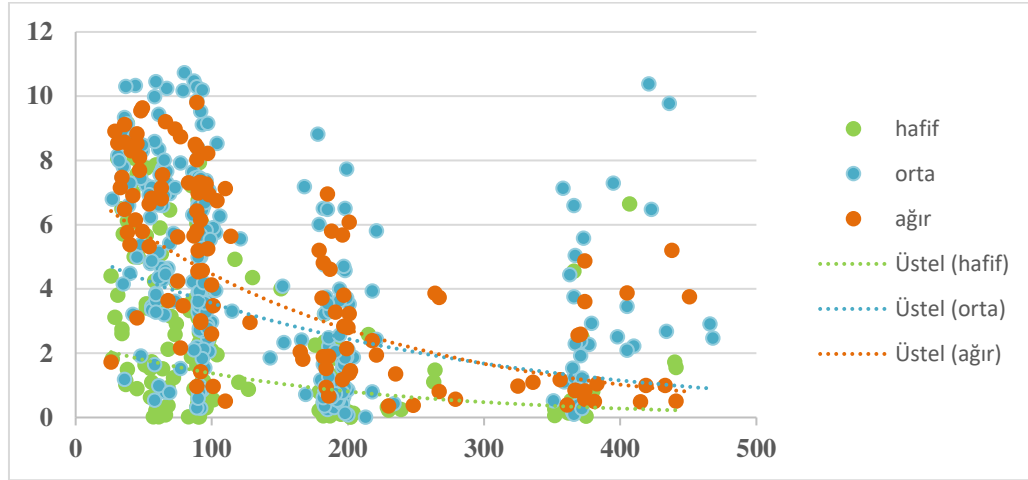
Vizitlerde ölçülen median SARS-CoV-2 Anti-N IgG titreleri klinik ağırlık skoruna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,004$) (Tablo 4.4). Post hoc analizde gruplar arasındaki bu farkın hafif hasta grubundan kaynaklandığı görüldü. Bütün ziyaretlerde hafif hasta grubunda antikor titreleri orta ve ağır hasta grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,0001$). Ağırlık derecesi orta ve ağır olan gruplar arasında antikor titresi açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,107$, $p=0,410$, $p=0,124$, $p=0,953$).

Tablo 4.4: Antikor titrelerinin ağırlık derecesine göre dağılımı.

Ağırlık skoru	Hafif	Orta	Ağır	<i>p</i>
1. ziyaret antikor titresi, median (IQR)	3,49 (1,17-6,37)	6,6 (4,25-7,89)	7,14 (5,76-8,54)	<0,0001*
2. ziyaret antikor titresi, median (IQR)	2,09 (0,76-3,90)	4,99 (2,88-6,68)	5,65 (3,01-7,26)	<0,0001*
3. ziyaret antikor titresi, median (IQR)	0,62 (0,18-1,26)	1,65 (0,73-3,68)	2,14 (1,36-3,83)	<0,0001*
4. ziyaret antikor titresi, median (IQR)	0,26 (0,10-0,59)	1,08 (0,36-2,14)	0,98 (0,7-1,13)	0,004*

Kruskal Wallis testi kullanılmıştır

Antikor titrelerinin hafif, orta ve ağır hasta gruplarında zaman içerisindeki değişimi Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4: Hafif, orta ve ağır hastalarda antikor titrelerinin zaman içerisindeki değişimi.

Hafif, orta ve ağır hasta gruplarında antikor titresi zamanla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktaydı ($p < 0,0001$) (Tablo 4.5). Post hoc analizde ağırlık derecesinden bağımsız olarak 1.-4. ve 2.-4. vizitlerde ölçülen antikor titreleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,0001$). Üç hasta grubunda da 1. ve 2. vizit antikor titreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p = 1$). Orta ve ağır hasta grubunda 1. ve 3. vizitler arasında anlamlı fark saptandı, ancak hafif hasta grubunda bu iki vizit arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p < 0,0001$, $p = 0,027$, $p = 0,22$).

Tablo 4.5: Hafif, orta ve ağır hasta gruplarında antikor titrelerinin zaman içerisindeki değişimi.

Ağırlık skoru	1. vizit ^a	2. vizit ^b	3. vizit ^c	4. vizit ^d	<i>p</i>
Hafif^Δ	3,49 (1,17-6,37)	2,09 (0,76-3,90)	0,62 (0,18-1,26)	0,26 (0,10-0,59)	$< 0,0001^*$
Orta[§]	6,6 (4,25-7,89)	4,99 (2,88-6,68)	1,65 (0,73-3,68)	1,08 (0,36-2,14)	$< 0,0001^*$
Ağır[¶]	7,14 (5,76-8,54)	5,65 (3,01-7,26)	2,14 (1,36-3,83)	0,98 (0,7-1,13)	$< 0,0001^*$

Friedman analizi ve post hoc testte Bonferroni analizi kullanılmıştır.

$p^{\Delta a-\Delta b}=1$, $p^{\Delta a-\Delta c}=0,22$, $p^{\Delta a-\Delta d}<0,0001^*$, $p^{\Delta b-\Delta c}=0,488$, $p^{\Delta b-\Delta d}=0,006^*$, $p^{\Delta c-\Delta d}=0,728$

$p^{§ a-§ b}=1$, $p^{§ a-§ c}<0,0001^*$, $p^{§ a-§ d}<0,0001^*$, $p^{§ b-§ c}=0,045^*$, $p^{§ b-§ d}<0,0001^*$, $p^{§ c-§ d}=0,45$

$p^{¶ a-¶ b}=1$, $p^{¶ a-¶ c}=0,027^*$, $p^{¶ a-¶ d}<0,0001^*$, $p^{¶ b-¶ c}=0,161$, $p^{¶ b-¶ d}<0,0001^*$, $p^{¶ c-¶ d}=0,347$

4.4 Antikor Testi Pozitifliğine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

4.4.1 Birinci vizit sonuçları

Pozitif antikor testi sonucunun; klinik ağırlık skoru, yaş, cinsiyet, VKİ, CCI, hastane yatışı, DM/HT varlığı, tocilizumab/steroid kullanımı parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi. İlk vizitte antikor pozitifliği oranı klinik ağırlık derecesi fazla olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,0001$). Antikor testi pozitif olan hastaların; yaşlarının medianı ($p=0,016$), VKİ ortalaması ($p=0,028$) ve CCI skorları ($p=0,012$) anlamlı olarak daha yüksekti. Hastane yatışı olan ($p<0,0001$) ve hipertansiyon ($p=0,008$) tanısı olan hastalarda 1. vizitte antikor pozitifliğinin anlamlı olarak sıklığı fazlaydı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: 1.vizitte antikor testi pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılması.

1. vizit antikor testi sonucu	Pozitif (n=157)	Negatif (n=20)	<i>p</i>
Kadın cinsiyet, n (%)	72 (45,9)	11 (55)	0,440 ^a
Yaş, median (min-max)	48 (19-75)	37,5 (18-63)	0,016*, ^b
VKİ, ortalama $\pm$ SD	28,29 $\pm$ 4,62	25,88 $\pm$ 4,09	0,028*, ^c
CCI, n (%)			0,027*, ^a
0 puan	73 (46,5)	15 (75)	<0,0001*,
1-2 puan	54 (34,4)	5 (25)	<0,0001*, ^a
≥ 3 puan	30 (19,1)	0 (0)	-
Ağırlık skoru, n (%)			<0,0001*, ^a
Hafif	44 (28)	15 (75)	<0,0001*, ^a
Orta	78 (49,7)	5 (25)	0,064 ^a
Ağır	35 (22,3)	0 (0)	0,039*, ^a
DM, n (%)	22 (14)	0 (0)	0,14 ^a
HT, n (%)	39 (24,8)	0 (0)	0,008*, ^a
Steroid kullanımı (n, %)	16 (10,9)	0 (0)	0,222 ^a
Tocilizumab kullanımı (n, %)	13 (8,8)	0 (0)	0,367 ^a

^aKi-kare, ^bMann-Whitney U ve ^cT-testi kullanılmıştır.

4.4.2 Üçüncü ziyaret sonuçları

İkili analizde 3. ziyarette antikor sonucu pozitif olan hastaların ağırlık skorları ($p<0,0001$), yaşlarının medianı ($p<0,0001$) ve CCI skorları ($p=0,009$) anlamlı olarak daha yüksekti. Üçüncü ziyarette antikor pozitifliği devam eden olguların altta yatan hipertansiyon öyküsü antikor negatif hastalara göre daha fazlaydı ($p<0,0001$) (Tablo 4.7). Ağırlık skorunun alt grup analizinde antikor pozitifliği açısından hafif ve ağır hasta grubunda anlamlı fark varken, orta hasta grubunda fark gösterilemedi (sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,001$, $p=0,081$).

Tablo 4.7: 3. ziyarette antikor testi pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılması.

6. ziyaret antikor testi sonucu	Pozitif (n=73)	Negatif (n=86)	<i>p</i>
Kadın cinsiyet, n (%)	28 (38,4)	45 (52,3)	0,078 ^a
Yaş, median (min-max)	51 (20-73)	39,5 (18-75)	<0,0001 ^{*, b}
VKİ, ortalama $\pm$ SD	28,76 $\pm$ 3,61	27,56 $\pm$ 5,09	0,092 ^c
CCI, n (%)			0,018 ^{*, a}
0 puan	26 (35,6)	50 (58,1)	0,006 ^{*, a}
1-2 puan	32 (43,8)	24 (27,9)	0,285 ^a
≥ 3 puan	15 (20,5)	12 (14)	0,564 ^a
Ağırlık skoru, n (%)			<0,0001 ^{*, a}
Hafif	10 (13,7)	44 (51,2)	<0,0001 ^{*, a}
Orta	39 (53,4)	33 (38,4)	0,081 ^a
Ağır	24 (32,9)	9 (10,5)	0,001 ^{*, a}
DM, n (%)	9 (12,3)	12 (14)	0,763 ^a
HT, n (%)	26 (35,6)	10 (11,6)	<0,0001 ^{*, a}
Steroid kullanımı (n, %)	7 (9,6)	7 (8,1)	0,748 ^a
Tocilizumab kullanımı (n, %)	6 (8,2)	6 (7)	0,768 ^a

^aKi-kare, ^bMann-Whitney U ve ^cT-testi kullanılmıştır.

4.4.3 Dördüncü ziyaret sonuçları

Birinci yılda (4. ziyaret) 177 hastanın sadece 71'inin antikor titre ölçümleri yapıldı ve bunların %40,85'inden (29/71) aşılama sonrası serum örneği alındı. Aşı olan hasta grubu geçirilmiş Covid-19 sonrası antikor yanıtlarının seyri açısından yanıltıcı olacağından analize dâhil edilmedi. Dördüncü ziyarette aşı olmamış olan hasta grubunda (n=42) tek değişkenli analizler yapıldı. Aşılanmış olan hastalar daha sonra aşının antikor yanıtı üzerine etkisini görmek amacıyla ayrıca değerlendirildi. Antikor pozitif olan hastalarda ağırlık skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,025$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: 4. ziyarette antikor testi pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılması.

4. ziyaret antikor testi sonucu	Pozitif (n=9)	Negatif (n=33)	<i>p</i>
Kadın cinsiyet, n (%)	3 (33,3)	17 (51,5)	0,460 ^a
Yaş, median (min-max)	50 (36,5-57,5)	49 (40,5-53,5)	0,651 ^b
VKİ, ortalama $\pm$ SD	29,06 $\pm$ 3,09	28,68 $\pm$ 4,23	0,814 ^c
CCI, n (%)			0,459 ^a
0 puan	4 (44,4)	12 (36,4)	0,046 ^{*, a}
1-2 puan	5 (55,6)	16 (48,5)	0,016 ^{*, a}
≥ 3 puan	0 (0)	5 (15,2)	-
Ağırlık skoru, n (%)			0,025 ^{*, a}
Hafif	0 (0)	9 (27,3)	<0,0001 ^{*, a}
Orta	7 (77,8)	13 (39,4)	0,502 ^a
Ağır	2 (22,2)	11 (33,3)	0,038 ^{*, a}
DM, n (%)	1 (11,1)	7 (21,2)	0,662 ^a
HT, n (%)	1 (11,1)	11 (33,3)	0,247 ^a

^aKi-kare, ^bMann-Whitney U ve ^cT-testi kullanılmıştır.

4.5 Antikor Titresine Etki Eden Faktörlerin Korelasyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Spearman korelasyon analizinde yaş ($r=0,346$, $p<0,0001$), CCI skoru ($r=0,262$, $p=0,001$) ve HT öyküsü ($r=0,306$, $p<0,0001$) 1. vizitte antikor titre değeri ile orta derecede pozitif korelasyon gösterdi. Benzer şekilde hastalığın ağırlık skoru arttıkça 1. vizitteki antikor titresi de artmaktaydı ($r=0,400$, $p<0,0001$). VKİ ile 1. vizitteki antikor titresi arasında zayıf pozitif korelasyon görüldü ($r=0,181$, $p=0,022$).

Üçüncü vizitte yaş ($r=0,351$, $p<0,0001$), HT öyküsü ($r=0,295$, $p=0,004$) ve hastalığın ağırlık skoru ($r=0,447$, $p<0,0001$) antikor titresi ile orta derecede pozitif yönde korelasyon gösterdi. CCI ($r=0,192$, $p=0,02$) ve VKİ ($r=0,177$, $p=0,036$) değerleri ile 3. vizitteki antikor titresi arasında ise zayıf pozitif korelasyon saptandı.

Son vizitte antikor titresi ile pozitif yönde korelasyon gösteren tek parametre hastalığın ağırlık skoru idi ($r=0,392$, $p=0,01$).

4.6 Antikor Pozitifliğine Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Yaş, VKİ, CCI, HT ve ağırlık skorunun 1. ve 3. vizitteki antikor pozitifliği üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Ağırlık skorundaki her bir artış birinci vizitte antikor pozitifliği olasılığını 6,453 kat arttırdı (OR: 6,453 %95 CI 2,126-19,589, $p<0,0001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: 1. vizitte antikor pozitifliğine etki eden faktörler.

	β	S.E.	OR (%95 CI)	p
Yaş	-0,032	0,031	0,968 (0,911-1,029)	0,295
VKİ	0,064	0,072	1,066 (0,925-1,229)	0,378
CCI	0,461	0,388	1,586 (0,741-3,395)	0,235
HT	18,628	5934,252	123078300,137	0,997
Ağırlık skoru	1,865	0,567	6,453 (2,126-19,589)	<0,0001*

Forward LR kullanılmıştır.

Üçüncü vizitte ağırlık skorundaki her bir birim artış antikor testinin pozitif olma olasılığını 3,169 kat arttırmaktaydı (OR: 3,169 %95 CI 1,710-5,873, $p<0,0001$). CCI skorunda her bir birim artış üçüncü vizitte antikor testinin pozitif olma

olasılığını %53,7 azalttı (OR: 0,537 %95 CI 0,363-0,795, $p=0,002$). Yaşın bir birim artması üçüncü vizitte antikor testinin pozitif olma olasılığını %7,8 arttırdı (OR:1,078 %95 CI 1,031-1,127, $p<0,0001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: 3. vizitte antikor pozitifliğine etki eden faktörler.

	β	S.E.	OR (%95 CI)	p
Yaş	0,075	0,023	1,078 (1,031-1,127)	<0,0001*
VKİ	0,015	0,049	1,015 (0,922-1,118)	0,756
CCI	-0,622	0,200	0,537 (0,363-0,795)	0,002*
HT	0,882	0,573	2,415 (0,786-7,418)	0,124
Ağırlık skoru	1,153	0,315	3,169 (1,710-5,873)	<0,0001*

Forward LR kullanılmıştır.

4.7 Aşının Antikor Titrelerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Birinci yıl vizitine katılmış olan aşıli hastaların 22'si inaktive tam virus aşısı olan CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Pekin, Çin); yedisi bir mRNA aşısı olan Comirnaty (BNT162b2 mRNA, BioNTech-Pfizer, Mainz, Almanya/New York, ABD) aşısını olmuşlardı. Aşının ilk dozundan örnek alınımına kadar geçen süre median 64 gün (IQR: 25-84 gün) idi. Aşı olanlarda 3. ve 4. vizitler arasında antikor titrelerindeki artış, aşı olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Tablo 4.11).

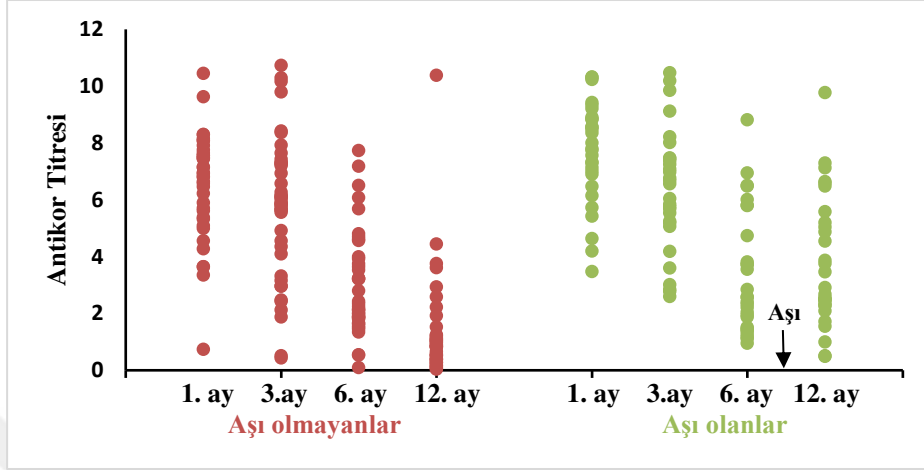
Tablo 4.11: Aşı olan ve olmayan gruplarda 3. ve 4. vizitteki antikor titrelerinin kıyaslanması.

	3. vizitte antikor titresi median (IQR)	4. vizitte antikor titresi median (IQR)	p
Aşı olanlar (n=22)	2,57 (1,92-4,31)	3,81 (2,51-5,83)	0,002
Aşı olmayanlar (n=42)	2,30 (1,82-3,97)	0,84 (0,38-1,22)	

Repeated Anova yapılmıştır

Anti-N IgG titresini yükseltmesi beklenen CoronaVac aşısını olan 22 hasta içinde aşıdan en az 9 gün ve sonrasında antikor titresi ölçülen 19 hastanın 17'sinde antikor titrelerinde artış olduğu görüldü. Aşı sonrası ilk 8 günde örnek alınmış olan 3 hastada antikor titrelerinde düşüş olduğu gözlemlendi. İlginç bir şekilde mRNA aşısı olan yedi hastanın üçünde antikor titrelerinde artış oldu. Çalışmamızda anti-S IgG

titresi ölçülmediğinden spike mRNA içeren Comirnaty aşısına karşı antikor yanıtı tam olarak değerlendirilemedi. Bu nedenle iki farklı aşı grubu oluşturdukları antikor yanıtı açısından karşılaştırılamadı. Aşı olan ve olmayan gruplarda antikor titrelerinin aylara göre değişimi Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Aşı olan ve olmayan hasta gruplarında antikor titrelerinin değişimi.

5. TARTIŞMA

Yüksek bulaşıcılık, morbidite ve mortalite oranları ile bütün dünyayı etkileyen bir pandemiye sebep olan SARS-CoV-2 virusuna karşı geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama sonrası oluşan antikor yanıtlarının ne kadar süre kalıcı olacağı tam olarak bilinmemektedir [63-65]. Çalışmamızda Covid-19 geçiren hastalarda bir yıllık süre zarfında antikor düzeylerini takip ederek SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikor yanıtının seviyesini, kalıcılık süresini ve antikor düzeyine etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca birinci yıl ölçümlerinde aşı olan ve olmayan iki grubu karşılaştırarak, aşılama sonrası gelişen antikor cevabını değerlendirdik.

Antikor titrelerinin takip edildiği çalışmalarda demografik özelliklerin dağılımına bakıldığında; Dan ve arkadaşlarının [72] Amerika'da yaptığı çalışmada hastaların median yaşı 40, %57'si kadın ve %90'ı hafif hastalık derecesine sahiptir. Örnek alım zamanı 6-240 gün aralığında değişmektedir. Gallais ve arkadaşlarının [66] Fransa'da yapılan çalışmasında hasta popülasyonunun median yaşı 39, %76,8'i kadın, VKİ medianı 23.6 (IQR: 21.3-26.9)'dır. Hastaların %4,1'inin hastaneye yatış gereksinimi olmuştur, çalışmada hiç ağır vaka yoktur. Ülkemizde 135 hasta ile yapılan bir başka çalışmada hastaların %42,2'si kadın, yaş ortalamaları 52.5 ± 16.1 , VKİ medianı 27,7 (IQR: 24.1-31.2) saptanmıştır; bu çalışmada hastaların yaklaşık %11'i ağır hastadır [157]. Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın median yaşı 47 (IQR: 33,5-55), %46,9'u kadın, VKİ medianı 27,74 (IQR: 24,97-30,89)'dir. Hastalarımızın %33,3'ü hastalığı hafif, %46,9'u orta, %15,8'i ağır olarak geçirmiştir. Yaş ve VKİ benzer çalışmalara göre daha yüksektir; ancak ülkemizin demografik verileri ile uyumludur. Hasta popülasyonumuzda orta ağırlıktaki hasta grubunun daha fazla olması ülkemizde salgının başında klinik olarak iyi de olsa her hastaya toraks BT görüntüleme yapılması ve radyolojik olarak alt solunum yolu enfeksiyonu kanıtı olan hastaların orta hastalık grubunda değerlendirilmesi nedeniyle olabilir. Ayrıca literatüre göre hastalığın klinik ağırlığının yaşlı ve obez hastalarda daha fazla olması, çalışmamızdaki hastalar arasında hafif hasta sayısının benzer çalışmalara kıyasla daha az olmasının nedeni olabilir.

Hastalığın ağırlık derecesi ile ilişkili faktörler pek çok farklı çalışmada değerlendirilmiştir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yayınladığı yaklaşık 72 bin Covid-19 hastasının değerlendirildiği raporda yaş, HT, DM, KOAH, KAH, kanser gibi komorbiditeler mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır [12]. Zhou ve arkadaşlarının [91] 135 Covid-19 hastası ile yaptıkları çalışmada ileri yaş, HT, DM, KAH, KOAH ve KBY gibi komorbiditelerin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. On dört farklı çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde yaş, erkek cinsiyet, KAH, HT, DM, KOAH ve maligniteler ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur [158]. Bir sistematik review ve meta-analizde ise 14 farklı ülkeden 76 çalışma incelenmiş ve ağır Covid-19 için en sık bildirilen risk faktörleri; yaş, erkek cinsiyet ve obezite olarak saptanmıştır [159]. Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada yüksek VKİ değerinin klinik ağırlık ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [157, 160]. Türkiye'de 260 Covid-19 hastası ile yapılan bir diğer çalışmada ise HT kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [161]. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastalığın ağır geçirilmesi ile ilişkili risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, CCI ve VKİ değerlerinin yüksek olması, HT, DM, KAH ve KBY olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda Covid-19 geçiren hastalarda nekahet döneminde seroprevelans oranları değişkenlik göstermektedir. Yirmi dört çalışmanın değerlendirildiği bir yayında semptom başlangıcından ortalama 25 gün sonra IgG seroprevelansı %95 olarak saptanmıştır [162]. İzlanda'da SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iyileşen 1215 hasta üzerinde yapılan bir seroprevelans çalışmasında semptom başlangıcından itibaren ortalama 25 gün sonra IgG seropozitiflik oranı %91,1 ölçülmüştür [163]. Aynı çalışmanın 3. hafta ve 6. hafta civarında iki farklı kan örneği alınmış olan hastalardan oluşan bir alt grup analizinde 487 hastanın 19'u (%4) pan-IgG testiyle seronegatif saptanmıştır [163]. Petersen ve arkadaşlarının [164] yaklaşık 2500 hasta üzerinde yaptığı çalışmada semptom başlangıcından en az 2 hafta sonra seronegatiflik oranı %6,3 bulunmuştur. İngiltere'de 177 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada enfeksiyondan 3-6 hafta sonra SARS-CoV-2 için pan-IgG testiyle seronegatiflik oranı %2-8,5 saptanmıştır [165]. Çin'de 778 şiddetli Covid-19 hastasının değerlendirildiği bir çalışmada semptomların başlangıcından antikorların saptanmasına kadar geçen medyan süre 41 gün (21-81 gün) ve IgG prevelansı %89,1'dir [166]. Çalışmamızda tanı tarihinden median 56 gün (IQR: 42-64 gün) sonra Anti-N IgG seropozitiflik oranı %88,7 bulunmuştur. Erken dönemde seropozitiflik oranı literatürle benzerdir.

Literatüre bakıldığında SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra antikor yanıtlarının takibinde pozitiflik süresi ve antikor titre değerleri değişkenlik arz etmektedir. Çalışmalarda IgG titre ölçümü için farklı antikorlar (anti-N, anti-S) ve farklı test kitleri kullanıldığından sonuçlar oldukça farklıdır. Buna tipik bir örnek Fransa’da yapılan bir çalışmadır; bu çalışmada 393 Covid-19 hastası semptom başlangıç tarihinden 1 ay, 3-6 ay, 7-9 ay ve 11-13 ay sonra örnek alınarak takip edilmiştir. ELISA ile ölçülen Anti-N IgG pozitifliği oranı 1. ayda %85 iken, 11.-13. aydaki ölçümlerde %20,1’e gerilemiştir. LFIA kullanılarak ölçülen Anti-RBD IgG pozitiflik oranı 1. ayda %83,7, 11-13. ayda %56,8 saptanmıştır. CMIA kullanılarak ölçülen Anti-RBD IgG ise hem 1. ayda hem de 11.-13. ayda hastaların %97,1’inde pozitif bulunmuştur [66]. Dan ve arkadaşlarının [72] 188 hasta ile yaptığı bir çalışmada 8 aya kadar antikor titreleri takip edilmiş ve Anti-S IgG seropozitiflik oranı 20.-50. günde %98 (54/55) iken; 6.-8. ayda (≥ 178 gün) %90 (36/40) saptanmıştır. Çalışmamızda CMIA yöntemi ile Anti-N IgG titreleri bir yıl boyunca takip edilmiştir ve antikor pozitiflik oranı 1. vizitte (median 56 gün) %88,7, 2. vizitte (median 92 gün) %80,8, 3. vizitte (median 193 gün) %45,9, 4. vizitte (median 371 gün) %21,4 bulunmuştur. Uzun dönem takipte özellikle 3. ve 4. vizitte antikor pozitifliğinde anlamlı bir düşüş olduğu görülmüş ve anti-N IgG titresinde bir yıl içinde önemli miktarda azalma gözlenmiştir. Antikor titrelerinin zaman içerisindeki değişimine bakıldığında 1. ve 2. vizit arasında anlamlı fark görülmezken; diğer vizitler arasında median antikor titrelerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Klinik ağırlık skorundan bağımsız şekilde antikor titrelerindeki azalmanın belirgin olarak 3. aydan sonra gerçekleştiği söylenebilir. Antikor titrelerinde özellikle 3. vizitte (median 193 gün) görülen düşüş Covid-19 aşılarının hatırlatma dozlarının 6 ay sonrasında yapılması için destekleyici bir veri olabilir.

Literatürde Covid-19 hastalarında antikor yanıtlarının hastalığın ağırlık derecesiyle korele olduğunu gösteren pek çok yayın mevcuttur. Ibarrondo ve arkadaşlarının [63] çalışmasında 34 Covid-19 hastası yaklaşık 4 ay boyunca Anti-S IgG titre takibi yapılarak değerlendirilmiş ve hafif hasta grubunda hızlı bir antikor kaybı görülmüştür. Çin’de 285 hastada yapılan bir çalışmada Covid-19’u şiddetli olarak geçiren hasta grubunda antikor titreleri hafif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [64]. Tan ve arkadaşlarının [67] 67 Covid-19 hastası ile yaptıkları bir çalışmada hastalık şiddeti arttıkça antikor titresinde de anlamlı olarak artış olduğu gösterilmiştir. Long ve arkadaşları [68] asemptomatik ve semptomatik

Covid-19 geçiren iki grup hastanın IgG antikor sonuçlarını değerlendirmiş ve semptomatik hasta grubunda antikor titrelerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Röntgen ve arkadaşlarının [76] 254 Covid-19 hastasını enfeksiyon sonrası yaklaşık 5 aya kadar takip ettikleri çalışmada hafif hastalarda, daha düşük antikor titreleri ve antikor titrelerinde daha hızlı düşüş gözlenmiştir. Amerika’da 2.547 sağlık çalışanı ile yapılan, seronegatiflik üzerine etkili faktörlerin değerlendirildiği bir diğer çalışmada farklı olarak hastanede yatan olgularda semptom başlangıcından en az iki hafta sonra seronegatiflik oranı %0 iken asemptomatik hastalarda %11 civarında bulunmuştur [164]. Çin’de 112 hastanın hastalık başlangıcından sonra 80 güne kadar takip edildiği bir çalışmada, hastalık şiddetinin IgG antikor seviyesinin yüksekliği ile ilişkisi gösterilmiştir [167]. Otuz Covid-19 hastasından 46 gün içinde iki farklı zaman noktasında örnek alınarak antikor yanıtlarının takip edildiği bir çalışmada, hastalar hafif/orta ve şiddetli şeklinde 2 grup olarak sınıflandırılmış ve şiddetli hasta grubunda antikor yanıtının daha geç geliştiği saptanmıştır; ancak antikor titre değerlerinde bu iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir [70]. Bu durum çalışmanın özellikle erken dönem ve geç dönem ölçümlerinde örneklem büyüklüğünün az olmasından ve takip süresinin kısa olmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda 177 hastanın antikor titre değerleri bir yıl boyunca dört vizitte değerlendirilmiştir. Tüm vizitlerde ölçülen ortalama antikor titreleri kliniği hafif hastalarda orta ve ağır hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Antikor titresinin klinik ağırlık skoru ile orta derecede korele olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde, hastalık şiddeti arttıkça 1. ve 3. vizitlerde antikor pozitifliği olasılığının yaklaşık 3 ila 6 kat arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastalık şiddeti yüksek antikor titresi ve yüksek seropozitiflik oranı ile ilişkili bulunmuştur. İlk vizitte klinik ağırlık skorundan bağımsız olarak %90’a yakın hastada antikor pozitifliği saptanırken, 6. ay ve sonrasında özellikle hastalığı hafif geçiren hastalarda anlamlı derecede titre düşüşü olduğu görülmüştür.

Antikor pozitifliği üzerine etki eden diğer faktörleri araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Daha önce doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 2547 hastada yapılan bir çalışmada immünsüpresif tedavi alan olgularda seronegatiflik daha fazla iken; VKİ’si yüksek, obez hastalarda daha düşük oranda saptanmıştır [164]. Staines ve arkadaşlarının [165] çalışmasında yaşlılarda, HT öyküsü olanlarda ve VKİ’si yüksek olanlarda serokonversiyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Gallais ve

arkadaşlarının [66] 393 Covid-19 hastasını 13 aya kadar takip ettiği çalışmalarında çok değişkenli analizle; yaş, cinsiyet, VKİ, kan grubu, Rh durumu, hastaneye yatış ve ilk alınan PZR testinin döngü eşik değerinin (cycle threshold, Ct) 3-6. ay ile 7-9. ay arasında antikor titresindeki düşüş hızı üzerine etkisi araştırılmıştır. Anti-RBD IgG antikorlarının düşüş hızı erkeklerde ve Rh (-) hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Yaş, VKİ, kan grubu, başlangıç Ct değerlerinin önemli bir etkisi gözlenmemiştir. Anti-N IgG antikor düşüş hızı erkeklerde ve yaşlılarda daha yavaş olmuştur. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde; yaş, HT öyküsü, VKİ ve CCI değerleri birinci vizitte antikor pozitifliği üzerine etkili bulunmuştur. Üçüncü vizitte antikor pozitifliği üzerine etki eden faktörler ise yaş, HT öyküsü ve CCI skorudur. Çok değişkenli analizde 3. vizitte antikor testinin pozitif olma olasılığı yaşlılarda ve CCI skoru düşük olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Özetle, çalışmamızda antikor pozitifliği üzerine etkili en önemli faktör hastalığın ağırlık derecesi olmuştur. Güçlü antikor yanıtını etkileyebilecek diğer faktörler ise ileri yaş, düşük CCI skoru, yüksek VKİ ve HT öyküsüdür. Sonuçlarımız genel olarak literatürle benzerdir. Obez hastalarda immün yanıtın daha zayıf olduğu bilinmektedir ancak çalışmamızda özellikle erken dönemde (ilk vizitte) yüksek VKİ değeri antikor pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum VKİ yüksek hastaların hastalığı daha ağır geçirmesi ve ağır hastalarda antikor pozitifliğinin daha yüksek olması nedeniyle olabilir. Nitekim ilerleyen vizitlerde VKİ değerinin antikor pozitifliği üzerinde etkisi saptanmamıştır. Obez hastalarda antikor yanıtının erken dönemde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak daha yüksek olduğu ancak takip sırasında düştüğü söylenebilir. Çalışmamızda cinsiyet ve DM öyküsünün antikor pozitifliği üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. CCI skorunu arttıran faktörlerden biri hasta yaşı olmasına rağmen, yaş arttıkça antikor pozitifliği olasılığı artarken CCI skoru arttıkça antikor pozitifliği olasılığı azalmaktadır. Bu durum antikor yanıtı için komorbiditelerin de önemli olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde Covid-19 hastalarında tedavide tocilizumab kullanımının antikor yanıtı üzerine etkisini araştıran birkaç çalışma vardır. Başaran ve arkadaşlarının [168] 518 hasta ile yaptığı bir çalışmada tocilizumab, anakinra veya prednizolon kullanımının antikor yanıtını etkilemediği gösterilmiştir. İspanya’da yapılan bir çalışmada 76’sında tocilizumab kullanımı olan 138 Covid-19 hastası değerlendirilmiştir ve Kaplan Meier eğrilerinde tocilizumab alan hasta grubunda almayanlara göre seropozitiflik için daha kısa medyan süre, daha yüksek tepe antikor

titreleri ve daha yüksek kümülatif seropozitiflik oranı gösterilmiştir. Bununla birlikte, eğilim skoru analizinde Anti-N IgG ve Anti-S IgG yanıtlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [169]. Çalışmamızda tedavide tocilizumab ve steroid kullanımının antikor pozitifliği üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Hasta popülasyonumuzda tocilizumab ve steroid kullanan hasta sayısı az olması nedeniyle de anlamlı bir fark gösterilememiş olabilir. Ancak sonuçlarımız literatürde daha büyük hasta gruplarında yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerdir.

Covid-19 aşılardan sonra antikor yanıtlarında artış olduğu gösterilmiştir. Ürdün’de son 6 ayda Covid-19 geçirmiş, 2 hafta önce 2. doz mRNA aşısı ve inaktive tam virüs aşısı ile aşılanmış üç farklı hasta grubunda yapılan bir çalışmada Anti-N antikor pozitifliği sırasıyla %60,6, %25, %48 bulunmuştur [170]. Ülkemizde 80 Covid-19 hastası ve 80 inaktive tam virüs aşısı ile aşılanmış sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada Anti-N antikor pozitifliği sırasıyla %98,8 ve %51.2 saptanmıştır [171]. Brezilya’da inaktive tam virüs aşısı yapılan 133 sağlık çalışanında Anti-S ve Anti-N antikor titrelerinin takip edildiği bir çalışmada 40. günde antikor pozitifliği oranı sırasıyla %97 ve %51,9 bulunmuştur [172]. Muena ve arkadaşlarının [173] çalışmasında daha önce Covid-19 geçiren ve sonrasında 30’u CoronaVac, 6’sı BNT162b2 ile aşılanmış olan toplam 36 hasta, enfeksiyonu geçirmemiş ve CoronaVac ile aşılanmış 35 hasta ile karşılaştırılmıştır. Hastalığı geçiren grupta Anti-N IgG titresinde ılımlı bir artış olduğu görülmüştür. Şili’de yapılan CoronaVac faz 3 çalışmasının ara raporunda 270 aşı olan hasta ile 164 plasebo grubundan hasta karşılaştırılmış ve 42. günde Anti-N IgG serokonversiyon oranı aşı olan grupta %37,5 saptanmıştır [174]. Çalışmamızda 4. vizite katılan 71 hastadan 22’si CoronaVac, yedisi BNT162b2 aşısı ile aşılanmıştır. Aşı olan hastaların olmayan hastalara göre 4. vizitte antikor titreleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aşılamadan sonra beklendiği üzere antikor titrelerinde artış gözlemlenmiştir. Bu durum literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur.

Geçirilmiş Covid-19 sonrası antikor seviyelerinin takip edildiği çalışmalarda kullanılan antikor tipi, analiz yöntemi ve test kiti farklılıkları nedeniyle heterojenite oldukça yüksektir. Kullanımda olan antikor testlerinin pozitif eşik değerleri de değişiklik göstermektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda da olduğu gibi bu çalışmaların birçoğunda asemptomatik veya semptomatik re-enfeksiyonu tespit edebilmek için objektif bir değerlendirme (rutin rt-PZR testi gibi) yapılmamış, sadece semptomlara dayalı tarama yapılmıştır. Covid-19 nekahet döneminde Anti-N

ve Anti-S IgG titrelerinin uzun dönem takip edildiği çeşitli çalışmalarda Anti-N antikorlarının daha hızlı azaldığı gözlenmiştir. Bizim alışmamızda Anti-S antikorlarına bakılmamıştır, bu nedenle antikor yanıtının kalıcılık süresi daha kısa bulunmuş olabilir. Ancak çalışmamızın sonuçları literatürde Anti-N antikorlarının değerlendirildiği çalışmaların sonuçları ile benzerdir. İki antikor alt tipinin birlikte ölçölmemiş olması ve re-enfeksiyonun objektif bir şekilde değerlendirilmemiş olması çalışmamızın eksik yönlerindendir.



6. SONUÇ

Geçirilmiş Covid-19 sonrası antikor yanıtlarını takip etmek amacıyla yaptığımız bu çalışmada Anti-N antikorlarının yaklaşık olarak 6. ayda %45 civarında hastada pozitif olduğunu gördük. Literatürde Anti-S antikorlarının Anti-N antikorlarına göre daha uzun süre sebat ettiği de göz önüne alındığında Covid-19'un nekahet döneminde birçok hastada 1 yıla kadar kanda antikor saptanabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların bazılarında nötralizan antikor titreleri IgG antikor titreleri ile orantılı bulunmuştur. Ayrıca, Covid-19'a karşı immün yanıtta bellek hücrelerin rolü olduğunu gösteren birçok çalışma da mevcuttur. Sonuç olarak kanda SARS-CoV-2'ye karşı antikorların uzun süre saptanabilmesi hastalığa karşı bağışıklık ve re-enfeksiyon durumunda hafif klinik görülmesi açısından umut vericidir.

Çok değişkenli analizde antikor pozitifliği üzerine etkili olan en önemli bağımsız faktör hastalığın ağırlık derecesi olmuştur. Antikor pozitifliğine etki eden diğer bağımsız değişkenler ise yaş ve CCI skorudur. Yaş arttıkça antikor pozitifliği artarken, CCI skoru arttıkça antikor pozitifliği azalmaktadır. Komorbiditesi fazla olan hastalarda antikor yanıtı daha düşük saptanmıştır. Klinik ağırlık derecesinden bağımsız olarak özellikle 6. ay ve sonrasında antikor titrelerinde anlamlı derecede düşüş görülmektedir. Bu veriden yola çıkarak nekahet dönemindeki hastalara ortalama 6 ay sonra aşı önerilmesi akılcı bir yaklaşım olabilir.

Antikor yanıtlarını değerlendiren diğer çalışmalarda kullanılan kitlerin farklı olması nedeniyle bu çalışmaların heterojenitesinin yüksek olması ve bu çalışmalarda re-enfeksiyonun objektif olarak değerlendirilmemiş olması sebebiyle koruyucu antikor titreleri için bir eşik değer belirlenmesi zor görünmektedir. Bugüne kadar hastalıktan koruyucu olduğu gösterilebilmiş bir antikor titre değeri saptanamamıştır. Bunun için çalışmaların homojen olduğu geniş çaplı meta-analizlere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda her ne kadar semptomatik re-enfeksiyon durumu sorgulandıysa da antikor titrelerinin re-enfeksiyon ve ağır hastalıktan koruyuculuğu objektif olarak değerlendirilememiştir. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikorların

kalıcılık süresinin yanı sıra; seropozitiflik ile re-enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklık arasındaki ilişkiyi aydınlatmak ve koruyucu antikor titre düzeylerini belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. **Hu, B, Guo, H, Zhou, P ve Shi, Z-L.** (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154.
2. **Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V.** (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 5(4), 536-544.
3. **Ortiz-Prado, E, Simbana-Rivera, K, Gomez-Barreno, L, Rubio-Neira, M, Guaman, LP, Kyriakidis, NC, et al.** (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 98(1), 115094.
4. **Guo, L, Ren, L, Yang, S, Xiao, M, Chang, Yang, F, et al.** (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*, 71(15), 778-785.
5. **Ni, L, Ye, F, Cheng, ML, Feng, Y, Deng, YQ, Zhao, H, et al.** (2020). Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*, 52(6), 971-977 e973.
6. **Guan, WJ, Ni, ZY, Hu, Y, Liang, WH, Ou, CQ, He, JX, et al.** (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382(18), 1708-1720.
7. **The Lancet Respiratory, M.** (2020). COVID-19 transmission-up in the air. *Lancet Respir Med*, 8(12), 1159.
8. **Chen, N, Zhou, M, Dong, X, Qu, J, Gong, F, Han, Y, et al.** (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513.
9. **Muralidar, S, Ambi, SV, Sekaran, S ve Krishnan, UM.** (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, 179, 85-100.
10. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** (2022). Retrieved 18 May, 2022, from <https://covid19.who.int/>
11. **Turkey: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard** (2022). Retrieved 18 May, 2022, from <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>
12. **Wu, Z ve McGoogan, JM.** (2020). 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*, 323(13), 1239-1242.
13. **Wang, D, Hu, B, Hu, C, Zhu, F, Liu, X, Zhang, J, et al.** (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.

14. **Mo, P, Xing, Y, Xiao, Y, Deng, L, Zhao, Q, Wang, H, et al.** (2021). Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 73(11), e4208-e4213.
15. **Lu, X, Zhang, L, Du, H, Zhang, J, Li, YY, Qu, J, et al.** (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663-1665.
16. **Tao, K, Tzou, PL, Nouhin, J, Gupta, RK, de Oliveira, T, Kosakovsky Pond, SL, et al.** (2021). The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet*, 22(12), 757-773.
17. **Volz, E, Mishra, S, Chand, M, Barrett, JC, Johnson, R, Geidelberg, L, et al.** (2021). Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Nature*, 593(7858), 266-269.
18. **Golubchik, T, Lythgoe, KA, Hall, M, Ferretti, L, Fryer, HR, MacIntyre-Cockett, G, et al.** (2021). Early analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-COV-2 spike protein. *MedRxiv*;10.1101/2021.01.12.20249080.
19. **Davies, NG, Abbott, S, Barnard, RC, Jarvis, CI, Kucharski, AJ, Munday, JD, et al.** (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 372(6538).
20. **Grint, DJ, Wing, K, Williamson, E, McDonald, HI, Bhaskaran, K, Evans, D, et al.** (2021). Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B. 1.1. 7 in England, 16 November to 5 February. *Eurosurveillance*, 26(11), 2100256.
21. **Davies, NG, Jarvis, CI, Edmunds, WJ, Jewell, NP, Diaz-Ordaz, K ve Keogh, RH.** (2021). Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7. *Nature*, 593(7858), 270-274.
22. **Challen, R, Brooks-Pollock, E, Read, JM, Dyson, L, Tsaneva-Atanasova, K ve Danon, L.** (2021). Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*, 372, n579.
23. **Abu-Raddad, LJ, Chemaitelly, H ve Butt, AA.** (2021). Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*, 385(2), 187-189.
24. **Zhou, D, Dejnirattisai, W, Supasa, P, Liu, C, Mentzer, AJ, Ginn, HM, et al.** (2021). Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*, 184(9), 2348-2361.e2346.
25. **Li, Q, Wu, J, Nie, J, Zhang, L, Hao, H, Liu, S, et al.** (2020). The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*, 182(5), 1284-1294.e1289.
26. **Chen, RE, Zhang, X, Case, JB, Winkler, ES, Liu, Y, VanBlargan, LA, et al.** (2021). Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*, 27(4), 717-726.
27. **Faria, NR, Mellan, TA, Whittaker, C, Claro, IM, Candido, DDS, Mishra, S, et al.** (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372(6544), 815-821.
28. **Liu, Y ve Rocklöv, J.** (2021). The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *Journal of Travel Medicine*, 28(7), taab124.
29. **Ong, SWX, Chiew, CJ, Ang, LW, Mak, TM, Cui, L, Toh, M, et al.** (2021). Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a

- retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*;10.1093/cid/ciab721.
30. **Twohig, KA, Nyberg, T, Zaidi, A, Thelwall, S, Sinnathamby, MA, Aliabadi, S, et al.** (2022). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B. 1.617. 2) compared with alpha (B. 1.1. 7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(1), 35-42.
 31. **Pulliam, JR, van Schalkwyk, C, Govender, N, von Gottberg, A, Cohen, C, Groome, MJ, et al.** (2021). Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *MedRxiv*.
 32. **Karim, SSA ve Karim, QA.** (2021). Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 398(10317), 2126-2128.
 33. **He, X, Hong, W, Pan, X, Lu, G ve Wei, X.** (2021). SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm* (2020), 2(4), 838-845.
 34. **Callaway, E ve Ledford, H.** (2021). How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature*, 600(7888), 197-199.
 35. **Veneti, L, Valcarcel Salamanca, B, Seppälä, E, Starrfelt, J, Storm, ML, Bragstad, K, et al.** (2022). No difference in risk of hospitalization between reported cases of the SARS-CoV-2 Delta variant and Alpha variant in Norway. *Int J Infect Dis*, 115, 178-184.
 36. **Synowiec, A, Szczepański, A, Barreto-Duran, E, Lie, LK ve Pyrc, K.** (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 34.
 37. **Hasöksüz, M, Kiliç, S ve Saraç, F.** (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*, 50(Si-1), 549-556.
 38. **Kumar, S, Maurya, VK, Prasad, AK, Bhatt, ML ve Saxena, SK.** (2020). Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). *Virusdisease*, 31(1), 13-21.
 39. **Shereen, MA, Khan, S, Kazmi, A, Bashir, N ve Siddique, R.** (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*, 24, 91-98.
 40. **Khalili, M, Karamouzian, M, Nasiri, N, Javadi, S, Mirzazadeh, A ve Sharifi, H.** (2020). Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*, 148, e130.
 41. Kurulu, BD. 2020 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 7 Aralık 2020. COVID-19 Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>.
 42. **He, X, Lau, EHY, Wu, P, Deng, X, Wang, J, Hao, X, et al.** (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 26(5), 672-675.
 43. **Fontana, LM, Villamagna, AH, Sikka, MK ve McGregor, JC.** (2021). Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 42(6), 659-668.
 44. **Wu, Y, Guo, C, Tang, L, Hong, Z, Zhou, J, Dong, X, et al.** (2020). Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(5), 434-435.

45. **Heneghan, CJ, Spencer, EA, Brassey, J, Plüddemann, A, Onakpoya, IJ, Evans, DH, et al.** (2021). SARS-CoV-2 and the role of orofecal transmission: a systematic review. *F1000Res*, 10, 231.
46. **Alimohamadi, Y, Taghdir, M ve Sepandi, M.** (2020). Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health*, 53(3), 151-157.
47. **Ioannidis, JPA.** (2021). Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest*, 51(5), e13554.
48. **Yang, CL, Qiu, X, Zeng, YK, Jiang, M, Fan, HR ve Zhang, ZM.** (2020). Coronavirus disease 2019: a clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(8), 4585-4596.
49. **Trougakos, IP, Stamatelopoulos, K, Terpos, E, Tsitsilonis, OE, Aivalioti, E, Paraskevis, D, et al.** (2021). Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*, 28(1), 9.
50. **Attaway, AH, Scheraga, RG, Bhimraj, A, Biehl, M ve Hatipoğlu, U.** (2021). Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *Bmj*, 372, n436.
51. **Parasher, A.** (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*, 97(1147), 312-320.
52. **Boechat, JL, Chora, I, Morais, A ve Delgado, L.** (2021). The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology*, 27(5), 423-437.
53. **Castro Dopico, X, Ols, S, Loré, K ve Karlsson Hedestam, GB.** (2022). Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *Journal of internal medicine*, 291(1), 32-50.
54. **Triggle, CR, Bansal, D, Ding, H, Islam, MM, Farag, EABA, Hadi, HA, et al.** (2021). A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Frontiers in immunology*, 12, 631139-631139.
55. **Grifoni, A, Weiskopf, D, Ramirez, SI, Mateus, J, Dan, JM, Moderbacher, CR, et al.** (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.e1415.
56. **Le Bert, N, Tan, AT, Kunasegaran, K, Tham, CYL, Hafezi, M, Chia, A, et al.** (2020). SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 584(7821), 457-462.
57. **De Biasi, S, Lo Tartaro, D, Meschiari, M, Gibellini, L, Bellinazzi, C, Borella, R, et al.** (2020). Expansion of plasmablasts and loss of memory B cells in peripheral blood from COVID-19 patients with pneumonia. *Eur J Immunol*, 50(9), 1283-1294.
58. **Kuri-Cervantes, L, Pampena, MB, Meng, W, Rosenfeld, AM, Ittner, CAG, Weisman, AR, et al.** (2020). Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Science immunology*, 5(49), eabd7114.
59. **Bernardes, JP, Mishra, N, Tran, F, Bahmer, T, Best, L, Blase, JI, et al.** (2020). Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of

- Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. *Immunity*, 53(6), 1296-1314.e1299.
60. **Wölfel, R, Corman, VM, Guggemos, W, Seilmaier, M, Zange, S, Müller, MA, et al.** (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469.
 61. **Okba, NMA, Müller, MA, Li, W, Wang, C, GeurtsvanKessel, CH, Corman, VM, et al.** (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*, 26(7), 1478-1488.
 62. **Guo, L, Ren, L, Yang, S, Xiao, M, Chang, D, Yang, F, et al.** (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 778-785.
 63. **Ibarrondo, FJ, Fulcher, JA, Goodman-Meza, D, Elliott, J, Hofmann, C, Hausner, MA, et al.** (2020). Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*, 383(11), 1085-1087.
 64. **Long, QX, Liu, BZ, Deng, HJ, Wu, GC, Deng, K, Chen, YK, et al.** (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*, 26(6), 845-848.
 65. **Yang, C, Jiang, M, Wang, X, Tang, X, Fang, S, Li, H, et al.** (2020). Viral RNA level, serum antibody responses, and transmission risk in recovered COVID-19 patients with recurrent positive SARS-CoV-2 RNA test results: a population-based observational cohort study. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 2368-2378.
 66. **Gallais, F, Gantner, P, Bruel, T, Velay, A, Planas, D, Wendling, M-J, et al.** (2021). Evolution of antibody responses up to 13 months after SARS-CoV-2 infection and risk of reinfection. *EBioMedicine*, 71, 103561-103561.
 67. **Tan, W, Lu, Y, Zhang, J, Wang, J, Dan, Y, Tan, Z, et al.** 2020. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. medRxiv; s.
 68. **Long, QX, Tang, XJ, Shi, QL, Li, Q, Deng, HJ, Yuan, J, et al.** (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*, 26(8), 1200-1204.
 69. **Zhao, J, Yuan, Q, Wang, H, Liu, W, Liao, X, Su, Y, et al.** (2020). Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2027-2034.
 70. **Ren, L, Zhang, L, Chang, D, Wang, J, Hu, Y, Chen, H, et al.** (2020). The kinetics of humoral response and its relationship with the disease severity in COVID-19. *Communications biology*, 3(1), 780-780.
 71. **Röltgen, K ve Boyd, SD.** (2021). Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell Host Microbe*, 29(7), 1063-1075.
 72. **Dan, JM, Mateus, J, Kato, Y, Hastie, KM, Yu, ED, Faliti, CE, et al.** (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529).
 73. **Wajnberg, A, Amanat, F, Firpo, A, Altman, DR, Bailey, MJ, Mansour, M, et al.** (2020). Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*, 370(6521), 1227-1230.
 74. **Muecksch, F, Wise, H, Batchelor, B, Squires, M, Semple, E, Richardson, C, et al.** (2021). Longitudinal Serological Analysis and Neutralizing

- Antibody Levels in Coronavirus Disease 2019 Convalescent Patients. *J Infect Dis*, 223(3), 389-398.
75. **Chvatal-Medina, M, Mendez-Cortina, Y, Patino, PJ, Velilla, PA ve Rugeles, MT.** (2021). Antibody Responses in COVID-19: A Review. *Front Immunol*, 12.
 76. **Röltgen, K, Powell, AE, Wirz, OF, Stevens, BA, Hogan, CA, Najeeb, J, et al.** (2020). Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol*, 5(54).
 77. **Shrock, E, Fujimura, E, Kula, T, Timms, RT, Lee, IH, Leng, Y, et al.** (2020). Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. *Science*, 370(6520).
 78. **Lumley, SF, O'Donnell, D, Stoesser, NE, Matthews, PC, Howarth, A, Hatch, SB, et al.** (2020). Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *New England Journal of Medicine*, 384(6), 533-540.
 79. **Ong, DSY, Fragkou, PC, Schweitzer, VA, Chemaly, RF, Moschopoulos, CD, Skevaki, C, et al.** (2021). How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(7), 981-986.
 80. **Wu, F, Liu, M, Wang, A, Lu, L, Wang, Q, Gu, C, et al.** (2020). Evaluating the Association of Clinical Characteristics With Neutralizing Antibody Levels in Patients Who Have Recovered From Mild COVID-19 in Shanghai, China. *JAMA Intern Med*, 180(10), 1356-1362.
 81. **Liu, LD, Lian, C, Yeap, L-S ve Meng, F-L.** (2020). The development of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and their common features. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12(12), 980-986.
 82. **Altawalah, H.** (2021). Antibody Responses to Natural SARS-CoV-2 Infection or after COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)*, 9(8).
 83. **Hartley, GE, Edwards, ESJ, Aui, PM, Varese, N, Stojanovic, S, McMahon, J, et al.** (2020). Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. *Science Immunology*, 5(54), eabf8891.
 84. **Sekine, T, Perez-Potti, A, Rivera-Ballesteros, O, Strålin, K, Gorin, J-B, Olsson, A, et al.** (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158-168.e114.
 85. **Huang, C, Wang, Y, Li, X, Ren, L, Zhao, J, Hu, Y, et al.** (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.
 86. **Wang, D, Hu, B, Hu, C, Zhu, F, Liu, X, Zhang, J, et al.** (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069.
 87. **Xu, X-W, Wu, X-X, Jiang, X-G, Xu, K-J, Ying, L-J, Ma, C-L, et al.** (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 368, m606.

88. **Hornuss, D, Lange, B, Schröter, N, Rieg, S, Kern, WV ve Wagner, D.** (2020). Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*, 26(10), 1426-1427.
89. **Menni, C, Valdes, AM, Freidin, MB, Sudre, CH, Nguyen, LH, Drew, DA, et al.** (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1037-1040.
90. **COVID-19 Treatment Guidelines Panel.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Accessed [18 May 2022]. . from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
91. **Zhou, F, Yu, T, Du, R, Fan, G, Liu, Y, Liu, Z, et al.** (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062.
92. **Bilaloglu, S, Aphinyanaphongs, Y, Jones, S, Iturrate, E, Hochman, J ve Berger, JS.** (2020). Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*, 324(8), 799-801.
93. **Ranucci, M, Ballotta, A, Di Dedda, U, Baryshnikova, E, Dei Poli, M, Resta, M, et al.** (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*, 18(7), 1747-1751.
94. **Ombrello, MJ ve Schulert, GS.** (2021). COVID-19 and cytokine storm syndrome: are there lessons from macrophage activation syndrome? *Translational Research*, 232, 1-12.
95. **McGonagle, D, Sharif, K, O'Regan, A ve Bridgewood, C.** (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102537.
96. **Chen, G, Wu, D, Guo, W, Cao, Y, Huang, D, Wang, H, et al.** (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629.
97. **Xie, J, Tong, Z, Guan, X, Du, B ve Qiu, H.** (2020). Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China. *JAMA Netw Open*, 3(4).
98. **Bao, C, Liu, X, Zhang, H, Li, Y ve Liu, J.** (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*, 17(6), 701-709.
99. **Shi, H, Han, X, Jiang, N, Cao, Y, Alwalid, O, Gu, J, et al.** (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 425-434.
100. **Ai, T, Yang, Z, Hou, H, Zhan, C, Chen, C, Lv, W, et al.** (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 296(2), E32-e40.
101. **Caruana, G, Croxatto, A, Coste, AT, Opota, O, Lamothe, F, Jaton, K, et al.** (2020). Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect*, 26(9), 1178-1182.
102. **DİNÇ, F, Appak, O ve SAYINER, A.** (2021). COVID-19 microbiological diagnostic tests. *Deu Med J*, 35(50), 55-69.
103. **Dinnes, J, Deeks, JJ, Adriano, A, Berhane, S, Davenport, C, Dittrich, S, et al.** (2020). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(8), Cd013705.

104. **Suhandynata, RT, Hoffman, MA, Kelner, MJ, McLawhon, RW, Reed, SL ve Fitzgerald, RL.** (2020). Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity to Detect COVID-19. *J Appl Lab Med*, 5(5), 908-920.
105. **Li, G, Chen, X ve Xu, A.** (2003). Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*, 349(5), 508-509.
106. **Woo, PCY, Lau, SKP, Wong, BHL, Tsoi, H-W, Fung, AMY, Kao, RYT, et al.** (2005). Differential sensitivities of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike polypeptide enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and SARS coronavirus nucleocapsid protein ELISA for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. *Journal of clinical microbiology*, 43(7), 3054-3058.
107. **Tan, Y-J, Goh, P-Y, Fielding, BC, Shen, S, Chou, C-F, Fu, J-L, et al.** (2004). Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clin Diagn Lab Immunol*, 11(2), 362-371.
108. **Meyer, B, Drosten, C ve Müller, MA.** (2014). Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res*, 194, 175-183.
109. **Jääskeläinen, AJ, Kuivanen, S, Kekäläinen, E, Ahava, MJ, Loginov, R, Kallio-Kokko, H, et al.** (2020). Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *J Clin Virol*, 129, 104512.
110. **Buchholz, UJ, Bukreyev, A, Yang, L, Lamirande, EW, Murphy, BR, Subbarao, K, et al.** (2004). Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(26), 9804-9809.
111. **Mekonnen, D, Mengist, HM, Derby, A, Nibret, E, Munshea, A, He, H, et al.** (2021). Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 31(3), e2181.
112. **Nicol, T, Lefevre, C, Serri, O, Pivert, A, Joubaud, F, Dubée, V, et al.** (2020). Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech). *J Clin Virol*, 129.
113. **Bartoletti, M, Azap, O, Barac, A, Bussini, L, Ergonul, O, Krause, R, et al.** (2022). ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(2), 222-238.
114. **Bhimraj, A, Morgan, RL, Shumaker, AH, Laverigne, V, Baden, L, Cheng, VC, et al.** (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*;10.1093/cid/ciaa478.
115. **Cai, Q, Yang, M, Liu, D, Chen, J, Shu, D, Xia, J, et al.** (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*, 6(10), 1192-1198.
116. **Kocayigit, H, Süner, K, Tomak, Y, Demir, G, Yaylaci, S, Dheir, H, et al.** (2020). Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46.

117. **Hassanipour, S, Arab-Zozani, M, Amani, B, Heidarzad, F, Fathalipour, M ve Martinez-de-Hoyo, R.** (2021). The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*, 11(1), 11022.
118. **Özlüsen, B, Kozan, Ş, Akcan, RE, Kalender, M, Yaprak, D, Peltek İ, B, et al.** (2021). Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 40(12), 2575-2583.
119. (2020). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*, 384(6), 497-511.
120. **Wang, Y, Zhang, D, Du, G, Du, R, Zhao, J, Jin, Y, et al.** (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 395(10236), 1569-1578.
121. **Beigel, JH, Tomashek, KM, Dodd, LE, Mehta, AK, Zingman, BS, Kalil, AC, et al.** (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*, 383(19), 1813-1826.
122. **Jayk Bernal, A, Gomes da Silva, MM, Musungaie, DB, Kovalchuk, E, Gonzalez, A, Delos Reyes, V, et al.** (2021). Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 509-520.
123. **Drożdżal, S, Rosik, J, Lechowicz, K, Machaj, F, Szostak, B, Przybyciński, J, et al.** (2021). An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat*, 59, 100794.
124. **Chen, P, Nirula, A, Heller, B, Gottlieb, RL, Boscia, J, Morris, J, et al.** (2021). SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(3), 229-237.
125. **Weinreich, DM, Sivapalasingam, S, Norton, T, Ali, S, Gao, H, Bhore, R, et al.** (2021). REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(3), 238-251.
126. **Group, RC, Horby, PW, Mafham, M, Peto, L, Campbell, M, Pessoa-Amorim, G, et al.** (2021). Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*;10.1101/2021.06.15.21258542.
127. **Gupta, A, Gonzalez-Rojas, Y, Juarez, E, Crespo Casal, M, Moya, J, Falci, DR, et al.** (2021). Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*, 385(21), 1941-1950.
128. **Horby, P, Lim, WS, Emberson, JR, Mafham, M, Bell, JL, Linsell, L, et al.** (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(8), 693-704.
129. **Abani, O, Abbas, A, Abbas, F, Abbas, M, Abbasi, S, Abbass, H, et al.** (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 397(10285), 1637-1645.
130. **Gordon, AC, Mouncey, PR, Al-Beidh, F, Rowan, KM, Nichol, AD, Arabi, YM, et al.** (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(16), 1491-1502.
131. **Rosas, IO, Bräu, N, Waters, M, Go, RC, Hunter, BD, Bhagani, S, et al.** (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*, 384(16), 1503-1516.
132. **Salvarani, C, Dolci, G, Massari, M, Merlo, DF, Cavuto, S, Savoldi, L, et al.** (2021). Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in

- Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 181(1), 24-31.
133. **Veiga, VC, Prats, J, Farias, DLC, Rosa, RG, Dourado, LK, Zampieri, FG, et al.** (2021). Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *Bmj*, 372, n84.
 134. **Stone, JH, Frigault, MJ, Serling-Boyd, NJ, Fernandes, AD, Harvey, L, Foulkes, AS, et al.** (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*, 383(24), 2333-2344.
 135. **Kyriazopoulou, E, Poulakou, G, Milionis, H, Metallidis, S, Adamis, G, Tsiakos, K, et al.** (2021). Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*, 27(10), 1752-1760.
 136. (2021). Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 9(3), 295-304.
 137. **Investigators, TR-C ve Derde, LPG.** (2021). Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. *medRxiv*;10.1101/2021.06.18.21259133, 2021.2006.2018.21259133.
 138. **Zhang, X, Zhang, Y, Qiao, W, Zhang, J ve Qi, Z.** (2020). Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. *Int Immunopharmacol*, 86, 106749-106749.
 139. **Kalil, AC, Patterson, TF, Mehta, AK, Tomashek, KM, Wolfe, CR, Ghazaryan, V, et al.** (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(9), 795-807.
 140. **Marconi, VC, Ramanan, AV, de Bono, S, Kartman, CE, Krishnan, V, Liao, R, et al.** (2021). Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 9(12), 1407-1418.
 141. **Guimarães, PO, Quirk, D, Furtado, RH, Maia, LN, Saraiva, JF, Antunes, MO, et al.** (2021). Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*, 385(5), 406-415.
 142. **Rapaka, RR, Hammershaimb, EA ve Neuzil, KM.** (2022). Are Some COVID-19 Vaccines Better Than Others? Interpreting and Comparing Estimates of Efficacy in Vaccine Trials. *Clin Infect Dis*, 74(2), 352-358.
 143. **Khoury, DS, Cromer, D, Reynaldi, A, Schlub, TE, Wheatley, AK, Juno, JA, et al.** (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 27(7), 1205-1211.
 144. **Polack, FP, Thomas, SJ, Kitchin, N, Absalon, J, Gurtman, A, Lockhart, S, et al.** (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 383(27), 2603-2615.
 145. **Dagan, N, Barda, N, Kepten, E, Miron, O, Perchik, S, Katz, MA, et al.** (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1412-1423.

146. **Voysey, M, Costa Clemens, SA, Madhi, SA, Weckx, LY, Folegatti, PM, Aley, PK, et al.** (2021). Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet (London, England)*, 397(10277), 881-891.
147. **Walsh, EE, Frenck, RW, Jr., Falsey, AR, Kitchin, N, Absalon, J, Gurtman, A, et al.** (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *The New England journal of medicine*, 383(25), 2439-2450.
148. **Folegatti, PM, Ewer, KJ, Aley, PK, Angus, B, Becker, S, Belij-Rammerstorfer, S, et al.** (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 396(10249), 467-478.
149. **Turner, JS, Kim, W, Kalaidina, E, Goss, CW, Rauseo, AM, Schmitz, AJ, et al.** (2021). SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*, 595(7867), 421-425.
150. **Doria-Rose, N, Suthar, MS, Makowski, M, O'Connell, S, McDermott, AB, Flach, B, et al.** (2021). Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2259-2261.
151. **Pegu, A, O'Connell, SE, Schmidt, SD, O'Dell, S, Talana, CA, Lai, L, et al.** (2021). Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science (New York, NY)*, 373(6561), 1372-1377.
152. **Prendecki, M, Clarke, C, Brown, J, Cox, A, Gleeson, S, Guckian, M, et al.** (2021). Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet (London, England)*, 397(10280), 1178-1181.
153. **Abu Jabal, K, Ben-Amram, H, Beiruti, K, Batheesh, Y, Sussan, C, Zarka, S, et al.** (2021). Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26(6), 2100096.
154. **Greaney, AJ, Loes, AN, Gentles, LE, Crawford, KHD, Starr, TN, Malone, KD, et al.** (2021). Antibodies elicited by mRNA-1273 vaccination bind more broadly to the receptor binding domain than do those from SARS-CoV-2 infection. *Science translational medicine*, 13(600).
155. **Wang, Z, Muecksch, F, Schaefer-Babajew, D, Finkin, S, Viant, C, Gaebler, C, et al.** (2021). Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*, 595(7867), 426-431.
156. **Bryan, A, Pepper, G, Wener, MH, Fink, SL, Morishima, C, Chaudhary, A, et al.** (2020). Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. *J Clin Microbiol*, 58(8).
157. **Bolukcu, S, Ozmen, ME, Eksi, C, Okay, G, Sumbul, B, Kacmaz, AB, et al.** (2021). Investigation the Relationship Between Body Mass Index and Mortality in COVID-19 Patients. *Bezmialem Science*, (9), 9-12.

158. **Parohan, M, Yaghoubi, S, Seraji, A, Javanbakht, MH, Sarraf, P ve Djalali, M.** (2020). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*, 23(5), 1416-1424.
159. **Booth, A, Reed, AB, Ponzio, S, Yassaee, A, Aral, M, Plans, D, et al.** (2021). Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16(3), e0247461.
160. **Kürklü, NS, Keskin, AS ve Türker, M.** (2021). Is High Body Mass Index a Risk Factor for COVID-19? . *Bezmialem Science* (9), 40-45.
161. **Okay, G, Durdu, B, Akkoyunlu, Y, Bolukcu, S, Kacmaz, AB, Sumbul, B, et al.** (2020). Evaluation of Clinical Features and Prognosis in COVID-19 Patients with Hypertension: A Single-center Retrospective Observational Study. *Bezmialem Science*, (8), 15-21.
162. **Arkhipova-Jenkins, I, Helfand, M, Armstrong, C, Gean, E, Anderson, J, Paynter, RA, et al.** (2021). Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity : A Rapid Living Review. *Ann Intern Med*, 174(6), 811-821.
163. **Gudbjartsson, DF, Norddahl, GL, Melsted, P, Gunnarsdottir, K, Holm, H, Eythorsson, E, et al.** (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *The New England journal of medicine*, 383(18), 1724-1734.
164. **Petersen, LR, Sami, S, Vuong, N, Pathela, P, Weiss, D, Morgenthau, BM, et al.** (2021). Lack of Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Large Cohort of Previously Infected Persons. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(9), e3066-e3073.
165. **Staines, HM, Kirwan, DE, Clark, DJ, Adams, ER, Augustin, Y, Byrne, RL, et al.** (2021). IgG Seroconversion and Pathophysiology in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Emerg Infect Dis*, 27(1), 85-91.
166. **Shang, Y, Liu, T, Li, J, Wang, X ve Zhou, F.** (2021). Factors affecting antibody response to SARS-CoV-2 in patients with severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 612-614.
167. **Zhang, X, Lu, S, Li, H, Wang, Y, Lu, Z, Liu, Z, et al.** (2020). Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Viol Sin*, 35(6), 820-829.
168. **Başaran, S, Şimşek-Yavuz, S, Meşe, S, Çağatay, A, Medetalibeyoğlu, A, Öncül, O, et al.** (2021). The effect of tocilizumab, anakinra and prednisolone on antibody response to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A prospective cohort study with multivariate analysis of factors affecting the antibody response. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 105, 756-762.
169. **Masiá, M, Fernández-González, M, Padilla, S, Ortega, P, García, JA, Agulló, V, et al.** (2020). Impact of interleukin-6 blockade with tocilizumab on SARS-CoV-2 viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine*, 60, 102999-102999.
170. **Qaqish, A, Abbas, MM, Al-Tamimi, M, Abbas, MA, Al-Omari, M ve Alqassieh, R.** (2022). SARS-CoV-2 Antinucleocapsid Antibody Response of

- mRNA and Inactivated Virus Vaccines Compared to Unvaccinated Individuals. *Vaccines*, 10(5), 643.
171. **Azak, E, Karadenizli, A, Uzuner, H, Karakaya, N, Canturk, NZ ve Hulagu, S.** (2021). Comparison of an inactivated Covid19 vaccine-induced antibody response with concurrent natural Covid19 infection. *Int J Infect Dis*, 113, 58-64.
 172. **Bochnia-Bueno, L, De Almeida, SM, Raboni, SM, Adamoski, D, Amadeu, LLM, Carstensen, S, et al.** (2022). Dynamic of humoral response to SARS-CoV-2 anti-Nucleocapsid and Spike proteins after CoronaVac vaccination. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 102(3), 115597.
 173. **Muena, NA, García-Salum, T, Pardo-Roa, C, Avendaño, MJ, Serrano, EF, Levican, J, et al.** (2022). Induction of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies by CoronaVac and BNT162b2 vaccines in naïve and previously infected individuals. *EBioMedicine*, 78, 103972-103972.
 174. **Bueno, SM, Abarca, K, González, PA, Gálvez, NM, Soto, JA, Duarte, LF, et al.** (2021). Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy chilean adults in a phase 3 clinical trial. *medRxiv*;10.1101/2021.03.31.21254494.

EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı

EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi

