

PCR ile tanı konan COVID-19 vakalarında antikor yanıtlarının değerlendirilmesi

Evaluation of antibody responses in COVID-19 cases diagnosed by PCR

Göl, Kenan ¹, Özkaçmaz, Ayşe ¹, Parlak, Mehmet ¹, Bayram, Yasemin ¹, Güdücüoğlu, Hüseyin ²

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Van, Türkiye, ² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Edirne, Türkiye

Correspondence / Sorumlu Yazar:

Kenan Göl, PhD, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tuşba/Van, Türkiye
labkenan@hotmail.com

ÖZET

COVID-19 tanısında, moleküler tanı esas öneme sahiptir. Serolojik örneklerde IgG ve IgM gibi antikorların varlığı kişinin virüsle karşılaştığını göstermektedir. Çalışmada, PCR yöntemiyle COVID-19 tanısı almış hastalarda aşı sonrası antikor yanıtları ve zamana bağlı olarak bu yanıtlarda değişim durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Mayıs 2020 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Real Time PCR ile (Bio-Speedy COVID-19 RT qPCR Bioeksen, İstanbul) COVID-19 tanısı konan erişkin vakalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu vakalara ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. COVID-19 IgG ve IgM antikor varlığı, immünokromatografik yöntem (Meril Diagnostics, Hindistan) ile araştırılmıştır. Çalışmaya yaşları 23 ile 52 arasında değişen toplam 56 vaka dâhil edilmiştir. 49 vakada (%87,5) IgG pozitifliği, iki vakada (%3,6) ise IgM pozitifliği saptanmıştır. Toplam 56 vakanın yedisi herhangi bir aşı yaptırmazken geriye kalan 49 vakanın 1'i bir doz, 21'i iki doz, 23'ü üç doz ve 4'ü dört doz COVID-19 aşısı yaptırmıştır. Aşı yaptırmamış olan yedi vakanın altısında (%85,7) IgG pozitif bulunmuştur. En az bir doz aşı yaptırmış 49 vakanın ise 43'ünde (%87,8) IgG pozitif ve birinde (%2,0) IgM pozitif saptanmıştır. İki doz aşı yaptırmış 21 vakanın üçünde (%14,3), üç doz aşı yaptırmış 23 vakanın ikisinde (%8,7) ve dört doz aşı yaptırmış olan dört vakanın birinde IgG negatif olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda, SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olmasına ve bir veya birden fazla aşı dozu yaptırmalarına rağmen beklenen antikor yanıtlarının ortaya çıkmayabileceği belirlenmiştir. Aşı dozlarının ortasında PCR pozitifliği bulunması nedeniyle bazı kişilerde aşılardan hastaları SARS-CoV-2'den koruyamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antikor, COVID-19, PCR

ABSTRACT

Molecular diagnosis is essential in the diagnosis of COVID-19. The presence of antibodies such as IgG and IgM in serological samples indicates that the person has been exposed to the virus. In this study, it was aimed to determine the post-vaccine antibody responses and its change over time in patients diagnosed with COVID-19 by PCR method. Adult cases diagnosed with COVID-19 by Real Time PCR (Bio-Speedy COVID-19 RT qPCR Bioeksen, Istanbul) between May 2020 and April 2022 were included in the study. The data of these cases were reviewed retrospectively. The presence of COVID-19 IgG and IgM antibodies was investigated by immunochromatographic method (Meril Diagnostics, India). A total of 56 cases aged between 23 and 52 were included in the study. IgG positivity was found in 49 cases (87.5%), and IgM positivity was found in two (3.6%) cases. While seven of the total 56 cases did not receive any vaccination; 1 of the remaining 49 cases received one dose, 21 cases two doses, 23 cases three doses, and 4 cases four doses of COVID-19 vaccine. Six (85.7%) of the seven patients who did not receive the vaccine were found to be IgG positive. IgG positive in 43 (87.8%) and IgM positive in one (2.0%) of 49 cases who had at least one dose of vaccination. IgG was found to be negative in three (14.3%) of 21 cases who received two doses of vaccination, two (8.7%) of 23 cases who received three doses of vaccination, and one of four cases

Received/Geliş: 28 Ocak 2023

Revised/Revizyon: 23 Mart 2023

Accepted/Kabul: 13 Nisan 2023

who had four doses of vaccination. It was determined that although all patients had positive SARS-CoV-2 PCR test and received one or more vaccine doses, the expected antibody responses might not occur. Due to PCR positivity in the middle of vaccine doses, in some people; vaccines cannot protect patients from SARS-CoV-2.

Keywords: Antibody, COVID-19, PCR

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde koronavirüsün neden olduğu yeni pnömoni vakası bildirilmiştir. Virüsün ismi, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-2); klinik durum ise 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. Virüsün hızla birçok ülkeye yayılması ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne neden olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi ilan edilmiştir (1,2).

Hastalık etkeni, tek zincirli zarflı RNA virüsü olup solunum yolu ile etrafa saçılan damlacıklar veya doğrudan temas ile yayılmaktadır (3). COVID-19 hastalığının en yaygın başlangıç semptomları arasında ateş, öksürük, eklem ağrısı, yorgunluk, daha az olarak balgam üretimi, baş ağrısı, hemoptizi, ishal, dispne bulunmaktadır. COVID-19 hastalığının, yaşlılarda, kronik rahatsızlığı olanlarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha sıklıkla ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (4).

COVID -19 tanısında, moleküler tanı esas öneme sahip olup uygun solunum yolu örneğinin doğru zamanda, doğru şekilde ve doğru bölgeden alınması önemlidir (5). Serolojik örneklerde SARS-CoV-2'ye karşı IgG ve IgM gibi antikorların varlığı kişinin virüsle karşılaştığını göstermektedir. Enfekte kişilerde antikor yanıtı, immünsüpresif ilaç kullanımı, hastalığın şiddeti ve yaş gibi faktörlerden etkilenmektedir. SARS-CoV-2'ye karşı nötralizan antikorların, 7. günde enfekte hastaların %50'sinde ve 14. günde ise tüm hastalarda bulunduğu bildirilmektedir (6,7)

COVID-19 tedavisinde etkinliği kanıtlanmış antiviral ajan olan remdesivir, Food and Drug Administration (FDA) tarafından acil kullanım onayı almıştır (8). COVID-19'dan korunmak için virüsteki spike proteinlere yönelik antikorların üretilmesi hedeflenmiştir. Günümüzde, inaktif virüs aşısı, replike olmayan viral vektör aşısı, RNA temelli birçok aşı kullanıma sunulmuştur (9,10).

Çalışmada, PCR yöntemiyle COVID-19 tanısı almış hastalarda aşı sonrası antikor yanıtları ve zamana bağlı olarak bu yanıtlarda değişim durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Dursun Odabaş Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, Mayıs 2020 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Real Time PCR ile (Bio-Speedy COVID-19 RT qPCR Bioeksen, İstanbul) COVID-19 tanısı konan ve iyileşen erişkin vakalarda yürütülmüştür. Bu vakalara ait veriler restrospektif olarak incelenmiştir.

COVID-19 IgM ve IgG antikor varlığı, immünokromatografik yöntem ile araştırılmıştır. Hastalardan, mor kapaklı hemogram tüplerine 2 ml kan alınıp, 4000 devir de, 5 dakika santrifüj edilerek plazmalarına ayrıştırılmıştır. Elde edilen plazma örnekleri analize kadar -20°C'de saklanmıştır. Plazma örneklerinde antikor varlığı, yanal akış hızlı COVID-19 IgG/IgM hızlı immünokromatografik tanı kitleri (Meril Diagnostics, Hindistan) ile üretici firmanın talimatlarına göre araştırılmıştır.

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız gruplar t testi yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:21) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 25.11.2020 tarihli 01 no'lu kararı ile onay almıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, Mayıs 2020 - Nisan 2022 tarihleri arasında Real Time PCR ile COVID-19 tanısı konan, yaşları 23 ile 52 arasında değişen toplam 56 vaka dâhil edilmiştir. Vakaların 33'ü erkek (%58.9) ve 23'ü kadınlardan (%41.1) oluşmaktadır. Üç erkek ve iki kadın olmak üzere toplam beş vakada diabetes mellitus, hipotroidizm, viral hepatit B, astım ve

romatizmal hastalık gibi altta yatan kronik hastalık tespit edilmiştir.

Toplam 56 vakanın yedisi herhangi bir aşı yaptırmazken geriye kalan 49 vakanın 1'i bir doz, 21'i iki doz, 23'ü üç doz ve 4'ü dört doz COVID-19 aşısı yaptırmıştır. Aşı yaptıran vakaların yedisi SARS-CoV-2 PCR pozitifliğinden önce en az bir doz aşı yaptırmıştır.

Tüm vakalar birlikte değerlendirildiğinde; 49 vakada (%87,5) IgG pozitifliği, iki vakada (%3,6) ise IgM pozitifliği saptanmıştır. IgM pozitif olarak saptanan iki vakadan birisinin aynı zamanda IgG pozitifliğinin de olduğu, 421 gün önce PCR testi pozitifliği mevcut olup aşı yaptırmadığı görülmüştür. Diğerleri ise iki dozu PCR pozitifliğinden önce olmak üzere toplam üç doz aşı yaptırdığı ve IgG testinin negatif olduğu saptanmıştır. IgG pozitif ve negatifliğin cinsiyetle ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Antikor testinin en son PCR pozitifliği veya aşı dozu arasındaki zaman farklarına göre IgG pozitifliği/negatifliği ve IgM negatifliği açısından herhangi bir istatistiksel anlamlı değer bulunamamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Antikor pozitiflik durumları

Cinsiyet	n	IgG Pozitif (%)	IgM Pozitif (%)
Erkek	33	31 (93.9)	1 (3.0)
Kadın	23	18 (78.3)	1 (4.4)
Toplam	56	49 (87.5)	2 (3.6)

Aşı yaptırmamış olan yedi vakanın altısında (%85,7) IgG pozitif bulunmuştur. IgG'si pozitif bu hastaların

birinde IgM'in de pozitif olduğu saptanmıştır. En az bir doz aşı yaptırmış 49 vakanın ise 43'ünde (%87,8) IgG pozitif ve birinde (%2,0) IgM pozitif saptanmıştır. IgM pozitif saptanan vakanın IgG'sinin negatif olduğu tespit edilmiştir. İki doz aşı yaptırmış 21 vakanın üçünde (%14,3), üç doz aşı yaptırmış 23 vakanın ikisinde (%8,7) ve dört doz aşı yaptırmış olan dört vakanın birinde IgG negatif olarak saptanmıştır.

SARS-CoV-2 PCR Pozitif ve/veya aşı yapılan hastalarda IgG'si negatif bulunan 7 hastanın sonuçları Tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Tablo 2'ye göre 6. hasta aşı olmayıp PCR pozitifliğine rağmen antikorları negatiftir. 44. hastanın ise diğerlerinden farklı olarak aşı dozlarının ortasında PCR pozitifliği olup IgM'i pozitif bulunmuştur. Diğer hastalarda (17, 29, 31, 37, 43, 43) PCR pozitifliğinden sonra aşı olmasına rağmen hem IgG hem de IgM'i negatif tespit edilmiştir. Bu 7 hastanın hikâyesinde kronik hastalık tanımlanmamıştır.

Vakalar incelendiğinde 37 yaş ve altında IgG pozitiflik oranı %80,6 olarak bulunurken bu yaş üzerinde IgG pozitiflik oranı %100 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 56 vakanın aşı dozları arasındaki zaman farkları incelendiğinde; bir ve ikinci doz aşı tarihleri arasındaki farkın ortancası (dört vakada 100 gün üzerinde zaman farkı vardır) 31.5 gün; iki ve üç doz aşı tarihleri arasındaki farkın ortalaması 150 gün; üç ve dört doz aşı tarihleri arasındaki farkın ortalaması 110 gün olarak tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre IgG pozitiflik durumları Tablo 3'te, cinsiyetlere göre aşı dozu sayıları ve dozlar arasındaki zaman farkları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 2. Anormal çıkan hasta sonuçları

Parametre	Hasta Numarası							
	6	17	29	31	37	43	44	
Yaş	36	28	35	26	32	24	32	
Cins	K	K	E	K	K	E	K	
Kronik Hastalık	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	
Antikor	IgG	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	
	IgM	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	
Antikor tarihi (dd/mm/yy)	16/11/21	30/11/21	25/01/22	26/01/22	07/02/22	01/03/22	01/03/22	
PCR tarihi (dd/mm/yy)	09/10/20	26/11/20	02/09/20	29/09/20	15/10/20	28/07/21	03/06/21	
Aşı Tarihi (dd/mm/yy)	1. doz	-	17/07/21	18/01/21	17/10/21	19/01/21	18/01/21	15/01/21
	2. doz	-	30/10/21	15/02/21	07/11/21	23/02/21	22/02/21	15/02/21
	3. doz	-	-	04/07/21	-	12/07/21	-	20/08/21
	4. doz	-	-	-	-	-	-	07/01/22

TARTIŞMA

Kronik hastalıklar, genellikle karmaşık bir seyir gösteren ve kişinin yaşam şeklini etkileyen, üç ay ve daha uzun süreli, birden fazla risk faktörünün sebep

olduğu hastalıklardır. Yapılmış olan sistematik, derleme ve meta-analiz çalışmalarda, kronik hastalığı olan kişilerin, COVID-19 hastalığını daha ciddi geçirdiği ve ölüm oranının arttığı gözlenmiştir. COVID-19'da en riskli kronik hastalıklar arasında;

kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOA), hipertansiyon ve obezite yer almaktadır (11-13). SARS-CoV-2'ye karşı kullanılan aşuların COVID-19'a karşı korunmada oldukça etkili oldukları kanıtlanmış ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda etkinlikleri konusunda önemli endişeler mevcuttur (14). Çalışmamıza dahil edilen hastaların beşinde Diabetes Mellitus, Hipotroidizm, Viral Hepatit B, Astım ve Romatizmal hastalık bulunmakta olup bu hastalıklar bağışıklık sistemini baskılayacak durumda değildir.

Tablo 3. Yaş gruplarına göre IgG pozitiflik durumları

Yaş Grupları	N (%)	IgG Pozitif Sayısı	%
23-27	12	10	83.3
28-32	10	7	70.0
33-37	14	12	85.7
38-42	8	8	100
43-47	9	9	100
48-52	3	3	100
Toplam	56	49	87.5

Bangladeş'te 83 vakanın dâhil edildiği bir çalışma, vakaların 50'sinin aşılamadan yaklaşık iki ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve PCR testi pozitif,

33'ünün ise herhangi enfeksiyon öyküsü olmayan PCR testi negatif kişiler arasında yapılmıştır. Aşılama öncesi COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen bireyler arasında S1-IgG düzeyinde önemli bir fark bulunmuştur. Aşının ilk dozundan sonra COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde %100, geçirmeyenlerde ise %90 oranında serokonversiyon saptanmıştır. Çalışmacılar ayrıca bireylerin aşılamadan 28 günden fazla bir süre sonra enfekte olmayanlara kıyasla yaklaşık altı kat daha yüksek antikor titresi geliştirmiş olduklarını bildirmişlerdir (15).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 173 kişilik bir grupta yürütülen bir başka çalışmada, hastaneye yatış sırasında IgM ve IgG antikor düzeyleri sırasıyla %82,7 ve %64,7 olarak saptanmıştır (16).

Zeng ve ark., SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve zaman içinde iyileşmiş 538 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında; IgM'i tüm hastaların %12,8'inde, IgG'yi ise %82,9'unda pozitif olarak saptamışlardır. Yaş grupları arasında SARS-CoV-2 IgM antikor seviyesinde önemli bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bunun aksine, IgG antikor seviyelerinin, farklı yaşlardaki hastalarda önemli farklılıklar gösterdiğini, ortalama IgG antikor seviyesinin, genç hastalarda (21-35 yaş arası) nispeten düşük, yaşlı hastalarda ise kademeli olarak yükseldiğini gözlemlemişlerdir. (171).

Tablo 4. Aşı dozu sayıları ve dozlar arasındaki zaman farkları

Aşı Dozları		Cinsiyet		Toplam	
		Erkek	Kadın		
Aşı Dozu Sayıları	N (%)	33 (58.9)	23 (41.1)	56 (100)	
	1. doz (n) (%)	30 (90.9)	19 (82.6)	49 (87.5)	
	2. doz (n) (%)	29 (87.9)	19 (82.6)	48 (85.7)	
	3. doz (n) (%)	16 (48.5)	11 (47.8)	27 (48.2)	
	4. doz (n) (%)	3 (9.1)	1 (4.4)	4 (7.1)	
Aşı Dozları Arasındaki Zaman Farkı (gün)	1. ve 2. doz	Min-Max	23-190	21-142	21-190
		Mean-Median	41.6-30	47.3-34	43.8-31.5
	2. ve 3. doz	Min-Max	66-200	72-206	66-206
		Mean-Median	145.8-139	156.8-177	150.3-141
	3. ve 4. doz	Min-Max	62-166	140-140	62-166
		Mean-Median	100.7-74	140-140	110.5-107

COVID-19 geçiren 164 kişi ile yapılmış olan bir çalışma da, vakalardan 30 gün sonra antikor taraması için serum örnekleri toplanmış, PCR test sonucu pozitif olan 16 vakanın tümünün virüse özgü IgG ve/veya IgM antikorlarının pozitif olduğu gözlenmiştir (18). COVID-19 geçiren 133 hasta ile yapılmış olan bir çalışma da, PCR pozitif olan kişilerdeki antikor oranı vakaların sırasıyla orta, şiddetli ve kritik durumuna göre IgM/IgG antikorları, %79.55/93.18, %82.69/100 ve %72.97/97.30 olarak ölçülmüştür (19). PCR ile COVID-19 tanısı konmuş, 96 sağlık çalışanı ile yapılmış olan bir çalışmada, 88 kişide (%91.6) antikor pozitifliği tespit edilmiştir. PCR testi pozitif olan 8 kişinin ise serolojisi negatif çıkmıştır (20).

Anna ve ark. PCR ile SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan 63 vakanın üçünde IgG antikorunu saptanmamış, fakat bu üç vakanın birinde düşük seviyelerde IgM tespit etmişlerdir (21). Alqassieh ve ark., 288 katılımcının dahil edildiği çalışmada, kişilerin 141'ine Pfizer-BioNTech, 147'sine Sinopharm aşısı uygulanmıştır. IgG antikorunu, Pfizer-BioNTech aşısı uygulananların 140'ında (%99.3), Sinopharm aşısı uygulananların ise 126'sında (%85.7) pozitif bulunmuştur (22). İki doz aşı yaptırmış, yaşları 21-64 aralığında olan 314 sağlık çalışanının katılımıyla yapılan başka bir çalışmada, katılımcıların ikinci doz aşısı yaptırdıktan 4 hafta sonra %99,6'sında seropozitiflik geliştiği gözlenmiştir. (23).

Çalışmamızda; 56 hastanın 49 unda (%87,5) IgG pozitifliği ve 2 vakada (%3,6) ise IgM pozitifliği saptanmıştır. Herhangi bir aşı yaptırmamış ve SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliği olan yedi hastada antikor pozitifliği gözlenmiştir. IgG antikor pozitifliği, en az bir doz aşı yaptıran 49 vakanın ise 43'ünde (%87,8) pozitif tespit edilmiştir. Bu sayı, iki doz aşı yaptıran 21 vakanın 18'inde (%85,7); üç doz aşı yaptıran 23 vakanın 21'inde (%91,3) ve dört doz aşı yaptıran dört vakanın üçünde (%75) pozitif bulunmuştur. Yaş grupları arasındaki antikor düzeyine bakıldığında, 37 yaş ve altında IgG pozitiflik oranı %80,6 olarak bulunurken bu yaş üzerinde IgG pozitiflik oranı %100 olarak gözlenmiştir.

Sonuç olarak, tüm hastalarda SARS-CoV-2 PCR testi pozitif, bir veya birden fazla aşı dozu yaptırmış olmalarına rağmen immünite oluşturmada bazı sıkıntılar nedeniyle beklenen antikor yanıtlarının ortaya çıkmayabileceği belirlenmiştir. Bunun neticesinde aşı dozlarının ortasında PCR pozitifliği bulunması nedeniyle bazı kişilerde aşılardan hastaları PCR pozitifliğinden koruyamamaktadır. Bu kişilerin ileri antikor oluşturma kapasitelerinin bir kez daha incelenmesi gerektiği ama geriye kalan kişilerde hem PCR pozitifliği hem de aşılardan etkinliğinin bulunduğunu göstermiştir. Pandemi ve aşı yaptıran sürelerinin üzerinden daha uzun süreler geçtikten sonra yapılacak daha fazla çalışmalarda antikor yanıtları hakkında daha fazla fikir elde edilebilecektir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Çöl M, Güneş G. COVID-19 salgınına genel bir bakış. Memikoğlu O, Genç V, editörler. COVID-19 Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi;2020.
2. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. Cells. 2021;10(2):206.
3. Mavi D, Inkaya AÇ. COVID-19. İmmün Patogenez. Flora. 2020;25(28):1-11
4. Uyumlu AB. Koronavirüslerin Yapısı ve Özellikleri. Aylaz R, Yıldız E, editörler. Yeni koronavirüs hastalığının toplum üzerine etkileri ve hemşirelik yaklaşımları. Malatya: İnönü Üniversitesi Yayınevi; 2020.
5. Durmaz B. COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. YIU Sağlık Bil Derg. 2020;1: 12-17.
6. Şirin MC, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B. SARS-COV-2 Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı. Med J SDU. 2021;(1):137-145.
7. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. Nat Mater. 2021;20(5):593-605.
8. Atalay S, Ersan G. COVID-19 Tedavisi. Tepecik Eğit ve Araşt Hast Derg. 2020; 30: 126-34.
9. Kaya O. COVID-19 Aşları. Med J SDU. 2021;(1):31-5.
10. Kılıçaslan Ö, Kızmaz İşançlı D, Karbuç A. COVID-19 Aşları. Kazancı EG, Pakdemirli A, editörler. Çocuk Hastalarda COVID-19 Yönetimi. İstanbul: Ema Tıp Kitabevi;2021.
11. Sandalcı B, Uyaroğlu OA, Güven GS. COVID-19'da kronik hastalıkların rolü, önemi ve öneriler. Flora. 2020;25(5).
12. Çöl M, Baysan C. Kronik hastalıklar ve COVID-19. Çöl M, editör. Halk Sağlığı Bakışıyla COVID-19. Ankara: Türkiye Klinikleri;2021.
13. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2):e200047.
14. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C, Damery S, et al. Antibody responses after first and second COVID-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Blood Cancer J. 2021;11(7):136.
15. Jamiruddin R, Haq A, Khondoker MU, Ali T, Ahmed F, Khandker SS, et al. Antibody response to the first dose of AZD1222 vaccine in COVID-19 convalescent and uninfected individuals in Bangladesh. Expert Rev Vaccines. 2021;20(12):1651-60.
16. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71(16): 2027-34.
17. Zeng F, Wu M, Wang J, Li J, Hu G, Wang L. Over 1-year duration and age difference of SARS-CoV-2 antibodies in convalescent COVID-19 patients. J Med Virol. 2021;93(12):6506-11.
18. Aslan Ö, Mızraklı A, Samancı Aktar G, Rahmanlı Onur A. COVİD-19 Geçiren Hastalarda Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Dicle Med J. 2021;48(1):181-86.
19. Liu R, Liu X, Han H, Shereen MA, Niu Z, Li D, et al. The comparative superiority of IgM-IgG

antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV2 infection diagnosis. Med Rxiv. 2020.

20. Arslan GK, Özdemir M, Kaya H, Feyzioğlu B, Kepenek Kurt E, Erayman G. Bir Üniversite Hastanesi Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Seroprevalansı. FLORA.2021;26(3):384-91.
21. Anna F, Goyard S, Lalanne AI, Nevo F, Gransagne M, Souque P, et al. High seroprevalence but short-lived immune response to SARS-CoV-2 infection in Paris. Eur J Immunol. 2021;51(1):180–90.
22. Alqassieh R, Suleiman A, Abu-Halaweh S, Santarisi A, Shatnawi O, Shdaifat L, et al. Pfizer-BioNTech and Sinopharm: a comparative study on post-vaccination antibody titers. Vaccines. 2021;9(11):1223.
23. Uysal EB, Gümüç S, Bektöre B, Bozkurt H, Gözalan A. Evaluation of antibody response after COVID-19 vaccination of healthcare workers. J Med Virol. 2022;94(3):1060-66.