



**İSTANBUL**  
ÜNİVERSİTESİ  
**CERRAHPAŞA**

# COVID-19 Heterolog ve Homolog Aşı Şemalarının Humoral İmmün Yanıt ve Yan Etki Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

Dr. Öğretim Üyesi Rıdvan KARAALI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

# COVID-19 Heterolog ve Homolog Aşı Şemalarının Humoral İmmün Yanıt ve Yan Etki Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

---

Rıdvan Karaali, Harika Öykü Dinç, İlker İnanç Balkan, Günay Can, Elif Keskin, Hatice Çolak, Ferhat Osman Daşdemir, Okan Aydoğan, Beyhan Budak, Sibel Yıldız Kaya, Bekir Kocazeybek, Neşe Saltoğlu

# Giriş

---

- COVID-19 pandemisi ciddi bir halk sağlığı acil durumu olarak ortaya çıkmış ve 11 Mart 2020 itibariyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Sağlık Tüzüğü uyarınca salgını küresel bir pandemi olarak ilan etmiştir

# Giriş

---

- Pandemi ile mücadelede global ve kişisel önlemlerin yanı sıra kitlesel aşılama son derece önemlidir.
- Aşılama sonrası oluşan etkin bağışıklığın düzeyi ve süresi uygulanan aşının tipi ile ilişki gösterebilmekte ve salgının kontrol altına alınmasında önem arz etmektedir.
- Yeni varyantların ortaya çıkmaya devam etmesi ve yüksek aşılama oranlarına rağmen vaka bildirimlerinin devam etmesi aşı etkisi ve koruyuculuk süresi ile ilgili tartışmaları gündeme getirmektedir

# Giriş

---

- COVID 19 enfeksiyonu geçirme öyküsü olan ve çeşitli aşılama şemaları olan kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda 4. aydan itibaren koruyucu antikor düzeylerinin düşmeye başladığı gösterilmiştir.
- COVID-19 aşılarının zamanla değişen immünojenisitelere ilişkin verilerin elde edilmesi ile rapel doz ihtiyacı gündeme gelmiştir
- En uygun aşı şemasının ve rapel doz zamanlamasının belirlenmesine yönelik gerçek yaşam verilerini içeren çalışmalar oldukça azdır

# Amaç

---

- Çalışmamızda, bir üniversite hastanesinde homolog ya da heterolog booster aşılamaı tercih eden, farklı aşı profillerine sahip sağlık çalışanlarının serum örneklerinde SARS-CoV-2 spike (S) proteininin reseptör bağlama bölgesine (RBD) karşı oluşan kantitatif Ig G yanıtlarının değerlendirmeyi,
- Farklı aşı şemalarının antikor düzeyleri ve yan etkiler açısından kendi aralarında kıyaslanması amaçlanmıştır
- Bu çalışma, özellikle değişik aşılama şemalarını tercih etmiş bireylerin gerçek yaşam verilerini sunması ve antikor düzeylerini kıyaslaması açısından önemlidir.

# Materyal ve metot

- Çalışma prospektif, tek merkezli ve gözlemsel bir kohort çalışmasıdır
- Çalışma kohortu daha önce çeşitli dozlarda Biontech (Pfizer) ve inaktif CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Beijing, China) aşı olmuş 310 sağlık çalışanından oluşturuldu.
- Katılımcılardan son hatırlatıcı dozdan sonraki 28 - 84 gün aralığında serum örnekleri alındı.
- Örnekler test çalışılana kadar – 20 °C'de mikrotüplerde muhafaza edildi.

Aşı paterni	
Grup A	2 BNT162b2 + 1 BNT162b2
Grup B	2 CoronaVac + 1 BNT162b2
Grup C	2 CoronaVac + 2 BNT162b2
Grup D	2 CoronaVac + 3 BNT162b2
Grup E	2 CoronaVac + 1 CoronaVac

# Materyal ve metot

---

- Çalışmada, plak azaltma nötralizasyon testi ile %100 uyumlu olan Chemiluminescent microparticle immunoassay (IgG II Quant test, Abbott, USA) yöntemi ile SARS-CoV-2'nin spike proteini S1 alt biriminin reseptör bağlayıcı bölgesine (RBD) karşı IgG düzeyleri bakıldı
- Çalışılan serumların antikor sonuçları Arbitrary Unit/mL olarak değerlendirildi.
- Arbitrary Unit/mL cinsinden elde edilen konsantrasyonlar 0.142 korelasyon katsayısı ile çarpılarak, DSÖ' nün Anti-SARS-CoV-2 immünoglobuline ilişkin Uluslararası Standartında yer alan “Binding Antibody Unit (BAU/mL)” birimine dönüştürüldü.
- Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 21.0 programı kullanıldı,  $p < 0.05$  anlamı kabul edildi.



# Sonuçlar

- Çalışmamıza 310 katılımcı dâhil edildi.
- Katılımcıların yaş ortalaması  $38 \pm 11$  olup, 226'sı (%72,9) kadındı.
- Aşı profillerine göre katılımcılar A, B, C, D, E şeklinde 5 gruba ayrılarak sınıflandırıldı.
- Aşı grupları arasında en çok katılımcı (n:132, % 42,5) C grubunda (2 CoronaVac + 2 BNT162b2) yer almaktaydı.

Aşı paterni	n	%	Yaş	
Grup A	2 BNT162b2 + 1 BNT162b2	61	19,7	$35 \pm 11$
Grup B	2 CoronaVac + 1 BNT162b2	72	23,2	$34 \pm 9$
Grup C	<b>2 CoronaVac + 2 BNT162b2</b>	<b>132</b>	<b>42,6</b>	<b><math>40 \pm 11</math></b>
Grup D	2 CoronaVac + 3 BNT162b2	26	8,4	$43 \pm 13$
Grup E	2 CoronaVac+ 1 CoronaVac	19	6,1	$42 \pm 10$
<b>Total</b>		<b>310</b>	<b>100</b>	<b><math>38 \pm 11</math></b>

# Yan etkiler

- En sık gözlenen yan etkiler sırasıyla;
  - aşı uygulama alanında ağrı (n:57, %18,4)
  - halsizlik (n:55, % 17.7),
  - kas ağrısı (n:41, %13.2),
  - eklem ağrısı (n:34, %10.9),
  - baş ağrısı (n:33, %10.6)
  - ateş (n:21, %6.7)
- Aşılama sonrası yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E	p
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek	14 (%23)	18 (%25)	37 (%28)	8 (%30.8)	7 (%36.8)	,765
Kadın	47 (%77)	54 (%75)	95 (%72)	18 (%69.2)	12 (%63.2)	
Aşı Uygulama bölgesinde Ağrı						
Yok	48 (%78.7)	56 (%77.8)	110 (%83.3)	21 (%80.8)	18 (%94.7)	,477
Var	13 (%21.3)	16 (%22.2)	22 (%16.7)	5 (%19.2)	1 (%5.3)	
Aşı Sonrası Ateş						
Yok	57 (%93.4)	66 (%91.7)	125 (%94.7)	24 (%92.3)	17 (%89.5)	,879
Var	4 (%6.6)	6 (%8.3)	7 (%5.3)	2 (%7.7)	2 (%10.5)	
Aşı Sonrası Eklem Ağrısı						
Yok	57 (%93.4)	62 (%86.1)	116 (%87.9)	24 (%92.3)	17 (%89.5)	,678
Var	4 (%6.6)	10 (%13.9)	16 (%12.1)	2 (%7.7)	2 (%10.5)	
Aşı Sonrası Baş Ağrısı						
Yok	60 (%98.4)	63 (%87.5)	113 (%85.6)	25 (%96.2)	16 (%84.2)	,056
Var	1 (%1.6)	9 (%12.5)	19 (%14.4)	1 (%3.8)	3 (%15.8)	
Aşı Sonrası Kas Ağrısı						
Yok	53 (%86.9)	63 (%87.5)	110 (%83.3)	25 (%96.2)	18 (%94.7)	,350
Var	8 (%13.1)	9 (%12.5)	22 (%16.7)	1 (%3.8)	1 (%5.3)	
Aşı Sonrası Halsizlik						
Yok	49 (%80.3)	59 (%81.9)	106 (%80.3)	25 (%96.2)	16 (%84.2)	,407
Var	12 (%19.7)	13 (%18.1)	26 (%19.7)	1 (%3.8)	3 (%15.8)	
Aşı Sonrası Kusma						
Yok	60 (%98.4)	72 (%100)	131 (%99.2)	26 (%100)	19 (%100)	,786
Var	1 (%1.6)	0	1 (%0.8)	0	0	
Aşı Sonrası İshal						
Yok	60 (%98.4)	72 (%100)	130 (%98.5)	26 (%100)	18 (%94.7)	
Var	1 (%1.6)	0	2 (%1.5)	0	1 (%5.3)	,441
Aşı Sonrası LAP						
Yok	59 (%96.7)	70 (%97.2)	131 (%99.2)	26 (%100)	19 (%100)	,553
Var	2 (%3.3)	2 (%2.8)	1 (%0.8)	0	0	
Aşı Sonrası Sistemik etki						
Yok	61 (%100)	71 (%98.6)	132(%100)	26(%100)	19 (%100)	
Var	0	1 (%1.4)	0	0	0	,506

# Antikor düzeyleri

SARS-CoV-2 IgG (AU/mL)	Grup A (2 BNT162b2+ 1 BNT162b2)	Grup B (2 CoronaVac + 1 BNT162b2)	Grup C (2 CoronaVac + 2 BNT162b2)	Grup D (2 CoronaVac + 3 BNT162b2)	Grup E (2 CoronaVac + 1 CoronaVac)
Median (%25-75 IQR)	<b>5687,3</b> (2399,25-12614,55)	4520,2 (2340,27-12562,55)	8262,3 (3542,22-14697,2)	<b>10338,65</b> (5831,7-16067,27)	1945,3 (204,7-3751,7)

- Hatırlatıcı aşı dozlarına yanıt olarak medyan antikor titreleri;
  - 3 CoronaVac (Grup E ) 1945.30
  - 3 BNT162b2 (Grup A) 5687.30
  - 2 CoronaVac + 3 BNT162b2(Grup D) 10338.65
- Özellikle rapel doz olarak BNT162b2 aşısı tercih eden gruplarda (grup A, B, C, D) medyan antikor titreleri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ )

# Antikor düzeyi kıyaslaması

	Grup A (2 BNT162b2+ 1 BNT162b2)	Grup B (2 CoronaVac + 1 BNT162b2)	Grup C (2 CoronaVac + 2 BNT162b2)	Grup D (2 CoronaVac + 3 BNT162b2)	Grup E (2 CoronaVac + 1 CoronaVac)
Grup A (3 BNT162b2)		1,000	1,000	,323	,019*
Grup B (2 CoronaVac + 1 BNT162b2)	1,000		,230	,054*	,084
Grup C (2 CoronaVac + 2 BNT162b2)	1,000	,230		1,000	,000*
Grup D (2 CoronaVac + 3 BNT162b2)	,323	,054*	1,000		,000*
Grup E (2 CoronaVac + 1 CoronaVac)	,019*	,084	,000*	,000*	

- Primer aşılama ve hatırlatıcı doz olarak sadece CoronaVac aşısı yapılmış grupların, özellikle hatırlatıcı aşı olarak çeşitli dozlarda Biontech aşısı tercih edilen gruplara kıyasla antikor düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı.

# Tartışma

---

- Ülkemizde COVID 19 aşılması ilk kez 14 Ocak 2021 tarihinde
- Belirli bir süre sadece inaktif aşısı uygulanmıştır
- Daha sonra m-RNA aşıları da aşılama şemasındaki yerini almış, aşı seçimi kişinin tercihine bırakılmıştır
- Rapel doz sayıları arttıkça iki farklı aşının farklı kombinasyonlarını içeren aşı şemaları ortaya çıkmıştır

# Tartışma

---

- S proteininin RBD karşı geliştirilen IgG antikorları, aşı etkinliğinin değerlendirilmesinde bir öngörücü olarak kullanılmaktadır

Earle KA et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021;39:4423-4428.

- Zaman içerisinde antikor seviyelerinin azalması ve yeni varyantların ortaya çıkması ile karşı bağışıklık düzeyinin azalabileceği ve booster aşılamaya ile bağışıklamanın gerekliliği gösterilmiştir

Balkan İ. İ. et al. Waning immunity to inactive SARS-CoV-2 vaccine in healthcare workers: booster required *Ir J Med Sci* 2022 Mar 28;1-7

- Nötralize edici antikor titreleri ile SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunma arasında bir korelasyon gösterilmiştir

Khoury DS, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205–11.

# Tartışma

---

- Çalışmamızda, ülkemizde sağlık bakanlığının önerileri doğrultusunda sağlık çalışanlarının tercihlerine göre uygulanan hem **homolog** hem de **heterolog** booster aşı sonrası antikor düzeylerinin arttığını saptadık.
- Benzer şekilde yapılan çalışmalarda booster doz sonrası, özellikle mRNA aşı sonraları antikor düzeylerinde belirgin artış gösterilmiş

Keskin AU et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. J Med Virol. 2022; 94(1):39-41.

Saltoğlu N, et al. Heterologous booster COVID-19 vaccination elicited potent immune responses in HCWs Diagn Microbiol Infect Dis 2022 Oct;104(2):115758

Li M et al. A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. medRxiv 2021;

# Tartışma

- Aşılama ile elde edilen yüksek antikör düzeylerinin;
- Şiddetli hastalığa karşı koruma sağladığı

Khoury DSet al. **Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection.** Nat Med 2021; 27: 1205–11.

- Booster aşılamamanın varyantlara karşı bağışıklığı artırmak için etkili bir yöntem olabileceği

D Cromer et al. **Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis** Lancet Microbe 2022; 3: e52–61

Samuel M. S. et al. **Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant following homologous and heterologous CoronaVac or BNT162b2 vaccination** Nature Medicine volume 28, pages486–489 (2022)

- Aşılama ile post-COVID-19 sendromlarının da önlenebileceği bildirilmiştir

Marra AR et al. **The effectiveness of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine in the prevention of post-COVID-19 conditions: A systematic literature review and meta-analysis** Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2022 Dec 6;2(1)



# Tartışma

---

- Aşılar ile ilgili en büyük endişelerden biri booster aşı sayısının artmasının yan etkilerde bir artışa neden olabileceği veya bazı aşılarla ilgili daha fazla yan etki görülebileceği
- Bu nedenlerle, çalışmamızda değişik aşılama şemalarının uygulandığı gruplar yan etkiler açısından kendi aralarında değerlendirilmiş, gruplar arasında yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır

# Sonuç

---

- Primer aşılama ve/veya hastalığın geçirilmesi ile oluşan bağışıklığın koruyucu etkisinin giderek azaldığı
- Hatırlatıcı dozların mutlak gerekliliği anlaşılmıştır
- Özellikle mRNA temelli aşılar ile booster aşılama sonucunda antikor düzeylerinde anlamlı artışların sağlandığı gösterilmiş
- Yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır

# Sonuç

---

- Özellikle şiddetli COVID-19 geçirme riski bulunan kişilerin ve bu kişilere bakım veren sağlık çalışanlarının mutlaka hatırlatıcı dozu almaları,
- Mümkünse mRNA temelli aşıları tercih etmeleri, mevcut bilgiler ışığında en uygun yaklaşım gibi durmaktadır.