



**KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019'UN
ATOPI İLE İLİŞKİSİ**

Yücehan YILMAZ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat YILDIZ**

Doktora Tezi-2024

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019'UN ATOPİ İLE İLİŞKİSİ

Yücehan YILMAZ

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat YILDIZ**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 2022/2871 Proje numarası ile desteklenmiştir

MALATYA

2024

KABUL VE ONAY SAYFASI



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Sedat YILDIZ” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Koronavirüs Hastalığı 2019’un Atopi ile İlişkisi” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 15/02/2024

Yücehan YILMAZ

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüsler (CoV'ler)	3
2.2. COVID-19 (SARS CoV-2)'un Tarihçesi.....	6
2.3. SARS-CoV-2'nin Yapısı ve Enfeksiyon Mekanizması	7
2.4. COVID-19'un Bulaşması	10
2.5. COVID-19 Semptomları.....	11
2.6. Koronavirüs Test Türleri	13
2.6.1. RT-qPCR Tabanlı Testler	13
2.6.2. Serolojik Testler.....	13
2.7. SARS-CoV-2'ye Karşı Aşılar	14
2.7.1. Tam Virüs Aşıları	15
2.7.2. Protein Bazlı Aşılar.....	15
2.7.3. Viral Vektör Aşıları	16
2.7.4. Nükleik Asit Aşıları	16
2.8. Alerji	18
2.8.1. Alerjen ve Atopi Terimi.....	18
2.8.2. Gıda Alerjisi.....	18
2.8.3. Gıda Alerjisi Prevalansı	19
2.8.4. Yumurta Alerjisi	20
2.8.5. Süt Alerjisi	22
2.8.6. Alerji Teşhisi.....	23
2.8.7. Alerjik Hastalıkların Patofizyolojisi	24
2.8.8. Alerjik Semptomlar.....	26
2.9. Viral Enfeksiyon ve Alerji	29
2.9.1. COVID-19 ile Alerji Arasındaki İlişki	29

2.9.2. COVID-19, B Hücrelerini Uyararak IgE Üretimini Arttırır	29
2.9.3. COVID-19, IL4 ve IL13 Sentezini Stimüle Ederek IgE Üretimini Arttırır.....	30
2.9.4. SARS-CoV-2 Epitopları, Yumurta Alerjenlerinin Epitoplarıyla Benzerlik Gösterir	31
2.9.5. SARS-CoV-2 Epitopları ile Benzerlik Gösteren Yumurta Alerjen Epitopları, Süt Alerjen Epitopları ile Çapraz Reaksiyon Verebilir	33
2.9.6. COVID-19 Sonrası Artış Gösteren IgE, COVID-19 Semptom Şiddetini Artırabilir	33
2.9.7. Alerjik Kişilerde COVID-19'un Seyri.....	37
2.10. Bağışıklık Sistemi	41
2.10.1. Doğal Bağışıklık	41
2.10.2. Edinsel Bağışıklık	42
3. MATERYAL VE METOT	48
3.1 ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi	48
3.1.1. ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi İçin Temin Edilen Malzemeler.....	49
3.1.2. ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi İçin Laboratuvarımızda Mevcut Olan Malzemeler ve Cihazlar	49
3.1.3. Total IgE ELISA Test Kitinin Geliştirilmesi ve Geçerlilik Çalışmaları.....	49
3.1.4. Spesifik IgE ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi ve Geçerlilik Çalışmaları.....	52
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	55
3.2.1. Araştırma Hipotezi ve Amacı	55
3.2.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	55
3.2.3. Veri Toplama Araçları	56
3.2.4. Araştırmanın Değişkenleri	58
3.2.5. Araştırma Planı	58
3.2.6. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	66
3.2.7. Grup Sayısının Belirlenmesi ve İstatistiksel Analizi	66
3.3. Etik Kurul İzni	67
4.BULGULAR.....	68
4.1. İnsan IgE, Myeloma (Sigma) ile Anti-Human IgG ve Human IgG ile Anti-Human IgE Arasında Çapraz Reaksiyonun İncelenmesi.....	68
4.2. COVID-19 Sonrasında Belirli Zaman Dilimlerinde (Deneme I) Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	69
4.3. COVID-19 Geçiren Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde (Deneme II) Anti-SARS-	

CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	82
4.4. COVID-19 Geçiren Kişilerde Semptom Şiddetine Bağlı (Deneme III) Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	95
4.5. Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde Aşılarmaya Bağlı (Deneme IV) Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	108
4.6. Cinsiyetler Arasındaki Farkın Ortaya Konması.....	120
5. TARTIŞMA	121
5.1. Deneme I: COVID-19 Sonrasında Belirli Zaman Dilimlerinde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	121
5.2. Deneme II: COVID-19 Geçiren Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	126
5.3. Deneme III: COVID-19'u Farklı Şiddetlerde Geçiren Kişilerde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	130
5.4. Deneme IV: Aşılarmayan Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi	134
5.5. Çalışmadaki Denemelerin Birlikte Değerlendirilmesi.....	139
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	144
KAYNAKLAR	146
EKLER.....	185
EK 1. ETİK KURUL KARARI.....	185
EK 2. ÖZGEÇMİŞ.....	186

TEŐEKKÖR

Uzun bir zaman ve çabanın sonucu olarak ortaya konan tezimin tüm aşamalarında, engin tecrübesi ve bilgisi ile yanımda duran, her sıkıştığım da yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Sedat YILDIZ hocama,

Tez izleme komitemde yer alan, görüşleriyle ve destekleriyle tezimin sağlıklı bir şekilde ilerlemesine büyük katkıları sunan Prof. Dr. Alaadin POLAT ve Prof. Dr. Erdem TOPAL hocalarıma,

Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Süleyman SANDAL ve Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU, Prof. Dr. Halil DÜZÖVA ve Prof. Dr. Suat TEKİN hocalarıma,

Akademik hayatımın başından beri desteğini yanımda hissettiğim Doç. Dr. Cihat UÇAR hocama,

Laboratuvar çalışmalarım da yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Arş. Gör. Faruk DİŞLİ'ye,

Haklarını asla ödeyemeyeceğim babam Sadık YILMAZ, annem Fema YILMAZ ve abim Farabi YILMAZ'a,

Tezimin her aşamasında yardımlarıyla katkı sağlayan Sağlık Bilimler Enstitüsü personellerine ve tezime destek veren İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: TDK-2022-2871) teşekkür ederim.

ÖZET

Koronavirüs Hastalığı 2019'un Atopi ile İlişkisi

Amaç: Mevcut tez çalışmasında, Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'un alerjik yanıtı tetikleme olasılığı incelenmiştir. Bu bağlamda, COVID-19'un ve aşılarının total ve spesifik IgE (süt ve yumurta) üzerine etkileri geliştirmiş olduğumuz ELISA test kitleriyle ölçülmüştür.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak 4 deneme tasarımı yapıldı ve IgE seviyeleri üzerine: (1) COVID-19 sonrası geçen sürenin etkisi (ilk 4 ay, n=361), (2) COVID-19 geçiren kişilerde alerjik öykünün etkisi (n=61), (3) COVID-19 semptom şiddetinin etkisi (n=66) ile (4) COVID-19 aşılarının etkisi (n=178) incelendi. Ayrıca total ve spesifik (anti-SARS-CoV-2) IgG ölçümleri de yapıldı.

Bulgular: Ortalama anti-SARS-CoV-2 IgG seviyeleri cut-off değerinden daha yüksekti. COVID-19 sonrası total IgE seviyesi ilk ay yüksek iken ($p<0.05$), spesifik IgE seviyeleri (yumurta beyazı ve sarısı) 2. aydan sonra artış gösterdi ($p<0.05$). Alerjik öykü ve COVID-19 şiddeti total IgE artışına yol açarken ($p<0.05$), spesifik IgE'yi etkilemedi ($P>0.05$). Aşılama, total IgE artışı (yalnızca alerjik kişilerde) ile birlikte yumurta sarısı (yalnızca alerjik kişilerde) ve beyazına karşı spesifik IgE artışına da yol açarken ($p<0.05$), süte spesifik IgE oluşumunu etkilemedi ($p>0.05$).

Sonuç: COVID-19 ve aşılarının, total ve yumurta-spesifik IgE artışına yol açması, SARS-CoV-2 ile yumurta alerjisi arasında ilişki bulunduğunu ortaya çıkarmaktadır. Bununla beraber, bu durumun süt alerjisi için geçerli olmaması, yumurta alerjenleri ile SARS-CoV-2 virüsü arasındaki epitop benzerliğinden kaynaklanabilir. Ayrıca, COVID-19'u şiddetli geçiren kişilerde total IgE'nin artmış olması, hastalığın şiddetini azaltmak üzere anti-IgE uygulamaları yapılmasını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Alerji, Anti-SARS-CoV-2 IgG, COVID-19, IgE, IgG

ABSTRACT

The Relationship between Coronavirus Disease 2019 and Atopy

Aim: In the current thesis, the possibility of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) triggering an allergic response was examined. In this context, the effects of COVID-19 and its vaccines on total and specific IgE (milk and egg) were measured with the ELISA test kits we developed.

Material and Method: Four experimental designs were constructed retrospectively to investigate: (1) The effect of the time after COVID-19 (first 4 months, n=361), (2) The effect of allergic history in people with COVID-19 (n=61), (3) the effect of COVID-19 symptom severity (n=66) and (4) the effect of COVID-19 vaccines (n=178) on IgE levels. Total and specific (anti-SARS-CoV-2) IgG levels were also measured.

Results: The mean anti-SARS-CoV-2 IgG levels were higher than the cut-off value. While the total IgE level after COVID-19 was high in the first month ($p<0.05$), specific IgE levels (egg white and yolk) increased after the 2nd month ($p<0.05$). Allergic history and COVID-19 severity increased total IgE ($p<0.05$) but did not affect specific IgE levels ($P>0.05$). Vaccination increased total IgE (only allergic individuals) and specific IgE against egg yolk (only allergic individuals) and egg white ($p<0.05$) but it did not affect milk specific IgE ($p>0.05$).

Conclusion: COVID-19 and its vaccines increased total and egg-specific IgE levels revealing associations between SARS-CoV-2 and egg allergy. However, this was not the case for milk allergy, most likely due to epitope similarity between egg allergens and the SARS-CoV-2 virus. Moreover, increased total IgE in individuals with severe COVID-19 may support anti-IgE treatments to decrease its severity.

Keywords: Allergy, Anti-SARS-CoV-2 IgG, COVID-19, IgE, IgG

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ADCC	: Antikora Bağımlı Hücrel Sitotoksisite
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromunu
ASH	: Antijen Sunan Hücre
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
c-AMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CD	: Farklılaşma Kümesi
CMV	: Sitomegalovirüs
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: Çift Sarmallı RNA Virüsleri
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi
EoE	: Eozinofilik Özofajit
FPE	: Besin Proteini Enteropatisi
FPIAP	: Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit
FPIES	: Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu
IFN	: İnterferon
IgE	: İmmüoglobulin E
IgG	: İmmüoglobulin G
IL	: İnterlökin
ILC	: Doğuştan Lenfoid Hücre
kDa	: Moleküler Ağırlık
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
NLR	: NOD benzeri reseptör
PAMP	: Patojen İlişkili Moleküler Paternleri
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRR	: Patern Tanıyan Reseptör
RBD	: Reseptör Bağlama Alanı

RLR	: RIG-I Benzeri Reseptör
RNA	: Ribonükleik Asid
RSV	: Solunum Sinsityal Virüs
RT-qPCR	: Ters Transkripsiyon Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RV	: Rinovirüsü
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
Th	: Yardımcı T hücresi
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
Treg	: Düzenleyici T Hücresi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) yapısı ve genomu.....	9
Şekil 2.2. SARS-CoV-2 yapısının ve konak giriş modunun şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.3. SARS-CoV-2 ve spike proteinin yapısı.....	10
Şekil 2.4. Yumurta akı ve sarısında bulunan başlıca alerjenler.....	21
Şekil 2.5. FcRI reseptörüne bağlı IgE.....	25
Şekil 2.6. Alerjik hastalık mekanizması	25
Şekil 2.7. COVID-19 sonrası meydana gelen humoral yanıt	31
Şekil 2.8. COVID-19 geçiren kişilerde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri.....	45
Şekil 2.9. COVID-19 geçiren kişilerde, geçirmeyen kişilere göre ILC2 seviyesi daha yüksektir.....	46
Şekil 2.10. SARS-CoV-2 ve alerji immun yanıt mekanizmaları.....	46
Şekil 3.1. Tez kapsamında çalışılan ELISA test kitlerinin bir kısmı.....	48
Şekil 3.2. Yarışmalı total IgE ELISA test kiti protokolü.....	51
Şekil 3.3. Yarışmalı IgE ELISA test kitinde antijen dilüsyonuna bağlı OD grafiği.....	51
Şekil 3.4. Yarışmalı Total IgE ELISA test kiti standart eğri grafiği	52
Şekil 3.5. Direkt spesifik IgE ELISA test kiti protokolü	53
Şekil 3.6. Katılımcılardan gerekli bilgileri elde edebilmek için katılımcı bilgi formu ..	57
Şekil 3.7. Deneme I çalışma dizaynı	58
Şekil 3.8. Deneme II çalışma dizaynı	60
Şekil 3.9. Deneme III çalışma dizaynı.....	62
Şekil 3.10. Deneme IV çalışma dizaynı	64
Şekil 4.1. Sekonder antikorların farklı antikor türlerine karşı çapraz reaksiyonu.....	68
Şekil 4.2. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın anti-SARS-CoV-2 IgG üzerine etkisi	70
Şekil 4.3. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın total IgE üzerine etkisi..	72
Şekil 4.4. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın total IgG üzerine etkisi .	74
Şekil 4.5. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın yumurta beyazı spesifik IgE üzerine etkisi	76
Şekil 4.6. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın yumurta sarısı spesifik IgE üzerine etkisi	78

Şekil 4.7. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın süt spesifik IgE üzerine etkisi.....	80
Şekil 4.8. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG parametresi üzerine etkisi	83
Şekil 4.9. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgE parametresi üzerine etkisi	85
Şekil 4.10. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgG parametresi üzerine etkisi	87
Şekil 4.11. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	89
Şekil 4.12. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	91
Şekil 4.13. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde süt spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	93
Şekil 4.14. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) anti-SARS-CoV-2 IgG parametresi üzerine etkisi.....	96
Şekil 4.15. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) total IgE parametresi üzerine etkisi	98
Şekil 4.16. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) total IgG parametresi üzerine etkisi	100
Şekil 4.17. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) yumurta beyazı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	102
Şekil 4.18. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) yumurta sarısı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	104
Şekil 4.19. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) süt spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	106
Şekil 4.20. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın anti-SARS-CoV-2 IgG parametresi üzerine etkisi	109
Şekil 4.21. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın total IgE parametresi üzerine etkisi	111
Şekil 4.22. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın total IgG parametresi üzerine etkisi	113
Şekil 4.23. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın yumurta beyazı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	115

Şekil 4.24. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın yumurta sarısı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	117
Şekil 4.25. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın süt spesifik IgE parametresi üzerine etkisi	119



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Çocuk ve Yetişkinlerde Besin Alerjisi Prevalansı	20
Tablo 2.2. SARS-CoV-2 ile Gıda Alerjenleri Arasında Potansiyel Çapraz Reaktif Epitop Çiftleri (ilk 5)	32
Tablo 2.3. İnsan Rinovirüsü ve Solunum Sinsityal Virüsü ile Gıda Alerjenleri Arasında Potansiyel Çapraz Reaktif Epitop Çiftleri (İlk 5)	33
Tablo 2.4. İlgili çalışmalar hakkında bilgi	34
Tablo 2.5. İlgili çalışmalar hakkında bilgi	37
Tablo 3.1. Deneme I katılımcı demografik bilgisi	59
Tablo 3.2. Deneme II katılımcı demografik bilgisi	61
Tablo 3.3. Deneme III katılımcı demografik bilgisi	63
Tablo 3.4. Deneme IV katılımcı demografik bilgisi	65
Tablo 4.1. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre anti-SARS- CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	69
Tablo 4.2. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	71
Tablo 4.3. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	73
Tablo 4.4. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre yumurta beyazı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri ...	75
Tablo 4.5. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre yumurta sarısu spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	77
Tablo 4.6. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	79
Tablo 4.7. Deneme I: COVID-19 sonrasında belirli zaman dilimlerinde anti-SARS- CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyon tablosu	81
Tablo 4.8. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde anti-SARS- CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	82
Tablo 4.9. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	84

Tablo 4.10. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	86
Tablo 4.11. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	88
Tablo 4.12. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri ...	90
Tablo 4.13. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	92
Tablo 4.14. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerin anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyonu	94
Tablo 4.15. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	95
Tablo 4.16. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	97
Tablo 4.17. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	99
Tablo 4.18. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	101
Tablo 4.19. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	103
Tablo 4.20. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	105
Tablo 4.21. Deneme III: COVID-19 geçiren kişilerde semptom şiddetine bağlı anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyon tablosu	107
Tablo 4.22. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	108
Tablo 4.23. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	110

Tablo 4.24. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri	112
Tablo 4.25. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	114
Tablo 4.26. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	116
Tablo 4.27. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri.....	118
Tablo 4.28. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılınmaya bağlı anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyon tablosu	120

1. GİRİŞ

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde 2019'un sonlarına doğru bilinmeyen bir üst solunum yolu enfeksiyonu vakaları ortaya çıkmaya başladı (1). Daha sonra bu enfeksiyon kaynağının koronavirüs (CoV) olduğu anlaşıldı. Hastalık, ilk başta 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırıldı. Hastalığa yeni bir CoV'nin neden olduğunun anlaşılması üzerine bu salgına, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adı verildi (1-3) ve aynı zamanda 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), koronavirüs kaynaklı hastalığı Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı (4, 5). COVID-19 vakalarının %80'inden fazlasında semptomlar hafif ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı şeklinde ortaya çıkar. Şiddetli vakalar, hastaların %44'ünde nefes darlığı (nefes darlığı), hastaların yaklaşık %50'sinde hipoksi (vücut dokularında oksijen tükenmesi) ve toplam hastaların yaklaşık %14'ünde yüksek ateş gibi semptomlar göstermiştir (6-8). DSÖ, COVID-19 pandemisini durdurabilmek için geliştirilen bazı aşılar için acil kullanım onayı verdi. Bu durum, COVID-19 aşısı çalışmalarını hızlandırdı. Onaylanmış ve şu anda tüm dünyada kullanımda olan çok sayıda COVID-19 aşısı mevcuttur (9).

Alerji bilimi, on dokuzuncu yüzyılda saman nezlesi tanımları ve polenleri elisitör olarak gösteren deneysel çalışmalarla başlamıştır (10). 1906'da Münih Medical Weekly'de von Pirquet tarafından alerji terimi (Yunanca "diğer" anlamına gelen allos ve "iş" anlamına gelen ergon'dan) türetilmiştir (11). Alerji terimi, bağışıklık (koruma) veya aşırı duyarlılık ile sonuçlanıp sonuçlanmadığına bakılmaksızın, antijen uyarımına karşı "değişen reaktivite" durumunu tanımlar (12). Alerjik hastalıklar astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ilaç alerjisi, gıda alerjisi, anafilaksi gibi geniş yelpazede çok sayıda sistemi etkilemektedir. (13). Alerjik hastalıklar, immunoglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan veya karışık (IgE ve IgE olmayan) tipler olarak sınıflandırılır. IgE aracılı olanlar çok daha yaygın olup, semptomları daha ağırdır (14). Alerjene özgü tip-2 T yardımcı hücrelerinin aktivasyonuna bağlı B lenfositleri tarafından IgE üretimi uyarılır (15). IgE'nin büyük bir kısmı, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcRI'ye bağlı kalır. Alerjene yeniden maruz kalma durumunda, alerjen reseptöre bağlı olan spesifik IgE'ye bağlanır. Bu bağlanma sonucu alerjik reaksiyonlar ortaya çıkar. IgE aracılı reaksiyonlar, akut gastrointestinal aşırı duyarlılık ve polen-gıda alerjisi sendromu (ağızdan alerji sendromu) olarak sınıflandırılabilir (16). Akut

gastrointestinal aşırı duyarlılık semptomları; başlangıç dakikası ile 2 saat içinde mide bulantısı, karın ağrısı, kusma, ishal; tipik olarak kutanöz ve/veya solunum semptomları görülebilir (17). Polen-gıda alerjisi sendromu (ağızdan alerji sendromu) semptomları ise gıdanın oral mukoza ile teması üzerine dudaklarda, dilde, orofarinkste kaşıntı, karıncalanma, eritem veya anjiyoödem, boğaz kaşıntısı ve sıkışması gibi ani semptomlar görülebilir (18). En sık görülen semptomlar oral tahriş ve boğaz sıkışmasıdır (19).

Viral enfeksiyon ile alerjik belirtiler veya alerjik hastalıklar arasında bir ilişkinin mevcut olduğu (20-22), ancak viral enfeksiyonlar ile alerji arasındaki ilişki hakkında çok bilinmeyenlerin olduğu görülmektedir (20, 21, 23). Viral hastalıkların alerjik diyetlerde (zayıflık) önemli bir rol oynadığına dair klinik gözlemler, bu soruna büyük bir ilgi kazandırmıştır (24). Viral enfeksiyon hem 'arttırıcı etki' hem de 'koruyucu etki' olarak bağışıklık sistemini ve alerjiyi etkileyebilir. Bu etki, viral süşün virölansına, doğuştan gelen bağışıklık sistemine ve çevresel koşullara bağlıdır (25). Viral enfeksiyon ve alerjik enflamasyon sinerjik etkilere sahiptir. Virüs daha fazla alerjik enflamasyon üreterek alerjik reaksiyonları alevlendirebilir (21). Bu etkisini şu mekanizma ile gerçekleştirebilir: COVID-19 ve aşılı, yardımcı T2 hücrelerini uyarır. Bu uyarıma bağılı olarak yardımcı T2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13'ü stimüle eder (26, 27). IL-4 ve IL-13, B hücrelerini uyararak IgG ve IgE antikor üretimini uyarır (28). COVID-19 geçiren kişilerde IgE seviyesi yükselir (29, 30). IgE, SARS-CoV-2'nin semptom şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu durum SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddet derecesi ile mast hücre aktivasyonu arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (31, 32). Bu yüzden alerjik hastalığa sahip kişiler, COVID-19 geçirdikten sonra alerjik semptomlarında alevlenme olabilir (33-36).

Mevcut tez çalışmasında, Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'un alerjik yanıtı tetikleme olasılığı incelenmiştir. Bu bağlamda, COVID-19'un ve aşılılarının total ve spesifik IgE (süt ve yumurta) üzerine etkileri geliştirmiş olduğumuz ELISA test kitleriyle ölçülmüştür. Bu bağlamda, tez çalışması kapsamında aşağıdaki hipotezlerin cevapları arandı:

- I. COVID-19 sonrası süreçte total ve spesifik IgE düzeyleri değışmekte midir?
- II. COVID-19 sonrası total ve spesifik IgE düzeyleri, alerjik olan ve alerjik olmayan bireylerde farklı mıdır?
- III. Hastalığın belirtileri ve şiddeti (hastane tedavisi, yoğun bakım tedavisi) total ve spesifik IgE düzeylerini etkilemekte midir?
- IV. Aşılama total ve spesifik IgE düzeylerini etkilemekte midir?

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Koronavirüsler (CoV'ler)

Koronavirüsler (CoV) 1960'larda ilk keşfedildiklerinde, bu virüsler hakkında neredeyse hiçbir epidemiyolojik, genomik veya patojenik bilgi yoktu, sadece 'sivri uç' şeklindeki proteinlerden oluşan bir zarla çevrili tek sarmallı, pozitif anlamda RNA genomu taşıyan virüsler bilgisi vardı (4, 37, 38). Koronavirüslerin, influenza ve çiçek hastalığı gibi virüslerin aksine, koronavirüslerin insan popülasyonunu enfekte ettiği, ancak son zamanlarda keşfedildi (37). Sahip olduğu yüzey "spike" proteinlerinin taç benzeri görünümü nedeniyle, virüs ailesine Latince taç anlamına gelen "korona" adı verildi (39-41). Bu özel şekle ve yapıya sahip virüsler, coronaviridae familyasının orthocoronavirinae alt familyasına aittir. Genetik ve antijenik kriterlere göre CoV'ler dört grup halinde düzenlenmiştir, bunlar; Alpha-coronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (β -CoV), Gammacoronavirus (γ -CoV) ve Deltacoronavirus (δ -CoV)'dur (42-48). Hem α - hem de β -CoV cinslerinin memelileri enfekte ettiği bilinirken δ - ve γ -CoV'ler kuşları enfekte etmektedir (49). Betacoronavirüs türü, yaklaşık % 32-33'lük bir ölüm oranıyla şu anda en ölümcül türdür (38).

Koronavirüs genomu, bilinen RNA virüslerinin en büyük genomu olan, küre şeklinde, yaklaşık 125 nm çapında (50, 51) ve 26 ila 32 kilobaz (kb) uzunluğundadır (49, 52-54). Amerika Birleşik Devletleri merkezli Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), insanları enfekte edebilen yedi koronavirüs suşunu bildirmektedir (55). Bu koronavirüsler; 229-E (α -CoV), NL63 (α -CoV), OC43 (β -CoV), HKU1, (β -CoV), MERS-CoV (β -CoV), SARS-CoV (β -CoV) ve yedinci üye yeni keşfedilen SARSCoV-2'dir (β -CoV) (56). İnsan popülasyonunda tanımlanan ilk koronavirüsler, insan CoV-229E (HCoV-229E) ve HCoV-OC43'tür (57). İlk iki koronavirüs suşunun ortaya çıkmasından sonra iki suş daha tanımlanmıştır; HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63 (58, 59). O zamandan beri insan popülasyonunda tanımlanan diğer üç koronavirüs suşu SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'dir (55). Bu koronavirüs suşlarının üçü de, ölümle sonuçlanabilecek ciddi hastalıklara neden olabildikleri için yaygın olarak bilinen dört suştan farklıdır. İlk dört insan koronavirüslerinin yalnızca hafif hastalıklara neden olduğu biliniyordu, ancak son üç yeni suşlar (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) bunların aksine ölümcül olduklarını göstermişlerdir (60, 61).

β -CoV'lerin neden olduğu son üç viral pnömoni salgınları, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) (49, 53), orta doğu solunum sendromu (MERS) (48, 62-64) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) yani COVID-19 (65-67)'dur.

İlk dört hafif hastalıklara neden olur ve bu suşları (HCoV-229E, HCoV-C43, HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63), şiddetli koronavirüs suşlarından (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) ayıran özelliklerden biri, son derece düşük temel üreme sayılarına (R_0) sahip olmalarıdır (68). Temel üreme (R_0) sayısı, bir patojenin ne kadar bulaşıcı olduğunu açıklamak için (69, 70) veya tek bir enfekte kişinin bulaştırabileceği potansiyel insan sayısını belirtmek için kullanılır (71). R_0 değeri sabit değildir ve sosyal mesafe ve aşılama gibi müdahale yöntemlerinden etkilenebilir. R_0 sayısı ne kadar yüksekse, enfekte kişilerin patojeni başkalarına yayma şansı da o kadar yüksektir. Böylece, aşırı derecede enfeksiyöz kabul edilen patojenler 1'den büyük R_0 değerlerine sahipken, düşük R_0 değerlerine sahip bazı patojenler, bilinen vakaların ve potansiyel olarak enfekte olmuş bireylerin izolasyonuna gerek kalmadan kontrol altına alınabilir (72, 73).

SARS için R_0 yaklaşık 3 ve MERS için 0.45'tir (74, 75). COVID-19 için ise bu değer DSÖ, 23 Ocak 2020 tarihli SARS-CoV-2 salgını ile ilgili açıklamada belirtildiği gibi 1.4 ile 2.5 arasında değişmektedir (76). Bu konuda yapılan incelemelerde ise 1 Ocak - 7 Şubat 2020 tarihleri arasında yayınlanan ve COVID-19 için R_0 'ı tahmin eden 12 çalışma karşılaştırılmış ve 1.5 ile 6.68 arasında (ortalama 3.2) bir değer aralığı bulunmuştur (70). Bir başka çalışmada ise R_0 değerinin 2.3 olduğu ancak 5.7'ye kadar çıkabileceği rapor edilmiştir (77).

İlk dört insan koronavirüsü, şiddetli olmayan herhangi bir yerel popülasyonda düşük bir yoğunlukla küresel olarak dağılmıştır (38, 61). Üç ciddi koronavirüs suşu ile ilgili olarak; SARS-CoV suşundan kaynaklanan enfeksiyonlar Çin'de lokalize olmuş ve diğer ülkelerde küçük salgınlar halinde görülmüştür. 2012 yılından beri devam eden MERS-CoV enfeksiyonları Ortadoğu'da lokalizedir. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 ise pandemik boyutlarda küresel bir patojendir (60, 61).

Bu salgınların her ikisinde de, virüsler muhtemelen yarasalardan kaynaklandığı ve daha sonra diğer ara hayvan konakçıların, SARS-CoV için misk kedisi (78-80) ve MERS-CoV için tek hörgüçlü deve olduğu varsayılmaktadır (62, 80).

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 arasında patojenik koronavirüslerin yükselişi söz konusudur. SARS-CoV türü, Kasım 2002'de Çin'in Guangdong Eyaletinde ortaya çıktı. Virüsün, insan popülasyonuna zoonotik bir geçiş olduğunu düşündüren palmiye misk kedilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (78-80). SARS, 21. yüzyılın

ilk yeni bulaşıcı hastalığı olarak tanımlanmıştır (49). SARS-CoV suşunun 2-10 günlük bir kuluçka süresine sahip olduğu bulunmuştur (81). Virüs, spesifik olarak solunum yollarındaki epitel hücrelerini hedef alarak organ boyunca, özellikle alveollerde hasara neden olmaktadır (82). Bu enfeksiyonun yaygın semptomları; ateş, öksürük, titreme ve yorgunluktur (83). Ölümcül vakalar solunum sıkıntısı ve akciğer yetmezliği ile sonuçlanmıştır (84). Hastalığın şiddeti, önceden var olan koşullar ve yaş gibi faktörlerden etkilenmiştir (81). Kontrol altına alınmadan önce, SARS salgını, 29 ülkede 8098 vaka sayısı ve 916 ölümle (ölüm oranı % 11) sonuçlanmıştır (85). Vakaların çoğu Çin'de yoğunlaşmıştır (86). Salgını azaltmak için sosyal mesafe ve gezgin taraması kullanılmıştır (87). Karantina önlemleri ve izolasyon, SARS pandemisinin kontrol altına alınmasına yol açmış ve SARS vakaları, doğal olarak meydana gelen son vakanın bildirildiği 2004'ten beri uykudadır (88).

MERS-CoV, bir betacoronavirüs cinsidir ve insan popülasyonunda ikinci patojenik koronavirüs olarak Eylül 2012'de Suudi Arabistan'da ortaya çıkmıştır (74) (89). Yirmi yedi ülke, MERS-CoV adlı bu virüsün neden olduğu Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) vakalarını bildirmiştir ve bu vakaların %80'i Suudi Arabistan'da görünmüştür. Ocak 2020 itibarıyla, 2519 MERS vakası ve 866 ölüm kaydı bildirilmiş ve ölüm oranı % 34 olmuştur (90). Ölüm oranıyla ilgili olarak farklı tarihlerde olmak üzere % 35 (64), % 37 (61, 63) ve % 40 (62) gibi bildirimler de vardır. MERS'in develerden kaynaklandığına ve insanlara zoonotik bir geçişle yayıldığına dair bildirimler bulunmaktadır (62, 80, 91-96). MERS'in kuluçka süresi yaklaşık 5-6 gündür; ancak semptomların ortaya çıkışı 2 ile 14 gün arasında değişmektedir (97). Semptomları; genellikle ateş, öksürük ve nefes darlığından ibarettir. Şiddetli vakalarda zatürree ve böbrek yetmezliği gelişmiş ve SARS'a benzer şekildedir, hastalığın şiddeti kişinin tıbbi geçmişi ve yaş gibi faktörlerden etkilenmiştir. Bağışıklık sistemlerini zayıflatan önceden mevcut bir tıbbi durumu olan hastalarda daha yüksek mortalite seviyeleri görülmüştür (90). Hızlı karantina ve izolasyon, MERS'in kontrol altına alınmasını sağlamıştır (62).

SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu pandeminin kaynağı kesin olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın virüs ile insanlar arasında ara konak görevi gören yarasalardan yayıldığına inanılmaktadır (98). Ek olarak, pangolinlerin SARS-CoV-2 iletimi için yarasalar ve insanlar arasında aracı olma olasılığı vardır (99). Virüsün Wuhan'daki laboratuvarından bulaştığı yönünde iddialar olmasına karşın Çin hükümeti bunu kabul etmemektedir. COVID-19'un kuluçka süresi, ortalama 5 gün olmak üzere 2 haftaya kadar çıkabilir; bu dönemde virüs başkalarına bulaşabilir. Virüsün ateş, öksürük ve nefes darlığı

gibi semptomları, MERS ve SARS'a benzerdir (100). COVID-19'un semptomları MERS ve SARS'a benzer olmasına rağmen bulaşıcılığı çok daha yüksektir. Ölüm oranı en yüksek % 35 – 40 (61-64) oranıyla MERS te görülürken, SARS ta % 10-11 (61), en düşük ölüm oranı COVID-19 da görülmüştür. SARS-Cov-2, SARS-CoV'ye %79 ve MERS-CoV'ye %50 benzerlik göstermektedir (41).

İleriki yıllarda yeni koronavirüs türleri gelişmeye, ortaya çıkmaya ve yeni salgınlara neden olmaya devam edecektir (95).

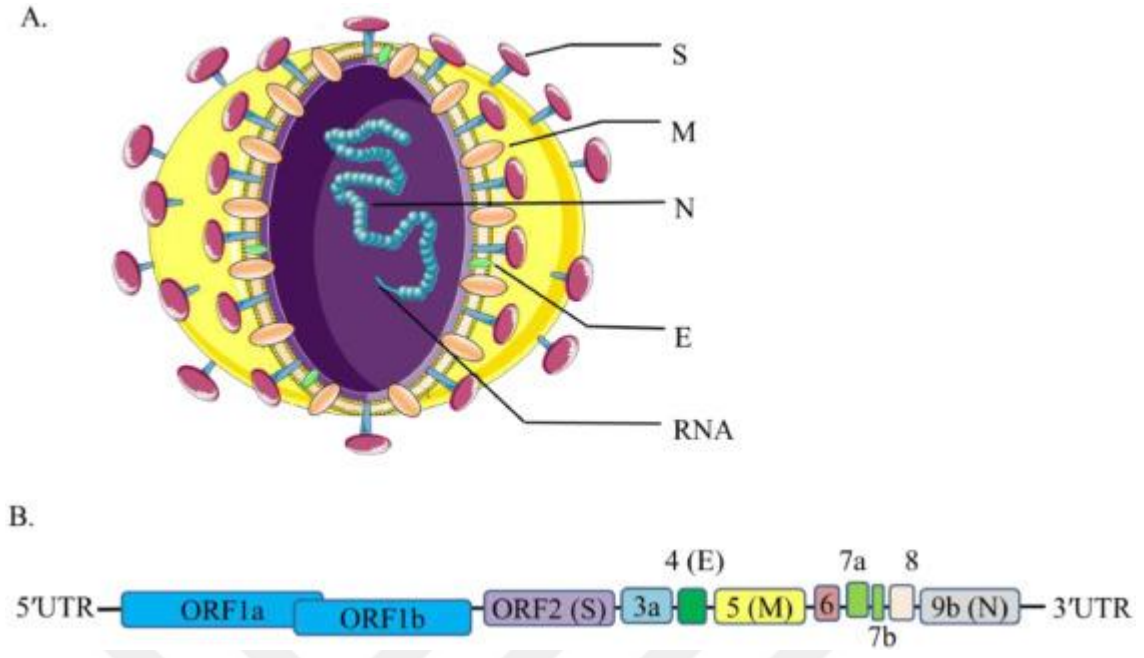
2.2. COVID-19 (SARS CoV-2)'un Tarihçesi

2019'un sonlarına doğru, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde bilinmeyen bir üst solunum yolu enfeksiyonu vakaları ortaya çıkmaya başladı (1). Enfeksiyon kaynağının bir koronavirüs olduğu anlaşıldıktan sonra, hastalık, ilk başta 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırıldı. Hastalığa yeni bir CoV'nin neden olduğunun anlaşılması üzerine bu salgına, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adı verildi (1-3) ve aynı zamanda 11 Şubat 2020'de DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), yeni koronavirüs kaynaklı pnömونيي Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı (4, 5). SARS-CoV-2, SARS-CoV'nin soyundan gelmez. Bu ad, bu türdeki virüsleri adlandırmak için yerleşik uygulamaya ve SARS-CoV-2'nin bir tür ağacındaki SARS-CoV prototipine ve mesafe uzayına nispeten uzak ilişkisine dayanarak seçilmiştir (95). Koronavirüsler insan popülasyonunda 1960'lardan beri bilinirken (37), 2002 yılında bu virüs ailesinin pandemi potansiyeline sahip olduğunu gösteren SARS-CoV (38, 101) ve 2012 yılında MERS (62-64, 91-93) salgınları nedeniyle gündem olmuş ve yoğun araştırmalar yapılmıştır. SARS-CoV suşundan kaynaklanan enfeksiyonlar Çin'de lokalize olmuş ve diğer ülkelerde küçük salgınlar görülmüştür. 2012 yılından beri devam eden MERS-CoV enfeksiyonları ortadoğu'da lokalizedir. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 ise küresel bir patojendir (60, 61). COVID-19 hastalarına ilk başlarda genel destekleyici tedaviler ve antiviral tedavi uygulamaları yapılırken vakaların % 5-8'i yoğun bakıma muhtaç olmaktadır (102). COVID-19 ile ilgili 2020 yılı başından beri çok sayıda çalışmalar yapılmasına rağmen hala çok aydınlatılması gereken bilinmeyenlerin olduğu varsayılmaktadır.

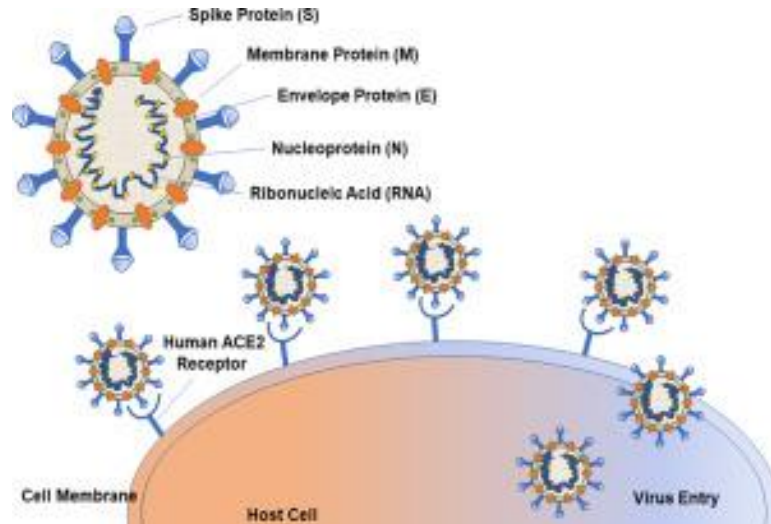
2.3. SARS-CoV-2'nin Yapısı ve Enfeksiyon Mekanizması

SARS-CoV-2, betacoronavirus (β -CoV) cinsi tek sarmallı, pozitif duyarlı bir RNA virüsüdür (4, 37, 38). SARS-CoV-2 genomu, 30 kb boyutunda, 4 yapısal protein ve 5 yardımcı protein (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8 ve ORF9) içerir (48, 103, 104). Virüs'ün bu dört yapısal proteinleri; SARS-CoV-2 montajı ve enfeksiyonu için gerekli olan spike (S) yüzey glikoproteini, membran (M) proteini, zarf (E) proteini ve nükleokapsid (N) proteinidir (54, 105). N proteini, nükleokapsidi oluşturan ve koronavirüs RNA genomuna bağlanma işlevi gören tek proteindir. N proteini viral genomla ilgili süreçlerde yer alırken, viral RNA'nın replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona hücresel tepkisinde rol oynar (106). M proteini, hücresel zarları virüs ve konak faktörlerinin yeni virüs parçacıkları yapmak için birleştiği fabrikalara dönüştürdüğü için merkezi bir rol oynar. M proteinleri, Golgi aparatının çevresini hedef alır (107). E proteini, yapısal proteinlerin en küçüğüdür. E proteini, replikasyon döngüsü sırasında enfekte olmuş hücre içinde bol miktarda eksprese edilirken, virion zarfına sadece küçük bir kısım dahil edilir (105). S proteini, spike olarak adlandırılan, SARS-CoV-2 de diğer koronavirüslerde olduğu gibi, konakçı hücre reseptörleri ile bağlanmaya aracılık etmek için zarfa bağlı olan glikoproteinlerdir (40, 108). SARS-CoV-2 spike'ı konakçıda anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır (5, 109, 110). Bu bağlanma bölgesinde SARS-CoV-2, epitel hücresine endositoz yoluyla veya ACE2 reseptörüne bağlanarak ve RNA'sını sitoplazmaya salarak membran füzyonu yoluyla girer. Viral RNA, viral yapısal olmayan ve yapısal proteinlerini çevirmek ve RNA'sını kopyalamak için hücrenin mekanizmasını kullanır. Viral yapısal proteinler S, E ve M granüllü endoplazmik retikulumda toplanır. Viral yapılar ve nükleokapsid daha sonra endoplazmik retikulum, golgi ara maddesinde toplanır. Golgi veziküllerinde paketlenmiş yeni virion, plazma zarı ile birleşir ve ekzositoz yoluyla salınır (111). Virüs daha sonra vücutta çoğalabilir, bağışıklık tepkileri oluşturabilir ve kişinin enfekte olmasına neden olabilir (112, 113). S proteini, hücre enfeksiyonu sırasında iki alt birime bölünür. Bunlar, virüsün konakçı hücreye bağlanmasına izin veren iki reseptör bağlama alanını (RBD'ler) içeren S1 alt birimi ve membran füzyonu için kritik olan S2 alt birimidir (40, 114, 115). Bir koronavirüs S proteininin S1 bölgesindeki reseptör bağlama alan (RBD) bölgeleri, virüse bağlı olarak değişir; bazıları S1'in (MHV) N-terminalinde RBD'ye sahiptir ve bazıları da (SARS-CoV) S1'in C-terminalinde RBD'ye sahiptir (116). S proteininin S1 alt birimi, ACE2 için konakçı hücre reseptörüdür ve akciğerler, kalp, böbrekler ile bağırsaktaki epitel doku hücrelerinde yer alan bir transmembran proteindir (117). Birincil fizyolojik

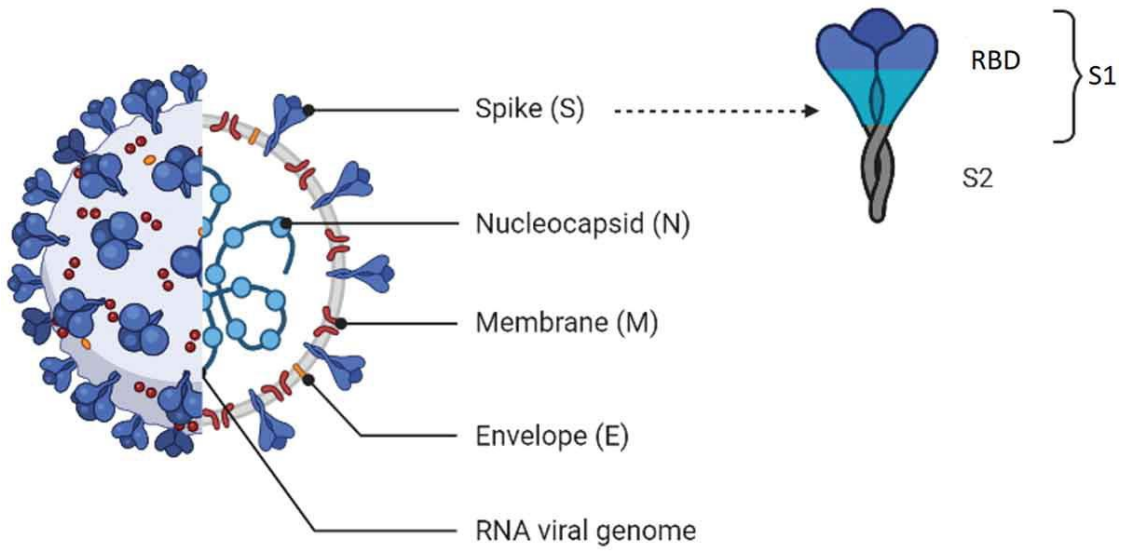
işlevi, vazokonstriksiyon ve kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan peptit hormonu anjiyotensinin olgunlaşmasını düzenlemektir (118). Bu reseptör, COVID-19 patolojisindeki potansiyel rolünün ötesinde, SARS-CoV-2 virüsünün bulaşıcılığı ve bulaşabilirliği ile doğrudan bağlantılıdır. SARS-CoV-2'nin bulaşıcılığının ve bulaşabilirliğinin SARS-CoV'den daha yüksek olması, SARS-CoV-2 RBD'nin ACE2 reseptörüne bağlanma afinitesinin 10 ila 20 kat daha yüksek olmasının bir sonucudur. SARS-CoV-2 RBD bölgesinin amino asit dizisi, S proteini ve konakçı hücre reseptörü arasında daha fazla etkileşime izin verir (115, 119). Bu da insandan insana yayılmayı kolaylaştırır. SARS-CoV-2, alveolar epitel hücrelerine girdikten sonra hızla çoğalır ve güçlü bir bağışıklık tepkisini tetikleyerek sitokin fırtınası sendromlarına ve pulmoner doku hasarına neden olur (120). Hipersitokinemi olarak da bilinen sitokin fırtınası sendromları, proinflatuar sitokinlerin kontrolsüz üretimi ile karakterize edilen ve akut respiratuar distres sendromunun (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğinin önemli nedenleri olan bir grup bozukluktur (121-123). S1 alt birimi, hedef hücrenin ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra, S2 alt biriminin füzyonun gerçekleşmesi için tekrar 1 (HR1) ve 2 (HR2) alanları birleşerek viral ve konakçı hücre zarlarını birbirine yaklaştıran altı sarmallı bir demet çekirdeği oluşturur (124, 125). Bu proteinler, virüsü çevredeki hücelere yaymak için ekzositoz edilen ve böylece enfeksiyonu konakçı organizma boyunca yayan viral parçacık tomurcukları oluşturur (126).



Şekil 2.1. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) yapısı ve genomu. (A) Aşağıdaki gibi dört yapısal protein vardır: başak (S) yüzey glikoproteini (mor); zar (M) proteini (turuncu); nükleokapsid (N) proteini (mavi); ve zarf (E) proteini (yeşil). Genomik RNA, N proteini içinde kaplanmış olarak gösterilmiştir. (B) SARS-CoV-2 genomu, 5'-replikaz (ORF1a/b)-yapısal proteinler [spike (S)-zarf (E)-membran (M)-nükleokapsid (N)]- 3' sırasına göre düzenlenmiştir (120).



Şekil 2.2. SARS-CoV-2 yapısının ve konak giriş modunun şematik gösterimi (127).



Şekil 2.3. SARS-CoV-2 ve spike proteinin yapısı (128).

2.4. COVID-19'un Bulaşması

Koronavirüsler, öncelikle kuşları ve memelileri enfekte ederek özellikle tarım endüstrisini etkileyen çeşitli ölümcül hastalıklara neden olur (129, 130). Bazı CoV'ler başlangıçta enzootik enfeksiyonlar olarak bulundu, yalnızca doğal konakçılarıyla sınırlıydı, ancak hayvan-insan türü bariyerini geçti ve insanlarda zoonotik hastalıklar oluşturmak için ilerledi. Çok sayıda Çin nalburunlu yarasası SARS ile ilişkili CoV dizileri içerdiğinden ve ilgili bir CoV'ye önceden maruz kaldıklarına dair serolojik kanıtlar gösterdiğinden, SARSCoV'nin yarasalardan kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmiştir (130, 131). İki yeni yarasa SARS ile ilişkili CoV'nin aslında SARS-CoV'ye daha benzer olduğu (132) ve bu virüslerin insan virüsü ile aynı reseptörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullandığı bulundu ve böylelikle SARS CoV'nin yarasalardan kaynaklandığına dair daha fazla kanıt ortaya çıktı.

COVID-19 vakalarında Pre-semptomatik bulaşmanın az da olsa görüldüğü ve pozitif olarak test edilen bireylerin hastalığı semptom göstermeden 1-3 gün önce bulaştırdığı birkaç vaka bildirilmiştir (133). Bunun yanında hastalığın bulaşması genel olarak semptomatik bulaşma şeklindedir. Semptomatik bulaşma, semptomları olan bir kişiden bulaşma anlamına gelir. Bu birincil bulaşma şeklidir ve solunum damlacıkları yoluyla yakın temas, enfekte kişilerle doğrudan temas veya kontamine nesne ve yüzeylerle temas yoluyla olur (1, 134-140). SARS-CoV-2 göz, ağız veya burundaki mukoza zarlarıyla doğrudan veya dolaylı temas yoluyla da bulaşabilir (138-140). Bununla

birlikte, bazı durumlarda, COVID-19 ile doğrulananlar asemptomatiktir ancak yine de hastalığı yayabilir (141).

Çalışmalar, semptomların başlamasından sonraki ilk 3 gün içinde üst solunum yollarında viral yoğunluğun en yüksek olduğunu göstermiştir (142, 143). Yapılan bir çalışma, COVID-19 pnömonisinin enterik semptomlarının istila edilmiş ACE2 eksprese eden enterositlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (144), bu da sindirim sisteminin solunum yolunun yanı sıra SARS-CoV-2 enfeksiyonu için potansiyel bir bulaşma yolu olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Ancak, bu olasılığı test etmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca SARS-CoV-2'nin anne sütü yoluyla mı yoksa anneden bebeğe dikey olarak mı bulaşabileceği belirlenmemiştir (120). SARS dışı insan CoV'lerinde kuluçka süresi 2–5 gün (ortalama 3 gün) arasında (145), SARS-CoV dahil olmak üzere bilinen diğer insan CoV'lerde 2–14 gün (ortalama 5 gün) arasında (81, 146) ve MERS-CoV de ise 2–14 gün (ortalama 5-7 gün) arasındadır (97, 147).

SARS-CoV-2'nin ortalama kuluçka süresinin 2- 14 gün aralığında (ortalama 3-7 gün) olduğu bildirilmiştir (142, 148), bu da SARS-CoV-2'nin uzun bir bulaşma süresine işaret etmektedir. Asemptomatik COVID-19 hastalarının inkübasyon dönemlerinde etkili bir şekilde SARS-CoV-2'yi bulaştırabildikleri bildirilmiştir (100, 149, 150), Bu durum, SARS-CoV'den farklıdır. Çünkü SARS-CoV vakaları, kuluçka döneminde duyarlı kişileri enfekte edemez (151). Ayrıca, SARS-CoV-2 virüsü hastalık spektrumunun ve bulaşma etkinliğinin SARS-CoV için bildirilenlerden farklı olduğunu göstermektedir (1, 152). COVID-19, insandan insana bulaşma açısından SARS ve MERS'ten önemli ölçüde daha bulaşıcıdır ve bu durum vaka sayısının hızla artmasına neden olur (70). SARS-CoV-2 virüsü, yüksek bulaşma oranlarına sahip olmasının yanında ölümcül olmasıyla küresel ölçekte büyük sağlık sorunlarına sebep olmuştur (111, 126).

2.5. COVID-19 Semptomları

COVID-19 vakalarının %80'inden fazlasında semptomlar hafif ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı şeklinde ortaya çıkar. Şiddetli vakalar, hastaların %44'ünde nefes darlığı (nefes darlığı), hastaların yaklaşık %50'sinde hipoksi (vücut dokularında oksijen tükenmesi) ve toplam hastaların yaklaşık %14'ünde yüksek ateş gibi semptomlar göstermiştir (6-8). Diğer bir kısım çalışmalara göre ise, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun en yaygın klinik özellikleri ateş (%80'den fazla vaka), öksürük (%60'tan fazla vaka), yorgunluk (%35'ten fazla vaka), balgam üretimi (%30'dan fazla vaka), ve nefes darlığıdır (%15'ten fazla vaka). Ancak daha az görülen özellikler baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, nefes

darlığı, boğaz ağrısı ve plöritik ağrı (%10-15) ve ishaldir. Bunun dışında bulantı, kusma, göğüste sıkışma COVID-19'un nadir görülen özellikleridir (153-155). COVID-19'un mortalite ve ciddiyetinin birincil nedeni solunum yetmezliği (%69.5), sepsis veya çoklu organ yetmezliği (%28), kalp yetmezliği (%14.6) ve böbrek yetmezliğidir (%3.7). Ek laboratuvar bulgularında lenfositopeni (%83.2), trombositopeni (%36.2) ve lökopeni (%33.7) de saptanmıştır (153).

Şiddetli hastalarda genellikle başlangıçtan 1 hafta sonra dispne ve/veya hipoksemi olur, ardından hızla septik şok, ARDS, düzeltilmesi zor metabolik asidoz ve koagülasyon disfonksiyonu gelişir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta, şiddetli ve kritik hastalarda sadece düşük ateş veya hatta belirgin ateş olmayabilir. Hafif hastalarda sadece düşük ateş, hafif yorgunluk vardır ve pnömoni görülmez (154, 155).

COVID-19'un bu patolojik özellikleri, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonunda görülen semptomlara (ateş, öksürük ve nefes darlığı) oldukça benzerdir (83, 100, 156).

COVID-19'lu kritik hastalarda ortaya çıkan iki ana klinik semptom vardır: Zayıf solunum nedeniyle düşük oksijen seviyeleri (akut solunum sıkıntısı sendromu) ve ateş (154, 157).

COVID-19'un şiddeti, yaş ile ilgilidir ve ileri yaşlarda semptomlar daha da kötüleşmektedir (158). Tüm popülasyonlar genellikle SARS-CoV-2'ye duyarlıdır. Yaşlılar ve altta yatan hastalıkları veya düşük bağışıklık fonksiyonu olan kişilerde ciddi vakalar olma olasılığı daha yüksektir (154, 159). En düşük risk, %0 ile %0.1 arasında değişen ölüm oranı ile 19 yaş altı kişilerde görülürken, 75-84 yaş arası ölüm oranı %4.3 ile %10.5 arasında değişmektedir. En yüksek risk, %10.4-27.3'lük bir ölüm oranıyla 85 yaş ve üzerinde görülmektedir (158). Çinli yetkililer, en yüksek ölüm oranının 80 yaşın üzerindeki için olduğunu bildirmiştir (100). Yaşa bağlı olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatış oranları 5-17 yaşları için %0.1'den 85 yaş ve üstü için %17.2'ye kadar değişmektedir ve toplam vakaların %5'i şok ve çoklu organ yetmezliği gibi kritik durumlar yaşamaktadır (6, 160).

Özellikle, enfeksiyon ve ölüm oranları; ülkeler, yaş grupları ve hatta ırklar arasında aynı değildir (161). Dünya çapındaki ölüm oranı %6.9'a rağmen, ölüm oranları Şili ve İsrail'de ~ %0.1 ile İtalya'da %14 arasında değişmektedir (76).

2.6. Koronavirüs Test Türleri

2.6.1. RT-qPCR Tabanlı Testler

Şu anda en yaygın test biçimi nükleik asit saptama yöntemine dayalı olan, ters transkripsiyon kantitatif PCR (RT-qPCR) moleküler biyolojik tanı teknolojisidir (162-164). SARS-CoV-2 genom dizilerinin tamamı GenBank'ta mevcuttur. Böylece SARS-CoV-2'nin nükleik asidi, RT-qPCR veya nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler, dışkı, balgam veya kan örneklerinin viral gen dizilimi ile saptanabilir (163, 164). Test mekanizması önce RNA izolasyonunu ve ardından RNA'nın tek sarmallı tamamlayıcı DNA (cDNA) kopyasının üretilmesini gerektirir (165). Son olarak, tamamlanması saatler süren analiz için cDNA'yı amplifiye etmek üzere PCR gerçekleştirilir (166).

Abbott RealTime SARS-CoV-2 testi, uygulama süresini azalttığı ve hasta analizi esnekliğini artırdığı için işlem süresini birkaç günden 15 dakikaya indiriyor. Bu makine için yapılan her test bir kartuştur ve her kartuş bir test ortaya çıkarır, bu da düşük bir verim olacağı anlamına gelir (167, 168).

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme özellikleri: SARS-CoV-2'li hastalarda sürekli öksürük, ateş ve açıklanamayan yorgunluk geliştiğinde BT genellikle pozitif bulunur. COVID-19 hastalarının tipik BT sunumları, bilateral pulmoner parankimal buzlu cam opasitesi, pulmoner konsolidasyon ve nodüller ile bilateral yaygın dağılım ve periferik akciğer dağılımını içerir (169, 170). Hastalığın erken döneminde, göğüs görüntülerinde çok sayıda küçük yamalı gölgeler ve akciğer çevresinde bariz olan interstisyel değişiklikler görülür. Şiddetli vakalar, hastalığın ilerlemesi ile bronşlara yayılabilir, kademeli olarak tüm akciğere yayılabilir ve seyrek olarak interlober plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon ile birlikte olabilir (120).

2.6.2. Serolojik Testler

En yaygın ve en hızlı test biçimlerinden biridir, hastadan genetik bir örnek alınarak ve virüse karşı antikorların olup olmadığını ölçen yanal akışlı immünolojik testtir (171). Bununla birlikte bu test, hastanın şu anda hastalığa sahip olup olmadığını belirlemek için değil, bunun yerine, bir kişinin geçmişte patojene karşı bir bağışıklık tepkisi oluşturduğunu gösteren bir hastalık için antikorlara sahip olup olmadığını ölçer. Serolojik testlerin başarı oranı çok daha yüksektir (172). Serolojik testler, RT-qPCR negatif hastalarda, temaslı takibinde, yeniden enfeksiyona karşı korunma olasılığının belirlenmesinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından ortaya çıkan antikor yanıtının

belirlenmesinde, aşı yanıtlarının takibi ve seroepidemiolojik çalışmalarda hızlı sonuç veren ve daha ucuz olan testlerdir. Bu testler arasında enzime bağlı immünosorbent deneyleri (ELISA'lar), kemilüminesan immünoanalizler (CLIA'lar), yanal akış immünoanalizleri (LFIA'lar) ve nötralizasyon (NT) deneyleri sayılabilir (128). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), vaka kümelerinin hızlı teşhisi ve yaygın toplum bulaşması için antijen tespit eden hızlı teşhis testlerinin (Ag-RDT'ler) uygulanmasına izin vermiştir (173).

Enzime Bağlı İmmünosorbent Tahlili (ELISA); genel olarak, immünolojik tahlilin altın standardı olan ELISA, antikorlar, antijenler, proteinler, glikoproteinler ve hormonlar dahil olmak üzere maddeleri saptar ve miktarını belirler. Hasta antikorlarını saptamak için, bilinen bir yakalama antijeni plaka üzerinde immobilize edilir ve ardından bir numunedeki hastanın antikorları, immobilize edilmiş yakalama antijenine bağlanır. Bundan sonra, herhangi bir antikor izotipine (yani, IgG, IgM, vb.) özgü enzim etiketli bir saptama antikor, yakalanan hasta antikorlarıyla bir kompleks oluşturur. Daha sonra, enzim ve substratının etkileşimi, ölçülebilen ve antikorun varlığı ve/veya konsantrasyonuyla ilişkilendirilebilen bir kolorimetrik değişikliğe neden olur (174). Geliştirilen bazı ELISA örnekleri; Wantai SARS-CoV-2 toplam Ig ve IgM ELISA'ları (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd., Çin), Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 IgG ve IgA ELISA testleri (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Almanya) ve ülkemizde de Sağlık bakanlığından onaylanan COVID-19 antikor ELISA testi laboratuvarımızda geliştirilmiştir (175).

Toplamda, serolojik testler virüsün ne kadar yaygın olduğunun bir göstergesi olabilirken, RT-qPCR testleri o andaki kimin hastalığa sahip olup olmadığını göstermesi açısından önemlidir (126).

2.7. SARS-CoV-2'ye Karşı Aşılar

Aşılar, belirli bir enfeksiyöz hastalığa karşı kazanılmış aktif bağışıklık sağlayan biyolojik preparatlardır. Bunu, patojen üzerinde bulunan bir molekül olan bir antijene karşı bir immün yanıtı uyatarak yaparlar (176). Aşılar, 1796'da çiçek aşısını geliştiren Edward Jenner dönemine kadar uzanır (177). Farklı aşı türleri, koruma sağlamak için farklı şekillerde çalışır. Ancak tüm aşı türlerinde vücut, gelecekte bu virüsle nasıl savaşılabileceğini hatırlayan B lenfositlerinin yanı sıra bir "hafıza" T-lenfositleri kaynağına sahip olur.

COVID-19 pandemisini durdurabilmek için DSÖ tarafından geliştirilen bazı aşılar acil kullanım onayı verdi, bu da, COVID-19 aşı çalışmalarını hızlandırdı. Onaylanmış ve şu anda tüm dünyada kullanımda olan çok sayıda COVID-19 aşısı mevcuttur (9). COVID-19 aşıları, farklı platformlar kullanan dört ana kategoridedir: 1- tam virüs aşıları, 2- protein bazlı aşılar, 3- viral vektör aşıları ve 4- nükleik asit aşıları (178).

2.7.1. Tam Virüs Aşıları

Koruyucu bağışıklığı tetiklemek için şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) zayıflatılmış (attenüe) veya inaktive edilmiş bir formunu kullanır (178). Her iki tip tam virüs aşısı denenmiş ve test edilmiş aşı yaklaşımlarıdır ve mevcut birçok aşının temelini oluşturur. Mevcut canlı zayıflatılmış virüs aşıları arasında kızamık, oral çocuk felci virüsü ve sarı humma aşıları; inaktif aşılar ise inaktif çocuk felci ve mevsimsel grip aşılarını içerir (179). Canlı zayıflatılmış SARS-CoV-2 aşı adaylarının avantajları, adjuvanlara ihtiyaç duymadan koruma için gerekli olan güçlü mukozal ve hücresel bağışıklığı hedeflemeyi ve uyarmayı içerir (180, 181). Ancak bu aşı çeşidinin bazı dezavantajları vardır. SARS-CoV-2, enfekte hastaların dışkılarıyla atılır (182, 183) ve canlı zayıflatılmış SARS-CoV-2 aşılarının, aşıların dışkıyla atılabileceği ve muhtemelen aşılanmamış kişilere bulaşarak SARS-CoV-2'ye yol açabileceği endişesi vardır.

İnaktive edilmiş aşılar, çocuk felci aşısında olduğu gibi ölü veya etkisiz hale getirilmiş (virüs genetik materyalleri ısı, kimyasallar veya radyasyon tarafından tahrip edilmiş) virüsler içerir. Bu nedenle hücreleri enfekte edemez ve çoğalamazlar, ancak yine de bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilirler (184). Bunlar, hastalığa yakalanma riski olmadan bağışıklık sistemini uyarır. Bu aşıların bir avantajı da virüsün yeniden patojenite kazanması ve hastalığa neden olması gibi bir kaygının olmamasıdır. Uzun vadeli etkileri diğer aşılar göre daha fazla çalışılmış ve öngörülebilirdir. Bununla birlikte, sürekli koruma için takviye aşıları gereklidir (185). Sinovac aşısı ve Türkiye'de faz III aşamasında ön kullanım onayı alan Turkovac aşısı bu sınıfa girer.

2.7.2. Protein Bazlı Aşılar

İki tür protein bazlı aşı vardır. Bunlar: Alt ünite ve virüs benzeri partikül aşılarıdır (186). Protein alt birim aşıları, zararsız viral proteinleri içerir. Kişi bağışıklık sistemi bu proteinlere maruz kaldığında, immun yanıtı aktive ederek bağışıklık oluşturur (187).

Üretilmeleri kolaydır ve tam virüs aşılara kıyasla nispeten güvenli ve iyi tolere edilirler. Protein alt birim aşılarının sınırlaması, düşük immünojenisitesidir (188). 30 yılı aşkın bir süre önce, bir hepatit B aşısı, Amerika Birleşik Devletleri'nde insanlarda kullanılması onaylanan ilk protein alt birim aşısı olmuştur. Günümüzde kullanılan diğer protein alt birim aşılarının bir başka örneği boğmaca aşılarıdır (178). Novavax COVID-19 aşısı, bir protein alt birim aşısıdır.

Virüs benzeri partikül aşılar, koronavirüs yapısını taklit eden ancak genetik materyal içermedikleri için bulaşıcı olmayan boş virüs kabukları kullanır; “virüs benzeri parçacıklar” olarak adlandırılır (189). Bu teknolojiyi kullanan mevcut aşılar, insan papillo mavirus aşılarıdır (190).

2.7.3. Viral Vektör Aşıları

Bu aşı türünde, COVID-19 virüsünden elde edilen materyal, farklı bir virüsün (viral vektör) değiştirilmiş bir versiyonuna yerleştirilir. Viral vektör, kişi hücrelerine COVID-19 S proteininin kopyalarını yapma talimatı verir. Hücre yüzeylerinde S proteinlerini gösterdiğinde, bağışıklık sistemi antikolar ve savunmacı beyaz kan hücreleri oluşturarak yanıt verir (191). Vektör olarak kullanılan virüsler arasında adenovirüs (soğuk algınlığına neden olan) ve kızamık virüsü bulunur. Viral vektörlerin iki kategorisi vardır; hala hücreler içinde çoğalabilenler ve anahtar genler devre dışı bırakıldığı için çoğalamayanlar (178, 179, 192). SARS-CoV-2'nin başlamasından önce, Ebola virüsü hastalığına karşı insan popülasyonunda kullanılmak üzere yalnızca bir viral vektör aşısı onaylanmıştır (193).

Birçok çalışma, Zika, grip ve HIV gibi diğer hastalıklara karşı viral vektör aşılara odaklanmıştır. Aşılar da kullanılışının yanı sıra viral vektörler, gen terapisi, kanser tedavisi ve moleküler biyoloji araştırmaları için de kullanılmaktadır (191). Johnson & Johnson's Janssen, Sputnik-V ve Oxford/AstraZeneca (AZA-1222) aşıları bu sınıfa girer

2.7.4. Nükleik Asit Aşıları

SARS-CoV-2 nükleik asit aşıları, bir bağışıklık tepkisini tetikleyen bir SARS-CoV 2 proteini için deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asit (RNA) formundaki genetik talimatları kullanır (181). Bu aşı türü, kişi hücrelerine COVID-19 virüsünün yüzeyinde bulunan S proteininin nasıl yapılacağına dair talimatlar verir. Aşılamadan sonra, kas hücreleri S protein parçalarını yapmaya ve bunları hücre

yüzeylelerinde sergilemeye başlar. Bu, vücudun antikor oluşturmaya neden olur. Protein parçaları yapıldıktan sonra, hücreler talimatları parçalar ve onlardan kurtulur (194).

Araştırmacılar onlarca yıldır mRNA aşıları üzerinde çalışıyor. Aslında, mRNA aşıları daha önce grip, Zika, kuduz ve sitomegalovirüs (CMV) için çalışılmıştır. Aşıların ötesinde, kanser araştırmalarında da, bağışıklık sistemini belirli kanser hücrelerini hedeflemesi için tetikleyici olarak mRNA kullanılmaktadır (195). Hem Pfizer-BioNTech hem de Moderna COVID-19 aşıları mRNA kullanmaktadır.



2.8. Alerji

Alerji bilimi, on dokuzuncu yüzyılda saman nezlesi tanımları ve polenleri elisitör olarak gösteren deneysel çalışmalarla başlamıştır (10). 1906'da Münih Medical Weekly'de von Pirquet tarafından alerji terimi (Yunanca "diğer" anlamına gelen allos ve "iş" anlamına gelen ergon'dan) türetilmiştir (11). Alerji terimi, bağışıklık (koruma) veya aşırı duyarlılık ile sonuçlanıp sonuçlanmadığına bakılmaksızın, antijen uyarımına karşı "değişen reaktivite" durumunu tanımlar (12). Alerjik hastalıklar astım, alerjik rinit, atopid dermatit, ilaç alerjisi, gıda alerjisi, anafilaksi gibi geniş yelpazede çok sayıda sistemi etkilemektedir. (13).

2.8.1. Alerjen ve Atopi Terimi

Alerji, belirli tipteki alerjenlere tepki veren bir bağışıklık bozukluğudur (196). Alerjen, IgE antikoruna bağlanan herhangi bir molekül olarak tanımlanabilir (197). Alerjenlerin çoğu, moleküler ağırlığı 5.000 ila 100.000 Da arasında değişen proteinler veya glikoproteinlerdir. Ancak polisakaritler ve düşük moleküler ağırlıklı maddeler de alerjenik olabilir (198). İnsanlarda alerjik duyarlılığa neden olmayan alerjenler, duyarlılığa sebep olan alerjenlerle benzer epitopa sahip olmaları durumunda çapraz reaksiyon göstererek semptom oluşturabilirler (199).

Duyarlı hastaların yarısından fazlasında alerjik semptom gösteren alerjenlere majör alerjen, yarısından azında alerjik semptom gösteren alerjenlere minör alerjen denir (200).

Atopi kavramı ilk olarak 20. yüzyılın ilk çeyreğinde, patojenik mekanizmalar hakkında herhangi bir bilgi olmaksızın klinik gözlemlere dayanarak geliştirilmiştir (201). Atopi, alerjenlere maruz kaldıktan sonra spesifik IgE üretmeye yönelik genetik aracılı yatkınlık, klinik olarak en az bir alerjene karşı alerjik duyarlılık kanıtı olması olarak tanımlanır. Alerjik bronşiyal astım ve alerjik rinit, atopinin en yaygın belirtileridir, bunu atopik dermatit ve gıda alerjisi takip eder (202).

Atopinin kalıtsal bir bileşeni olmasına rağmen, yaygınlıktaki artış, bunun tek başına genetik faktörlerden kaynaklanmadığını göstermektedir (203). Genetik faktörlerin haricinde çevresel maruziyetlerin gıda alerjisi gelişimine ciddi etkisi vardır (204).

2.8.2. Gıda Alerjisi

Gıda alerjisi, belirli bir gıdaya maruz kalındığında tekrarlanabilir şekilde ortaya çıkan spesifik bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanan olumsuz bir sağlık etkisi olarak

tanımlanır (205). Zararsız olan gıda alerjenleri tarafından ölümcül olabilecek reaksiyonlara sebep olabilir (206). Besin alerjileri immünolojik mekanizmalarına göre IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve karma tip olarak sınıflandırılır. IgE aracılı olanlara akut ürtiker, oral alerji sendromu, anafilaksi örnek verilebilir. IgE aracılı olmayanlara besin proteini ilişkili enteropati, alerjik konakt dermatit, pulmoner hemosiderozis örnek verilebilir. Karma tiptekiler ise atopik dermatit, eozinofilik özefajit ve diğer eozinofilik gastrointestinal rahatsızlıklar örnek olarak verilebilir (207). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, gıda alerjilerinin immün mekanizmaları, hastaların %71.8’inde immünoglobulin E (IgE), %15.5’inde non-IgE aracılı ve %12.7’sinde miks IgE/IgE olmayan tipte olduğunu ortaya koymuştur (208).

Besin alerjisi oluşumunda genetik yatkınlık ve çevresel faktörler rol oynar (209). D vitamini eksikliği, sağlıklı diyet yağı, obezite, hijyen ve gıdalara maruz kalma zamanlaması potansiyel risk faktörleri arasında yer alır (210).

Besin alerjisi, çocukları ve yetişkinleri etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (211). Çocukluk döneminde fazla görülen gıda alerjisi, 4 yaşına kadar %80 oranında doğal tolerans gerçekleşmesine (212) rağmen, ilk kez yetişkinlikte de geliştirebilir (213). Yetişkinlerde son zamanlarda görülme sıklığı artmaktadır (214).

2.8.3. Gıda Alerjisi Prevalansı

Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda, besin alerjisinin oldukça sık görüldüğü ve yaygınlığı %35’lere kadar çıkabildiği bildirilmiştir (215). Besin alerjileri yaşa bağlı olarak prevalansı değişmektedir. Süt ve yumurta alerjisi çocuklarda yaygın olarak görülürken, kabuklu deniz hayvanları yetişkinlerde daha yaygın görülmektedir (216).

Yapılan prevalans çalışmalarında farklı bölgelerde farklı prevalanslar ortaya konmaktadır (216, 217). Süt alerjisi, yaklaşık 49.000 kişide yapılan anket çalışmasında çocuklar için en sık bildirilen gıda (%38.5) ve yetişkinlerde ise (%26) en sık görülen ikinci gıda olduğu bildirilmiştir (217). Yapılan bir diğer çalışmada çocuk ve yetişkinlerde görülen besin alerjileri prevalansı Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Çocuk ve Yetişkinlerde Besin Alerjisi Prevalansı (216)

Besin	Prevalans (%)
Çocuklar	
İnek sütü	2.5
Yumurta	1.3
Fıstık	0.8
Soya	0.4
Fındık ağacı	0.2
Kabuklu deniz hayvanları	0.1
Yetişkin	
Kabuklu deniz hayvanları	2
Fıstık	0.6
Fındık ağacı	0.5
Balık	0.4
Süt	0.3
Yumurta	0.2

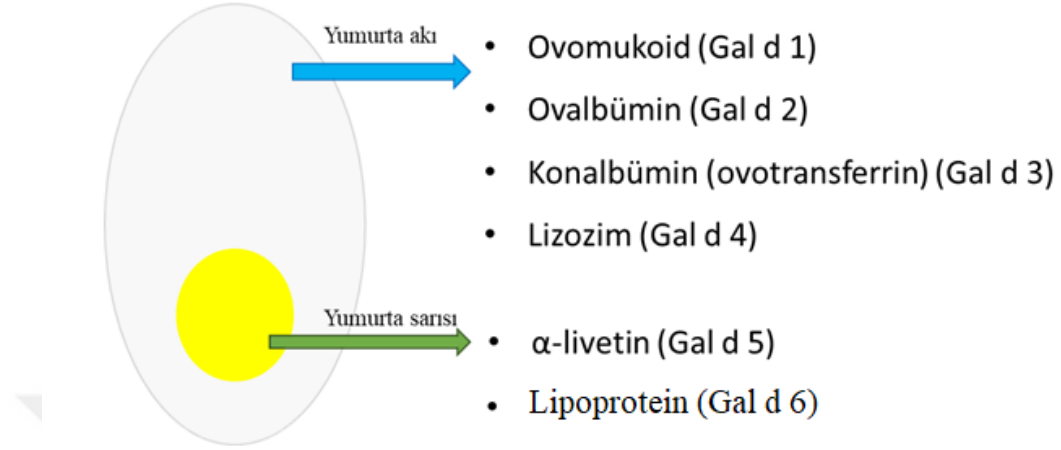
Türkiye’de yapılan çalışmada, En yaygın gıda alerjenleri beş kategoride (azalan sıklık sırasına göre sınıflandırıldı: inek sütü, yumurta, ağaç yemişleri ve/veya yer fıstığı, buğday ve deniz ürünleri şeklinde kategorize edildi. İnek sütü ve yumurta alerjileri yaşla birlikte önemli ölçüde azalırken, ağaç yemişleri ve yer fıstığı alerjileri yaşla birlikte arttığı ortaya kondu (208). Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada, atopik dermatitli çocuklarda yumurta akı (%39), yumurta sarısı (%31), inek sütü (%13) ve buğday unu (%5) en sık görülen alerjenler olduğu bildirildi (218).

Yumurta ve süt alerjisi çocuklarda sık görülürken, yetişkinlerde daha az oranda bulunmaktadır (216).

2.8.4. Yumurta Alerjisi

Yumurtası alerjisi, çocuklarda besin alerjisinin ikinci ana nedenidir ve yetişkinlerde nadir görülür (219). IgE aracılı (ürtiker, anjioödem, anafilaksi) ve IgE aracılı olmayan (atopik dermatit, eozinofilik özefajit, besin ilişkili enteropatiler) mekanizmalarla klinik semptomlar oluşturabilir (220). Alerjik bireyin bağışıklık sistemi, yumurta alerjenleri (yumurta proteinleri) ile maruziyetine bağlı aşırı tepki gösterir (221). Yumurta akı, 20’den fazla farklı protein ve glikoprotein içerir. Ovomukoid (Gal d 1), ovalbümin (Gal d 2), konalbümin (ovotransferrin) (Gal d 3) ve lizozim (Gal d 4) tavuk yumurtasında

majör alerjenler olarak tanımlanmıştır (222). Yumurta sarısında ise α -livetinin önemli bir alerjendir (223). Yumurta akı ve sarısında bulunan başlıca alerjenler şekil 2.4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Yumurta akı ve sarısında bulunan başlıca alerjenler (ilgili kaynaktan yararlanılarak çizilmiştir) (221)

Ovomukoid (Gal d 1), gıda işleme sırasında proteini stabilize edebilen, molekül içi disülfid bağları olan, geniş ölçüde glikosile edilmiş bir proteindir (224). Ovomukoid 28 moleküler ağırlığına (kDa) sahip ve yumurta beyazı alerjenlerinin %11’ini oluşturmaktadır (225). Kazal tipi proteaz (tripsin) inhibitörü görevi gören, yumurta beyazındaki en alerjik alerjendir. Aynı zamanda yüksek ısıya ve aside dayanıklı, aşırı derecede ısıtılmış (pişmiş) yumurta beyazına karşı daha yüksek reaktivite riski ile ilişkili ve yüksek spesifik serum IgE konsantrasyonu oluşturan bir alerjendir (225, 226).

Ovalbümin (Gal d 2), 45 kDa moleküler ağırlığa sahip olup (227), serpin serin proteaz inhibitörü olarak görev yapan (228) ve yumurta beyazında en bol bulunan (%45) proteindir (229). Isıya karşı dayanıklılığı azdır (230).

Konalbumin veya diğer bir ismiyle transferrin (Gal d 3) 76 kDa moleküler ağırlığa sahip olup (231), demir bağlayıcı glikoproteinler ailesine ait bir demir bağlayıcı glikoproteindir (232). Yumurta beyazındaki ısıya en duyarlı proteindir (233).

Lizozim (Gal d 4), 14 kDa moleküler ağırlığa sahip olup (234), yumurta beyazında c tipi lizozim bulunur ve insanlarda tatlı bir tat hissi oluşturur (235). Tavuk yumurtasının beyazının yaklaşık %3.5’i lizozimdir (236). Bakteriyolitik bir enzim olan lizozim, bakteri hücre duvarlarının peptidoglikanını parçalar (237).

α -Livetin veya Serum Albumin (Gal d 5), 70 kDa moleküler ağırlığına sahip olup (223), iyonları (örn. Ca^{+2} , Na^{+} , K^{+}) ve hidrofobik molekülleri (örn. yağ asitleri, hormonlar) bağlar (224). Kuş-yumurta sendromunda rol oynayan alerjendir (238).

Lipoprotein veya YGP42 (Gal d 6), 42 kDa moleküler ağırlığına sahip olup (239), yumurta sarısından tespit edilen ikinci alerjendir (240).

Yumurta alerjenlerine ilk maruziyette, bu bebeklerin çoğu ürtiker, anjiyoödem veya anafilaksi ile kendini gösterir. Bebeklerin yaklaşık üçte ikisi 7 yaşına kadar toleranslı hale gelir (241). IgE aracılı yumurta alerjisinin teşhisi, hem uyumlu bir klinik öyküye hem de deri delme testleri ve IgE (total ve spesifik) düzeylerinin sonuçlarına bağlıdır (242). Yumurta beyazı spesifik IgE antikor, yumurta beyazı spesifik IgG antikor ile bir arada bulunabilir (243).

2.8.5. Süt Alerjisi

Ölümcül reaksiyon riskinin yükünü taşıyan süt alerjisi, bireysel ve toplumsal maliyetlerin yanı sıra bireysel ve aile düzeyinde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde ciddi bir bozulma anlamına gelebilir (244).

İnek sütü, alerjik reaksiyonlara neden olabilen 20'den fazla protein (alerjen) içerir (245). Bu alerjenler peynir altı suyu proteinleri (%14-24) ve kazeinler (%76-86) olmak üzere 2 grupta incelenmektedir. Peynir altı suyu proteinleri başlıca Alfa-Laktalbumin (Bos d 4), Beta-Laktoglobulin (Bos d 5), Serum Albümin (Bos d 6), Bos d 7 (İmmünglobulin) ve Laktoferrin (Bos d LF)'dir (246). Kazein grubunun başlıca alerjenleri AlphaS1-Kazein (Bos d 9), AlphaS2-Kazein (Bos d 10), Beta-Kazein (Bos d 11), Kappa-Casein (Bos d 12)'dir (247). Bu proteinler arasında kazein ve β -laktoglobulin en sık görülen alerjenlerdir (248).

Alfa-Laktalbumin (Bos d 4), 14 kDa moleküler ağırlığına sahip olup (249), Peynir altı suyundaki ikinci ana proteindir ve inek sütündeki toplam proteinin %2-5'ini oluşturur (250). Isıya dayanıklı olan bu protein (251), meme bezinde laktoz sentezine katılır, böylece süt üretimini ve salgılanmasını kolaylaştırır (252) ve iyonları bağlama özelliğine sahiptir (örn. Ca^{+2} , Zn^{+2} , Na^{+} , K^{+}) (253).

Beta-Laktoglobulin (Bos d 5) 18.4 kDa moleküler ağırlığına sahip olup (254), peynir altı suyundaki ana proteindir ve inek sütündeki toplam proteinin %7-12'ini oluşturur (255). Gastrointestinal kanalda sindirildikten sonra bile, sığır beta-laktoglobülinin insan anne sütüne geçtiği bulunmuştur (256). Isıya dayanıklı olan bu

protein (257), lipidler, steroidler ve hormonlar gibi küçük moleküllerin taşıyıcılarıdır (258) ve antioksidan etkisi bulunmaktadır (259).

Serum Albümin (Bos d 6), 69 kDa moleküler ağırlığına sahip olup (260), toplam süt proteininin yaklaşık %1.5'ini ve toplam peynir altı suyu proteininin yaklaşık %8'ini temsil eder (261). Sütte düşük miktarlarda bulunmasına rağmen, süt alerjisi olan hastalardan alınan serumların %50'sinin IgE ile reaksiyona girerek majör alerjen olarak sınıflandırılmasını sağlamıştır (247). İyonları (örn. Ca^{+2} , Na^{+} , K^{+}) ve hidrofobik molekülleri (örn. yağ asitleri, hormonlar, ilaçlar) bağlar (262, 263). Tüm vücut dokularında ve salgılarında bulunur ve ozmotik basıncın oluşumunda önemli katkısı vardır (264).

İmmunoglobulin (Bos d 7), toplam süt proteininin yaklaşık %3'ünü ve peynir altı suyu proteinlerinin %6'sını oluşturur (247). İnek sütü alerjisi olan hastaların yaklaşık %10'u inek IgG'sine karşı IgE pozitifdir; bu nedenle, bu protein sütte minör bir alerjen olarak kabul edilir (265). Sütte bulunan immunoglobulinin klinik önemi hakkında yeterli bilgi yoktur (246).

Laktoferrin (Bos d LF), transferrin ailesine ait 703 amino asitli ve 80 kDa büyüklüğünde demir bağlayıcı bir glikoproteindir (266). Demir taşınması ve antimikrobiyal etkisi bulunur (267).

Kazeinler, toplam süt proteininin %80'ini oluşturan kalsiyum bağlayıcı fosfoproteinlerdir. Sütteki yüksek kalsiyum içeriği kazein misellerinin oluşumunu sağlar (268). Farklı özelliklere sahip dört ana tip proteinden oluşur: α 1-Casein (Bos d 9, toplam kazeinlerin %38'i), α 2-Casein (Bos d 10, toplam kazeinlerin %10'u), β -Casein (Bos d 11, toplam kazeinlerin %36'sı) ve κ -Casein (Bos d 12, toplam kazeinlerin %12'si) (269). α 1-Casein 23,6 kDa, α 2-Casein 24.2 kDa, β -Casein 24 kDa ve κ -Casein 19 kDa moleküler ağırlığa sahip olup (266), yüksek ısıya dayanıklıdır (270).

2.8.6. Alerji Teşhisi

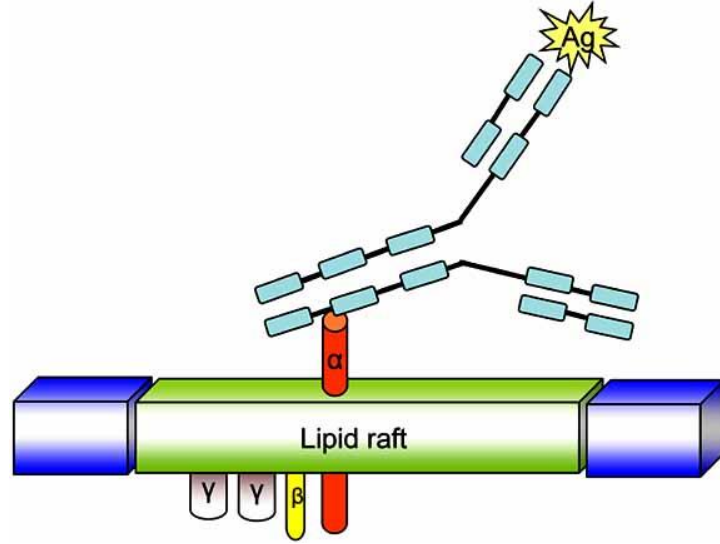
Yumurta alerjisinin doğru teşhisi, hayat kurtarıcı önleyici tedbirler için mutlak bir ön koşuldur. Yumurta alerjisinin teşhisi için mevcut olan araçlar; klinik öykü, fizik muayene, prick deri testi ve spesifik IgE 'dir (271). Alerjik yanıtların çoğuna, in vitro testler veya cilt testi ile tespit edilebilen tetikleyici alerjene özgü IgE antikorları aracılık eder. Serolojik testlerin avantajları, kullanılabilirliği, anti-histaminikler veya yaygın dermatitten etkilenmemesidir. Tetikleyicileri belirlemek veya doğrulamak, kronik

bozuklukların teşhisine yardımcı olmak veya alerji hastalığının iyileşmesini izlemek için gıda spesifik IgE testi yapılır (13).

Alerji teşhisinde ELISA yöntemi sık kullanılmaktadır. Alerji için kullanılan ELISA testleri, Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanmış bir yöntem olup, rutin olarak kullanılmaktadır (272). Total IgE testi serumdan tespit edilir ve numuneler ELISA ile analiz edilir (273). Spesifik IgE düzeyi tespiti ise indirek ELISA yöntemi ile tayin edilir. ELISA'da antijen plaka üzerine yerleştirilir, ardından antijenler arası boşluklar blokama ajanı ile bloklanır. Serum örneği eklenir ve serumda bulunan spesifik IgE, alerjene bağlanır. İnsan IgE'sini tanıyıp bağlayan biotin ile işaretlenmiş anti-human IgE eklenir. Sonrasında sırasıyla streptavidin peroksidaz ve substrat solüsyonu eklenir. Kuyucuklarda spesifik IgE seviyesine göre mavi tonlarında renk oluşur. En son stop solüsyonu eklenir, mavi renk sarımsı bir renge dönüşür ve plate spektrofotometrede okutulur (Şekil 2) (272). Genel olarak, serumdaki IgE'nin yarı ömrünün kısa olduğu (2-3 gün), oysa IgG'nin yarı ömrünün çok daha uzun olduğu (23 gün) kabul edilir (274).

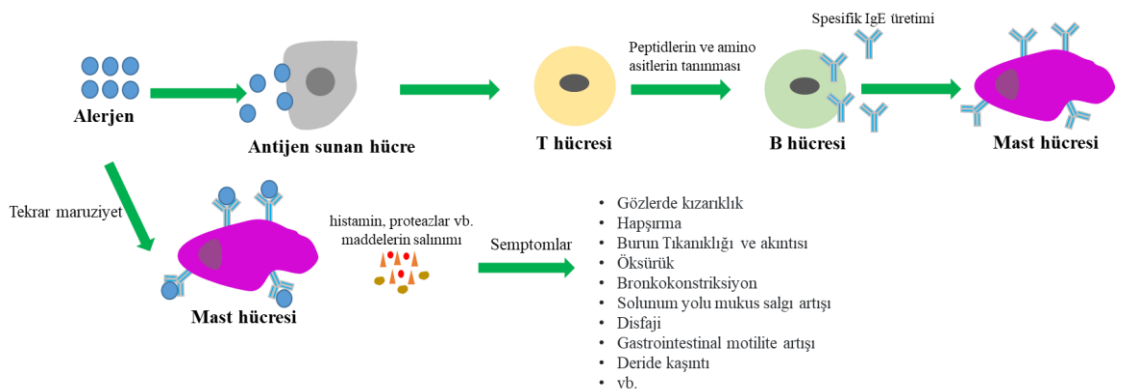
2.8.7. Alerjik Hastalıkların Patofizyolojisi

Alerjik hastalıklar, immunoglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan veya karışık (IgE ve IgE olmayan) tipler olarak sınıflandırılır. IgE aracılı olanlar çok daha yaygın olup, semptomları da daha ağırdır (14). Alerjene özgü tip-2 T yardımcı hücrelerinin aktivasyonuna bağlı B lenfositleri tarafından İmmunoglobülin E (IgE) üretimi uyarılır (15). IgE'nin büyük bir kısmı, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcRI'ye bağlı kalır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. FcRI reseptörüne bağlı IgE (275).

Alerjene yeniden maruz kalma durumunda, alerjen reseptöre bağlı olan spesifik IgE'ye bağlanır. Bu durum iki ana fazda araçların salınmasına neden olur (Şekil 2.6). Erken faz dakikalar içinde meydana gelir. Erken faz, mast hücresi ve bazofil degranülasyonundan hemen sonra salınan histamin, proteazlar (triptaz ve kimaz), lizozomal enzimler tarafından meydana gelir. Ek olarak, mast hücreleri araşidonik asitten prostaglandin D2 ve lökotrien C4 dâhil olmak üzere lipid araçları üretir ve bunları IgE çapraz bağlanmasından sonraki 15 dakika içinde dolaşıma bırakır. Geç faz, alerjene maruz kaldıktan 4 ila 8 saat sonra meydana gelir ve interlökin (IL)-1, tümör nekroz faktörü (TNF), IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinlerden kaynaklanır (276).



Şekil 2.6. Alerjik hastalık mekanizması (ilgili kaynaktan yararlanılarak çizilmiştir) (277).

IgE aracılı olmayan gıda alerjileri, subakut veya kronik semptomlarla karakterize edilirken, IgE aracılı gıda alerjileri, yutulduktan sonra semptomların hızlı başlaması (örn.

anafilaksi) ile karakterize edilir (278). IgE Aracılı Olmayan gastrointestinal gıda alerjileri, gıdaya karşı bir immün reaksiyonun olduğu, ancak birincil patogenezin bir IgE üretimi ve mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonu olmadığı heterojen bir gıda alerjileri grubudur (279).

Genetik olarak duyarlı bireylerde, tipik olarak gıdadan ve muhtemelen solunan proteinlerden türetilen antijenik proteinlere IgE aracılı olmayan tepkiler oluşturabilir. Bu antijenlerin genellikle vücuda bozulan bir epitel bariyeri yoluyla girdiğine, dokudaki antijen sunan hücrelerle etkileşime girdiğine ve IL-5 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinler üreten adaptif bir Th2 hücre aracılı yanıtı tetiklediğine inanılmaktadır (225).

2.8.8. Alerjik Semptomlar

Alerjene maruz kalmanın yolu ve yeri, sonraki semptomları belirler. Solunan alerjenler burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşıрма ve bronkospazma neden olarak alerjik rinit veya astımı alevlendirebilir. Alerjenlerle topikal temas ürtikere neden olabilir. Ayrıca oral veya intravenöz yolla alerjene maruz kalmak tipik olarak sistemik semptomlar üretir (276).

Alerji semptomlarının şiddeti hastanın genetik yapısına ve yaşına da bağlı olarak değişkenlik gösterir (280-282). Gıda alerjisinin klinik belirtileri çeşitlidir ve solunum, cilt ve gastrointestinal dahil olmak üzere birçok sistemi etkiler (282, 283).

Gıda aşırı duyarlılığı bozuklukları; birincil olarak IgE aracılı reaksiyonları içerenler, IgE aracılı reaksiyonları içermeyenler ve IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan reaksiyonları (miks) içerebilenler olarak sınıflandırılmıştır (284, 285).

IgE aracılı reaksiyonları içerenler;

IgE aracılı reaksiyondan sorumlu olan hücreler doku mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofillerdir. Besin alerjeni ile ilk karşılaşma sonrası ortaya çıkan IgE tipi antikorların bu hücrelerin yüzeyini kaplaması ile gelişmiş olan duyarlanma fazı sonrası, besin alerjeni ile tekrarlayan karşılaşmalarda bu IgE'lerin hızlı bir şekilde çapraz bağlanması sonucu alerjik mediatörlerin hızlıca salınımı ile klinik bulgular ortaya çıkar (286).

IgE aracılı reaksiyonlar, akut gastrointestinal aşırı duyarlılık ve Polen-gıda alerjisi sendromu (ağızdan alerji sendromu) olarak sınıflandırılabilir (16).

Akut gastrointestinal aşırı duyarlılık semptomları; başlangıç dakikası ila 2 saat içinde mide bulantısı, karın ağrısı, kusma, ishal; tipik olarak kutanöz ve/veya solunum semptomları görülebilir (17).

Polen-gıda alerjisi sendromu (ağızdan alerji sendromu) semptomları ise gıdanın oral mukoza ile teması üzerine dudaklarda, dilde, orofarinkste kaşıntı, karıncalanma, eritem veya anjiyoödem, boğaz kaşıntısı ve sıkışması gibi ani semptomlar görülebilir (18). En sık görülen semptomlar oral tahriş ve boğaz sıkışmasıdır (19).

IgE aracılı olmayan reaksiyonları içerenler;

IgE Aracılı olmayan besin alerjileri, gastrointestinal sistemi (besin proteini ilişkili alerjik proktokolit FPIAP, besin proteini ilişkili enterokolit sendromu FPIES, besin proteini enteropatisi FPE), solunum sistemini (Heiner sendromu) ve cildi (gıdalara karşı kontakt dermatit ve dermatitis herpetiformis) etkileyebilir (18). FPE genellikle kronik ishal, kusma ve malabsorpsiyon ile ortaya çıkar ve sıklıkla zayıf büyümeye veya gelişememeye yol açar. Akut FPIES, gıda tetikleyicisinin alınmasından 1-4 saat sonra tekrarlayan kusma, ishal, dehidrasyon, solgunluk ve uyuşukluk görülebilir. FPIES, kronik maruz kalma ile zaman içinde daha yavaş şekilde semptomlar ortaya çıkabilir (287).

IgE ve IgE aracılı olmayan mekanizmaları içerebilenler (miks tip);

Atopik dermatit ve eozinofilik özofajit (EoE) gibi bazı bozukluklar genellikle her iki mekanizmanın özelliklerine sahiptir ve bu nedenle karışık IgE ve IgE aracılı olmayan durumlar olarak kategorize edilir (288).

Atopik dermatit, kronik kaşıntılı bir cilt rahatsızlığıdır (289) ve genellikle çocuklukta başlayan ancak sıklıkla yetişkinlikte de devam eden kronik bir hastalıktır. Lezyonların görünümü ve yaygınlığı yaşa, ırka veya etnik gruba göre değişir (290).

Eozinofilik özofajit (EoE), özofagus disfonksiyonu ve özofagus inflamasyonu gibi semptomlarla karakterize kronik bir immün/antiijen aracılı klinikopatolojik durumdur (291). Normal özofagus mukozası herhangi bir eozinofil içermez. Bu nedenle, özofagus mukozasında eozinofillerin ve progenitör hücrelerinin tanımlanması, bu hücrelerin bir enflamatuvar yanıtta patojenik bir rolü olduğunu gösterir. EoE, erkeklerde daha sık gözlenen (erkek/kadın oranı 3/1, 4), atopik hastalık insidansı yüksek olan bir klinikopatolojik durumdur (292).

İnek sütü protein alerjisi, çok geniş bir yelpazede farklı klinik bulgular gösterebilmekle birlikte, inek sütü ilişkili immün aracılıklı reaksiyonların öncelikle toksik veya laktoz intoleransı gibi sık görülebilen laktozun sindirimindeki metabolik yetersizlikten kaynaklanan intolerans durumundan ayrımı önemlidir. Hızlı (erken) tip reaksiyonlar: inek sütü proteinine maruziyetten dakikalar ile ilk 2 saat içerisinde gözlenen reaksiyonlar olup IgE aracılıklı bulgulara neden olmaktadır. Gecikmiş (geç) tip

reaksiyonlar ise hücrel immün mekanizmalar sonucu ortaya çıkan ve tüketimden 48 saatten 1 haftaya kadar olan süreç içerisinde ortaya çıkabilen reaksiyonları kapsar (293). Alerjenlere geç yanıtta, T hücrelerine IgE aracılı antijen sunumu rol oynayabileceği gibi IgE aracılı olmayan mekanizmalarla da T hücre ilişkili immün yanıt oluşabileceği de gösterilmiştir (294). İnek sütü alerjisinde ciddi atopik dermatit, gastrointestinal rahatsızlık, büyüme bozukluğu, anafilaktik reaksiyonlar, kronik ishal, nadiren astım (295), gastroözofageal reflü ve kalıcı kabızlık (296) bildirilen semptomlardır.

Yumurta alerjisi, şiddetli anafilaksinin en yaygın nedenlerinden biridir (297). Semptomların başlangıcı, yumurta tüketiminden sonraki dakikalar içinde ortaya çıkabilir ve yutulduktan sonra 2 saate kadar ortaya çıkabilir (298). Alerjene maruziyet sonrası kişilerin çoğunda kutanöz semptomlar ortaya çıkmaktadır ki bu semptomlar genellikle ürtiker, oral alerji sendromu (dilde ve ağızda kaşıntı ya da karıncalanma hissi, dudaklarda şişme ve uyuşma), eritem ve anjiyoödem şeklinde görülmektedir (299). Alerjene maruziyet sonrası gastrointestinal semptomlar, karın ağrısı ve kusma görülebilir (300). Maruziyet sonrası anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlarda ortaya çıkabilir (301).

2.9. Viral Enfeksiyon ve Alerji

Viral enfeksiyon ile alerjik belirtiler veya alerji hastalıkları arasında bir ilişkinin mevcut olduğu (20-22), ancak viral enfeksiyonlar ile alerji arasındaki ilişki hakkında çok bilinmeyenlerin olduğu görülmektedir (20, 21, 23). Viral hastalıkların alerjik diyetlerde (zayıflık) önemli bir rol oynadığına dair klinik gözlemler, bu soruna büyük bir ilgi kazandırmıştır (24).

Viral enfeksiyon hem 'arttırıcı etki' hem de 'koruyucu etki' olarak bağışıklık sistemini ve alerjiyi etkileyebilir. Bu etki, viral süşun virölansına, doğuştan gelen bağışıklık sistemine ve çevresel koşullara bağlıdır (25). Viral enfeksiyon ve alerjik enflamasyon sinerjik etkilere sahiptir. Virüs daha fazla alerjik enflamasyon üreterek alerjik reaksiyonları alevlendirebilir (21). Virüs, alerjenler gibi alerjik hava yolu tetikleyicilerinin duyarlılığını artırabilir (21, 23). Çocukluk çağındaki şiddetli solunum yolu viral enfeksiyonları, yaşamın ilerleyen dönemlerinde astım gelişimini tetikleyebilir. Virüsün hava yollarındaki dendritik hücre fonksiyonu üzerindeki etkileri, çocukları alerjik duyarlılığa yatkın hale getirebilir (302). Alerjik hastalık semptomları olan çocuklarda bulaşıcı hastalıkların prevalansının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (20). Alerjik hastalıklar ile Koronavirüs Hastalığı 2019'un (COVID-19) olumsuz klinik sonuçları riski arasındaki ilişkiye dair yetersiz ve tartışmalı kanıtlar vardır (303).

2.9.1. COVID-19 ile Alerji Arasındaki İlişki

COVID-19 geçiren hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, alerjik hastalıkların çoğu dikkate alınmadığından, alerjik hastalıklara sahip kişilerde SARS-CoV-2 tespiti daha yüksek olabilir. Aynı zamanda alerjik kişilerin COVID-19 geçirdikten sonra meydana gelebilecek ciddi klinik sonuçları hala net değildir (304).

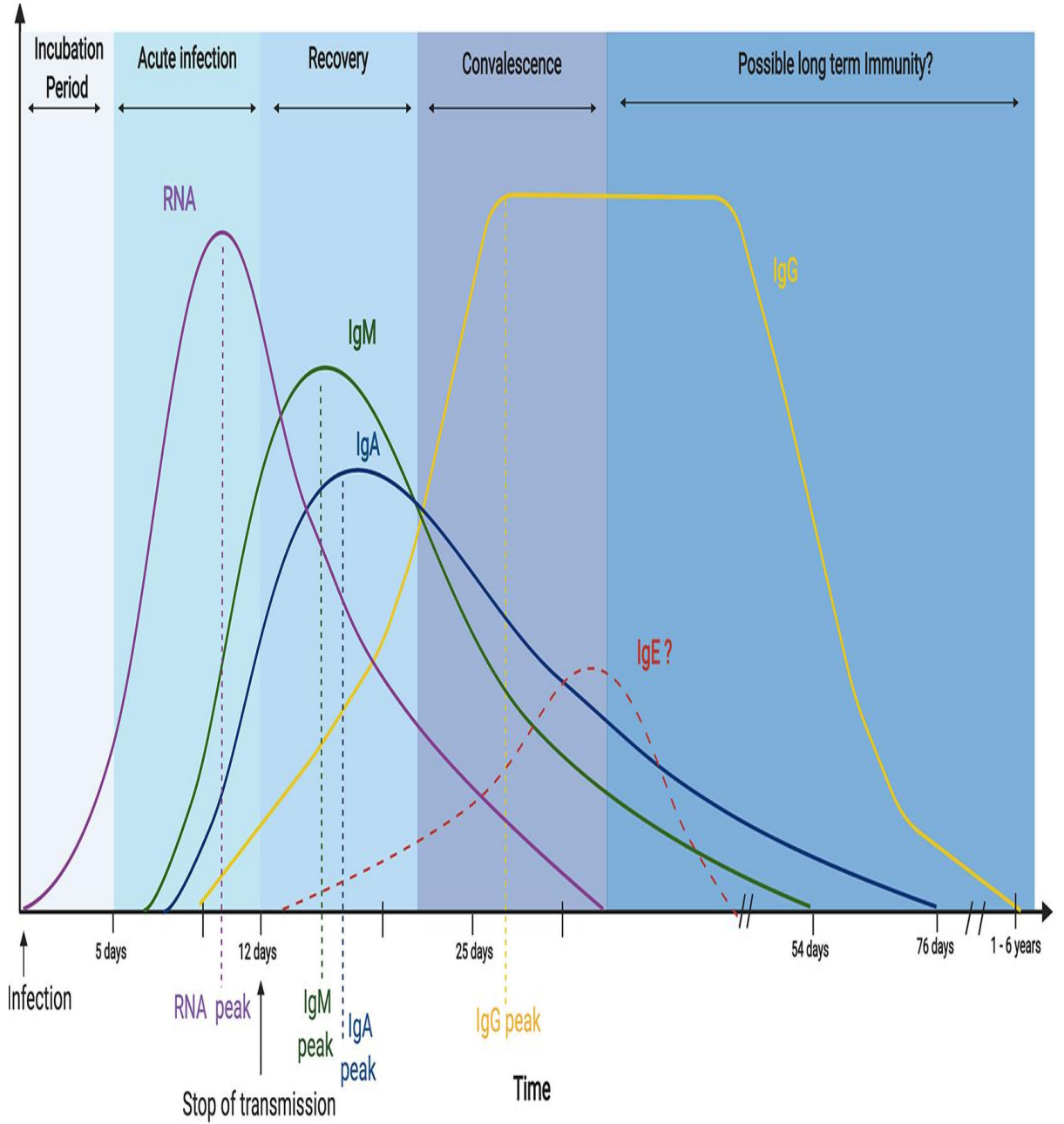
2.9.2. COVID-19, B Hücrelerini Uyararak IgE Üretimini Arttırır

COVID-19, edinsel immun sistemi uyarır. SARS-CoV-2 antijenleri, antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerine sunulur ve bu durum T hücresi aktivasyonuna ve farklılaşmasına yol açar (26). Aktive olan yardımcı T hücreleri B hücrelerini uyarır ve humoral yanıt oluşturur (305). COVID-19 sonrası meydana gelen humoral yanıt sonrası IgG, IgD, IgG, IgA ve IgE antikorları seviyeleri yükselir (306).

2.9.3. COVID-19, IL-4 ve IL-13 Sentezini Stimüle Ederek IgE Üretimini Arttırır

COVID-19 tarafından uyarılan yardımcı T2 hücreleri, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13'ü stimüle eder (26). IL-4 ve IL-13, B hücrelerini uyararak IgG ve IgE antikor üretimini uyarır (28). IgE kanda az miktarda bulunmasına rağmen, parazitlere karşı korumak ve alerjik semptomların ortaya çıkmasında önemli bir rol alır. Parazit enfeksiyonunun nadir olduğu bölgelerde IgE öncelikle alerjide rol oynar (307). Stimüle olan IgE, doku mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofiller üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanır. Bu spesifik bağlanma sonucu mast hücreleri ve bazofillerde bulunan mediatörlerin hızlıca salınımı uyarılır ve klinik bulgular ortaya çıkar (286).

COVID-19 geçirdikten sonra stimüle olan IgE'nin zamansal farklılığı belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bir bilimsel çalışma olmadığından varsayımsal olarak COVID-19 geçirdikten sonraki 12. günden itibaren IgE seviyesinin stimüle olduğu, yaklaşık 30. gün ve hemen sonrasında pik seviyeye ulaşp azalmaya başladığı, 54. güne gelmeden önce IgE seviyesi çok düşük düzeylere geldiği düşünülmektedir (Şekil 2.7) (308).



Şekil 2.7. COVID-19 sonrası meydana gelen humoral yanıt (IgE yanıtı varsayımsaldır) (308).

2.9.4. SARS-CoV-2 Epitopları, Yumurta Alerjenlerinin Epitoplarıyla

Benzerlik Gösterir

SARS-CoV-2 epitopları ile gıda alerjenleri epitopları benzerlik gösterebilmektedir. Bu epitop benzerliği gösteren gıda alerjenlerinin ilk 5 sırasında yumurta (4 alerjen) ve fındık (1 alerjen) alerjenleri bulunmaktadır. Yumurta alerjenlerinden özellikle serum albümin veya α -Livetin (Gal d 5) ve lipoprotein (Gal d 6) epitopları, SARS-CoV-2 epitopları ile benzerlik göstermektedir (Tablo 2.2) (309). Bu

nedenle SARS-CoV-2'ye karşı oluşmuş antikorlar, epitop benzerliği gösteren alerjenlerle çapraz reaksiyon gösterebilir. COVID-19 geçiren çocuklarda, COVID-19 geçirmeyenlere göre gıda alerjisi daha sıklıkla (137). Bu fark epitoplar arası benzerlikten dolayı meydana gelen çapraz reaksiyona bağlı olabilir.

Tablo 2.2. SARS-CoV-2 ile gıda alerjenleri arasında potansiyel çapraz reaktif epitop çiftleri (ilk 5) (309).

	Alerjen	Alerjen epitop	Protein ailesi	Viral epitop	Eşleşme skoru
No 1	Gal d 5	FLGHFIYSV	Serum albumin	TMADLVYAL	1408
No 2	Gal d 6	YLLDLLPAA	Lipoprotein	TLMNVLTIV	4185
SARS-CoV-2 No 3	Gal d 6	RPAYRRYLL	Lipoprotein	RPPLNRNYV	2274
No 4	Cor a 1	APHGGGSIL	Bet v 1 aile	VPGLPGTIL	2571
No 5	Gal d 6	KVFRFSMFK	Lipoprotein	LVASIKNFK	1194

Eşleşme skoru (pair) (Eşleşme skoru= 1/bağlanma afinitesi (nM) (Virüs) X 1/bağlanma afinitesi (nM) (Alerjen) X ikili hizalama puanı), virüs ve alerjen epitopu arasında daha yüksek derecede benzerlik ile ilişkilidir.

Solunum virüslerinden olan insan rinovirüsü (RV1b) ve solunum sinsityal virüsü (RSVA2), gıda alerjenleri ile epitopsal benzerliğe sahip olup, bu benzerliğe bağlı çapraz reaksiyon görülebilir. RV1b epitopları özellikle serum albümin ve lipoprotein ile benzerlik gösterirken, RSVA2 epitopları ise özellikle transferrin ve elma alerjeni mal d (protein ailesi belirtilmemiş) ile benzerlik göstermektedir (Tablo 2.3) (310).

Tablo 2.3. İnsan rinovirüsü ve solunum sinsityal virüsü ile gıda alerjenleri arasında potansiyel çapraz reaktif epitop çiftleri (ilk 5) (310).

		Alerjen	Alerjen epitop	Protein ailesi	Viral epitop	Eşleşme skoru
İnsan rinovirüsü	No 1	Gal d 5	ASDVICQEY	Serum albumin	MHDSILVSY	1258
	No 2	Gal d 6	VSDDGLNIY	Lipoprotein	LSCKFLPLY	1032
Solunum sinsityal virüsü	No 1	Gal d 3	FLGDKFYTV	Transferrin	FLPDKISLT	1166
	No 2	Mal d	VYMDLPHGI	Belirtilmemiş	LYMNLPMLF	1148

Eşleşme skoru (pair (Eşleşme skoru= 1/bağlanma afinitesi (nM) (Virüs) X 1/bağlanma afinitesi (nM) (Alerjen) X ikili hizalama puanı), virüs ile alerjen epitopu arasında daha yüksek derecede benzerlik ile ilişkilidir.

2.9.5. SARS-CoV-2 Epitopları ile Benzerlik Gösteren Yumurta Alerjen Epitopları, Süt Alerjen Epitopları ile Çapraz Reaksiyon Verebilir

Serum albümin ailesi, üyeleri arasında yüksek diziliş özdeşliği ve benzerliği vardır. Gal d 5 ve ailedeki diğer alerjenler arasında önemli düzeyde protein sekansı özdeşliği (%43-46) ve benzerlik (%56-59) mevcuttur (311). α -livetini ile süt serum albumini arasındaki dizi benzerliği %44.06'dır (312). %44.06 çok yüksek bir benzerlik olmamasına rağmen, çapraz reaksiyona neden olabilir (311).

2.9.6. COVID-19 Sonrası Artış Gösteren IgE, COVID-19 Semptom Şiddetini Artırabilir

COVID-19 geçiren kişilerde IgE seviyesi yükselir (29, 30). IgE, SARS-CoV-2'nin semptom şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu durum SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddet derecesi ile mast hücre aktivasyonu arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (31, 32). Bu yüzden alerjik hastalığa sahip kişiler, COVID-19

geçirdikten sonra alerjik semptomlarda alevlenme yapabilir (33-36). COVID-19 geçiren kişilere anti-IgE verildiği zaman bu kişilerde semptom şiddeti azalmaktadır (33, 313). Bu durum IgE'nin COVID-19 sonrası meydana gelen semptomların oluşmasında rol oynadığını düşündürmektedir. IgE'nin alerjilerdeki temel rolü ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi göz önüne alındığında, IgE'nin COVID-19 enfeksiyonundaki rolünün araştırılması önem arz etmektedir (314).

Tablo 2.4. İlgili çalışmalar hakkında bilgi

Çalışma Adı	Yazar, Yıl ve Dergi	Metod	Bulgular veya çıkarım
Association of IgE elevation with blood group in COVID-19 patients	Şenol ve ark., 2022 Journal of Health Sciences and Medicine	Kontrol grubunun (2.690 hasta) kan grupları ve IgE düzeyleri, 10 Mart 2020 ile 31 Mart 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve viral enfeksiyonla COVID-19 pozitif olduğu doğrulanan 7.300 hasta ile retrospektif olarak karşılaştırıldı.	COVID-19 geçiren kişilerdeki IgE seviyesi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti.
Anti-IgE monoclonal antibodies as potential treatment in COVID-19	Farmani ve ark., 2021 Immunopharmacology and Immunotoxicology	Derleme	SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası yardımcı T hücresi uyarılır. Bu uyarım, B hücrelerini uyararak IgE sentezini stimüle eder. IgE, viral hastalıkların alevlenmesinde rol oynar. Astımlı hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun

			semptomları daha şiddetli olabilir.
			Anti-IgE uygulanması COVID-19'un şiddetini ve süresini azaltır.
Early and strong antibody responses to SARS-CoV-2 predict disease severity in COVID-19 patients	Plüme ve ark., 2022 Journal of Translational Medicine	Çalışmaya COVID-19 geçiren 34 hasta ve bu hastalardan alınan 103 serum örneğinde SARS-CoV-2'ye verilen IgG, IgA, IgE ve IgM yanıtları incelendi. Kontrol olarak salgın öncesinde serum örneği bulunan 20 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi.	COVID-19 hastalığı şiddetli ve orta geçiren kişiler, hafif olan kişilere göre IgE seviyesi daha yüksektir.
Pilot study for immunoglobulin E as a prognostic biomarker in coronavirus disease 2019.	Guclu ve ark., 2022 Internal Medicine Journal	Çalışmaya 102'si (%50.5) erkek olmak üzere 202 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 50.17 ± 19.68 yılı. COVID-19 hastalarının 41'inde (%20.3) klinik ilerleme görüldü.	Klinik olarak kötüleşen COVID-19 hastalarında, IgE seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldi.
Mild COVID-19 respiratory infection associated with moderate fare of chronic spontaneous urticaria in a 43-year old female long-term care worker on omalizumab	Lanoue ve ark., 2021 Allergy Asthma Clin Immunol	43 yaşındaki orta derecede kronik spontan ürtikeri olan kadın hasta	Ürtikeri olan bir hasta, COVID-19'a bağlı olarak alevlenen ürtiker ve anjiyoödem semptomlarını omalizumab (anti IgE) ile gidermeyi başardı.
COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic	Liu ve ark., 2020	Derleme	Teorik olarak astımlı hastaların, yetersiz antiviral bağışıklık

	Clinical reviews in allergy & immunology		tepkisi ve yaygın solunum yolu virüslerinin alevlenme eğilimi nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığı ve şiddeti olması gerekir.
COVID-19 and implications for dermatological and allergological diseases	Buhl ve ark., 2020 JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	Derleme	COVID-19, alerjik hastalıkların olası alevlenmesini sağlayabilir.
Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds	Sbidian ve ark., 2019 British Journal of Dermatology	Şubat 2011 ve Kasım 2018 arasında solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla 31 alevlenme için başvuran 25 hastayı kaydettik. Toplam 21 hasta (%84) başlangıçta sedef hastalığı için sistemik bir tedavi aldı.	Solunum yolu virüsü enfeksiyonu, akut sedef alevlenmelerini tetikler.
COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab	Lommatzsch ve ark., 2020 Allergy	Semptomatik COVID-19 hastalığı sırasında Omalizumab ile tedavi edilen şiddetli alerjik astımı olan 52 yaşında bir erkek vaka	Alerjik astımı olan hastaların ciddi COVID-19 formlarına yakalanma riskinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, anti-IgE antikor Omalizumab'ın antiviral bağışıklığı güçlendirdiği gösterilmiştir.

IgE'yi hedef alan antikorlar, COVID-19'daki virüslere karşı koruyucu etkilere sahip olabilir
--

2.9.7. Alerjik Kişilerde COVID-19'un Seyri

Alerjik kişilerde COVID-19'un semptom şiddeti hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, atopik kişilerde, COVID-19 şiddeti daha hafif seyrettiği (315, 316), alerjik hastalıklara sahip kişilerin daha düşük ACE2 (SARS-CoV-2, epitel hücrelerine endositoz yoluyla veya ACE2 reseptörüne bağlanarak ve RNA'sını sitoplazmaya salarak membran füzyonu yoluyla girer) ekspresyon seviyelerine sahip olduğunu (317) ve özellikle astım (318, 319) ve alerjik rinit'in (320, 321), COVID-19'un şiddeti ile ters orantılı olduğu, hatta alerjik rinitli hastalarda SARS-CoV-2 PCR pozitif oranlarının daha düşük olduğu bildirilen çalışmalar bildirilmiştir (322). Yapılan bazı çalışmalarda ise, astımı olan kişilerin COVID-19 semptom şiddetinde herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir (323, 324). Hatta Astım ve alerjik rinit, artan SARS-CoV-2 testi pozitifliği olasılığı ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirildiği bildirimlerde bulunmaktadır (30, 325).

Tablo 2.5. İlgili çalışmalar hakkında bilgi

Çalışma Adı	Yazar, Yıl ve Dergi	Metod	Bulgular veya çıkarım
Atopic status protects from severe complications of COVID-19	Scala ve ark., 2021 Allergy	COVID-19 geçiren, yaşları 68 ± 14 (25-100 yaş aralığı) olan beş yüz otuz bir yetişkin birey (214 kadın, %40) incelendi. Semptom şiddetine göre; 191 kişi (%36) hafif, 340 kişi (%64) şiddetli veya çok şiddetli olarak sınıflandırıldı.	Yapılan çalışmada, atopik durum ile daha hafif şiddetli COVID-19 arasında anlamlı bir ilişki olduğunu doğruladı
Investigating the association between allergic diseases and	Darabi ve ark., 2021	Hastaneye başvuran 400 COVID-19 hastasından 158'i	Alerjik komorbiditeye sahip olmak ile COVID-19

COVID-19 in 400 Iranian patients	Allergologia et immunopathologia	(%39.5) farklı alerjik hastalıklarla başvurdu.	enfeksiyonunun şiddeti arasında ters bir ilişki gözlemlendi
Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2	Jackson ve ark., 2020 Journal of Allergy and Clinical Immunology	Ebeveyn geçmişlerine göre astım riski yüksek olan ve kentsel mahallelerde yaşayan 318 çocuk, doğum öncesi olarak kaydedildi ve Kentsel Çevre ve Çocukluk Çağı Astımı (URECA) kohortuna ileriye dönük olarak takip edildi.	Astım, yüksek total IgE ve spesifik IgE duyarlılığı olan çocuklar, düşük ACE2 ekspresyon seviyelerine sahipti.
Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Derleme and Meta-Analysis	Liu ve ark., 2021 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	Derleme	Astım, daha yüksek COVID-19 şiddeti veya daha kötü prognoz ile ilişkili değildir ve astımı olan hastaların astımı olmayan hastalara kıyasla daha düşük ölüm riskine sahip olduğu bulunmuştur.
COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: Clinical features, impact of comorbidities and treatment	Heffler ve ark., 2021	İtalya'daki Şiddetli Astım Ağı'na (SANI) dahil olan 1504 hastada yapılan çalışmada	Şiddetli astımı olan hastalarda COVID-19'un seyrek olduğu ve şiddetli COVID 19 için bağımsız bir faktör olmadığı sonucuna vardı.
Atopy is predictive of a decreased need for hospitalization for coronavirus disease 2019.	Keswani ve ark., 2020 Annals of Allergy, Asthma & Immunology	SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan 2013 hastada yapılan çalışma Katılımcıların, ortalama (SD) yaşı 50,16 (16.77), %43.3'ü erkek	Alerjik rinit (AR) ve egzama daha düşük hastaneye yatış oranıyla ilişkilendirilirken, AR, COVID-19 enfeksiyonları için daha kısa hastanede

		ve %58.1'i Afrika kökenli Amerikalıydı.	yatış ve entübasyon süresiyle ilişkilendirildi.
The Association between Allergic Rhinitis and COVID-19: A Systematic Derleme and Meta-Analysis	Xu ve ark., 2022 International Journal of Clinical Practice	Derleme	Alerjik rinit, COVID-19 hastalarında koruyucu bir faktör olabilir.
Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality	Ren ve ark., 2022 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	Birleşik Krallık Biobank'ta 16 Mart ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 testini tamamlayan 70.557 yetişkin katılımcının demografik ve klinik verileri analiz edildi.	Her yaştan alerjik rinitli hastalarda SARS-CoV-2 testlerinin pozitif oranları daha düşüktü. Astım testi pozitif olan hastaların hastaneye kaldırılma riski daha yüksekti. Erkeklerde duyarlılık kadınlara göre daha düşüktü.
Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan	Li ve ark., 2020 Journal of Allergy and Clinical Immunology	26 Ocak 2020 ile 5 Şubat 2020 tarihleri arasında Tongji Hastanesine başvuran COVID-19 hastaları geriye dönük olarak kaydedildi ve 3 Mart 2020'ye kadar takip edildi. 548 hastanın 269'unu (%49.1) ağır vaka olarak belirlendi. Hafif geçiren 279 hastanın 2'si şiddetli olmayan astıma sahipken (%0.7),	Şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19'lu hastalar arasında astım prevalansında anlamlı bir fark yoktu.

		269 hastanın 3'ü şiddetli astıma (%1.1) sahipti.	
Clinical, Radiological and Therapeutic Characteristics of Patients with COVID-19 in Saudi Arabia	Shabrawishi ve ark., 2020 PLoS One	COVID-19 geçiren 150 hastada yapılan çalışmada; 105 hasta (%70.0) hafif, 29 hasta (%19.3) orta, 16 hasta (%10.7) ağır semptom şiddeti gösterdi. 105 hafif hastadan yaklaşık %31.3'ü (n= 47) asemptomatikti.	Kadınlar, COVID-19 semptom şiddetini erkeklere göre daha hafif geçirdi. Astımı olan kişilerde COVID-19 şiddeti arasında fark yoktu.
Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study	Yang ve ark., 2020 Journal of Allergy and Clinical Immunology	SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliği ile alerjik hastalıkların ilişkisi (n = 219.959) ve alerjik hastalıkları ve SARS-CoV-2 pozitifliği olan hastalarda (n = 7.340) COVID-19'un klinik sonuçlarındaki fark değerlendirildi.	Alerjik olmayan astımı olan hastaların, alerjik astımı olanlara göre SARS-CoV-2 PCR test pozitifliği ve COVID-19'un ciddi klinik sonuçları açısından daha fazla riske sahip olduğunu ortaya kondu. Astım ve alerjik rinit, artan SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliği olasılığı ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirildi.

2.10. Bağışıklık Sistemi

2.10.1. Doğal Bağışıklık

Doğal bağışıklık, doğuştan gelen ve kalıtsal yapısına ait olmayan maddeleri, daha önce hiç karşılaşmamış olsa bile yabancı bir madde olarak tanıyan, dakikalar veya saatler içinde verilen ilk tepkiyi veren savunma sistemidir (326). Fetal dönemde gelişmeye başlar ve doğum gerçekleştikten sonra da gelişimi devam eder (327). Doğal bağışıklık gelişiminde anne sütü önemlidir (328). Mikroorganizmaya spesifik bir yanıt değildir. Mikroorganizmalara karşı genel bir yanıttır (329). Doğal bağışıklık sistemimiz virüslerde dahil olmak üzere mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturur (330). Doğal bağışıklık tepkileri, viral girişi, translasyonu ve replikasyonu sınırlandırır. Enfekte olmuş hücrelerin tanımlanmasına ve uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Edinsel bağışıklığın gelişimini koordine eder ve hızlandırır (331).

Virüsün tanınması: Doğal bağışıklık sistemi, patojenleri Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), RIG-I benzeri reseptörler (RLR'ler) ve NOD benzeri reseptörler (NLR'ler) gibi çeşitli model tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla tanır (332). Bu reseptörler, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak bilinen, virüslerle ilişkili spesifik moleküler (viral RNA'yı, çift sarmallı RNA'yı (dsRNA) ve diğer viral bileşenleri) modelleri tespit edebilir (333).

Doğal Bağışıklık Yanıtlarının Aktivasyonu: PRR'ler SARS-CoV-2 PAMP'leri tespit ettiğinde, doğal bağışıklık yanıtlarının aktivasyonuna yol açan bir dizi sinyal olayını tetikler (334).

Doğal gelen bağışıklık sisteminin temel bileşenleri şunları içerir:

İnterferonlar (IFN'ler): Bu sinyal proteinleri viral enfeksiyonlara yanıt olarak enfekte olan hücreler tarafından üretilir ve salgılanır (335). IFN'ler viral replikasyonun ve yayılmanın sınırlandırılmasında önemli bir rol oynar (336).

Enflamatuvar Sitokinler: Doğal bağışıklık hücreleri, interleokinler (IL-1 [Makrofajlar, monositler, fibroblastlar], IL-6 [Makrofajlar, T hücreleri, endotel hücreleri], IL10 [Monositler, T hücreleri, B hücreleri], IL-12 [Dendritik hücreler, Makrofajlar, Nötrofiller]), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α [Makrofajlar, T hücreleri, NK hücreleri]) gibi pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinleri salgılar (337, 338). Bu sitokinler, İmmün veya immün olmayan hücreler arasında iletişim kurabilir, MHC ekspresyonunu artırarak epitel hücrelerini aktive etmek için lökositleri toplayabilir, hücre

çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik edebilir ve antijene spesifik immün yanıtlara aracılık edebilirler (339).

Doğal Öldürücü (NK) Hücreler: NK hücreleri, virüsle enfekte olmuş hücreleri doğrudan öldürebilen sitotoksik lenfositlerdir (340). Viral enfeksiyonlar sırasında aktive olurlar ve SARS-CoV-2'ye karşı erken savunmaya katkıda bulunurlar (341).

Fagositik hücreler: Nötrofiller ve monositler, enfeksiyon bölgesine giderek orada mikroorganizmaları tanır ve yutarak hücre içi yıkım (fagositoz) yaparlar (342). Monositler, genellikle kemik iliğindeki miyeloid progenitörlerden köken alan ve kan dolaşımında yer alan lökositlerdir. Dokulara göç ettiklerinde makrofajlara farklılaşabilirler (343). Makrofajlar, enflamasyonu başlatan ve düzenleyen sitokinler üretirler, mikroorganizmaları fagositoz yoluyla harap ederler, ölü dokuları temizlerler ve doku onarım sürecini başlatırlar (342).

SARS-CoV-2 Kaçınma Stratejileri

SARS-CoV-2, virüsün enfeksiyon oluşturma ve konakçı içinde yayılma yeteneğine katkıda bulunabilecek doğal bağışıklık tepkisinden kaçmak veya modüle etmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir (344).

Bazı kaçınma stratejileri şunları içerir:

RNA Değişiklikleri: SARS-CoV-2, konakçı bağışıklık sensörleri tarafından tespit edilmekten kaçınmak için RNA'sını değiştirebilir (345).

Tip I IFN'lerle Etkileşim: Virüs, antiviral savunma için kritik olan tip I interferonların üretimini ve sinyalleşmesini engelleyebilir (346).

Bağışıklık Sinyallemesinin Antagonizmi: Nsp1 proteini gibi SARS-CoV-2 proteinleri, konakçı hücre protein sentezine ve bağışıklık sinyal yollarına müdahale edebilir (347).

İnflamatuar Düzensizlik: Bazı durumlarda, SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisi düzensizleşebilir ve proinflamatuar sitokinlerin aşırı salınmasına ("sitokin fırtınası") yol açarak ciddi immünopatolojiye neden olabilir (348).

2.10.2. Edinsel Bağışıklık

Doğal bağışıklık yanı sıra, insan vücudu bakteriler, virüsler, toksinler vb. yabancı maddelere karşı güçlü bir özgül bağışıklık geliştirme yeteneğine sahiptir. Bu bağışıklık sistemine edinsel veya kazanılmış bağışıklık sistemi denir (349). Antijen adı verilen yabancı moleküller ile uyarılan edinsel bağışıklık, doğal bağışıklığın aksine uyarıma

neden olan antijenlere spesifik yanıt oluşturur (350). Bu spesifik yanıtlar, antijenlerin reseptörleri tarafından T ve B hücre hücrelerinin aktivitesine bağlı olarak gerçekleşir (351).

T ve B lenfosit hücreleri kemik iliğinde gelişir. Daha sonrasında B lenfositleri kemik iliğinde olgunlaşmasını sürdürürken, T lenfositleri timusta olgunlaşır (352). Olgunlaşmamış B lenfositlerinin vücudun kendi antijeniyle etkileşime girerse, bu lenfositler negatif seçim ile öldürülür (353). T lenfositleri yüzeylerinde bulunan proteinlere göre ayırt edilebilir. Bu proteinler, CD4 ve CD8 diye farklılaşma kümesi anlamına gelen CD kısaltması ile belirtilir. Yardımcı T (Th) hücreleri CD4 proteinine sahiptir. Sitotoksik T hücreleri ise CD8 proteinine sahiptir (354).

Kazanılmış bağışıklık humoral ve hücrel bağışıklık olmak üzere iki temel bileşeni vardır (355).

Hücrel Bağışıklık, T Lenfositlerinin Antijenle Etkileşimiyle Aktive Olur

T lenfositleri tarafından gerçekleşen immün yanıttır. Hücrel yanıt, antijenin özgül T lenfositleri ile tanınmasıyla başlar. T lenfositleri, yardımcı T lenfositler ve sitotoksik T lenfositleri olmak üzere iki gruba ayrılır (356).

Antijenler, antijen sunan hücreler (ASH) tarafından işlenip yapısında bulunan insan lökosit antijenleri (HLA I / II) diğer bir ismiyle Majör Doku Uygunluk Kompleksi (MHC I / II) proteinleri tarafından T lenfositlerine sunulur (357). MHC I tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde, MHC II ise dentritik hücre, makrofaj ve B lenfositleri gibi ASH'lerde bulunmaktadır (358). Sitotoksik T hücreleri, MHC I proteini ile bağlanır (359). Yardımcı T hücreleri, MHC II proteinine bağlanmaktadır (360).

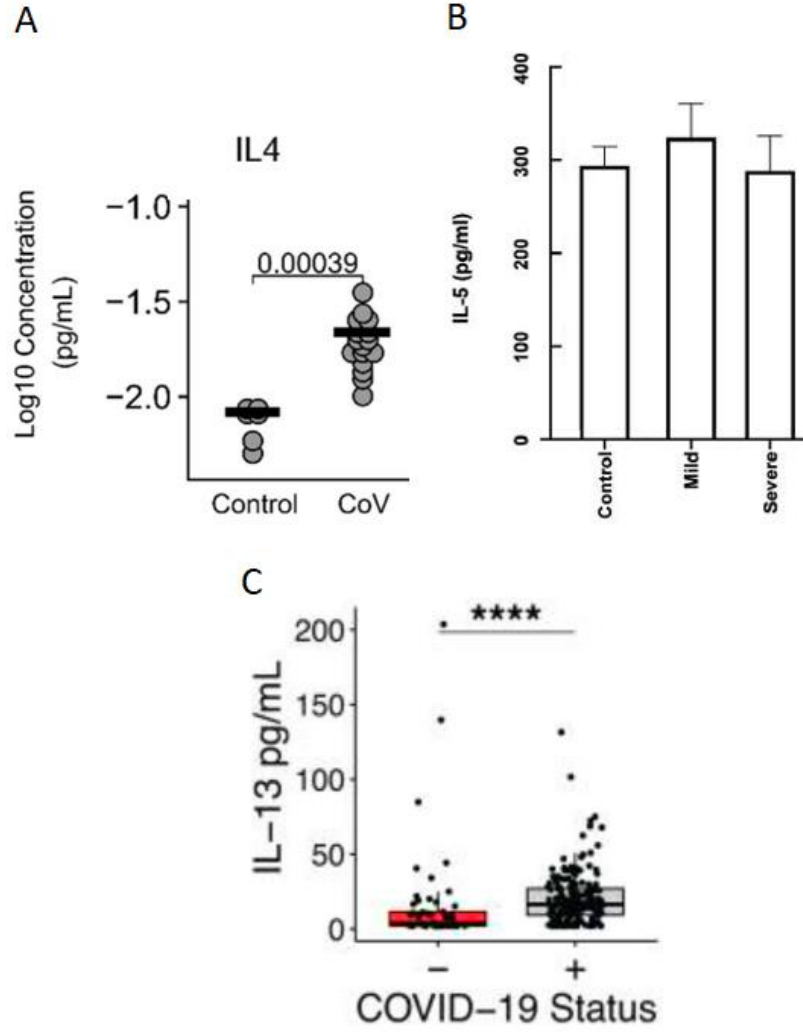
Yardımcı T hücreleri, antijenle aktive olduklarında Th1, Th2 ve Th17 ve Treg olarak adlandırılan alt gruplar oluştururlar (361).

Th1, virüsler dahil olmak üzere mikroorganizmalara verilen yanıtı düzenleyen IFN γ salgılar. IFN γ , makrofajları aktive ederek fagositoz yeteneğini artırır (362). Ayrıca salgıladıkları sitokinler (IFN- γ , IL-2, IL-12) ile sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonuna ve çoğalmasını, makrofajların, NK hücrelerinin ve B hücrelerinin aktivasyonunu indükleyerek hücre aracılı inflamatuvar yanıtları teşvik eder (363).

Th2 hücreleri, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13 üretimiyle tanımlanır (363). IL-4, esas olarak mast hücreleri, Th2 hücreleri, eozinofiller ve bazofiller tarafından salgılanan, bağışıklık düzenleyicisi olarak işlev gören bir sitokindir (364). Epitel hücreleri tarafından

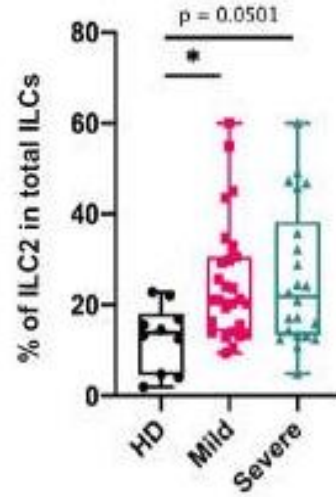
kemokin üretimini ve aşırı mukus salgılanmasını ve fibroblastlar tarafından kollajen üretimini uyarır (365). B hücreleri üzerindeki majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II ve Fcε reseptör moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. B hücrelerini uyararak, IgE ve IgG üretimini uyarır (366). IL-5, T hücreleri, granülositler ve doğal yardımcı hücreler tarafından üretilir (367). Eozinofil ve bazofillerin olgunlaşmasını, büyümesini ve aktivasyonunu sağlar (368). IL-9, mast hücreleri, NK hücreleri, Th2, Th17 ve Treg hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücreler tarafından farklı miktarlarda üretilen bir sitokindir (369). T hücrelerinin ve mast hücrelerinin büyümesinde ve desteklenmesinde görev alır (370). IL-13 üretimini uyararak (371) ve B hücrelerinin IL-4 tarafından uyarılmasını sağlayarak, IgE ve IgG üretimini destekler (372). IL-10, B hücreleri, monositler, dentritik hücreler, NK hücreleri ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenir (373). Patojenlere karşı konakçı immün tepkisinin sınırlandırılmasında merkezi bir rol oynayan, böylece konakçının zarar görmesini önleyen ve normal doku homeostazisini koruyan, anti-inflamatuar özelliklere sahip bir sitokindir (374). Enfeksiyon sırasında, optimum patojen temizliği için gerekli olan, fakat aynı zamanda doku hasarına da neden olabilen Th1 hücrelerinin, NK hücrelerinin ve makrofajların aktivitesini inhibe eder (375). IL-13, birçok hücre tipi tarafından, özellikle Th2 hücrelerinden salınan bir sitokindir (376). B hücrelerini uyararak IgE üretimini sağlar. Dolayısıyla alerji gelişiminde rol oynar. Ayrıca birçok inflammatuar ve otoimmün hastalıkta güçlü bir fibrozis indükleyicisidir (377).

İnsanlardaki alerjik tepki, alerjenden türetilen peptitlerin aktivasyonuna yanıt olarak Th2 sitokinleri tarafından düzenlenir (378). Özellikle alerjinin patogeneğinde önemli rol oynayan IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri, B hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyen sitokinlerdir (379). COVID-19 geçiren hastalarda IL-4 (380), ve IL-13 (381) seviyesi yükselirken, IL-5 (382) seviyesinde anlamlı bir fark oluşmamaktadır (Şekil 2.8).

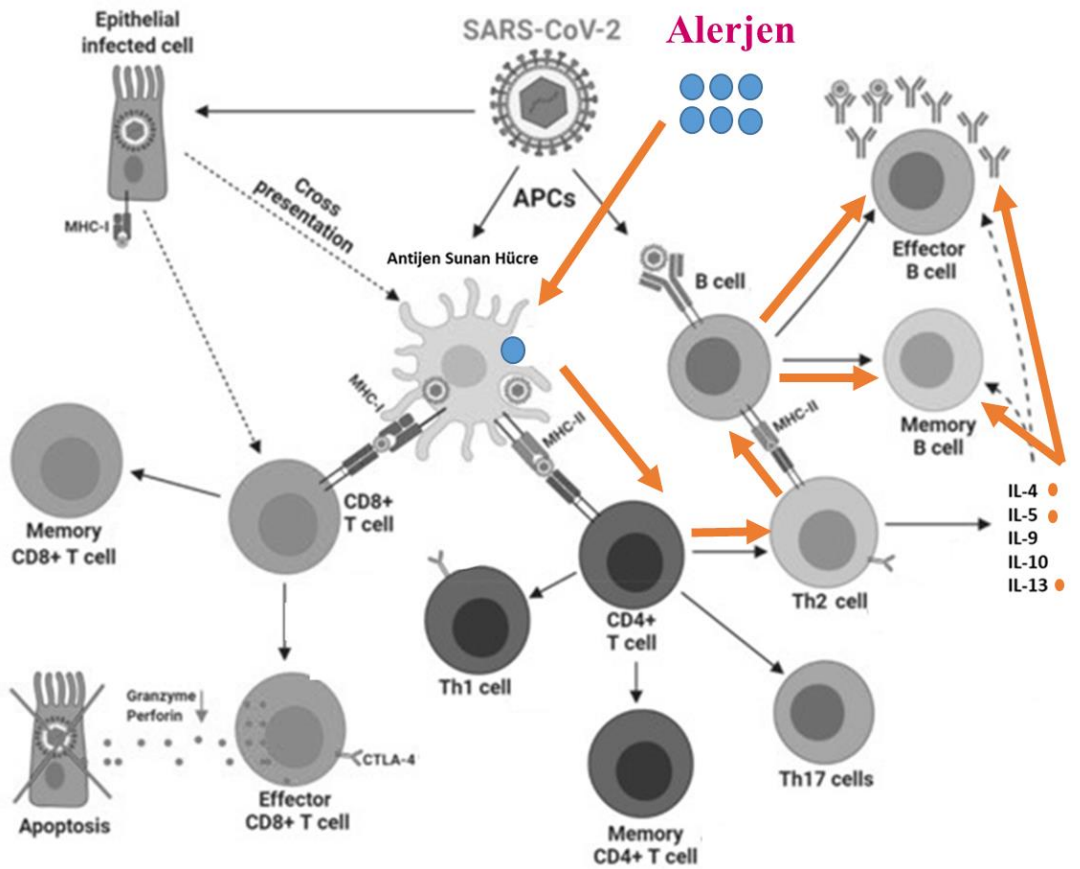


Şekil 2.8. COVID-19 geçiren kişilerde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri. Şekil, 3 farklı çalışmadan alınan grafiklerin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. **A)** Sun ve ark., 2021, tarafından yapılan çalışmada COVID-19 geçiren kişilerde, geçirmeyenlere göre daha yüksek IL-4 seviyesine sahip olduğunu ortaya koydu (380). **B)** Ghazavi ve ark., 2021, tarafından yapılan çalışmada COVID-19 geçiren (orta ve şiddetli semptom gösterenler) ve geçirmeyen kişilerde IL-5 seviyesinde anlamlı bir fark olmadığını buldu (382). **C)** Donlan ve ark., 2021, COVID-19 geçiren kişilerde IL-13 seviyesinin, geçirmeyen kişilere göre anlamlı seviyede yüksek olduğunu belirtti (381).

Yakın zamanda keşif edilen doğuştan lenfoid hücrelerinin (ILC) Th2 aktivasyonunu sağladığı ve bu aktivasyona bağlı olarak IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini uyararak antijenden (alerjenden) bağımsız alerjiyi indüklediği belirtilmiştir (383). COVID-19 geçiren kişilerde ILC2 seviyesi artmaktadır (384) (Şekil 2.9). Bu bağlamda COVID-19'un antijenden bağımsız alerjiyi indükleyebileceği fikri ön plana çıkmakta olup SARS-CoV-2 ve alerjiye ait humoral yanıt şekil olarak verilmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.9. COVID-19 geçiren kişilerde, geçirmeyen kişilere göre ILC2 seviyesi daha yüksektir. ILC2 seviyesi, hastalığı farklı şiddette geçiren kişilerde anlamlı fark oluşturmada. (HD, hastalık geçirmemiş kişileri temsil etmektedir. Mild, COVID-19 hastalığını orta şiddette geçiren kişileri temsil etmektedir. Severe, COVID-19 hastalığını şiddetli geçiren kişileri temsil etmektedir) (384).



Şekil 2.10. SARS-CoV-2 ve alerji immun yanıt mekanizmaları (385) (386). Şekil, 2 farklı çalışmadan modifiye edilmiştir.

Th17, Th1 ve Th2 alt kümelerine ek olarak 2005 senesinde tanımlanan bir yardımcı T hücresi alt kümesi hücreleridir (387). Th17, akut enflamatuvar yanıtları uyarır. Nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlar. Salgıladıkları IL-17, IL-21 ve IL-22 gibi sitokinlerle deri ve mukozal yüzeylerde mikroorganizmalara karşı enflamatuvar yanıt oluştuturlar (388).

Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), bağışıklık tepkisini baskılayarak homeostazı sağlayan ve immun yanıtın vücuda zarar vermesini engelleyen T hücresidir (389). Salgıladıkları IL-10 ve IL-35 gibi baskılayıcı sitokinler ile bağışıklık tepkisini azaltır (390). Granzim ve perforin aracılı efektör T hücrelerini ve B hücrelerini sitoliz ederek, bu hücrelerin etkinliğini azaltır (391). Dentritik hücrelerin aktivitesini baskılar (392). Metabolik etkiler ile bağışıklık tepkisini baskılar. Bu etkiler arasında IL-2 rekabeti, c-AMP ve CD39 tarafından baskılanma ve/veya CD73 tarafından üretilen adenosin reseptörü 2A aracılı immünosupresyon yer alır (393).

Sitotoksik T hücreleri, virüsle enfekte olmuş hücreleri, tümör hücrelerini yok eden efektör hücrelerdir (394). Enfekte hücre ve antijen sunan hücrelerdeki MHC I, sitotoksik T hücrelerine antijen sunar. Sitotoksik T hücrelerinin yapısındaki CD8 proteini ile MHC I etkileşimi sonucu sitotoksik T hücresi uyarılır (395). Yapısında bulunan perforin ve granzim gibi sitolitik efektörlerle enfekte hücre ölümünü sağlarlar (396).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi

Total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta sarısı spesifik IgE ve süt spesifik IgE ELISA test kitleri başarı ile geliştirilmiş olup, gerekli geçerlilik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen ELISA test kitleri ile serum örneklerindeki ilgili parametreler başarıyla ölçüldü. Tezde toplamda 48 ELISA test kiti kullanıldı. Bu kitlerden 16 adeti laboratuvarımızda daha önce geliştirilen SARS-CoV-2 IgG ve total IgG ELISA test kitleri ile gerçekleştirilirken, 32 adeti ise bu tez kapsamında geliştirilen ELISA test kitleri ile çalışıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Tez kapsamında çalışılan ELISA test kitlerinin bir kısmı.

3.1.1. ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi İçin Temin Edilen Malzemeler

Bu tez çalışması İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Merkezi (BAP) tarafından desteklenmiştir (2022/2871). Tez çalışmamız için gerekli malzemeler bu proje kapsamında temin edilmiştir. Bu kapsamda human IgE, myeloma (Sigma, ABD), keçi anti-human IgE antikoru (Sigma, ABD), doğal human IgE protein (ABCAM, UK), lactalbumin (Sigma, ABD), streptavidin-peroxidase (Sigma, ABD), kazein (Sigma, ABD), mikrosantrifüj tüp (0,5 ml -1,5 ml), pipet ucu (100 µl - 200 µl) malzemeleri temin edilmiştir.

3.1.2. ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi İçin Laboratuvarımızda Mevcut Olan Malzemeler ve Cihazlar

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı İmmunoassay geliştirme laboratuvarında hali hazırda mevcut olan 96 kuyucuklu mikrolakalar (Nunc), substrat A ve B, tween80, coating buffer, distile su, PBS, biotin, bovine serum albümin (BSA), alüminyum sülfat, diyaliz membranı, otomatik pipetler, beher, erlen mayer ve mezür malzemeleri kullanıldı. Aynı zamanda etüv cihazı (Şimşek Labortechnik), spektrofotometre (BioTek), manyetik karıştırıcı (IKA), santrifüj cihazı (Hettich), hassas terazi (OHAUS), biyogüvenlik kabini (ESCO), derin dondurucular (ALTUS), buzdolapları (VESTEL - arçelik) gibi elektronik cihazlar ELISA test kitlerinin geliştirilmesi ve serum örneklerinin ölçümü için kullanıldı.

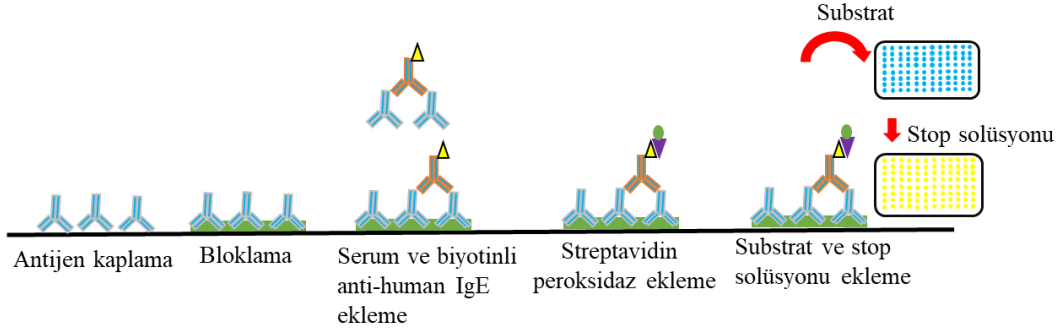
3.1.3. Total IgE ELISA Test Kitinin Geliştirilmesi ve Geçerlilik Çalışmaları

Proje kapsamında alınan IgE 1/10 dilüe edilerek godelere aktarıldı ve -18 C⁰ donduruldu. Kullanılacağı zaman dondurucudan çıkarılan godeler çözündürülüp kullanıldı. Anti-human IgE ise laboratuvarımızda biotin ile bağlandı (397). Oluşturulan biyotinli anti-human IgE, BSA, alüminyum sülfat ve PBS solüsyonları ile stok solüsyonu oluşturuldu. Proje kapsamında satın alınan IgE, myeloma (Sigma) ve doğal human IgE protein'in (ABCAM) keçi anti-human IgE antikoru ile bağlanıp bağlanmadığı ELISA yöntemi ile test edildi. Yapılan incelemede human IgE, myeloma (Sigma) ile keçi anti-human IgE antikoru (Sigma) bağlanıp reaksiyon gösterirken, doğal human IgE protein (ABCAM) ile keçi anti-human IgE antikoru (Sigma) arasında herhangi bir bağlanma gerçekleşmedi. Bu doğrultuda çalışmaya human IgE, myeloma (Sigma) ile devam edildi.

İnsan IgE, myeloma (Sigma) ile anti-human IgG ve human IgG ile anti-human IgE arasında herhangi bir çarpaz reaksiyon olup olmadığı araştırıldı. Bu doğrultuda

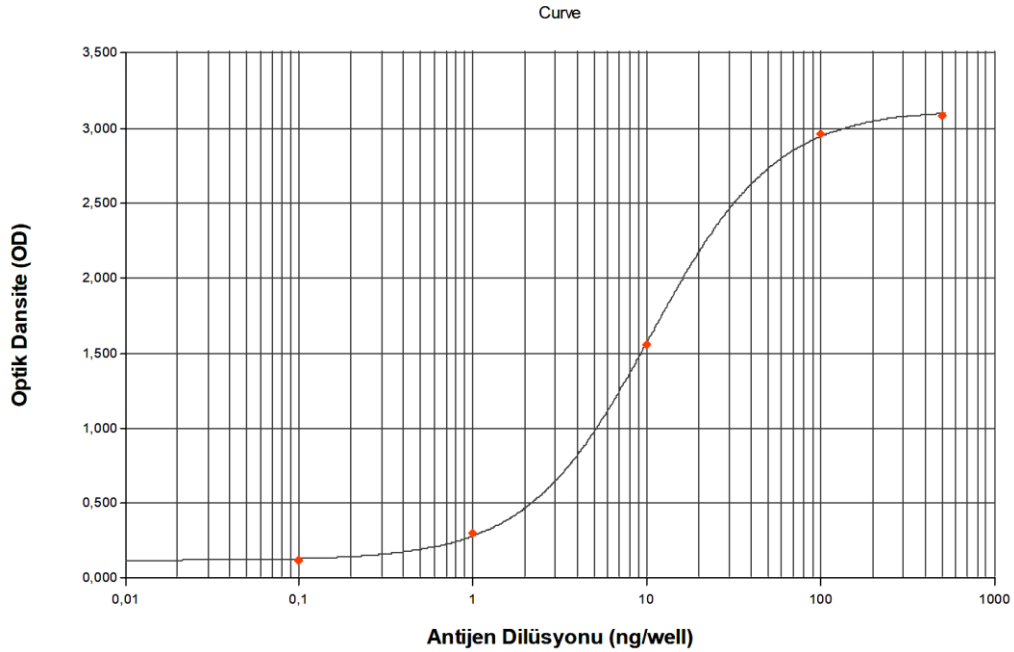
plate'e coating buffer ile sulandırılmış IgG ve IgE kaplaması yapıldı. Etüvde 2 saat inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon aşaması bittikten sonra plate 3 kez yıkandı. Yıkama işlemi bitince PBS ile sulandırılmış %1'lik tween80 ile bloklama gerçekleştirildi. Etüvde 1 saat inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon aşaması bittikten sonra plate 3 kez yıkandı. İnkubasyon aşaması bittikten sonra plate 3 kez yıkandı. Yıkama işlemi bitince anti-human IgE (hem IgE hem de IgG için) ve anti-human IgG (hem IgE hem de IgG için) eklendi. Etüvde 45 dakika inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon aşaması bittikten sonra plate 3 kez yıkandı. Yıkama işlemi bitince streptavidin peroksidaz eklendi ve +4 C⁰'de 15 dakika inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonunda plate 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara substrat A ve B eklendikten sonra 5 dakika boyunca beklenildi ve mavi renk oluşumu sağlandı. Kuyucuklara stop solüsyonu (%11'lik H₂SO₄) eklendi ve sarı renk oluşumu sağlandı. Plate, spektrofotometrede (450 nanometrede (nm)) ölçüldü.

Total IgE ELISA test kiti için yarışmalı ELISA yöntemi ile oluşturuldu. Plate, coating buffer ile dilüe edilen IgE (oranlar displacement yapılarak belirlendi) ile kaplandı. Kaplama sonrası plate inkubasyona bırakıldı (37 C⁰' de etüvde 2 saat veya +4 C⁰'de bir gece). İnkubasyon sonunda plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Bloklama ajanı olarak BSA ve tween80 denendi. BSA'nın alerjik kişilerde çapraz reaksiyon gösterebileceği görüldü (398). Bu yüzden bloklama ajanı olarak tween80 kullanıldı. Bloklama sonrası plate inkubasyona bırakıldı (37 C⁰' de etüvde 1 saat). İnkubasyon sonunda plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Bazı kuyucuklara oluşturduğumuz IgE standartı (4.000 ng/mL, 1.000 ng/mL, 200 ng/mL, 40 ng/mL ve 10 ng/mL) ve diğer kuyucuklara 1/10 oranında (bu oran yapılan displacement sonucu seçildi) dilüsyon bufferı ile dilüe edilen serum örnekleri eklendi. Hemen sonrasında biotinle bağladığımız anti-human IgE, kuyucuklara eklendi ve plate inkubasyona bırakıldı (37 C⁰' de etüvde 45 dakika). İnkubasyon sonunda plate 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işlemi bitince streptavidin peroksidaz eklendi ve +4 C⁰'de 15 dakika inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonunda plate 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara substrat A ve B eklendikten sonra 5 dakika boyunca beklenildi ve mavi renk oluşumu sağlandı. Kuyucuklara stop solüsyonu (%11'lik H₂SO₄) eklendi ve sarı renk oluşumu sağlandı. IgE seviyesi, spektrofotometrede (450 nanometrede (nm)) ölçüldü (Şekil 3.2).



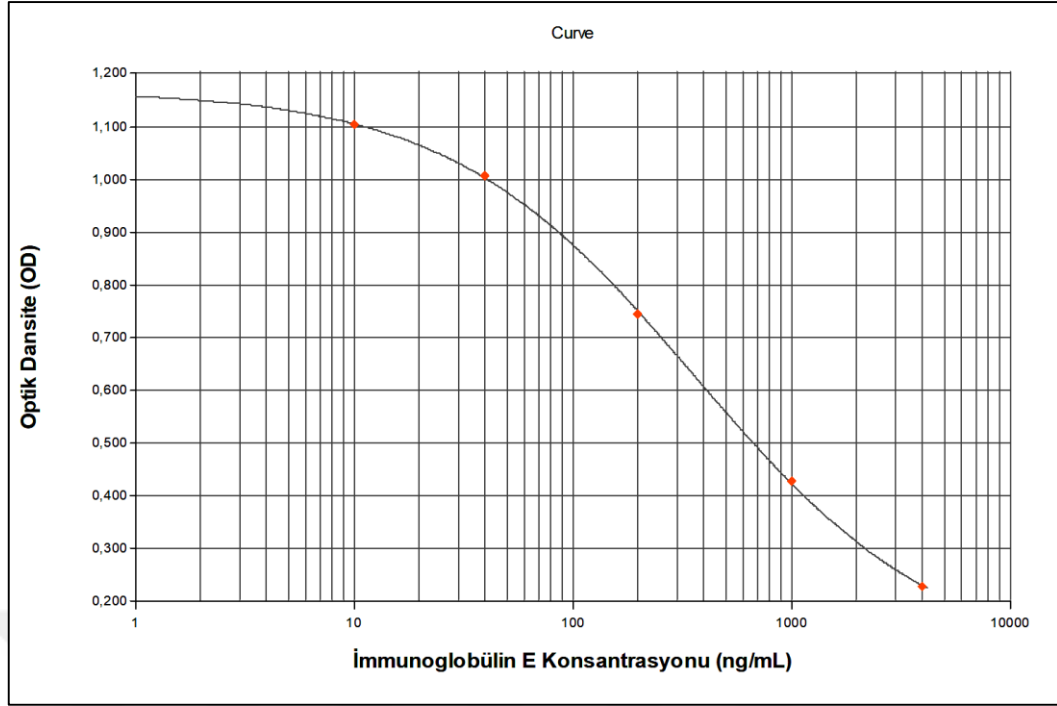
Şekil 3.2. Yarışmalı total IgE ELISA test kiti protokolü.

Geliştirilen ELISA testinde antijen ve standart dilüsyonlarını başarı ile oluşturuldu. Bu bağlamda farklı konsantrasyonlarda antijen kaplaması yapıldı ve diğer basamaklar her kuyucuğa aynı oran ve miktarda eklendi. Spektrofotometrede ölçüm gerçekleştirildi. Ölçüm sonuçları grafik halinde gösterilmiştir (Şekil 3.3.)



Şekil 3.3. Yarışmalı IgE ELISA test kitinde antijen dilüsyonuna bağlı OD grafiği

Geliştirilen ELISA test kitinde IgE standartı (4.000 ng/mL, 1.000 ng/mL, 200 ng/mL, 40 ng/mL ve 10 ng/mL) oluşturuldu. IgE standart eğri grafiği; kaplama, blokama, biyotinli anti-human IgE, streptavidin peroksidaz, substrat ve stop basamakları aynı oran ve miktarda katılırken, sadece blokama sonrası eklenen standart'ta konsantrasyonlar farklıydı ve spektrofotometrede ölçüm gerçekleştirilerek testin standart eğri grafiği oluşturuldu (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Yarışmalı Total IgE ELISA test kiti standart eğri grafiği.

Total IgE ELISA test kitinin geçerlilik çalışmalarından bir diğeri ise; hastanede total IgE ölçümü yapılan serum örneklerinin bizim geliştirdiğimiz test kitinde de total IgE ölçümü yapılarak hastane sonuçlarıyla, geliştirdiğimiz kitin sonuçları arasındaki korelasyona bakılmasıydı. Hastanede total IgE seviyesi, Siemens IMMULITE 2000 cihazı ile ölçülmüştür. Korelasyon çalışması, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Hastanesinden temin edilen 80 numunede gerçekleştirildi. Yapılan analizde hastanede ki sonuçlar ile geliştirdiğimiz kitte ki sonuçlar %92.5 korele olduğu ortaya kondu.

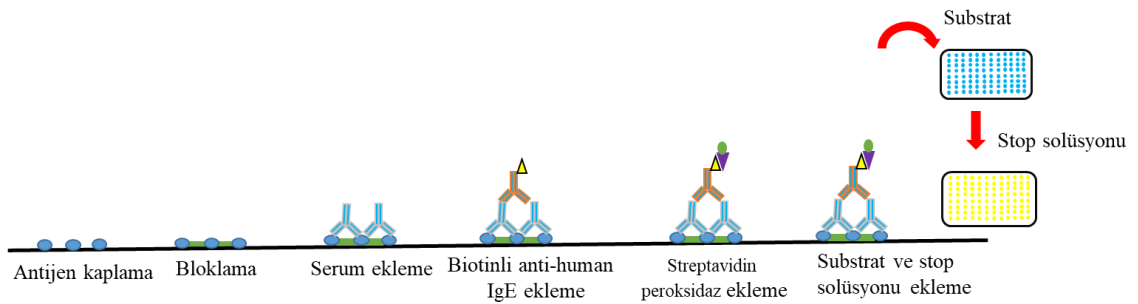
Geçerlilik çalışmalarının sonucu ise değişkenlik katsayıları (CV) hesaplanmasıdır. Düşük IgE seviyesine sahip 19 serum örneği ve yüksek IgE seviyesine sahip 19 serum örneği 4 farklı plate'te çalışılarak intra-assay ve inter-assay CV leri hesaplandı. Yapılan çalışmada, yüksek IgE seviyesine sahip numuneler için intra-assay %7,85 ve inter-assay %7,89, Düşük IgE seviyesine numuneler için ise intra-assay %4,73 ve inter-assay %4,73 olarak hesaplanmıştır.

3.1.4. Spesifik IgE ELISA Test Kitlerinin Geliştirilmesi ve Geçerlilik Çalışmaları

3 farklı spesifik IgE ELISA testi geliştirildi. Bunlar: Yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta sarısı spesifik IgE ve süt spesifik IgE ELISA test kitleridir. Her testte kendisine

spesifik ekstratlar antijen olarak kullanıldı. ELISA test kitleri direk ELISA yöntemi ile oluşturuldu.

Boş kuyuklar her testin kendisine spesifik ekstratları ile kaplandı (10µg/well). Kaplama sonrası plate inkubasyona bırakıldı (37 C⁰' de etüvde 2 saat veya +4 C⁰'de bir gece). İnkubasyon sonunda plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. İnkubasyon sonunda plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Bloklama ajanı olarak BSA ve tween80 denendi. BSA, alerjik kişilerde çapraz reaksiyon gösterebileceği görüldü (Yılmaz, Y 2023). Bu yüzden bloklama ajanı olarak tween80 kullanıldı. Bloklama sonrası plate inkubasyona bırakıldı (37 C⁰' de etüvde 1 saat). İnkubasyon sonunda plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 1/2 oranında (bu oran yapılan displacement sonucu seçildi) dilüsyon bufferı ile dilüe edilen serum örnekleri eklendi. Plate inkubasyona bırakıldı (37 C⁰' de etüvde 1 saat). İnkubasyon sonunda plate 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Laboratuvarımızda biotinle bağladığımız anti-human IgE eklendi. Plate inkubasyona bırakıldı (37 C⁰' de etüvde 45 dakika). İnkubasyon sonunda plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkanan platelere streptavidin peroksidaz eklendi ve +4 C⁰'de 15 dakika inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonunda plate 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara substrat A ve B eklendikten sonra 10 dakika boyunca beklenildi ve mavi renk oluşumu sağlandı. Kuyucuklara stop solüsyonu (%11'lik H₂SO₄) eklendi ve sarı renk oluşumu sağlandı. Spesifik IgE seviyesi, spektrofotometrede (450 nanometrede (nm)) ölçüldü (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Direk spesifik IgE ELISA test kiti protokolü.

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde Siemens IMMULITE 2000 cihazı ile spesifik IgE ölçümü yapılan serum örnekleri temin edildi. Geliştirdiğimiz ELISA kitleri ile aynı serum örnekleri çalışıldı. Hastane sonuçlarıyla kendi sonuçlarımız karşılaştırıldı.

Yumurta beyazı spesifik IgE ELISA test kiti geçerlilik çalışmaları yapıldı. Bu bağlamda Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal hastanesinden temin edilen ve yumurta beyazı spesifik IgE sonucu bilinen 37 pozitif ve 42 negatif serum örnekleri, geliştirdiğimiz test kitinde ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümde, geliştirdiğimiz test kiti ile hastane sonuçları karşılaştırıldı. Geliştirilen yumurta beyazı spesifik IgE ELISA test kitinde negatifler %93.39 – pozitifler %89 oranında hastane sonuçlarıyla benzerlik gösterdi. Geçerlilik çalışmalarından bir diğeri ise; yumurta beyazı spesifik IgE sonucu negatif ve pozitif olan iki serum numunesi, her biri her plate'te 48 kuyucukta çalışılacak şekilde 4 farklı plate'te çalışılarak intra-assay ve inter-assay CV leri hesaplanmasındı. Yumurta beyazı IgE ELISA test kiti için pozitif numuneler için intra-assay %6,20 ve inter-assay %6,82, negatif numuneler için ise intra-assay %7,17 ve inter-assay %9.71 olarak hesaplandı.

Yumurta sarısı spesifik IgE ELISA test kiti geçerlilik çalışmaları yapıldı. Bu bağlamda Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal hastanesinden temin edilen ve yumurta sarısı spesifik IgE sonucu bilinen 40 pozitif ve 44 negatif serum örnekleri, geliştirdiğimiz test kitinde ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümde, geliştirdiğimiz test kiti ile hastane sonuçları karşılaştırıldı. Geliştirilen yumurta beyazı spesifik IgE ELISA test kitinde negatifler %97.70 – pozitifler %97,50 oranında hastane sonuçlarıyla benzerlik gösterdi. Geçerlilik çalışmalarından bir diğeri ise; yumurta sarısı spesifik IgE sonucu negatif ve pozitif olan iki serum numunesi, her biri her plate'te 48 kuyucukta çalışılacak şekilde 4 farklı plate'te çalışılarak intra-assay ve inter-assay CV leri hesaplanmasındı. Yumurta sarısı IgE ELISA test kiti için pozitif numuneler için intra-assay %7,82 ve inter-assay %9,78, negatif numuneler için ise intra-assay %7,02 ve inter-assay %7,81 olarak hesaplandı.

Süt spesifik IgE ELISA test kiti geçerlilik çalışmaları yapıldı. Bu bağlamda Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal hastanesinden temin edilen ve süt spesifik IgE sonucu bilinen 38 pozitif ve 42 negatif serum numuneleri, geliştirdiğimiz test kitinde ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümde, geliştirdiğimiz test kiti ile hastane sonuçları karşılaştırıldı. Geliştirilen süt spesifik IgE ELISA test kitinde negatifler %73.80 – pozitifler %92.1 oranında hastane sonuçlarıyla benzerlik gösterdi. Geçerlilik çalışmalarından bir diğeri ise; süt spesifik IgE sonucu negatif ve pozitif olan iki serum numunesi, her biri her plate'te 48 kuyucukta çalışılacak şekilde 4 farklı plate'te çalışılarak intra-assay ve inter-assay CV leri hesaplanmasındı. Süt spesifik IgE ELISA test kiti için

pozitif numuneler için intra-assay %6,01 ve inter-assay %8,06, negatif numuneler için ise intra-assay %5,97 ve inter-assay %7,13 olarak hesaplandı.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Araştırmada daha önce laboratuvarımıza serum örneği vermiş 18-65 yaş aralığında bulunan yetişkin kişilerin serumlarında total ve spesifik IgE, total IgE ve SARS-CoV-2 IgG düzeyleri incelendi. Araştırmamızın tipi tanımlayıcı olarak planlandı.

3.2.1. Araştırma Hipotezi ve Amacı

Enfeksiyonların, özellikle de solunum enfeksiyonlarının alerjik duyarlılık üzerine etkilerinin olduğu fakat bu konudaki mevcut bilgilerin yetersiz olduğu çoğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Dünyanın son pandemisi olan COVID-19 viral enfeksiyonu ile alerjik duyarlılık arasında bir ilişki var mıdır sorusunu cevap alabilmek için aşağıdaki hipotezler test edildi.

Hipotez I: COVID-19 sonrası süreçte total ve spesifik IgE düzeyleri değişir.

Hipotez II: COVID-19 sonrası total ve spesifik IgE düzeyleri, daha önceden alerjik olan ve alerjik olmayan bireylerde farklıdır.

Hipotez III: Hastalığın belirtileri ve şiddeti (hastane tedavisi, yoğun bakım tedavisi) total ve spesifik IgE düzeylerini etkiler.

Hipotez IV: Aşılamalar total ve spesifik IgE düzeylerini etkiler.

Çalışma, Total IgE ve alerji spesifik IgE ELISA kitleri geliştirilmesi ve COVID-19 hastalığının ve aşıların alerjik duyarlılık üzerine etkisinin olup olmadığı ortaya konulması amacıyla planlanmıştır.

3.2.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışma 4 Denemeden oluşmaktadır. Denemelerin dahil olma kriterleri aşağıda gösterilmiştir.

Deneme I için: COVID-19 geçirmiş olması gerekiyor.

Deneme II için: COVID-19 geçirmiş ama aşı olmaması gerekiyor.

Deneme III için: COVID-19 geçirmiş olması gerekiyor.

Deneme IV için: COVID-19 geçirmeyenlerin aşı olması gerekiyor.

3.2.3. Veri Toplama Araçları

Katılımcılardan gruplar için gerekli bilgileri sağlamak amacıyla katılımcı bilgi formu dolduruldu. Katılımcı bilgi formunda ad, soyad, yaş, boy, kilo ve cinsiyet bilgileri alındı. Bunun yanında COVID-19 hastalığı geçirip geçirmediği, geçirdiyse hangi tarihte geçirdiği ve hangi semptomlar gösterdiği bilgileri alındı. Katılımcılardan mevcut veya eskiden olan şimdi olmayan (tolerans gerçekleşen) bir alerjik hastalığı olup olmadığı bilgileri alındı. Aynı zamanda katılımcılardan aşılama durumları hakkında bilgiler alındı (hangi aşı veya aşıları oldukları ve aşı olduysa kaç doz oldukları). Alınan bilgiler dahilinde, oluşturulan gruplarda dahil edilme ve dışlanma kriterleri göz önünde bulundurularak katılımcılar gruplara yerleştirildi (Şekil 3.6).



KATILIMCI BİLGİ FORMU

Ad:

Soyad:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Cinsiyet:

COVID-19 geçirdiniz mi? EVET: ☐ HAYIR: ☐

COVID-19'u hangi tarihte geçirdiniz?/...../20....

Herhangi bir alerjik hastalığınız var mı?

Polen: ☐ Toz: ☐ Yumurta: ☐ Süt: ☐ Penisilin: ☐ Diğer: ☐

Tolerans (eskiden olan şimdi olmayan) gerçekleşen alerjik bir geçmişiniz var mıydı?

COVID-19 hastalığınızı hangi belirtiyle atlattınız?

Aseptomatik (PCR pozitif fakat belirti yoktu): ☐

Hafif (hafif solunum semptomları ve normal akciğer muayenesi): ☐

Orta (pnömoni, ateş ve öksürük, ancak hipoksemi veya solunum sıkıntısı yok): ☐

Şiddetli (semptomların üzerinde ve oksijen saturasyonu normalden düşük içeriyordu <%92 ve solunum sıkıntısı): ☐

Kritik hastalık (akut solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu, şok veya yaşamı tehdit eden diğer organ işlev bozuklukları): ☐

Aşılanma durumunuz nedir?

	Sinovac	BioNTech
1. Doz:	☐	☐
2. Doz:	☐	☐
3. Doz:	☐	☐
4. Doz:	☐	☐

Şekil 3.6. Katılımcılardan gerekli bilgileri elde edebilmek için katılımcı bilgi formu doldurtuldu.

3.2.4. Araştırmanın Değişkenleri

Çalışma bağımsız gruplar tarafından oluşturulmaktadır.

3.2.5. Araştırma Planı

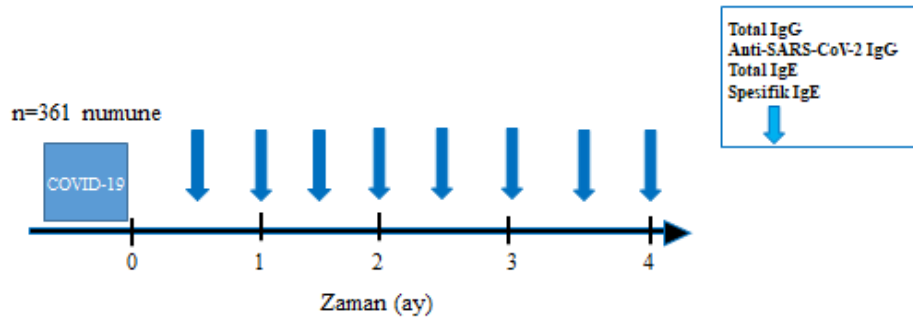
Deneme I: COVID-19 sonrasında belirli zaman dilimlerinde total ve spesifik IgE düzeylerinin incelemek amacıyla Deneme I oluşturuldu. Bu amaç doğrultusunda COVID-19 alerjik yanıtı tetikliyor mu? Hipotezine cevap arandı.

Amaç:

COVID-19 sonrasında belirli zaman dilimlerinde total ve spesifik IgE düzeylerini incelemek

Hipotez:

COVID-19 alerjik yanıtı tetikliyor mu?



- Numunelerin 18-65 yaş arasındaki kişilere ait olması gerekiyor.
- Belirlenen zaman diliminde en az 1 kez serum alınmalıdır.

Şekil 3.7. Deneme I çalışma dizaynı.

Laboratuvarımıza daha önce serum vermiş olan katılımcılardan; COVID-19 geçirip geçirmediği, aşı olup olmadığı bilgileri alındı. Alınan bilgilere istinaden aşısız olup hastalığı geçirdikten sonra ki 4 ay içerisinde laboratuvarımıza serum örneği veren kişiler 1. gruba dahil edildi. Deneme I; 0-1 ay, 1-2 ay, 2-3 ay ve 3-4 ay arası olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı. Serumları bulunan kişilerden alınan bilgiler sayesinde katılımcıların serumları alt gruplara dahil edildi.

Deneme I için dahil edilme kriteri: COVID-19 hastalığını geçirmiş olması, COVID-19 hastalığını son 4 ay içerisinde geçirmiş olması, aşı olmamış olması, herhangi bir kronik rahatsızlığının olmaması.

Deneme I dışlanma kriteri: COVID-19 geçirmemiş olması, COVID-19 hastalığını son 4 ay içerisinde geçirmemiş olması, aşı olunması, herhangi bir kronik hastalığı bulunması.

Çalışmaya 18-65 yaş aralığında bulunan 361 kişi dahil edildi. Katılımcıların 132 kişisi (%37) erkek, 229 kişisi (%63) kadından oluşmaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Deneme I katılımcı demografik bilgisi

Deneme I	N	%
Cinsiyet	361	100
Erkek	132	37
Kadın	229	63
Yaş	361	100
Genç (18-65)	361	100

Katılım sağlayan 361 kişi her alt grupta eşit sayıda bulunmamaktadır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, aynı serumda çalışılan parametrelerin fazla ve yoğun dilüsyon oranları olmasından dolayı (özellikle spesifik IgE'lerde serum dilüsyonunun 1/2 gibi yoğun dilüsyonu), numune yetersizliği sebebiyle her serum örneği her ELISA testinde kullanılamamıştır. Bu doğrultuda; total IgE, yumurta beyazı ve sarısı spesifik IgE testi için; 0-1 ay aralığında 77, 1-2 ay aralığında 72, 2-3 ay aralığında 62 ve 3-4 ay aralığında 118 kişi olmak üzere 329 kişi kullanıldı. Total IgG testi için; 0-1 ay aralığında 77, 1-2 ay aralığında 70, 2-3 ay aralığında 62 ve 3-4 ay aralığında 118 kişi olmak üzere 327 kişi kullanıldı. SARS-CoV-2 IgG testi için; 0-1 ay aralığında 72, 1-2 ay aralığında 64, 2-3 ay aralığında 52 ve 3-4 ay aralığında 114 kişi olmak üzere 302 kişi kullanıldı. Süt spesifik IgE testi için; 0-1 ay aralığında 77, 1-2 ay aralığında 72, 2-3 ay aralığında 62 ve 3-4 ay aralığında 115 kişi olmak üzere 326 kişi kullanıldı.

Katılımcıların SARS-CoV-2 IgG seviyeleri daha önce bize serum örneği verdiklerinde ölçümü gerçekleştirilmişti. Tez projesinde laboratuvarımızda geliştirilen total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta beyazı spesifik IgE ve süt spesifik IgE ELISA kitleri ile total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta sarısı spesifik IgE, süt spesifik IgE ölçümleri gerçekleştirildi. Laboratuvarımızda önceden geliştirilen total IgG ELISA testi ile total IgG ölçümleri gerçekleştirildi.

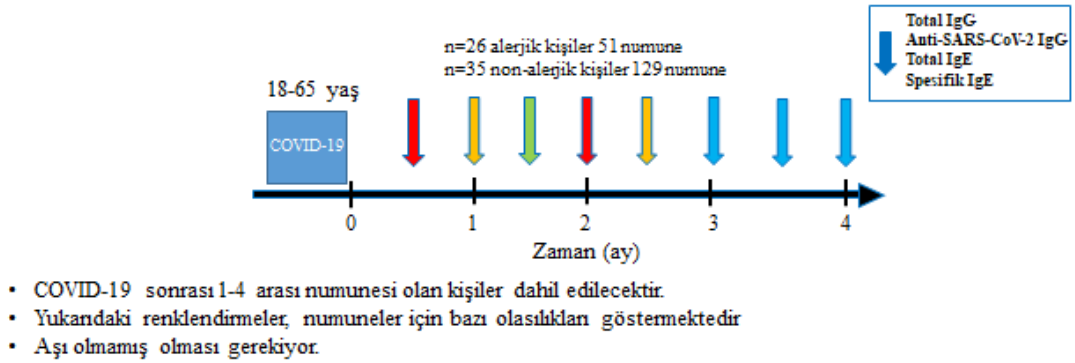
Deneme II: Daha önceden alerjik olan bireylerle, alerjik olmayan bireylerde COVID-19 sonrası total ve spesifik IgE düzeylerini karşılaştırmak amacıyla Deneme II oluşturuldu. Bu amaç doğrultusunda COVID-19'a bağlı olası alerjik yanıt, daha önceden var olan alerjik hassasiyete mi bağlı? Hipotezine cevap arandı.

Amaç:

Daha önceden alerjik olan bireylerle, alerjik olmayan bireylerde COVID-19 sonrası total ve spesifik IgE düzeylerini karşılaştırmak

Hipotez:

COVID-19'a bağlı olası alerjik yanıt, daha önceden var olan alerjik hassasiyete mi bağlı?



Şekil 3.8. Deneme II çalışma dizaynı.

Laboratuvarımıza daha önce serum örneği vermiş olan katılımcılardan COVID-19 geçirip geçirmediği, aşı olup olmadığı ve herhangi bir alerjik hastalığı olup olmadığı bilgileri alındı. Alınan bilgilerden istinaden aşısız olup hastalığı geçirdikten sonra ki 4 ay içerisinde laboratuvarımıza serum veya serumlar veren kişiler, alerjik ve alerjik olmayan olarak 2 alt gruba ayrıldı. Kişilerden alınan bilgiler dahilinde serumlar alt gruplara dahil edildi.

Deneme II için dahil edilme kriteri: COVID-19 hastalığını geçirmiş olması, COVID-19 hastalığını son 4 ay içerisinde geçirmiş olması, aşı olmamış olması, alerjik hastalığı olması (alt gruplar için), alerjik rahatsızlığının olmaması (alt gruplar için) ve en az 1 serum örneğinin bulunması (farklı zamanlarda olmak şartıyla aynı kişiye ait serumlar dahil edildi)

Deneme II dışlanma kriteri: COVID-19 geçirmemiş olması, COVID-19 hastalığını son 4 ay içerisinde geçirmemiş olması ve aşı olunması

Çalışmaya 18-65 yaş aralığında bulunan 61 kişi dahil edildi. Dahil edilen katılımcılar en az 1 serum örneğine sahip olup, Deneme II de toplam 180 serum örneği

ile çalışılmıştır. Katılımcıların 30 kişisi (%49) erkek, 31 kişisi (%51) kadından oluşmaktadır (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Deneme II katılımcı demografik bilgisi

Deneme II	N	%
Cinsiyet	61	100
Erkek	30	49
Kadın	31	51
Yaş	61	100
Genç (18-65)	61	100

Katılım sağlayan 61 kişiye ait 180 serum örneği her alt grupta eşit sayıda bulunmamaktadır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, aynı serumda çalışılan parametrelerin fazla ve yoğun dilüsyon oranları olmasından dolayı (özellikle spesifik IgE’lerde serum dilüsyonunun 1/2 gibi yoğun dilüsyonu), numune yetersizliği sebebiyle her serum örneği her ELISA testinde kullanılamamıştır. Bu doğrultuda; SARS-CoV-2 IgG, total IgE, total IgG testi için; alerjik grupta 51, non-alerjik grupta 129 serum örneği kullanılmak üzere toplamda 180 serum örneği kullanıldı. Yumurta beyazı ve süt spesifik IgE testleri için alerjik grupta 49, non-alerjik grupta 129 serum örneği kullanılmak üzere toplamda 178 serum örneği kullanıldı. Yumurta sarısı spesifik IgE testleri için alerjik grupta 50, non-alerjik grupta 129 serum örneği kullanılmak üzere toplamda 179 serum örneği kullanıldı.

Katılımcıların SARS-CoV-2 IgG seviyeleri daha önce bize serum örneği verdiklerinde ölçümü gerçekleştirilmişti. Tez projesinde laboratuvarımızda geliştirilen total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta beyazı spesifik IgE ve süt spesifik IgE ELISA kitleri ile total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta sarısı spesifik IgE, süt spesifik IgE ölçümleri gerçekleştirildi. Laboratuvarımızda önceden geliştirilen total IgG ELISA testi ile total IgG ölçümleri gerçekleştirildi.

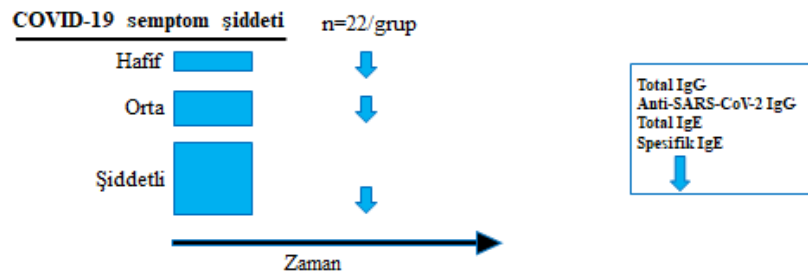
Deneme III: Hastalığın belirtileriyle ve şiddetiyle (hastane tedavisi, yoğun bakım tedavisi) total ve spesifik IgE düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Deneme III oluşturuldu. Bu amaç doğrultusunda COVID-19'un şiddeti alerji yanıtını etkiler mi? Hipotezine cevap arandı.

Amaç:

Hastalığın belirtileriyle ve şiddetiyle (hastane tedavisi, yoğun bakım tedavisi) total ve spesifik IgE düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek

Hipotez:

COVID-19'un şiddeti alerji yanıtını etkiler mi?



Şekil 3.9. Deneme III çalışma dizaynı.

Laboratuvarımıza daha önce serum örneği vermiş olan katılımcılardan COVID-19 geçirip geçirmediği ve hastalığı geçirmişse hangi semptomlar gösterdiği bilgileri alındı. Semptom şiddetleri; hafif, orta ve şiddetli olarak 3 alt grup oluşturuldu (399) ve her grup 22 kişiden oluşmaktadır. Kişilerden alınan bilgiler dahilinde serumlar alt gruplara dahil edildi.

Deneme III için dahil edilme kriteri: COVID-19 hastalığını geçirmiş olması

Deneme III dışlanma kriteri: COVID-19 geçirmemiş olması

Çalışmaya 18-65 yaş aralığında bulunan 66 kişi dahil edildi. Katılımcıların 32 kişisi (%48) erkek, 34 kişisi (%52) kadından oluşmaktadır (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Deneme III katılımcı demografik bilgisi

Deneme III	N	%
Cinsiyet	66	100
Erkek	32	48
Kadın	34	52
Yaş	66	100
Genç (18-65)	66	100

Katılım sağlayan 66 kişiye ait 146 serum örneği ile çalışıldı. Farklı dozlarda aşılanmış kişilerin serum örnekleri çalışmaya dahil edildi. Bu bağlamda; total IgG ve IgE, spesifik IgE (süt, yumurta beyazı ve sarısı) ölçümü, hastalığı hafif geçiren kişilerden 39, orta geçiren kişilerden 33 ve şiddetli geçiren kişilerden 74 serum örneği ile gerçekleştirilmiştir. SARS-CoV-2 IgG ölçümü ise hafif geçiren kişilerden 37, orta geçiren kişilerden 31 ve şiddetli geçiren kişilerden 71 serum örneği ile gerçekleştirilmiştir.

Katılımcıların SARS-CoV-2 IgG seviyeleri daha önce bize serum örneği verdiklerinde ölçümü gerçekleştirilmişti. Tez projesinde laboratuvarımızda geliştirilen total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta beyazı spesifik IgE ve süt spesifik IgE ELISA kitleri ile total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta sarısı spesifik IgE, süt spesifik IgE ölçümleri gerçekleştirildi. Laboratuvarımızda önceden geliştirilen total IgG ELISA testi ile total IgG seviyesi ölçümleri gerçekleştirildi.

Tablo 3.4. Deneme IV katılımcı demografik bilgisi

Deneme IV	N	%
Cinsiyet	178	100
Erkek	83	47
Kadın	95	53
Yaş	178	100
Genç (18-65)	178	100

Katılım sağlayan 178 kişi, alt gruplarda eşit sayıda bulunmamaktadır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, aynı serumda çalışılan parametrelerin fazla ve yoğun dilüsyon oranları olmasından dolayı (özellikle spesifik IgE’lerde serum dilüsyonunun 1/2 gibi yoğun dilüsyonu), numune yetersizliği sebebiyle her serum örneği her ELISA testinde kullanılamamıştır. Bu doğrultuda; total ıgE ve IgG, yumurta beyazı, sarısı ve süt spesifik IgE testleri için; alerjik aşılı olan 42, aşılı ve non-alerjik olan 44, aşısız ve alerjik olan 36, aşısız ve non-alerjik olan 55 kişinin serum örnekleri kullanıldı. SARS-CoV-2 IgG testi için; alerjik aşılı olan 37, aşılı ve non-alerjik olan 41, aşısız ve alerjik olan 29, aşısız ve non-alerjik olan 56 kişinin serum örnekleri kullanıldı.

Katılımcıların SARS-CoV-2 IgG seviyeleri daha önce bize serum örneği verdiklerinde ölçümü gerçekleştirilmişti. Tez projesinde laboratuvarımızda geliştirilen total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta beyazı spesifik IgE ve süt spesifik IgE ELISA kitleri ile total IgE, yumurta beyazı spesifik IgE, yumurta sarısı spesifik IgE, süt spesifik IgE ölçümleri gerçekleştirildi. Laboratuvarımızda önceden geliştirilen total IgG ELISA testi ile total IgG ölçümleri gerçekleştirildi.

3.2.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma genel olarak COVID-19'un alerji oluşumuna etkisini inceliyor olmakla birlikte, alerjinin COVID-19 oluşumuna etkisi daha sınırlı düzeyde çalışıldı.

3.2.7. Grup Sayısının Belirlenmesi ve İstatistiksel Analizi

Çalışma dâhil edilecek kişi sayısının belirlenmesi için G*Power isimli bilgisayar programı kullanıldı.

Deneme I: Bağımsız gruplar için (one-way ANOVA) yapılan power analizi sonucu tip 1 hata (α) 0,05, tip 2 hata (β) 0,20 (Güç=0.80) ve etki büyüklüğü (f) 0,25 (medium effect) olarak kabul edildiğinde örneklem sayısı her bir grup için en az 45, toplamda 180 kişi olarak hesaplandı.

Deneme II: Bağımsız gruplar için (independent t testi) yapılan power analizi sonucu tip 1 hata (α) 0,05, tip 2 hata (β) 0,20 (Güç=0.80) ve etki büyüklüğü (d) 0,8 (large effect) olarak kabul edildiğinde örneklem sayısı her bir grup için en az 26, toplamda 52 kişi olarak hesaplandı.

Deneme III: Bağımsız gruplar için (one-way ANOVA) yapılan power analizi sonucu tip 1 hata (α) 0,05, tip 2 hata (β) 0,20 (Güç=0.80) ve etki büyüklüğü (f) 0,4 (large effect) olarak kabul edildiğinde örneklem sayısı her bir grup için en az 22, toplamda 66 kişi olarak hesaplandı.

Deneme IV: Bağımsız gruplar için (one-way ANOVA) yapılan power analizi sonucu tip 1 hata (α) 0,05, tip 2 hata (β) 0,20 (Güç=0.80) ve etki büyüklüğü (f) 0,4 (large effect) olarak kabul edildiğinde örneklem sayısı her bir grup için en az 19, toplamda 76 kişi olarak hesaplandı.

Çalışmada istatistiksel analiz SPSS programının 26. versiyonu ile yapıldı. Örneklem sayısı 50'den fazla olan gruplara Kolmogorov-Smirnov normallik testi uygulanırken, örneklem sayısı 50'den az olan gruplar için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Yapılan normallik testlerinde, verilerin hepsinin non-parametrik olduğu ortaya kondu.

2'li bağımsız gruba sahip parametrelerde non-parametrik Mann-Whitney U testi, 2'den fazla bağımsız gruplara ise non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulandı. 2'den fazla gruplarda ki ikili karşılaştırmaların anlamlılık değerleri çoklu testler için Bonferroni düzeltilmesi ile belirlenmiştir. Cinsiyetler arasındaki fark, Minitab istatistik programında genel doğrusal model (GLM) ile belirlenmiştir.

3.3. Etik Kurul İzni

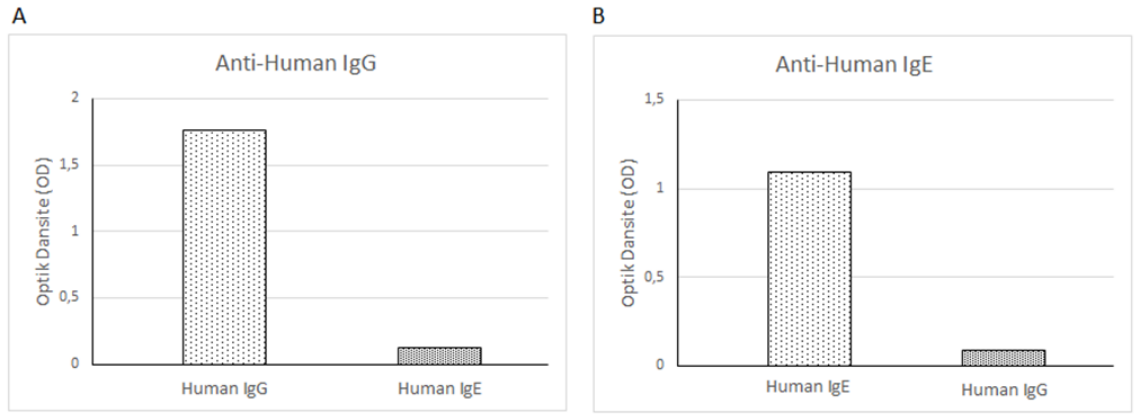
Çalışmamız İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay almıştır (2022/2949).



4. BULGULAR

4.1. İnsan IgE, Myeloma (Sigma) ile Anti-Human IgG ve Human IgG ile Anti-Human IgE Arasında Çapraz Reaksiyonun İncelenmesi

Yapılan çalışmaya göre; anti-human IgG, human IgG'ye karşı yüksek afinite gösterirken human IgE'ye çapraz reaksiyon vermedi ($p < 0.05$). Anti-human IgE, human IgE'ye karşı yüksek afinite gösterirken human IgG'ye çapraz reaksiyon vermedi ($p < 0.05$). Çalışmamız da verilen IgE değerlerinin (total ve spesifik), IgG ile çapraz reaksiyon göstermediği ve istenilen saflıkta olduğu ortaya kondu.



Şekil 4.1. Sekonder antikorların farklı antikor türlerine karşı çapraz reaksiyonu. **A;** Anti-human IgG human IgG'ye karşı yüksek afinite gösterirken human IgE'ye çapraz reaksiyon vermedi ($p < 0.05$) **B;** Anti-human IgE human IgE'ye karşı yüksek afinite gösterirken human IgG'ye çapraz reaksiyon vermedi ($p < 0.05$).

4.2. COVID-19 Sonrasında Belirli Zaman Dilimlerinde (Deneme I) Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

Anti-SARS-CoV-2 IgG üzerine etkisi

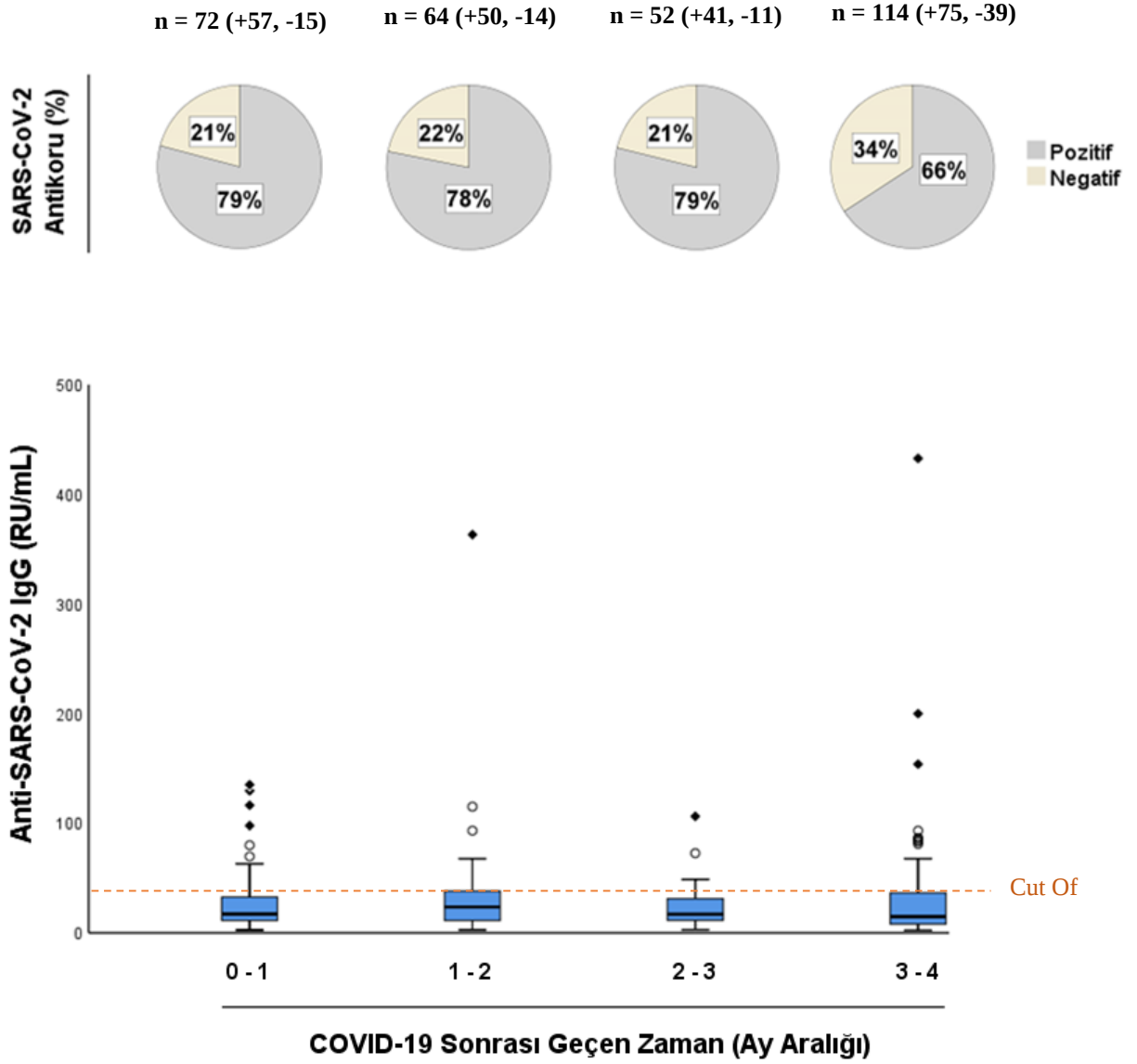
Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş ve sağlık bakanlığı onayı almış anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre anti-SARS-CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
0-1 Ay	27.40	3.28	17.22	2.49	135.15
1-2 Ay	32.76	5.93	23.63	2.64	363.30
2-3 Ay	23.09	2.67	16.99	2.82	106.34
3-4 Ay	30.19	4.54	14.76	2.24	432.76

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası 0-1 ay, 1-2 ay, 2-3 ay, 3-4 ayları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

0-1 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 79'u pozitif verirken, yüzde 21'i negatif sonuç verdi. 1-2 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 78'i pozitif verirken, yüzde 22'si negatif sonuç verdi. 2-3 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 79'u pozitif verirken, yüzde 21'i negatif sonuç verdi. 3-4 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 66'sı pozitif verirken, yüzde 34'ü negatif sonuç verdi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın anti-SARS-CoV-2 IgG üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

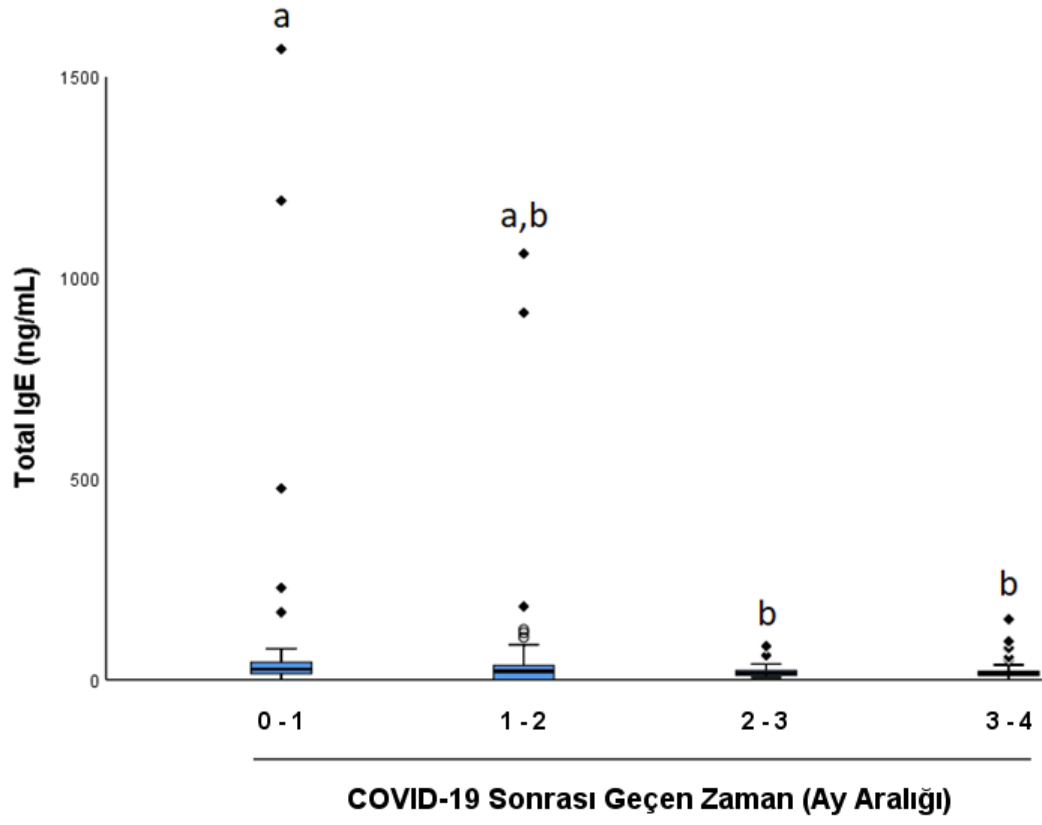
Total IgE üzerine etkisi

Laboratuvarımızda geliştirilen yarışmalı total IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
0-1 Ay	71.0	25.3	26.5	<0.1	1521.0
1-2 Ay	51.4	19.2	21.2	<0.1	1060.4
2-3 Ay	18.93	1.57	16.88	5.82	83.86
3-4 Ay	19.61	1.71	15.24	<0.1	150.44

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası 0-1 ay ile 1-2 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$), ancak 2-3 ay ve 3-4 ayları arası arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu ortaya koyuldu ($p<0.05$). 1-2 ay arası ile 2-3 ve 3-4 ayları arasında ve aynı zamanda 2-3 ay aralığı ile 3-4 ay aralığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya koyuldu ($p>0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın total IgE üzerine etkisi

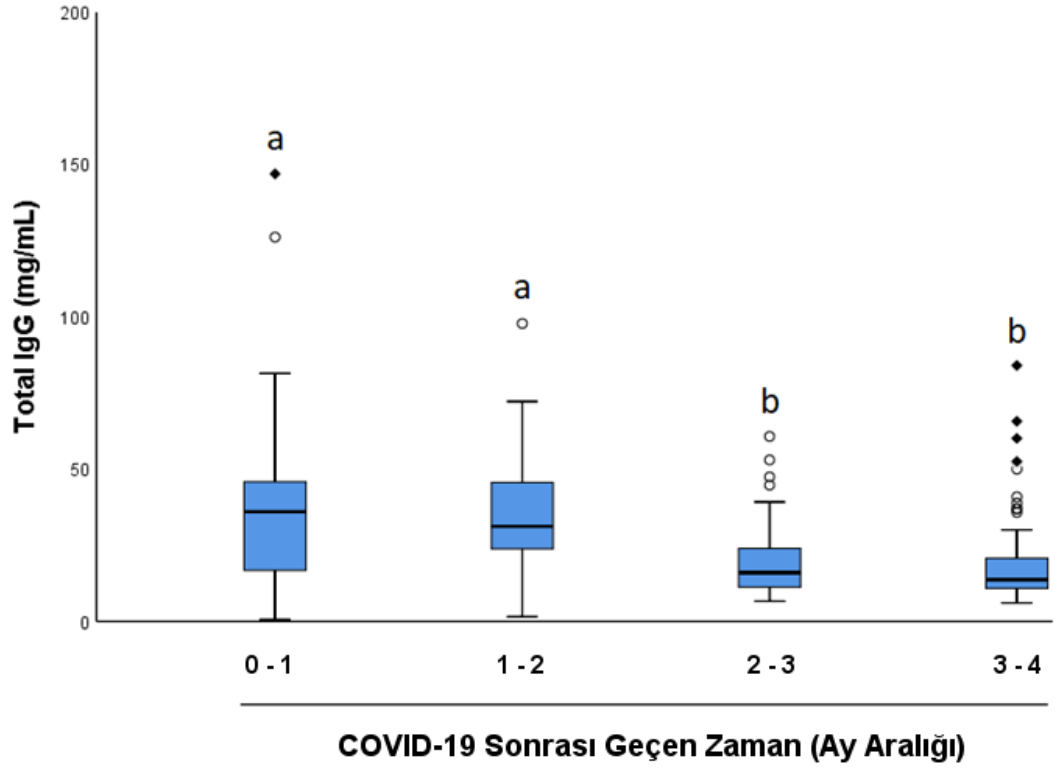
Total IgG üzerine etkisi

Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş total IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
0-1 Ay	35.28	2.81	31.01	0.57	146.96
1-2 Ay	35.27	2.03	31.20	1.54	97.80
2-3 Ay	19.82	1.43	16.01	6.66	60.73
3-4 Ay	20.71	1.73	13.67	6.04	84.00

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası 0-1 ay ile 1-2 ay aralığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya kondu ($p>0.05$). 0-1 ve 1-2 ayları aralığı ile 2-3 ve 3-4 ayları aralığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu ortaya koyuldu ($p<0.05$). 2-3 ay aralığı ile 3-4 ay aralığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya koyuldu ($p>0.05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın total IgG üzerine etkisi

Yumurta beyazı spesifik IgE üzerine etkisi

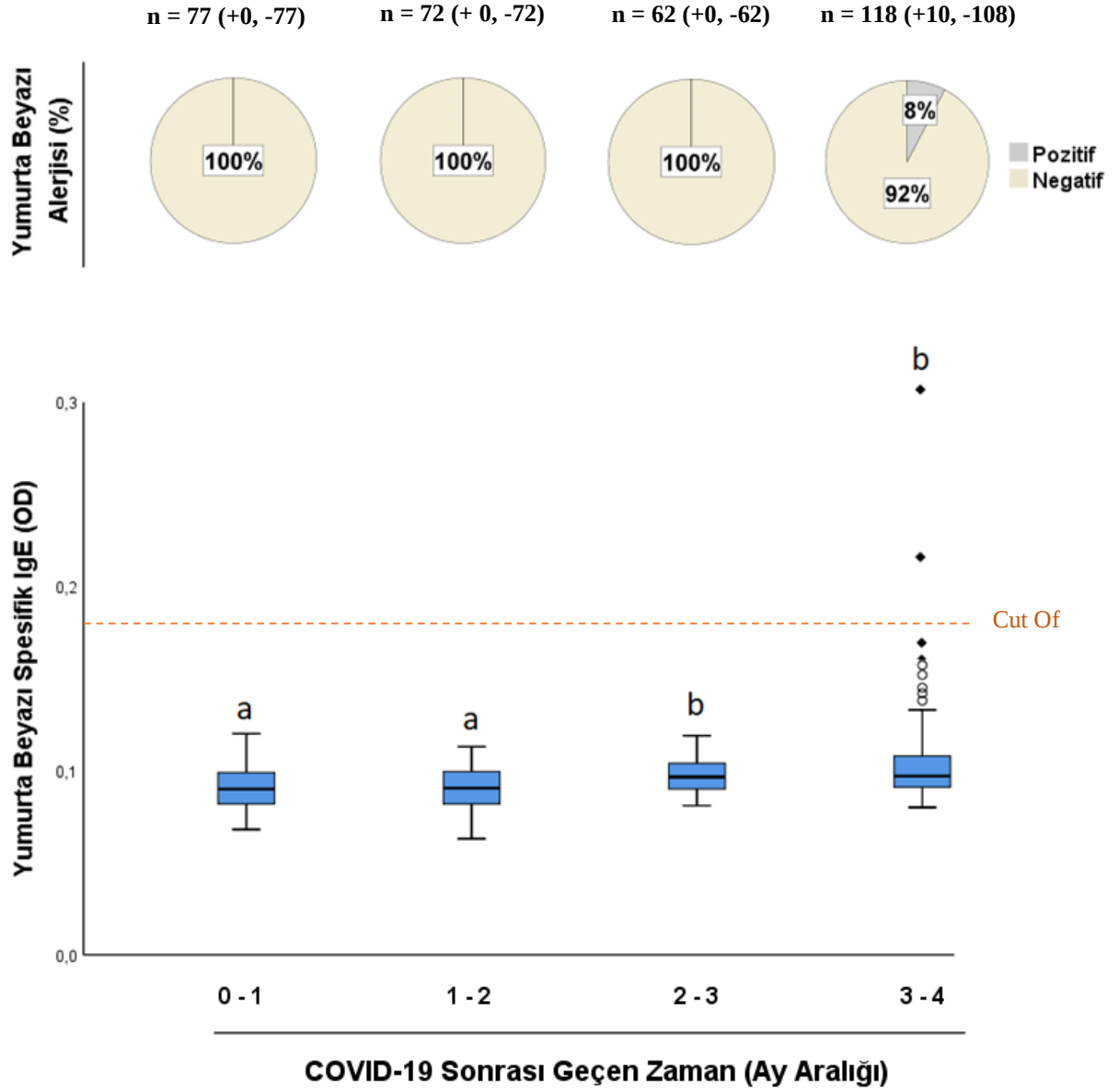
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta beyazı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre yumurta beyazı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
0-1 Ay	0.090	0.001	0.090	0.068	0.120
1-2 Ay	0.090	0.001	0.090	0.063	0.113
2-3 Ay	0.096	0.001	0.096	0.081	0.119
3-4 Ay	0.104	0.002	0.097	0.080	0.317

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası 0-1 ay ve 1-2 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak 0-1 ay ve 1-2 ayları aralığı ile 2-3 ve 3-4 ayları aralığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya kondu ($p<0.05$). 2-3 ve 3-4 ayları aralığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 sonrası 0-1, 1-2 ve 2-3 ayları aralığında; katılımcıların %100 ü negatif sonuç verdi. 3-4 ay aralığında pozitifler %8 iken negatiflerin %92 olduğu ortaya kondu (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın yumurta beyazı spesifik IgE üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

Yumurta sarısı spesifik IgE üzerine etkisi

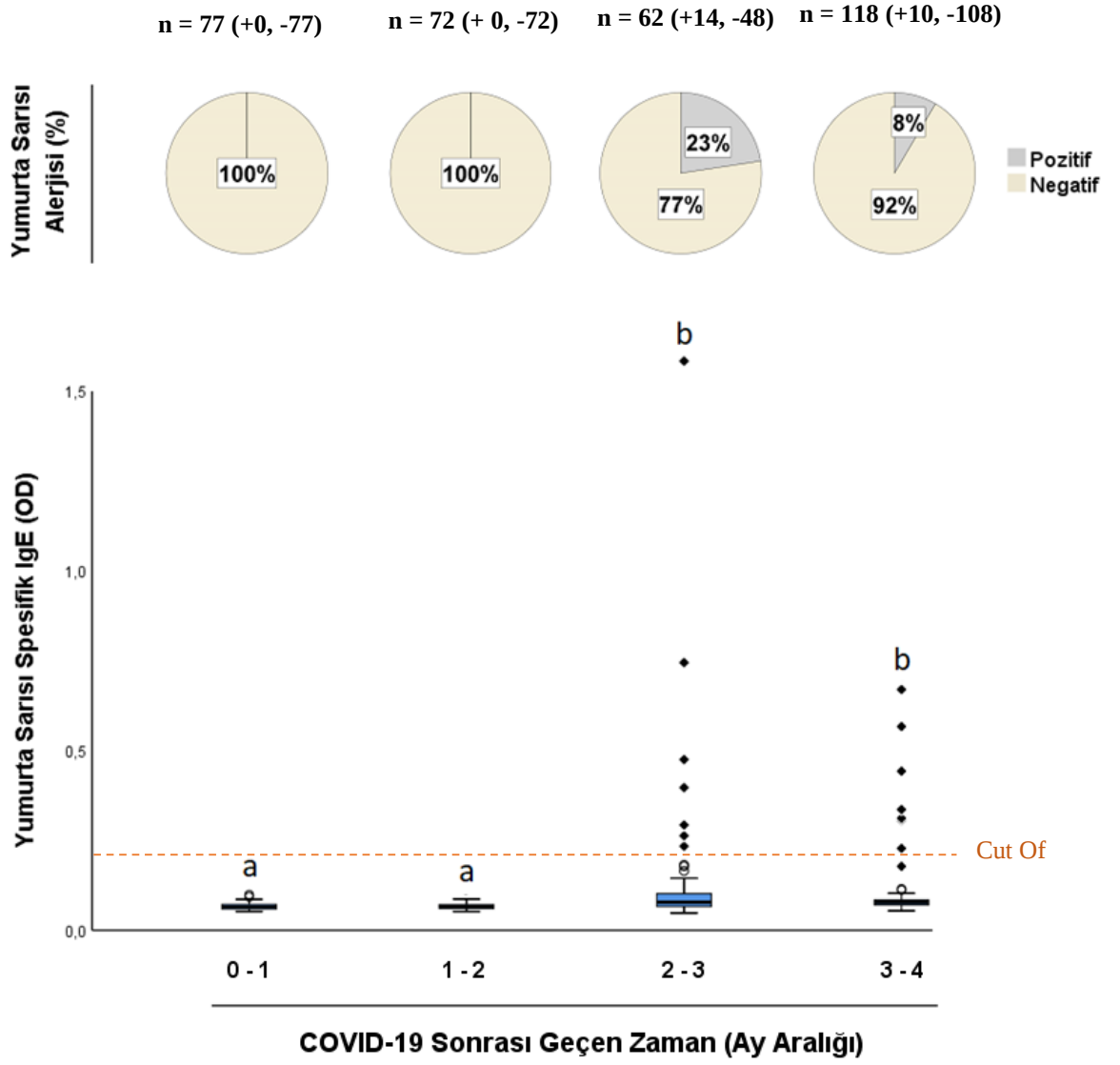
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta sarısı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre yumurta sarısı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
0-1 Ay	0.066	0.001	0.065	0.052	0.099
1-2 Ay	0.066	0.000	0.066	0.052	0.087
2-3 Ay	0.139	0.028	0.078	0.048	1.633
3-4 Ay	0.097	0.008	0.078	0.054	0.670

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası 0-1 ay ve 1-2 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). 0-1 ay ve 1-2 ayları aralığı ile 2-3 ve 3-4 ayları aralığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya kondu ($p<0.05$). 2-3 ve 3-4 ayları aralığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 sonrası 0-1 ve 1-2 ayları aralığında; katılımcıların %100 ü negatif sonuç verdi. 2-3 ay aralığında pozitifler %23 iken negatiflerin %77 olduğu, 3-4 ay aralığında ise pozitifler %8 iken negatiflerin %92 olduğu ortaya kondu (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın yumurta sarısı spesifik IgE üzerine etkisi. Daire grafikleri pozitif ve negatif oranı göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

Süt spesifik IgE üzerine etkisi

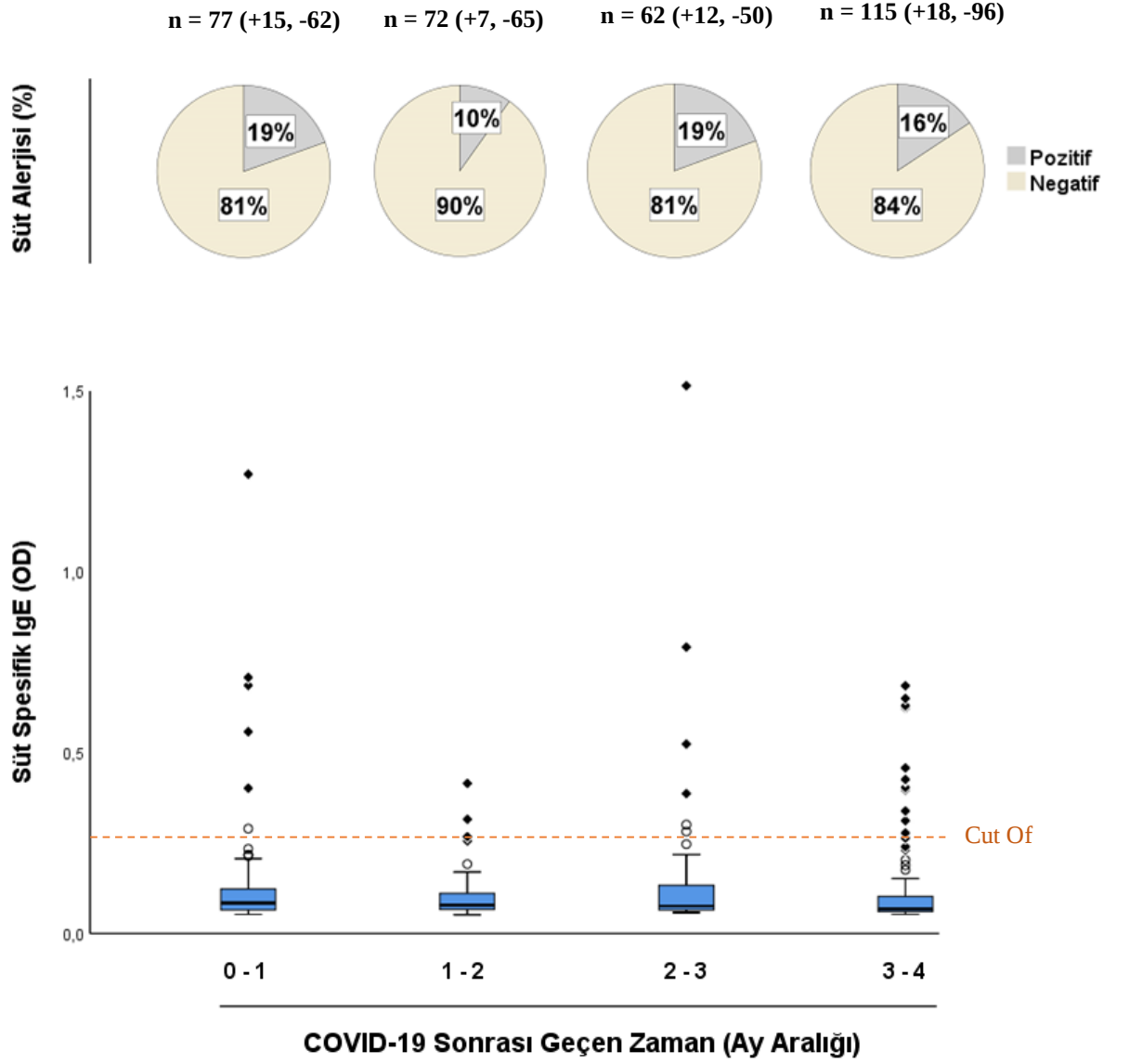
Laboratuvarımızda geliştirilen direk süt spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Deneme I: COVID-19 geçiren kişilerde zamansal farklılığa göre süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
0-1 Ay	0.140	0.020	0.084	0.053	1.270
1-2 Ay	0.104	0.008	0.078	0.052	0.415
2-3 Ay	0.148	0.029	0.076	0.058	1.674
3-4 Ay	0.122	0.012	0.068	0.053	0.685

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası 0-1 ay, 1-2 ay, 2-3 ay, 3-4 ayları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

0-1 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 19'u pozitif verirken, yüzde 81'i negatif sonuç verdi. 1-2 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 10'u pozitif verirken, yüzde 90'ı negatif sonuç verdi. 2-3 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 19'u pozitif verirken, yüzde 81'i negatif sonuç verdi. 3-4 ay zaman diliminde bulunan katılımcıların yüzde 16'sı pozitif verirken, yüzde 84'ü negatif sonuç verdi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Deneme I: COVID-19 sonrası zamansal farklılığın süt spesifik IgE üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı ‘n’ ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

COVID-19 sonrasında belirli zaman dilimlerinde (Deneme I) anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyonu

Yapılan istatistiksel analize göre; anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG ve süt spesifik IgE'nin yaş ile anlamlı bir korelasyona sahip olmadığı görüldü ($p<0.05$). Total IgE, yumurta sarısı ve beyazı spesifik IgE'nin yaş ile anlamlı negatif bir korelasyona sahip olduğu görüldü ($p<0.05$). BMI verisine bakıldığında ise herhangi bir parametre ile anlamlı bir korelasyona sahip olmadı ortaya kondu ($p>0,05$) (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Deneme I: COVID-19 sonrasında belirli zaman dilimlerinde anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyon tablosu

Deneme I	YAŞ		BMI	
	R ²	P	R ²	P
Parametreler				
Anti-SARS-CoV-2 IgG	-0.006	0.913	0.090	0.118
Total IgE	-0.109	0.048*	0.009	0.877
Total IgG	-0.066	0.236	-0.039	0.486
Yumurta Beyazı Spesifik IgE	-0.118	0.033*	0.082	0.137
Yumurta Sarısı Spesifik IgE	-0.145	0.008*	0.089	0.107
Süt Spesifik IgE	-0.103	0.064	0.016	0.780

Yıldız işareti (*) istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. BMI, vücut kitle indeksini göstermektedir.

4.3. COVID-19 Geçiren Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde (Deneme II) Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

Anti-SARS-CoV-2 IgG üzerine etkisi

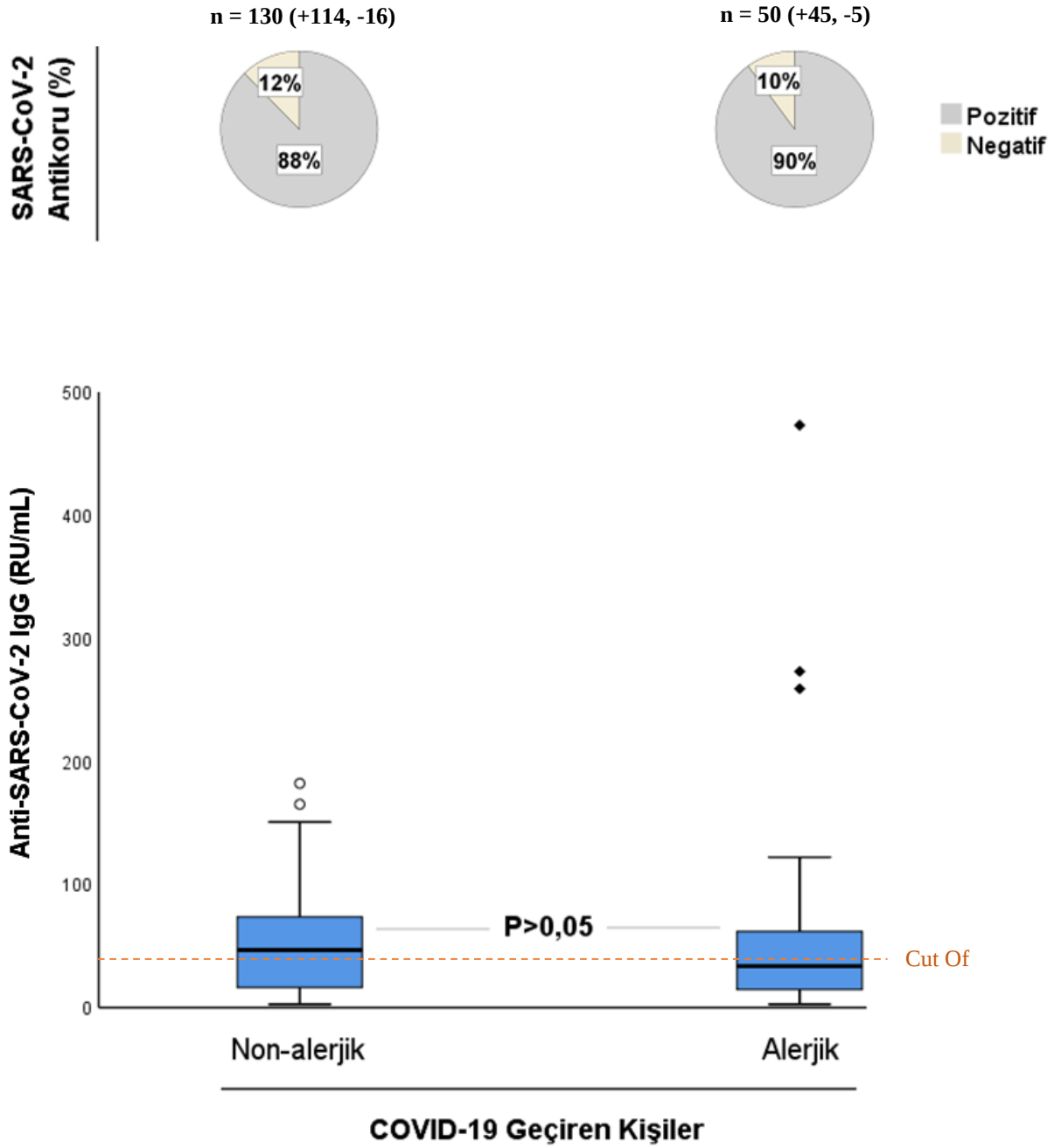
Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş ve sağlık bakanlığı onayı almış anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Non-alerjik	52.10	3.37	46.79	2.65	182.11
Alerjik	70.60	16.20	33.7	2.60	473.00

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası alerjik ve non-alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Non-alerjik kişilerin %88'i pozitif sonuç verirken, % 12'si negatif sonuç verdi. Alerjik kişilerin %90'ı pozitif sonuç verirken, %10'u negatif sonuç verdi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG parametresi üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

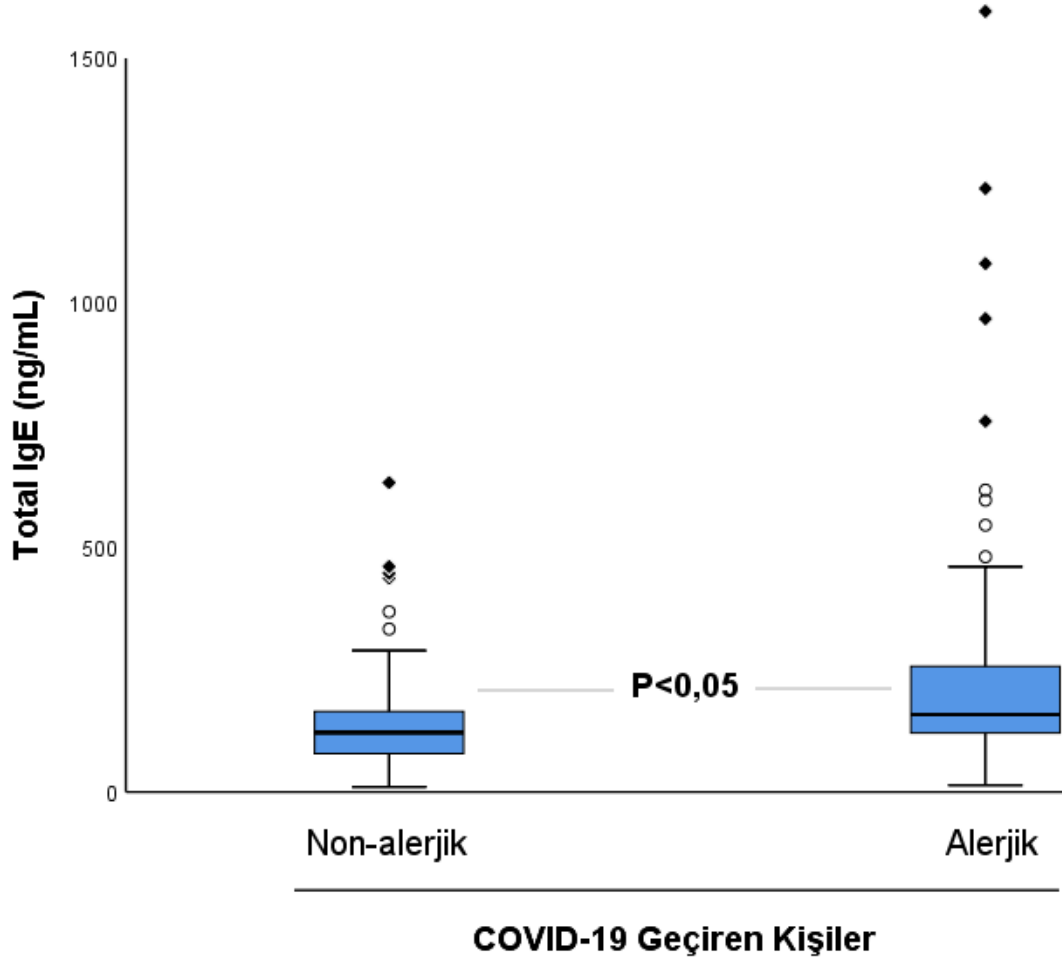
Total IgE üzerine etkisi

Laboratuvarımızda geliştirilen yarışmalı total IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Non-alerjik	134.33	7.86	121.54	10.17	632.45
Alerjik	281.10	46.7	158.20	13.7	1665.00

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası alerjik kişilerin, non-alerjik kişilere göre yüksek total IgE (ng/mL) seviyesine sahip olduğu ortaya kondu ($p<0.05$).



Şekil 4.9. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgE parametresi üzerine etkisi

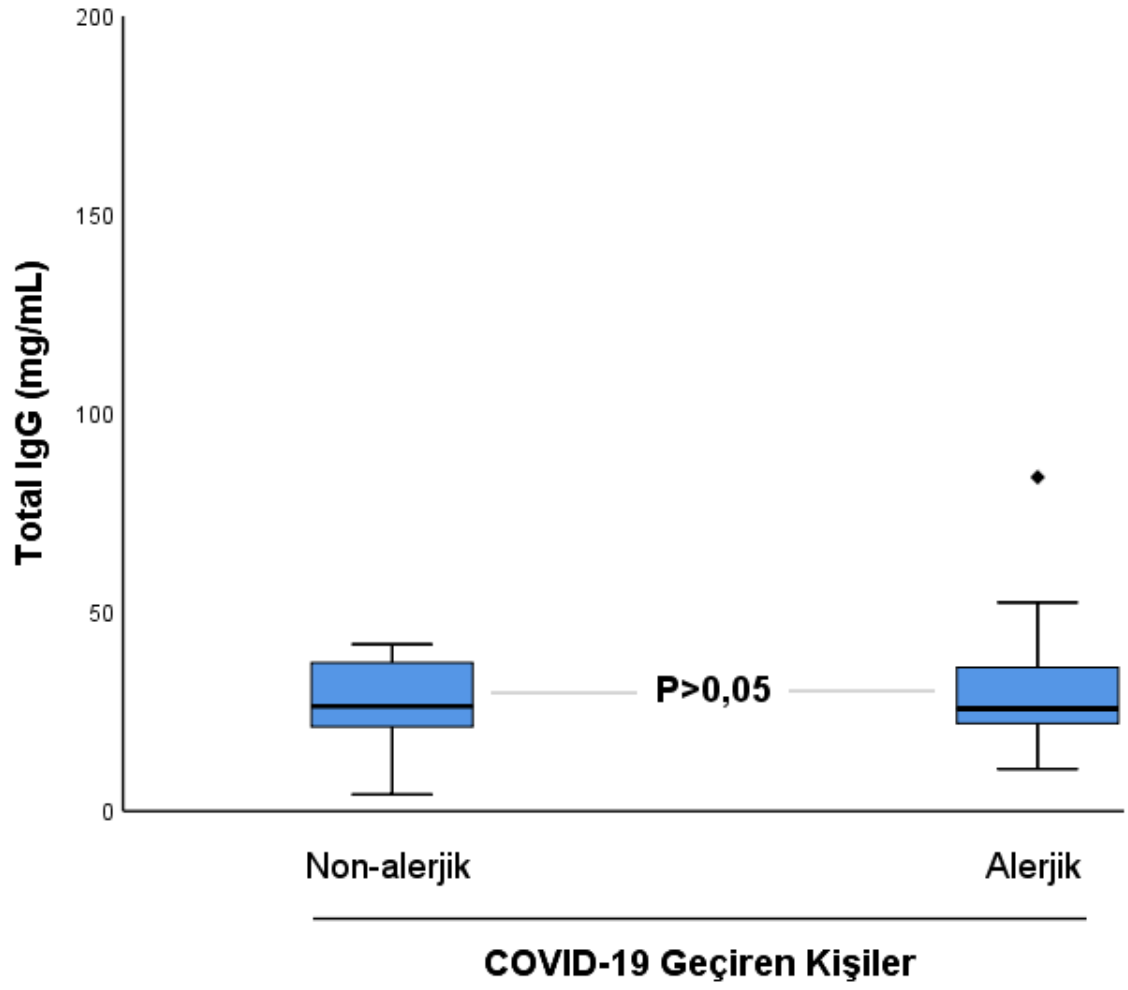
Total IgG üzerine etkisi

Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş total IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Non-alerjik	28.03	0.83	26.34	4.23	42
Alerjik	28.98	1.72	25.75	10.55	84

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası alerjik ve non-alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya kondu ($p>0.05$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde total IgG parametresi üzerine etkisi

Yumurta beyazı spesifik IgE üzerine etkisi

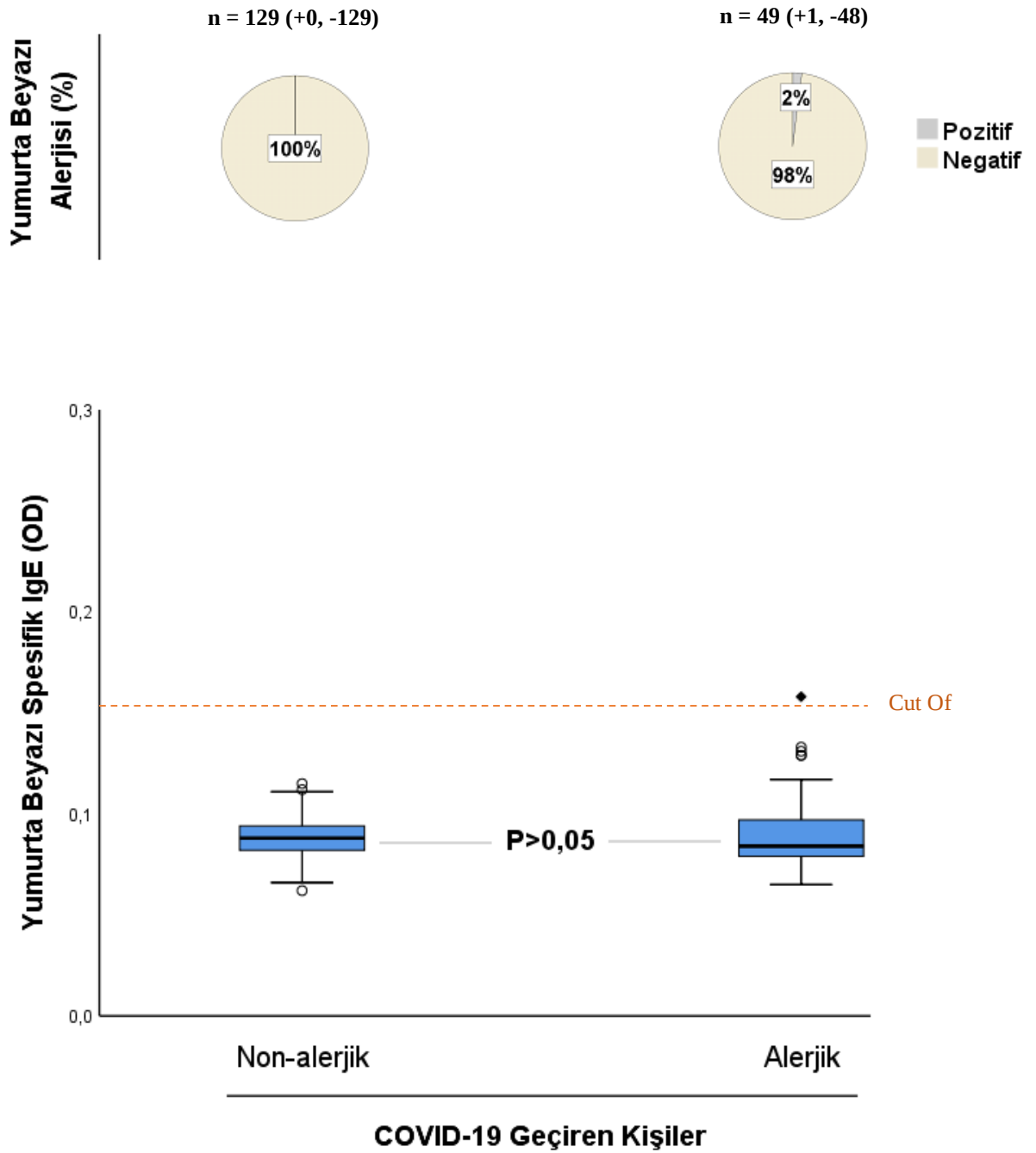
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta beyazı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Non-alerjik	0.088	0.00	0.088	0.062	0.115
Alerjik	0.090	0.02	0.083	0.065	0.158

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası alerjik ve non-alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya kondu ($p>0.05$).

Non-alerjik kişilerin %100'ü negatif sonuç verdi. Alerjik kişilerin %2'si pozitif sonuç verirken, %98'i negatif sonuç verdi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

Yumurta sarısı spesifik IgE üzerine etkisi

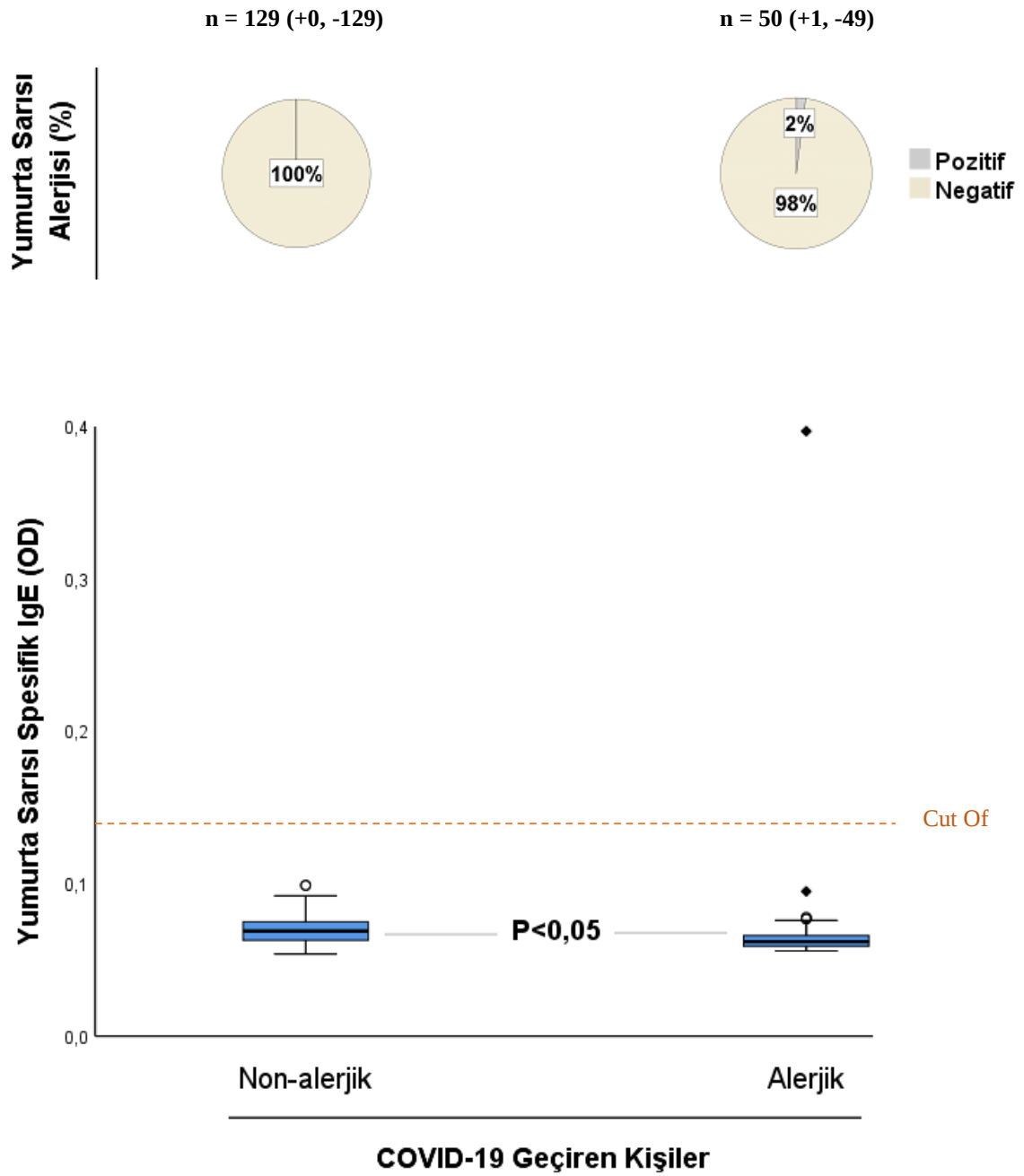
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta sarısı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Non-alerjik	0.069	0.007	0.069	0.054	0.099
Alerjik	0.070	0.006	0.062	0.056	0.397

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası alerjik ve non-alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya kondu ($p<0.05$).

Non-alerjik kişilerin %100'ü negatif sonuç verdi. Alerjik kişilerin %2'si pozitif sonuç verirken, %98'i negatif sonuç verdi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi (ortanca olarak non-alerjikler daha yüksek olmasına rağmen tamamı cut of değerinin altındadır). Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

Süt spesifik IgE üzerine etkisi

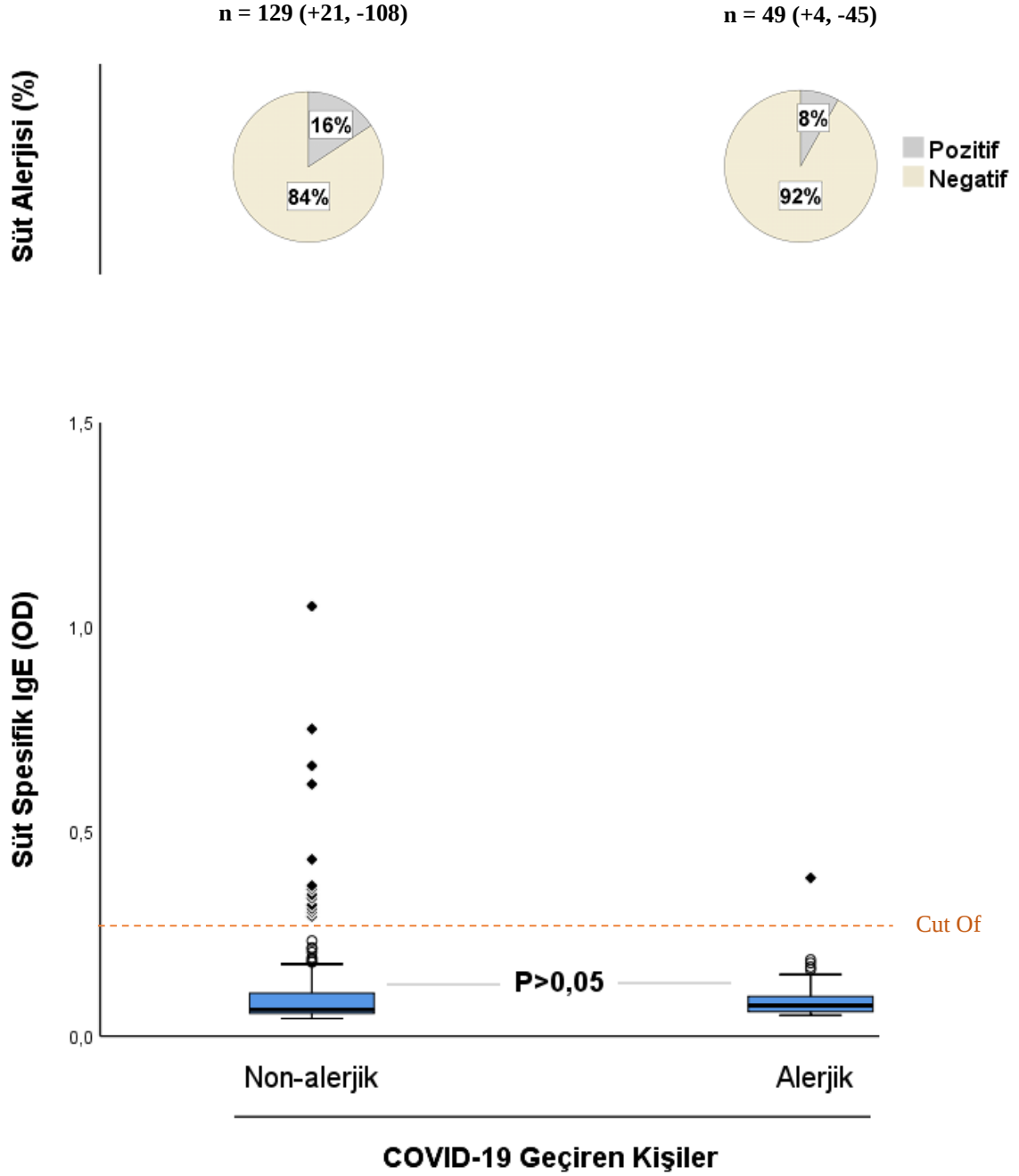
Laboratuvarımızda geliştirilen direk süt spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Non-alerjik	0.121	0.012	0.056	0.043	1.051
Alerjik	0.091	0.007	0.059	0.051	0.387

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 sonrası alerjik ve non-alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya kondu ($p>0.05$).

Non-alerjik kişilerin %16'sı pozitif sonuç verirken, %84'ü negatif sonuç verdi. Alerjik kişilerin %8'i pozitif sonuç verirken, %92'si negatif sonuç verdi (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Deneme II: COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerde süt spesifik IgE parametresi üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerin (Deneme II) anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyonu

Yapılan istatistiksel analize göre; anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile anlamlı korelasyona sahip olmadığı ortaya kondu ($p<0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Deneme II: COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerin anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaş ve BMI ile korelasyonu BMI, vücut kitle indeksini göstermektedir.

Deneme II	YAŞ		BMI	
	R ²	P	R ²	P
Parametreler				
Anti-SARS-CoV-2 IgG	-0.002	0.989	0.120	0.374
Total IgE	-0.026	0.844	0.178	0.181
Total IgG	0.019	0.887	0.016	0.903
Yumurta Beyazı Spesifik IgE	-0.049	0.712	0.090	0.500
Yumurta Sarısı Spesifik IgE	0.079	0.557	0.075	0.576
Süt Spesifik IgE	-0.050	0.710	-0.114	0.393

4.4. COVID-19 Geçiren Kişilerde Semptom Şiddetine Bağlı (Deneme III) Anti-SARS-Cov-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

Anti-SARS-CoV-2 IgG üzerine etkisi

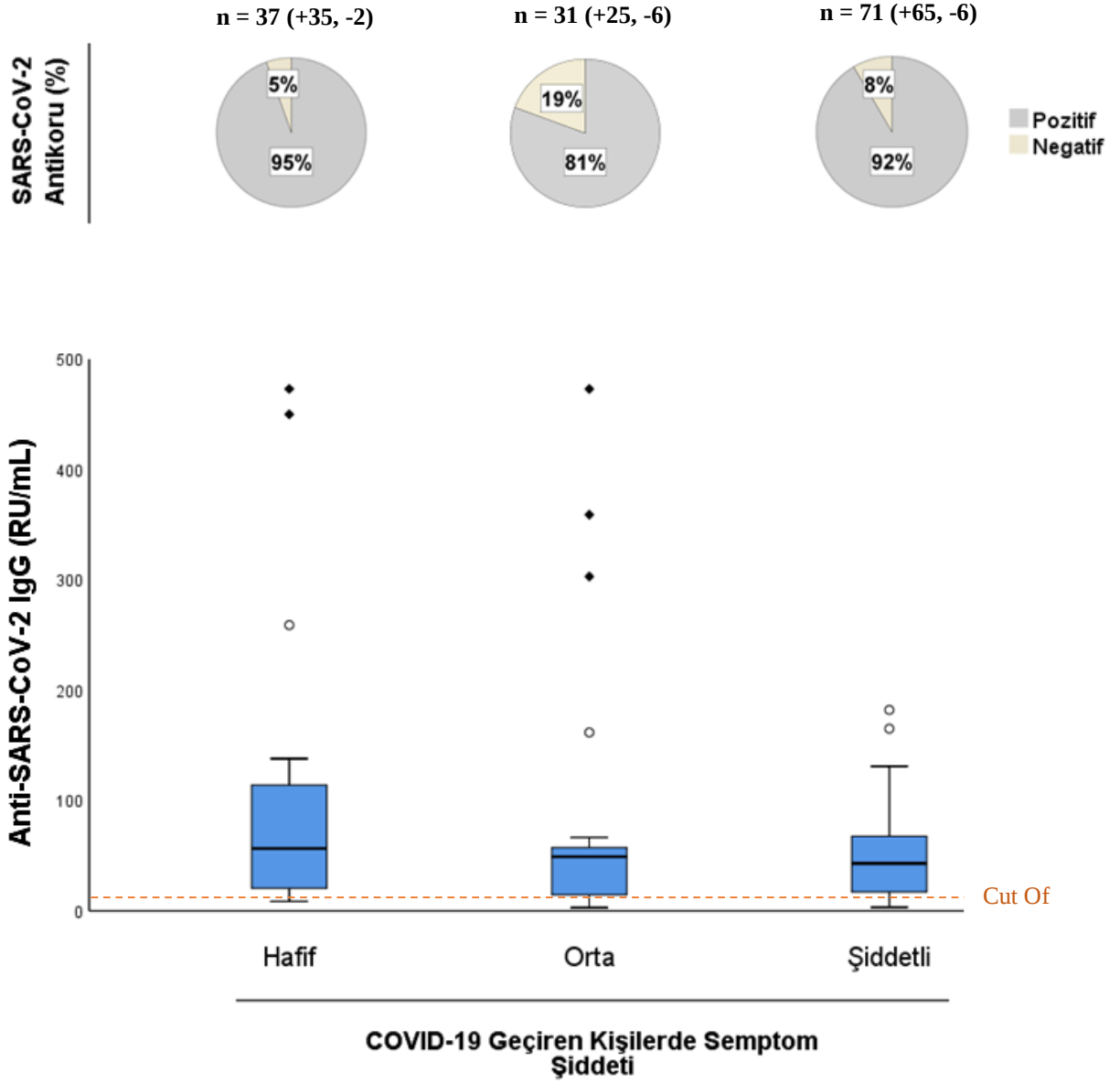
Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş ve sağlık bakanlığı onayı almış anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Semptom Şiddeti	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Hafif	120.3	26.4	56.50	8.6	473.0
Orta	73.5	19.4	49.10	3.0	473.0
Şiddetli	49.2	4.4	44.43	3.2	221.2

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; semptomları hafif, orta ve ağır seyreden kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Semptomları hafif seyreden kişilerin %94’ü pozitifken, %6’sı negatif sonuç verdi. Orta seyreden kişilerin %81’i pozitifken, %19’u negatif sonuç verdi. Şiddetli seyreden kişilerin ise %91’i pozitifken, %9’u negatif sonuç verdi (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) anti-SARS-CoV-2 IgG parametresi üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

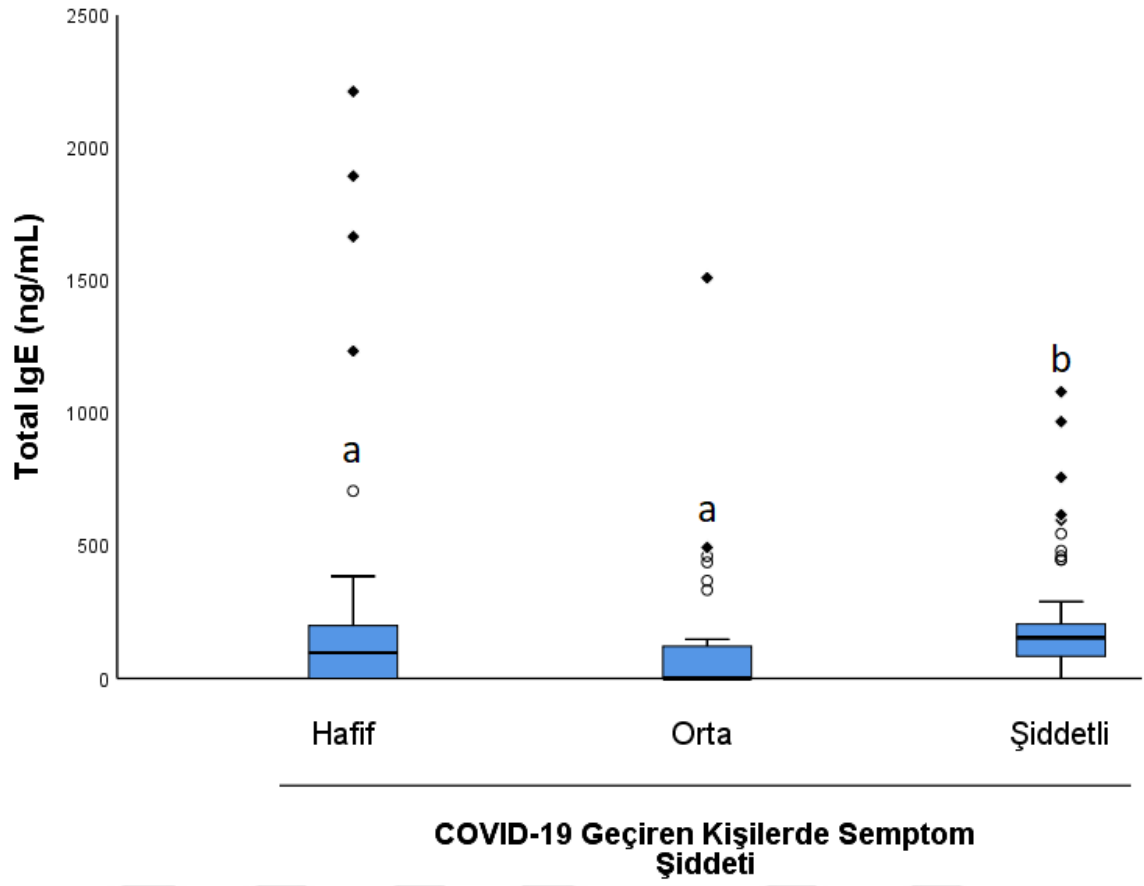
Total IgE üzerine etkisi

Laboratuvarımızda geliştirilen yarışmalı total IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Semptom Şiddeti	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Hafif	277.9	85.6	97.0	<0.1	2212.1
Orta	215.6	91.3	<0.1	<0.1	2656.6
Şiddetli	197.8	23.2	153.6	<0.1	1080.2

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; semptomları hafif ve orta seyreden kişilerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Şiddetli semptom gösteren kişiler, hafif ve orta semptom gösteren kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek seviyeye sahip olduğu ortaya kondu ($p<0.05$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) total IgE parametresi üzerine etkisi.

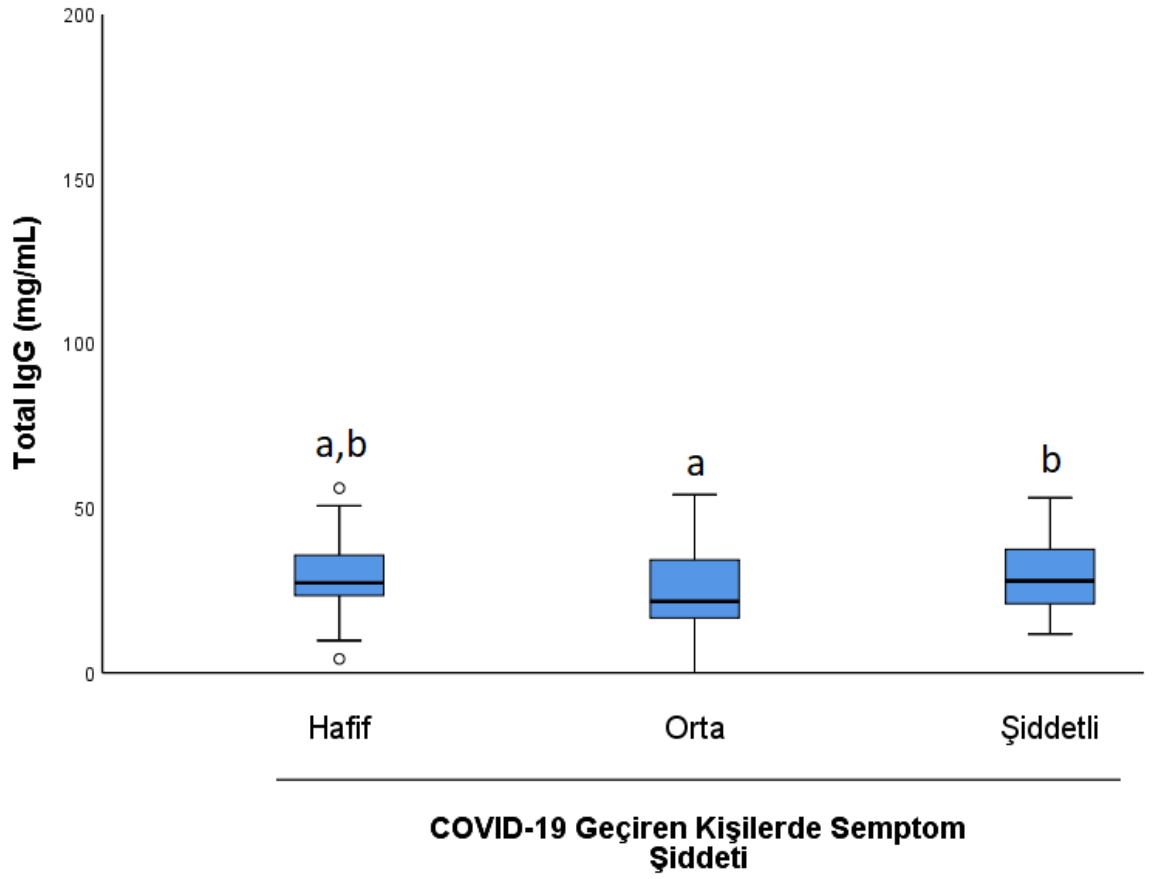
Total IgG üzerine etkisi

Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş total IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Semptom Şiddeti	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Hafif	28.64	1.69	27.33	4.23	56.10
Orta	23.92	2.15	21.77	0.07	54.16
Şiddetli	29.14	1.11	28.89	11.79	53.21

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; semptomları hafif seyreden kişilerle, orta ve şiddetli seyreden kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Semptomları şiddetli seyreden kişiler, semptomları orta seyreden kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek total IgG seviyesine sahip olduğu ortaya kondu ($p<0.05$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) total IgG parametresi üzerine etkisi.

Yumurta beyazı spesifik IgE üzerine etkisi

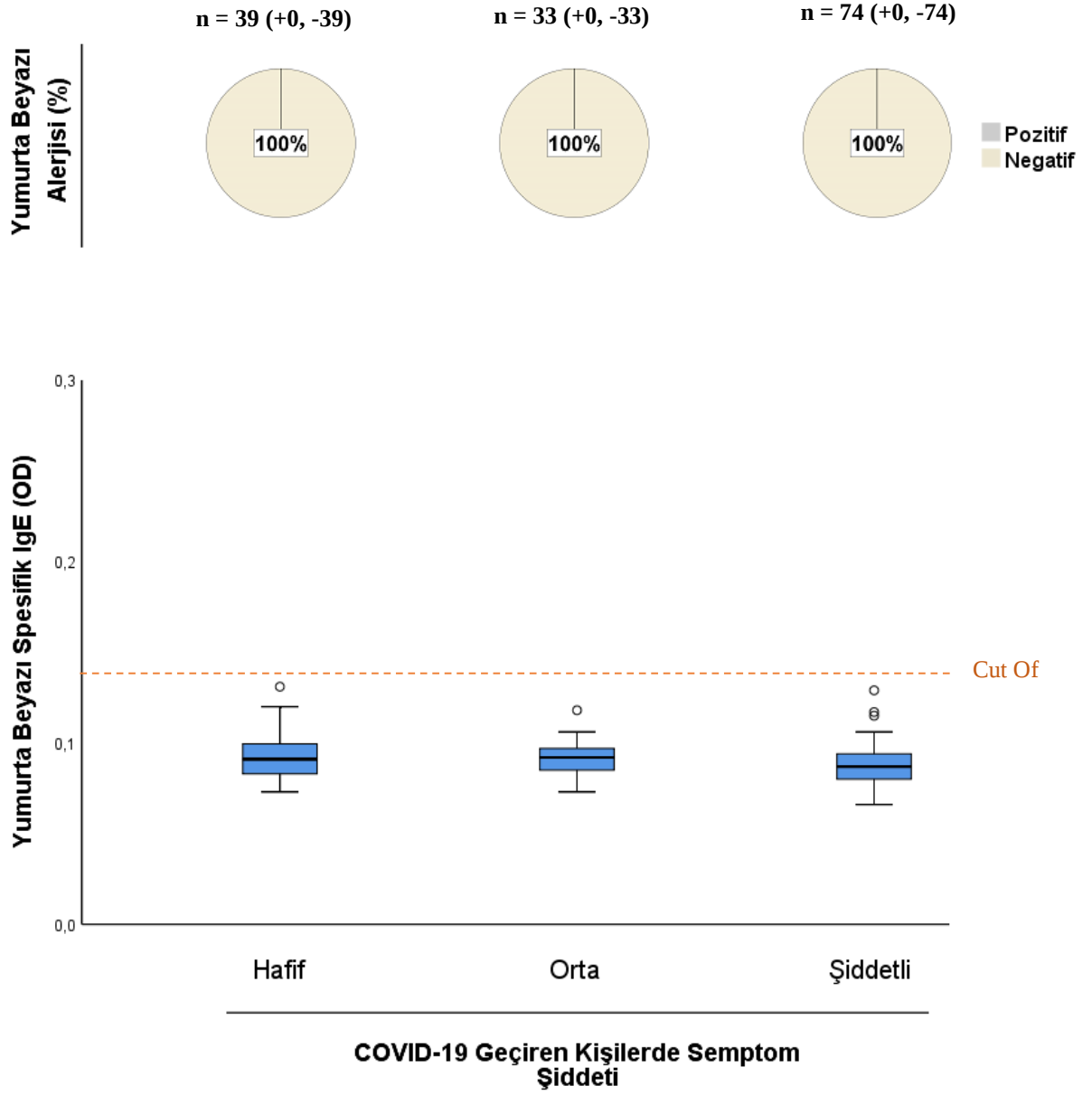
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta beyazı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Semptom Şiddeti	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Hafif	0.092	0.001	0.091	0.07	0.131
Orta	0.091	0.001	0.092	0.07	0.118
Şiddetli	0.087	0.001	0.087	0.06	0.129

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 semptom şiddetlerini (hafif, orta ve şiddetli) arasında yumurta beyazı spesifik IgE parametresi yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Semptom şiddeti fark etmeksizin bütün serum örnekleri cut of değerin altında kaldı. Her üç semptom şiddetindeki (hafif, orta ve şiddetli) serum örnekleri %100 negatif sonuç verdi (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) yumurta beyazı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi.

Yumurta sarısı spesifik IgE üzerine etkisi

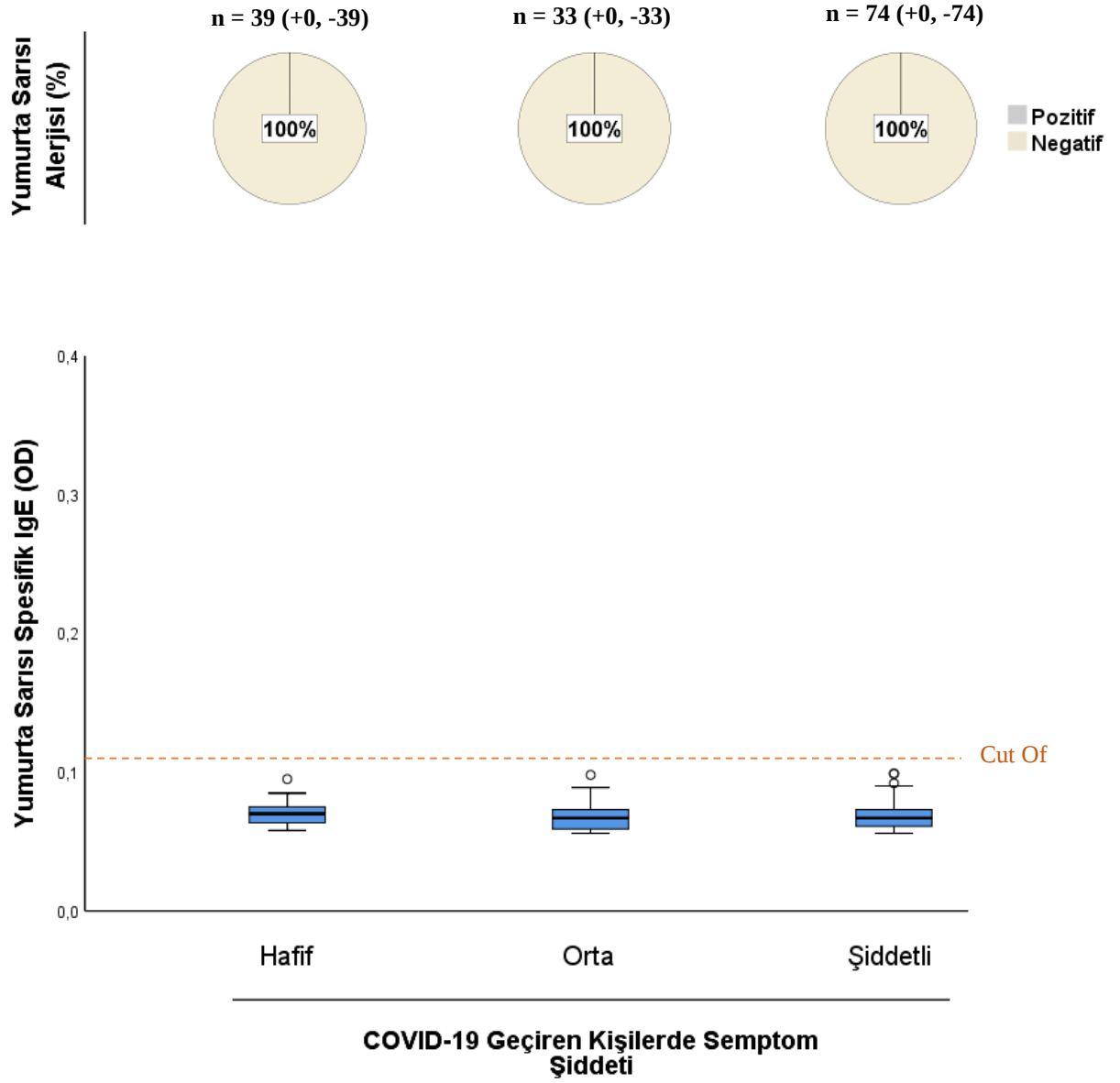
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta sarısı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Semptom Şiddeti	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Hafif	0.070	0.001	0.070	0.058	0.095
Orta	0.068	0.001	0.067	0.056	0.098
Şiddetli	0.068	0.001	0.067	0.056	0.099

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 semptom şiddetlerini (hafif, orta ve şiddetli) arasında yumurta sarısı spesifik IgE parametresi yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Semptom şiddeti fark etmeksizin bütün serum örnekleri cut of değerinin altında kaldı. Her üç semptom şiddetindeki (hafif, orta ve şiddetli) serum örnekleri %100 negatif sonuç verdi (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) yumurta sarısı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi.

Süt spesifik IgE üzerine etkisi

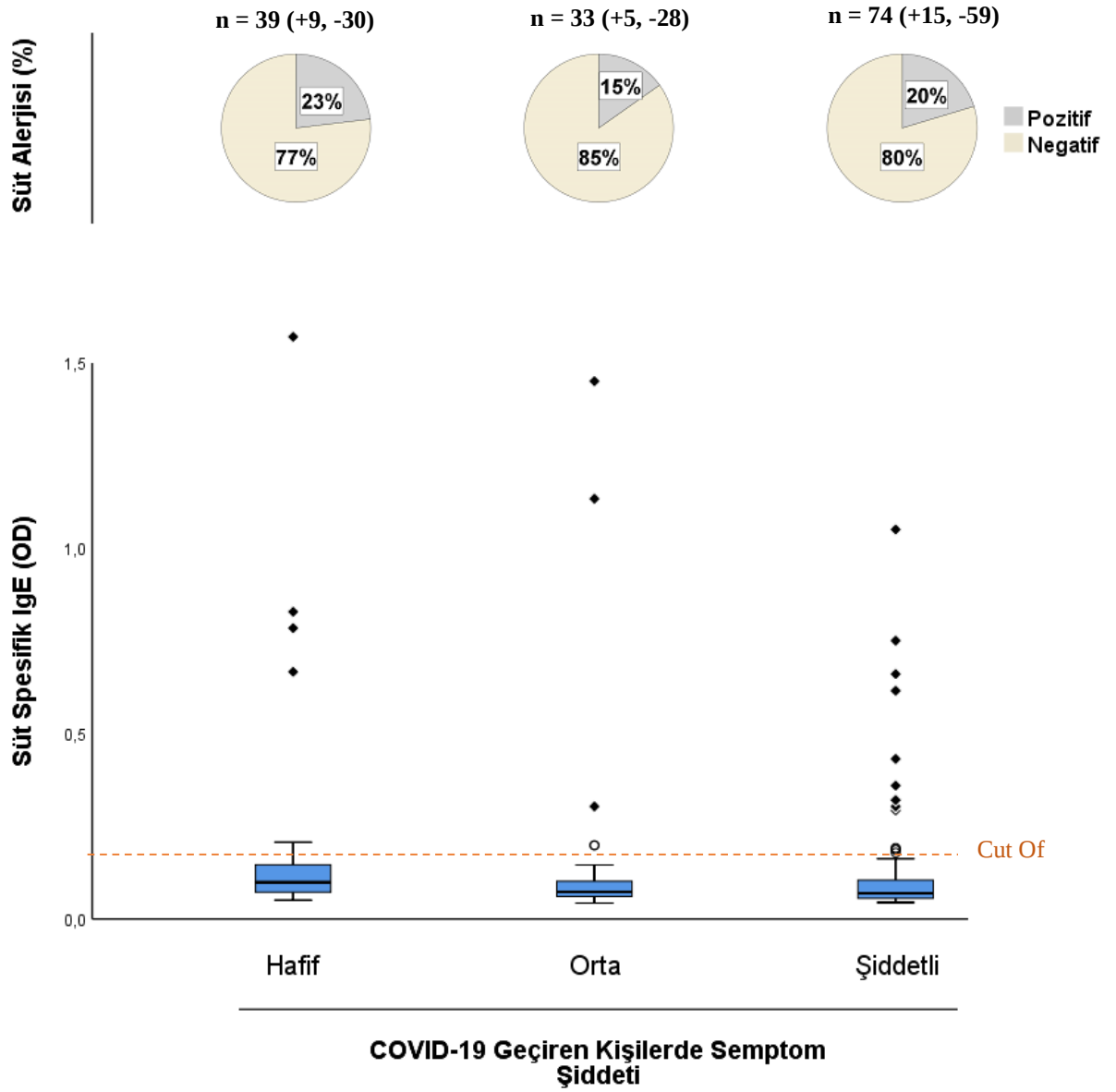
Laboratuvarımızda geliştirilen direk süt spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Deneme III: COVID-19'a bağlı farklı semptomlar gösteren kişilerde süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Semptom Şiddeti	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Hafif	0.192	0.048	0.099	0.051	1.648
Orta	0.162	0.052	0.073	0.043	1.451
Şiddetli	0.136	0.020	0.069	0.045	1.051

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; COVID-19 semptom şiddetlerini (hafif, orta ve şiddetli) arasında süt spesifik IgE parametresi yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

COVID-19'u hafif geçiren kişilerin serum örneklerinin %23'ü pozitif sonuç verirken, %77'si negatif sonuç verdi. Orta geçiren kişilerin serum örneklerinin %15'i pozitif sonuç verirken, %85'i negatif sonuç verdi. Şiddetli geçiren kişilerinin serum örnekleri %20'si pozitif sonuç verirken, %80'i negatif sonuç verdi (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Deneme III: COVID-19’a bağlı farklı semptomların (hafif, orta ve şiddetli) süt spesifik IgE parametresi üzerine etkisi.

Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılarmaya baēlı (Deneme III) anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaē ve BMI ile korelasyonu

Yapılan istatistiksel analize göre; anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaē ve BMI ile anlamlı korelasyona sahip olmadıēı ortaya kondu ($p<0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Deneme III: COVID-19 geçiren kişilerde semptom Şiddetine baēlı anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaē ve BMI ile korelasyon tablosu

Deneme III		YAē		BMI	
Parametreler	R ²	P	R ²	P	
Anti-SARS-CoV-2 IgG	0.132	0.320	0.118	0.376	
Total IgE	-0.109	0.387	0.122	0.336	
Total IgG	-0.078	0.536	-0.005	0.968	
Yumurta Beyazı Spesifik IgE	-0.091	0.471	0.055	0.668	
Yumurta Sarısı Spesifik IgE	-0.091	0.473	0.065	0.609	
Süt Spesifik IgE	-0.176	0.162	-0.031	0.811	

BMI, vücut kitle indeksini göstermektedir

4.5. Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde Aşılanmaya Bağlı (Deneme IV) Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

Anti-SARS-CoV-2 IgG üzerine etkisi

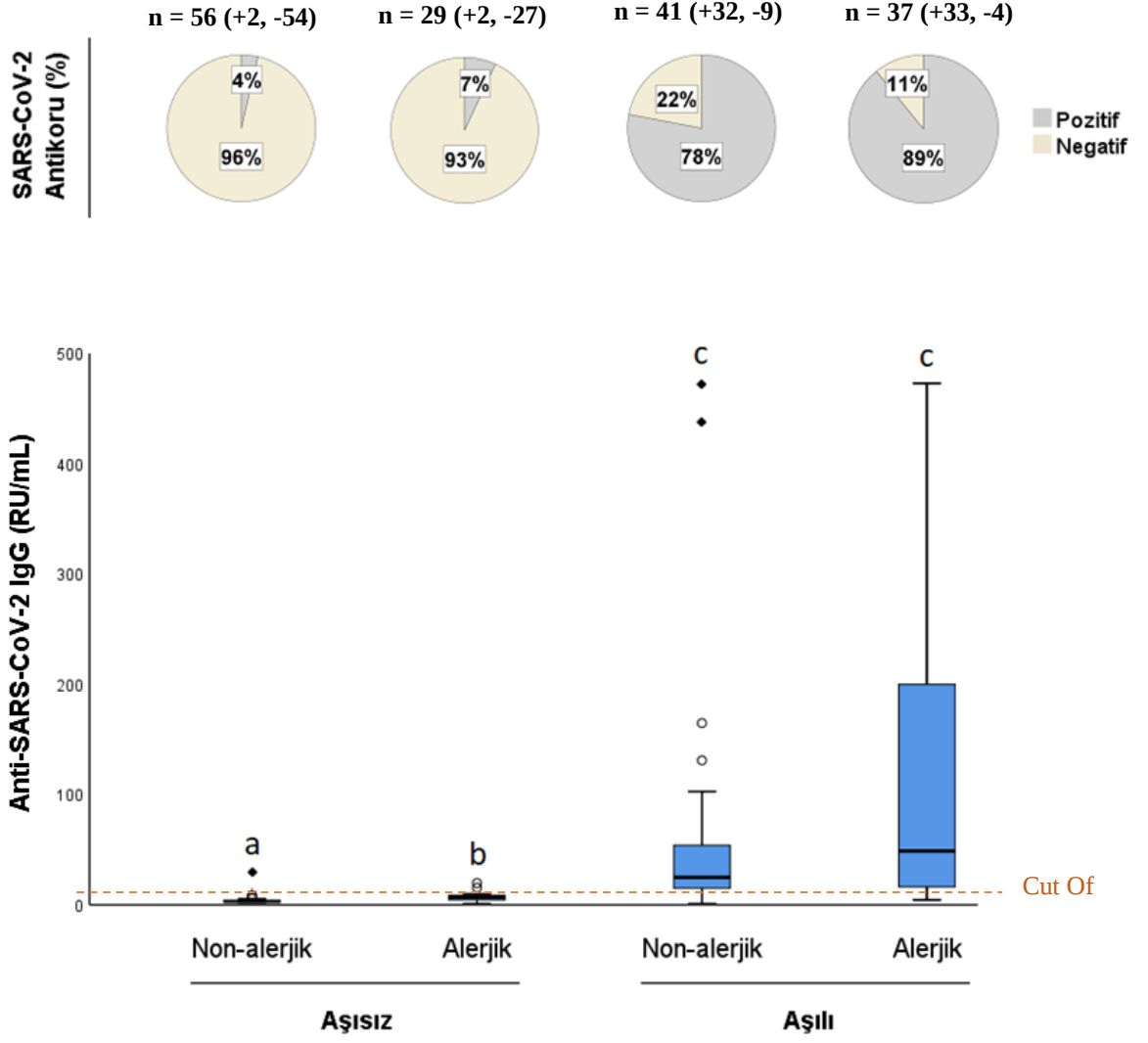
Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş ve sağlık bakanlığı onayı almış anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde anti-SARS-CoV-2 IgG (RU/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Aşısız non-alerjik	3.97	0.51	2.97	2.18	29.20
Aşısız alerjik	7.10	0.72	6.97	1.00	19.65
Aşılı non-alerjik	56.90	15.30	24.90	1.20	473.00
Aşılı alerjik	127.60	25.00	48.80	4.50	473.00

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; aşısız non-alerjik ve alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Alerjik aşısız kişilerin, non-alerjik aşısız kişilere göre anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesi daha fazla olduğu ortaya kondu. Aşılı alerjik kişiler, aşılı non-alerjik kişilere göre anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesi yaklaşık 2 kat yüksek olmasına rağmen, aşılı non-alerjik ve alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Aşılı non-alerjik ve alerjik kişilerin, aşısız non-alerjik ve alerjik kişilere göre anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe sahipti ($p<0.05$).

Aşısız non-alerjik kişilerin %4'ü pozitif sonuç verirken, %96'sı negatif sonuç verdi. Aşısız alerjik kişilerin %7'si pozitif sonuç verirken, %93'ü negatif sonuç verdi. Aşılı non-alerjik kişilerin %78'i pozitif sonuç verirken, %22'si negatif sonuç verdi. Aşılı alerjik kişilerin %89'u pozitif sonuç verirken, %11'i negatif sonuç verdi (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılmanın anti-SARS-CoV-2 IgG parametresi üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

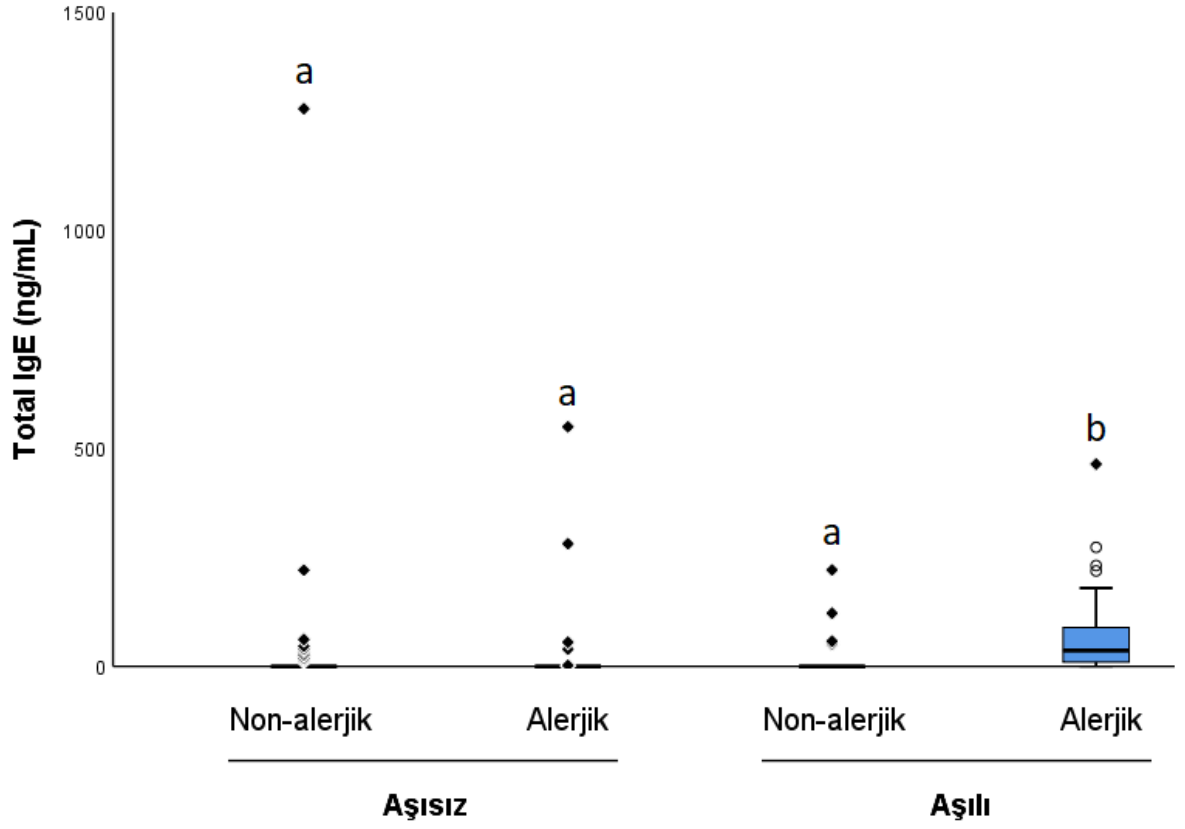
Total IgE üzerine etkisi

Laboratuvarımızda geliştirilen yarışmalı total IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde total IgE (ng/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Aşısız non-alerjik	32.70	23.50	<0.1	<0.1	1279.10
Aşısız alerjik	28.20	18.50	<0.1	<0.1	549.50
Aşılı non-alerjik	10.28	5.87	<0.1	<0.1	221.21
Aşılı alerjik	66.7	14.40	36.2	<0.1	463.90

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; aşısız non-alerjik, aşısız alerjik ve aşılı non-alerjik grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Aşılı alerjik grup ise aşısız non-alerjik, aşısız alerjik ve aşılı non-alerjik gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir yüksekliğe sahip olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 4.21).



Şekil 5.21. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılmanın total IgE parametresi üzerine etkisi.

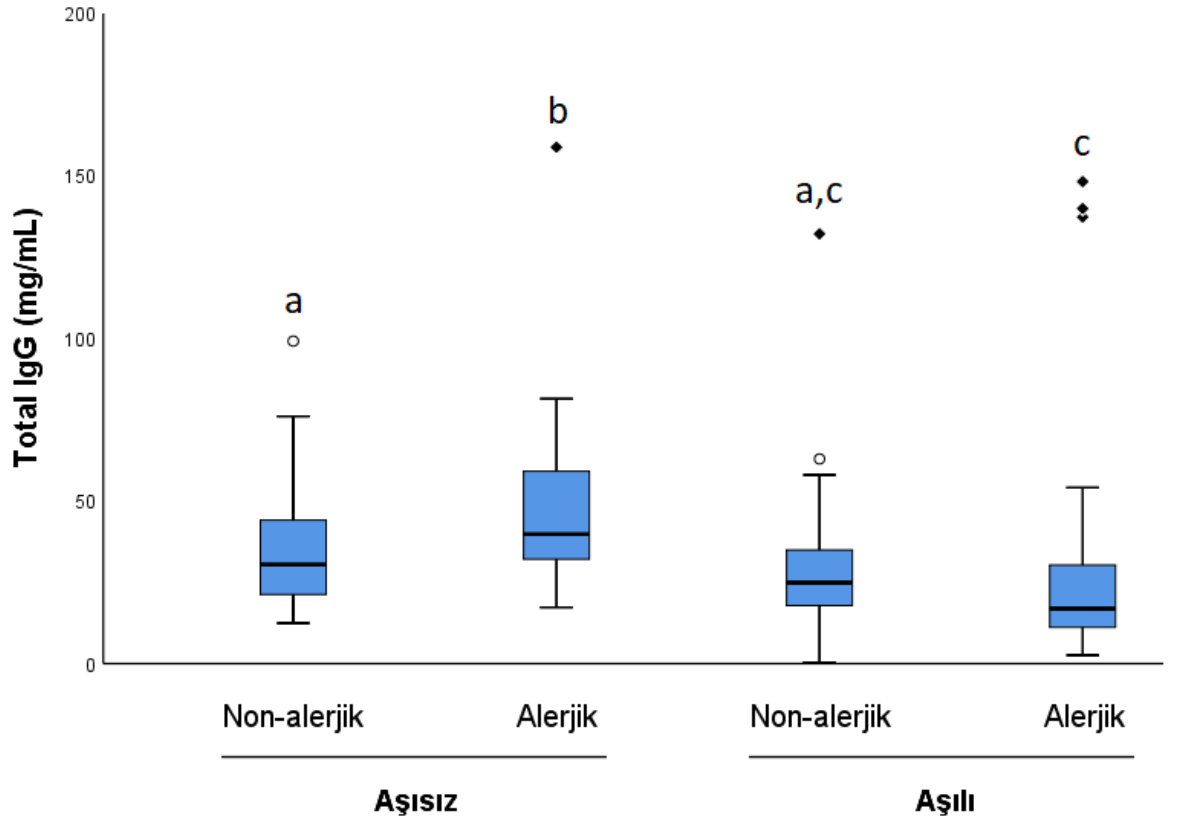
Total IgG üzerine etkisi

Laboratuvarımızda daha önce geliştirilmiş total IgG ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde total IgG (mg/mL) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Aşısız non-alerjik	35.31	2.47	30.47	12.46	99.20
Aşısız alerjik	49.04	4.63	39.85	17.28	158.84
Aşılı non-alerjik	28.64	3.10	24.91	0.36	132.22
Aşılı alerjik	28.,54	5.20	16.93	2.60	148.27

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; aşısız non-alerjik grubun, aşısız alerjik ve aşılı alerjik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya kondu ($p<0.05$). Aşısız alerjik grup IgG seviyesi aşısız alerjik gruptan daha az seviyedeysen, aşılı alerjik gruptan daha fazla seviyede olduğu tespit edildi. Aşısız non-alerjik grup ile aşılı non-alerjik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Aşısız alerjik grubun, aşılı non-alerjik ve alerjik gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek IgG seviyesine sahipti ($p<0.05$). Aşılı non-alerjik ve alerjik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılmanın total IgG parametresi üzerine etkisi.

Yumurta beyazı spesifik IgE üzerine etkisi

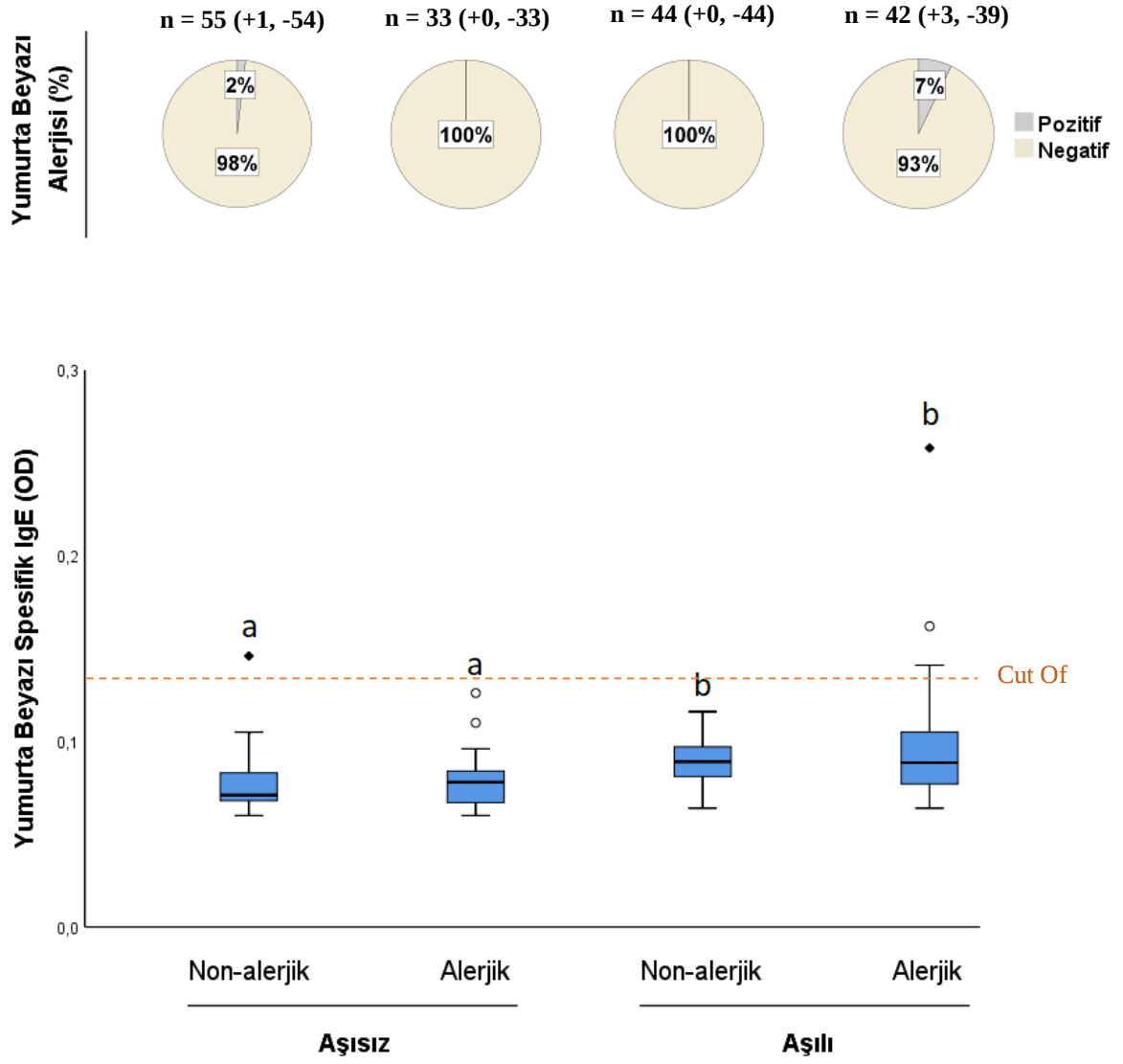
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta beyazı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde yumurta beyazı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Aşısız non-alerjik	0.077	0.014	0.071	0.060	0.146
Aşısız alerjik	0.078	0.002	0.078	0.060	0.126
Aşılı non-alerjik	0.089	0.001	0.089	0.064	0.116
Aşılı alerjik	0.096	0.004	0.088	0.064	0.258

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; aşısız non-alerjik ve alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Aşılı non-alerjik ve alerjik kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Aşılı non-alerjik ve alerjik gruplar, aşısız non-alerjik ve alerjik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek seviyede olduğu ortaya kondu ($p<0.05$).

Aşısız non-alerjik serum örneklerinin %2'si pozitif sonuç verirken, %98'i negatif sonuç verdi. Aşısız alerjik ve aşılı non-alerjik gruptaki serum örneklerinin %100'ü negatif sonuç verdi. Aşılı alerjik serum örneklerinin %7'si pozitif sonuç verirken, %93'ü negatif sonuç verdi (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın yumurta beyazı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

Yumurta sarısı spesifik IgE üzerine etkisi

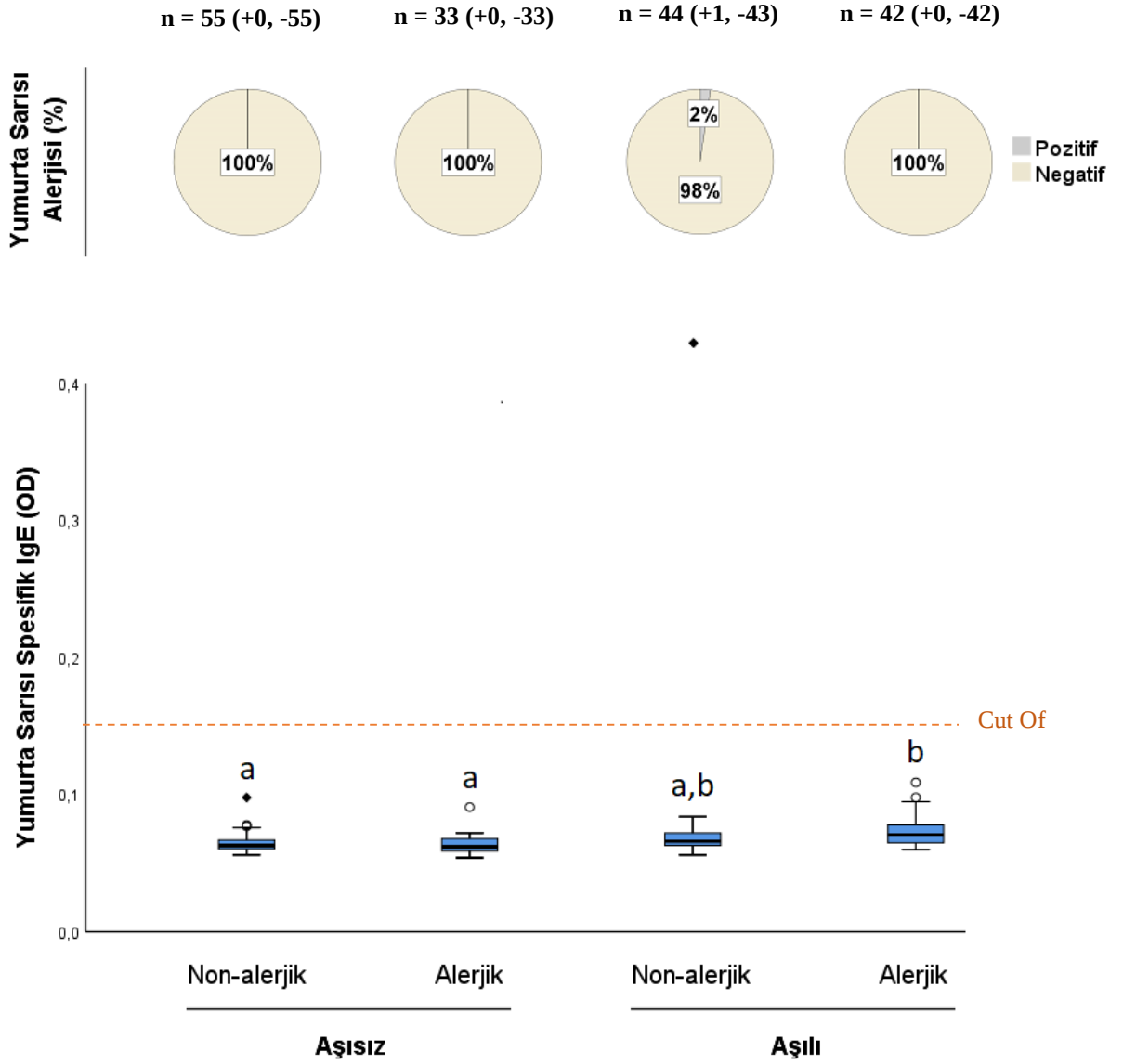
Laboratuvarımızda geliştirilen direk yumurta sarısı spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde yumurta sarısı spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Aşısız non-alerjik	0.064	0.0009	0.063	0.056	0.098
Aşısız alerjik	0.063	0.0012	0.062	0.054	0.091
Aşılı non-alerjik	0.075	0.0081	0.066	0.056	0.423
Aşılı alerjik	0.073	0.0017	0.071	0.060	0.109

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; aşısız non-alerjik, aşısız alerjik ve aşılı non-alerjik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Aşılı alerjik grup ise aşısız non-alerjik, aşısız alerjik ve aşılı non-alerjik gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir yüksekliğe sahipti ($p<0.05$).

Aşısız non-alerjik, aşısız alerjik ve aşılı alerjik gruptaki serum örneklerinin %100'ü negatif sonuç verdi. Aşılı non-alerjik grupta pozitifler %2 sonuç verirken, negatifler %98 sonuç verdi (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılamanın yumurta sarısı spesifik IgE parametresi üzerine etkisi (ortanca olarak aşılı alerjikler daha yüksek olmasına rağmen tamamı cut of değerinin altındadır). Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

Süt spesifik IgE üzerine etkisi

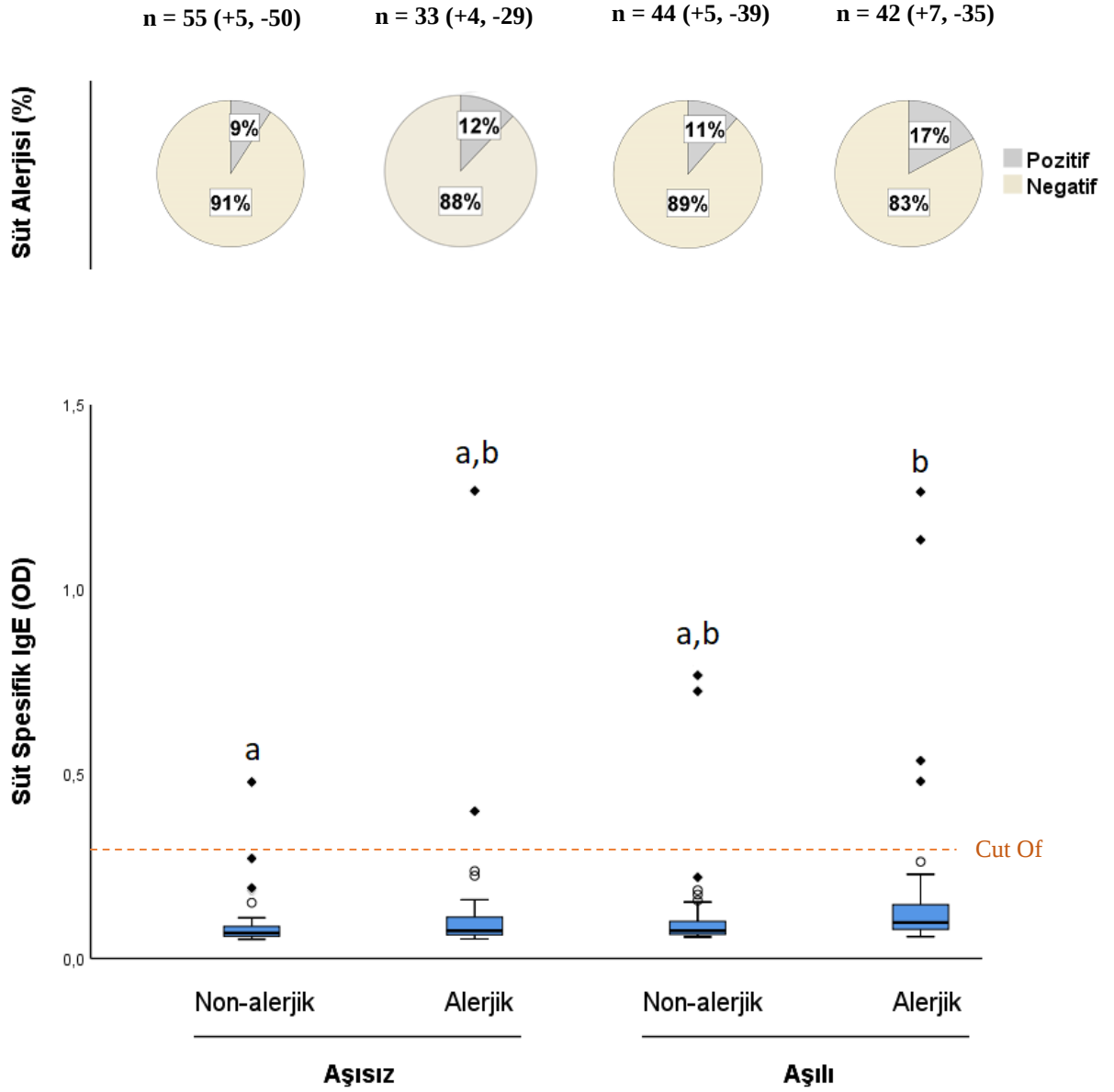
Laboratuvarımızda geliştirilen direk süt spesifik IgE ELISA test kitiyle ölçümler yapıldı. Ölçüm sonuçlarının tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo halinde verilmiştir (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Deneme IV: Alerjik (aşılı – aşısız) ve non-alerjik (aşılı – aşısız) kişilerde süt spesifik IgE (OD) parametresinin tanımlayıcı istatistiksel verileri

Gruplar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Min.	Max.
Aşısız non-alerjik	0.089	0.009	0.069	0.052	0.478
Aşısız alerjik	0.137	0.037	0.075	0.053	1.267
Aşılı non-alerjik	0.118	0.021	0.075	0.058	0.767
Aşılı alerjik	0.178	0.038	0.097	0.059	1.264

Yapılan ölçüm sonuçlarına göre; aşısız non-alerjik, aşısız alerjik ve aşılı non-alerjik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Aşılı alerjik grup, aşılı-alerjik ve aşısız alerjikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya kondu ($p>0.05$). Aşılı alerjik ile aşısız non-alerjik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Aşılı alerjik grup, aşısız non-alerjik gruba göre daha yüksek süt spesifik IgE seviyesine sahipti.

Aşısız non-alerjik ve alerjik gruplarındaki serum örneklerinin %9'u pozitif sonuç verirken, %91'i negatif sonuç verdi. Aşılı non-alerjik gruptaki serum örneklerinin %11'i pozitif sonuç verirken, %89'u negatif sonuç verdi. Aşılı alerjik gruptaki serum örneklerinin %17'si pozitif sonuç verirken, %83'ü negatif sonuç verdi (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılmanın süt spesifik IgE parametresi üzerine etkisi. Daire grafikleri her gruptaki pozitif ve negatif oranını göstermektedir. Toplam serum örneği sayısı 'n' ile ifade edilmiştir. Parantez içerisinde artı (+) işareti pozitif numune sayısını, eksi (-) işareti negatif numune sayısını göstermektedir.

Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılarmaya baēlı (Deneme IV) anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaşı ve BMI ile korelasyonu

Yapılan istatistiksel analize göre; yumurta beyazı spesifik IgE ile yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduēu ortaya kondu ($p < 0.05$). Diēer ölçüm parametreleri ise yaşı ve BMI ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona sahip deēildi ($p > 0.05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Deneme IV: Alerjik ve non-alerjik kişilerde aşılarmaya baēlı anti-SARS-CoV-2 IgG, total IgG, total ve spesifik IgE parametrelerinin yaşı ve BMI ile korelasyon tablosu

Deneme IV	YAŞ		BMI	
Parametreler	R ²	P	R ²	P
Anti-SARS-CoV-2 IgG	-0.090	0.255	0.077	0.326
Total IgE	-0.093	0.221	-0.090	0.240
Total IgG	-0.071	0.353	-0.091	0.231
Yumurta Beyazı Spesifik IgE	-0.227	0.003*	-0.056	0.463
Yumurta Sarısı Spesifik IgE	-0.111	0.146	0.010	0.897
Süt Spesifik IgE	-0.085	0.267	-0.119	0.117

Yıldız işareti (*) istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. BMI, vücut kitle indeksini göstermektedir

4.6. Cinsiyetler Arasındaki Farkın Ortaya Konması

Cinsiyetler arasında fark olup olmadıēı Minitab programında GLM metodu ile incelendi. Yapılan incelemelerde cinsiyetler arasında hiçbir dememedeiki gruplarda anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

5.1. Deneme I: COVID-19 Sonrasında Belirli Zaman Dilimlerinde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

COVID-19 sonrası total IgG ve anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyleri arttı

COVID-19 geçirdikten sonra ilk 4 ay içinde kan örneği vermiş 361 kişide yapılan analizlerde, total IgG'nin ilk 2 ay yükselip, sonraki iki ayda düştüğü, anti-SARS-CoV-2 spesifik IgG'nin ise beklendiği gibi ilk 4 ay boyunca yüksek olduğu ve 4. ayda pozitiflik oranının %79'dan %66'ya düştüğü belirlenmiştir.

COVID-19 sonrası total IgG seviyesinin zamansal farklılığını ortaya koyan çalışmalara baktığımızda (308, 400); Post ve ark.,(2020)'nın yaptığı çalışmada COVID-19 geçiren kişilerde, total IgG seviyesinin semptom başlangıcından itibaren artış gösterdiği belirlenmiş ve 3 ila 7. haftalarda total IgG seviyesinin pik seviyeye ulaştığını ortaya koymuştur. Yine aynı çalışmada 8. haftadan itibaren ise total IgG düzeyinin giderek azaldığını belirlemiştir. Galipeau ve ark., (2020)'nın yaptığı çalışmada ise IgG seviyesinin COVID-19 sonrası yaklaşık 10. günden 25. güne kadar arttığını, 25. ile 50. gün arasında pik seviyede olduğunu ve 50. günden sonra azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları, COVID-19 sonrası total IgG seviyesinin zamansal farklılığını bildiren çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

COVID-19 sonrası anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinin zamansal farklılığını ortaya koyan çalışmalara baktığımızda ise (401-405); Yousefi Z ve ark., (2022)'nin yaptığı çalışmada, anti-SARS-COV-2 IgG antikor titresinin 3 aya kadar yüksek seviyelerde tespit edilebildiğini ve daha sonra zamanla azaldığını göstermektedir. Bu antikorlar 15 aya kadar güvenilir bir şekilde tespit edilebiliyor ve uzun süre kalıcı olabiliyor. Löfström E ve ark., (2021) ise anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyi COVID-19 sonrası 1 aydan 3 aya kadar önemli ölçüde arttığını ve 3 aydan 6 aya önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuşlardır. Wajnberg A ve ark., (2020)'nın yaptığı çalışmada, Anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinin en az 3 aylık bir süre boyunca antikor seviyelerinin stabil olduğunu ve 5 aylık zaman noktasında yalnızca hafif düşüşler olduğunu ortaya koymuşlardır. Pan ve ark., (2021), anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinin COVID-19 sonrası 11. ayda tespit edildiğini, Guo ve ark., (2020) ise, SARS-CoV'ye karşı IgG antikorları en az 12 yıl boyunca varlığını sürdürebilir olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları COVID-19 sonrası ilk 4

aylık zaman dilimini bildirmektedir. Anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyi, COVID-19 sonrası ilk 4 ay boyunca yüksek olduğu ve 4. ayda pozitiflik oranının %79'dan %66'ya düştüğü belirlenmiştir.

Her iki parametre (total ve anti-SARS-CoV-2 IgG) için yapılan çalışmalara bakıldığında; anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinin, total IgG seviyesine göre çok daha uzun bir süre varlığını sürdürebileceğini düşündürmektedir. Bu çıkarım, total IgG ile anti-SARS-CoV-2 IgG'lerin yarılanma ömürlerinin farklı olabileceğini gösterebilir. Yapılan literatür çalışmalarında IgG'nin yarılanma ömrünün 7-21 gün civarında yarılanma ömrünün olduğu (406), anti-SARS-CoV-2 IgG'nin ise 63-77 gün civarında olduğu (407) görülmüştür. Çalışmamızın sonuçlarında, anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesi 4 ay boyunca değişiklik göstermezken, total IgG seviyesinde 2. aydan sonra azalma görüldü. Bu iki parametrenin zamansal olarak farklı seyir izlemesinde, yarılanma ömürlerinin farklı olması etkili olabilir. Thompson ve ark., (2022)'nin da total IgG ile anti-SARS-CoV-2 IgG parametrelerinin birbirinden bağımsız sonuç verebileceğini, yaptığı çalışmadaki COVID-19 sonrası sekaller meydana gelen kişilerde anti-spike antikor seviyelerinden farklı olarak patojenlere karşı immün yanıtta rol alan total IgG3 seviyesinin azalmasıyla bildirmişlerdir (408).

COVID-19 sonrası ilk 2 ayda total IgE seviyesi arttı

COVID-19 sonrası total IgE seviyesinin zamansal olarak seyrini inceleyen mevcut tez çalışması, ilk 2 ayda total IgE seviyesinin yüksek olduğu, 2. aydan sonra IgE'nin azaldığı görüldü. Bu artış, sadece COVID-19'da değil, aynı zamanda farklı viral enfeksiyonlarda da artabilir (409). Viral enfeksiyona bağlı olarak immun yanıtın aktive olmasının IgE stimülasyonuna neden olduğu düşünülebilir. IgE stimülasyonu SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası yardımcı T hücresi uyarılır ve bu uyarımın B hücrelerini uyararak IgE sentezini stimüle eder (30). Aynı zamanda, COVID-19, IL-4 ve IL-13 sentezini stimüle ederek IgE üretimini arttırır (410). Tez sonuçlarımızda da ortaya koyduğumuz COVID-19'a bağlı IgE artışı hakkında birçok çalışma olmasına rağmen (29-32, 410), COVID-19 sonrası IgE seviyesinin zamansal seyrini ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Galipeau ve ark., (2020), COVID-19 sonrası IgE seviyesindeki değişimleri ortaya koyan bir çalışma olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışma sonuçlarımızla paralellik gösteren bir varsayım belirtmişlerdir. Bu varsayım, COVID-19 geçirdikten sonraki 12. günden itibaren IgE seviyesinin stimüle olduğu, yaklaşık 30. gün ve hemen sonrasında pik seviyeye ulaştıktan kısa bir süre sonra azalmaya başladığı, 54. güne gelmeden önce ise IgE seviyesinin çok düşük düzeylere gelebileceğini konusundaydı (308). IgE seviyesinin 2. ay civarında düşmesi ise virüsün vücuttan uzaklaştırılması ve enfeksiyonun azalması sonucu immun yanıt stimülasyonun azalmasına bağlı olduğu çıkarımını sağlamaktadır.

Total IgE'nin aksine yumurta (beyaz ve sarı) spesifik IgE seviyeleri ilk 2 ayda değil 2. aydan sonra artış gösterdi

Yumurta (beyaz ve sarı) ve süt spesifik IgE seviyesi ölçümü yapılarak, COVID-19 sonrası gıda spesifik IgE seviyesinin zamansal olarak seyri ortaya kondu. Yaptığımız çalışmada; COVID-19 sonrası ilk 2 ayda yumurta spesifik IgE seviyesinin düşük olduğu, 2. aydan sonra spesifik IgE seviyesinin arttığı görüldü. Süt spesifik IgE seviyesinde ise zamansal olarak bir fark görülmedi.

Tez çalışması bulgularımızda sadece yumurta beyazı ve sarısı spesifik IgE seviyesinde farklılık vardı. Bu durumun gerçekleşmesi için 3 farklı sebep aklımıza gelmektedir. Bunlar; Viral hastalık geçiren kişilerde oluşan bağışıklık tepkisinde, alerjenlere maruz kalma alerjik hastalığa yol açabilir (411). SARS-CoV-2 ile benzer epitoplara sahip olduğundan dolayı çapraz reaksiyona bağlı olabilir. Geçmişte yumurta alerjisine tolerans gerçekleşmiş olması ve bellek B hücrelerinin uyarılmasına bağlı olarak aktivasyonuna bağlı olabilir. COVID-19 ve bellek B hücresi arasındaki ilişki incelendiğinde, COVID-19 sonrası 1,3 ve 6,2 ay arasında B hücre tepkisinin uyarıldığını bildiren çalışma mevcuttur (412). Spesifik-IgE'lerin de bu zaman dilimlerinde stimüle olduğu göz önüne alındığında, bu ihtimalin olabileceğini düşündürmektedir.

SARS-CoV-2 ile alerjenler arası epitop benzerliği ile ilgili yapılan literatür çalışmalarında, SARS-CoV-2 epitopları ile 2.500'den fazla alerjenin epitopları arasındaki benzerliği incelemişlerdir. İncelenen alerjenler arasında aeroalerjenler ve gıda alerjenlerinin (gıda alerjenlerinin ilk 5 sırasında yumurta (4 alerjen, özellikle Gal d 5 ve Gal d 6) ve fındık (1 alerjen) alerjenleri bulunmaktadır) epitoplarının, SARS-CoV-2 epitoplarıyla yüksek derecede benzerlik gösterdiğini ve bu benzerliğin, alerji testlerinde çapraz reaksiyonlara sebep olabileceğini bildirmişlerdir (310). Çalışmamız, SARS-CoV-2 spesifik IgE ile epitop benzerliği gösteren yumurta ve göstermeyen süt spesifik IgE seviyelerini inceledi. COVID-19 ve aeroalerji arasındaki ilişkiyi inceleyen Meltendorf S ve ark., (2022), COVID-19 geçiren kişilerde total IgE seviyesinin yükselmediği ancak küf ve toz spesifik IgE seviyelerinin arttığını (total IgE ile spesifik IgE'nin birlikte artmadığını) bildirmişlerdir (413). Hem bizim yaptığımız hem de Meltendorf S ve ark., 2022'nin yaptığı çalışma göz önüne alındığında, COVID-19 sonrası aeroalerjen spesifik IgE ve yumurta spesifik IgE'lerin artış göstermesinin nedeni SARS-CoV-2 ile göstermiş olduğu epitop benzerliğinden kaynaklandığı fikrini de desteklemektedir.

Total IgE ve yumurta spesifik IgE farklı zamanlarda stimüle oldu

Literatürde COVID-19 ve gıda alerjisi spesifik IgE arasındaki zamansal ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışma bulgularımızda total IgE ve yumurta spesifik IgE'nin farklı zamanlarda stimüle olması beklentimiz dışında gerçekleşen bir durumdur. Ancak COVID-19 sonrası total IgE ile aeroalerjen spesifik IgE'nin farklı zamanlarda stimüle olabileceğini bildirilmiştir (413). Total IgE ve spesifik IgE arasındaki ilişkiye dair yapılan literatür çalışmalarında; total IgE'nin tüm spesifik IgE'lerin toplamı olduğunu belirten çalışma mevcutken (414), total IgE'nin spesifik ve non-spesifik IgE'lerin kombinasyonundan oluştuğunu bildiren çalışma da mevcuttur (415). İki bildiri arasındaki tek fark olan non-spesifik IgE hakkında yapılan araştırmalarda, non-spesifik IgE'nin kökeni belirli olmadığı ve üretimi spesifik IgE'lerden farklı genler ile düzenlendiğini bildirilmiştir (416). Hatta viral enfeksiyonlarda non-spesifik IgE seviyesindeki artışa bağlı olarak total IgE seviyesinin artış gösterdiğini belirtmişlerdir (409). Çalışma sonuçlarımıza baktığımızda; COVID-19 sonrası ilk 2 ayda total IgE seviyesinin artması, COVID-19'a bağlı non-spesifik IgE stimülasyonuna bağlı olabilir.

5.2. Deneme II: COVID-19 Geçiren Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişilerde total ve spesifik IgG seviyeleri farklı değildi

Mevcut tez çalışmamızın Deneme I’de COVID-19 sonrası IgG seviyesinde artış gözlenmişti. Deneme II’de ise COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjikler kişilerde hem total IgG ve hem de anti-SARS-CoV-2 IgG seviyelerinde herhangi bir farklılık gözlenmedi. Bu sonuçlar doğrultusunda; total IgG’nin alerjik kişilerde yüksek olmadığı görüldü (417, 418). Bu durumda alerjik kişilerde IgE stimüle olurken, IgG’nin stimüle olmadığı anlaşılmaktadır. Yapılan literatür taramalarında da alerjik ve non-alerjik kişilerde meydana gelen viral enfeksiyon sonrası hem total IgG (419) hem de anti-SARS-CoV-2 IgG (420) seviyelerinde fark görülmemiştir. Bu veriler topluca değerlendirildiğinde, Viral hastalık geçiren kişilerin alerjik hastalığa sahip olmasının total IgG seviyesini değiştirmede düşünülmektedir.

COVID-19 geçiren alerjik kişilerde beklendiği üzere total IgE seviyesi daha yüksekti

Deneme I’de COVID-19’un IgE’yi stimüle ettiği tartışıldı. Deneme II’de ise COVID-19 geçiren alerjik (gıda alerjisi olmayan, farklı alerjilere sahip kişiler) ve non-alerjik kişilerdeki seviyeleri ortaya kondu. Beklendiği üzere alerjik kişilerde total IgE seviyesi yüksekti. Alerjik ve non-alerjik kişilerde IgE seviyesindeki artışın, alerji nedeniyle mi yoksa COVID-19 nedeniyle mi olduğu çıkarımını yapmak mümkün değildir. Çünkü bu kişilere ait COVID-19 öncesi verilerimiz yoktu. Öte yandan serum IgE düzeyi ~50 ng/ml olarak bildirildiğinden (421) ve non-alerjik kişilerde de IgE seviyesinin yüksek olması, COVID-19’un alerjik ve non-alerjik kişiler fark etmeksizin IgE’yi stimüle edebileceğini göstermektedir. Yapılan literatür çalışmalarında, COVID-19’un alerjik ve non-alerjik kişilerdeki IgE seviyesini ortaya koyan herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Ancak başka viral hastalıklarda yapılan çalışmalarda, rhinovirus 39 (RV-39) (419), solunum sinsityal virüs (RSV) (422) ve influenza (423) gibi viral hastalık sonrası total IgE seviyesinin alerjik kişilerde daha fazla olduğu bildirilmiştir.

COVID-19 geçiren alerjik (gıda alerjisi olmayan) ve non-alerjik kişilerde gıda spesifik IgE seviyeleri farklı değildi

Mevcut tez çalışmasında, gıda spesifik IgE seviyeleri incelendiğinde, COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjik kişiler arasında yumurta beyazı ve süt spesifik IgE seviyeleri bakımından bir farklılık yoktu. Her ne kadar yumurta sarısı spesifik IgE, non-alerjik kişilerde istatistiksel olarak daha yüksek görünse de, bu kişilerin hiçbirinde yumurta sarısı spesifik IgE düzeyi eşik değerin üzerinde değildi (negatif). Çalışmamızda COVID-19 geçiren alerjik (gıda alerjisi olmayan) ve non-alerjik kişilerin gıda spesifik IgE seviyeleri karşılaştırıldı. COVID-19 sonrası spesifik IgE düzeyleri, daha önceden alerjik olan ve alerjik olmayan bireylerde farklı olabilir.

Viral enfeksiyonlar alerjik kişilerde mevcut olan spesifik IgE seviyesini yükseltebilirken (424), aynı zamanda alerjik olmayan kişilerde de alerjen spesifik IgE seviyeleri artış gösterebilir (413). COVID-19 geçiren kişilerde aeroalerjen spesifik IgE miktarının arttırılabileceğini bildiren çalışma mevcutken (413), COVID-19 ile gıda alerjisi spesifik IgE seviyesi arasındaki ilişkiye dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

COVID-19 geçiren ve gıda alerjisi olmayan alerjik kişilerde, gıda spesifik IgE seviyeleri artabilir. Bu durumun nedeni olarak COVID-19'un bağışıklık tepkisinden veya SARS-CoV-2'nin alerjenlerle gösterdiği epitop benzerliğinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Fare üzerinde yapılan çalışmalarda, farelerin viral hastalığı sonrası alerjene maruz kaldığında, bu antijenler, dentritik hücreler tarafından işlenebilir ve antijene karşı IgE üretimini stimüle eden Th2 hücresine sunulabilir. Antijene karşı tekrar maruziyet durumunda, antijenler, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki antijene spesifik IgE'yi çapraz bağlayarak alerjik hastalığa yol açabileceği bildirilmiştir. (411). Aynı zamanda COVID-19'un bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceği bildirilmiştir (425). Mikrobiyotadaki değişikliklerin de gıda alerjileri gelişimini etkileyebileceği hususunda bildirimler bulunmaktadır (426, 427). Öte yandan, COVID-19 geçiren kişilerde yumurta spesifik IgE seviyesinin artmasının bir diğer nedeni de SARS-CoV-2 ile yumurta alerjenlerinin epitop benzerliği de sahip olmasıdır (310). SARS-CoV-2'e karşı oluşacak immun yanıt çapraz reaksiyona bağlı yumurta spesifik IgE miktarının yüksek ölçülmesini sağlayabilir. Bu apraz reaksiyona bağlı hastanelerde yumurta alerjisi tanısı için ölçümü yapılan yumurta spesifik IgE seviyesi, COVID-19 geçiren kişilerde yanıltıcı olabilir. Ya da tam tersi yumurta alerjisine sahip kişiler, COVID-19 geçirmemiş olsa dahi anti-SARS-CoV-2 IgG seviyeleri yüksek olabilir. Bu konuda yaptığımız ön çalışmada yumurta alerjisi teşhisi konan çocuklar, ailelerinin COVID-19 geçirmediklerini bildirmelerine

rağmen şaşırtıcı bir şekilde yüksek bir oranda anti-SARS-CoV-2 IgG pozitif sonuç çıktı. Bu sonuçlar iki şeyi ifade edebilir. İlk olarak, çocuklar hastalığı subklinik geçirmiş olabilir. İkincisi ise SARS-CoV-2 ile yumurta alerjenlerinin benzer epitoplardan dolayı çapraz reaksiyon göstermiş olabilir.

Mevcut tez çalışmamız, COVID-19 geçiren alerjik (gıda alerjisi olmayan) ve non-alerjik kişiler arasında gıda spesifik IgE seviyelerinde fark olmayabileceğini belirtmektedir. Ancak bu sonuçlar kesin olarak alerjik ve non-alerjikler arasında bir ilişki olmadığını belirtmiyor. Deneme I'de yumurta beyazı ve sarısı spesifik IgE'lerin COVID-19'dan 2 ay sonraki zamanda artabileceğini bildirmiştik. Bu denemedeki kişilerin serumlarının çoğu COVID-19 sonrası ilk 1 aylık zaman diliminde bulunduğu için dolayı negatif sonuç elde edilmesi olası gözükmemektedir. COVID-19 geçiren alerjik ve non-alerjikler arasındaki farkı daha iyi ortaya koymak için zamana bağlı takip yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

5.3. Deneme III: COVID-19'u Farklı Şiddetlerde Geçiren Kişilerde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

COVID-19 şiddeti anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesini değıştirmedi

Mevcut tez çalışması, COVID-19 hastalığı geçiren kişilerde yüksek seviyede anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinin olduğunu ve bu yüksek seviyenin hastalık şiddetinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Katılımcı serumları, hastalığı geçirdikten sonraki ilk 2 aylık dilimde bulunmaktaydı. Bu durum da yüksek oranda seropozitif durum oluşturduğunu göstermektedir. COVID-19'u şiddetli geçiren kişilerde SARS-CoV-2 maruziyet yükü fazla olabilir (451). Bu nedenle SARS-CoV-2 ye karşı oluşacak immun yanıt daha fazla olabilir (452). Yapılan literatür çalışmalarında ise hastalık şiddetiyle anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesi arasında pozitif ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcut iken (453, 454, 455), arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (401, 456). Her iki farklı bildirim olması aslında COVID-19 sonrası zamansal farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Bu konuda yapılan çalışmada; COVID-19 sonrası ilk 2 haftalık dilimde COVID-19'u şiddetli geçiren grupta anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinin daha yüksek olduğunu, 2 haftalık zaman diliminden sonra ise bu farkın ortadan kaybolduğunu bildirmişlerdir (453). Mevcut tez çalışmasında çalışılan serum örnekleri ilk 2 aylık zaman diliminde bulunmaktaydı. Bu durum hastalık şiddeti ile anti-SARS-CoV-2 IgG arasında ilişki olmamasının nedenini gösteriyor olabilir.

COVID-19’u orta şiddette geçiren kişilerde total IgG seviyesi düşüktü

Mevcut tez çalışmasında COVID-19’u orta şiddette geçiren kişilerde total IgG seviyesi hafif ve şiddetli geçiren kişilere göre daha düşüktü. Aslında bu sonuçlar ilk baktığımızda şaşırtıcı durmaktaydı. Çünkü orta ile şiddetli grup arasındaki semptom farkı oksijen saturasyonu ve solunum sıkıntısıydı. Hastalığı şiddetli geçiren kişiler, orta şiddette geçiren kişilere göre daha yüksek total IgG seviyesine sahip olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalara baktığımızda oksijen saturasyonu ile IL-6 negatif korelasyon gösterebileceği (457) ve hastalığı şiddetli geçirenlerin orta şiddette geçirenlere göre daha yüksek IL-6 seviyesine sahip olabileceğini bildirmişlerdir (458). IL-6, Th2 hücrelerini uyararak IgG sentezini uyarabilir (459). Bu nedenle oksijen saturasyonu düşük olan hastalığı şiddetli geçiren kişilerde IgG seviyesi artabilir.

COVID-19’u şiddetli geçiren kişilerde SARS-CoV-2 maruziyet yükü fazla olabilir (451). Bu nedenle SARS-CoV-2 ye karşı oluşacak immün yanıt daha fazla olabilir (452). Virüs spesifik IgG üreten bağışıklık hücrelerinin total IgG üretimini bir miktar baskıladıkları (433) için spesifik IgG seviyesi yüksek, total IgG seviyesi düşük seviyede olabilir. Bu nedenle hastalığı orta şiddette geçiren kişiler, hafif geçiren kişilere göre daha düşük total IgG seviyesine sahip olabilir. Bu konuda yapılan literatür çalışmalarında; hastalığın şiddeti ile total IgG seviyesi arasında bir ilişki olmayabileceğini bildiren çalışmalar mevcut iken (460, 461), COVID-19’u şiddetli geçiren kişilerde total IgG seviyesinin daha düşük olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttu (462, 463). Mevcut tez çalışmasında COVID-19’u şiddetli ve hafif geçiren kişilerin total IgG seviyelerinde fark olmamasının nedeni; bir yandan spesifik IgG üretimi artarken total IgG seviyesini baskılaması, diğer yandan şiddetli geçiren kişilerde IL-6 artışına bağlı total IgG seviyesinin stimüle olması ve bu iki zıtlık arasındaki ilişkiden dolayı olduğunu düşünülmektedir.

IgE seviyesi yüksek kişiler COVID-19'u daha şiddetli geçirdi

Mevcut tez çalışmasında COVID-19'u hafif ve orta şiddette geçiren kişilerin IgE seviyesinde fark yoktu. Ancak hastalığı şiddetli geçiren kişilerde IgE seviyesinin yüksek olduğu belirlendi.

COVID-19, IL-4 ve IL-13 sentezini stimüle ederek IgE üretimini artırır (410). IL-13 seviyesi de hastalığı şiddetli geçiren kişilerde daha yüksek seviyelerde (381) olduğundan dolayı IgE seviyesi daha yüksek olabilir. Mevcut tez çalışmasının sonuçları; IgE'nin COVID-19 şiddetlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Yapılan literatür taramalarında IgE'nin şiddetli geçiren kişilerde daha yüksek olmadığını belirten çalışma mevcutken (455), bir çok çalışma şiddetli geçiren kişilerde IgE seviyesinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (31, 32). Hatta bazı çalışmalar; COVID-19 geçiren kişilerde anti-IgE tedavisi uygulandığında hastalığın şiddetini ve süresini azalttığını belirtmişlerdir (33, 313). Mevcut tez çalışması ve ilgili literatür bilgileri göz önüne alındığında IgE'nin COVID-19'un şiddetiyle ilişkisi muhtemel görünmektedir.

Gıda spesifik IgE seviyeleri hastalık şiddetiyle ilişkili değildi

Mevcut tez çalışmasında yumurta (beyazı ve sarısı) ve süt spesifik IgE seviyeleri hastalık şiddetine bağlı olarak farklılık göstermedi. Yumurta spesifik IgE seviyeleri bütün hastalık şiddetlerinde (hafif, orta ve şiddetli) negatif sonuç verdi.

COVID-19'u şiddetli geçiren kişilerde SARS-CoV-2 maruziyet yükü fazla olabilir (451). Bu nedenle SARS-CoV-2 ye karşı oluşacak immün yanıt daha fazla olabilir (452). Yumurta alerjenleri ile SARS-CoV-2 epitopları benzerlik göstermektedir ve bu benzerlik, SARS-CoV-2'ye karşı meydana gelen humoral yanıtı bağlı çapraz reaksiyona neden olabilir (310). Bu durumda hastalığı şiddetli geçiren kişilerde yumurta spesifik IgE seviyeleri fazla olabilir. Deneme I'de yumurta beyazı ve sarısı spesifik IgE seviyelerinin COVID-19 geçirdikten 2 ay sonra artabileceğini ortaya koymuştuk. Bu denemede katılımcıların serum örnekleri COVID-19 geçirdikten sonraki ilk 2 aylık zaman diliminde bulunuyordu. Bu nedenle bütün serum örneklerinin negatif sonuç vermesi olağan görünmektedir.

5.4. Deneme IV: Aşılanan Alerjik ve Non-Alerjik Kişilerde Anti-SARS-CoV-2 IgG, Total IgG, Total ve Spesifik IgE Düzeylerinin İncelenmesi

COVID-19 aşıları anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyini artırdı

COVID-19 aşısının yapılma nedeni SARS-CoV-2 ye karşı aktif bir bağışıklık elde etmektir (428). Bu bağışıklığı, anti-SARS-CoV-2 IgG seviyelerini arttırarak yapmaktadır (428, 429). Mevcut tez çalışmasında aşılama (konvensiyonel ve mRNA aşıları) anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyini artırmıştır. Bu nedenle koronavirüs aşılarının spesifik antikor üretimi açısından başarılı olduğunu göstermektedir. Öte yandan daha önceden alerjik bir durumun varlığı ise spesifik IgG antikor yanıtını etkilemedi. Mevcut tez çalışması tasarlanırken alerjik kişilerde IgG antikor yanıtının daha yüksek olabileceği değerlendirilmişti. Nitekim alerjik kişilerde hem Th2 hücre sayısının fazla olması (430) hem de IL-13 seviyesinin daha yüksek olması (431), IgG antikor üretimini uyarabilecek faktörlerdir (432). Ancak çalışma bulgularımızda alerjik ve non-alerjik kişilerde spesifik IgG antikor düzeyinde bir farklılık belirlenmedi. Bu durum alerjik kişilerde Th2 hücreleri ve IL-13 miktarının spesifik IgG düzeyinde fark oluşturacak kadar yüksek olmayabileceğini veya alerjik kişilerde yüksek olan Th2 hücrelerinin IgG'den ziyade IgE stimülasyonu gerçekleştiren B hücrelerini uyarabileceğini düşündürmektedir.

Alerjik kişilerde aşılama total IgG seviyesini azalttı

Total IgG düzeyi ise aşılama alerjik kişilerde düşük olarak belirlendi. Her ne kadar alerji durumu total IgG düzeyini etkilemese de aşılama alerjik grupta total IgG düzeyinin düşüp, spesifik IgG düzeyinin arttığı görülmektedir. Bunun nedeni, bu grupta total IgG'nin spesifik IgG'ye konversiyonunu çağrıştırmaktadır. Bununla beraber bu konuda herhangi bir literatür bildirimine rastlanmamıştır. Fakat antikor aviditesinin koronavirüs sürecinde değişiklik gösterebileceği bildirilmiştir (402). Bu durum antikor test kitlerinde de antikoru tespitinde farklılıklara yol açabilecek bir durum olarak değerlendirilebilir. Ayrıca spesifik IgG üreten bağışıklık hücrelerinin total IgG üretimini bir miktar baskıladıkları da bildirilmiştir (433). Nitekim total IgG ile spesifik IgG arasında bir korelasyon yapıldığında bu deneyde ikisi arasında belirgin negatif bir ilişkinin bulunması ($R^2=-0,168$; $p=0,035$, bulgulara sunulmamıştır), total IgG yi oluşturan unsurlar yerine spesifik IgG'nin üretiminin önceliklendirildiğini düşündürmektedir. Yapılan bilimsel çalışmada; aşı olan ve olmayan kişilerin total IgG seviyesinin farklılık göstermediği bildirilmiştir (434). Tez çalışma sonuçlarımızda da aşı ve aşısız non-alerjik kişiler arasında total IgG seviyesinde fark göstermedi.

COVID-19 aşıları alerjik kişilerde total IgE seviyesini artırdı

Mevcut tez çalışmasındaki veriler incelendiğinde; alerjik kişilerin %52 sinin konvensiyonel aşılar (Sinovac, n=22), %17 sinin mRNA aşısı (BioNTech, n=7), geri kalanının (%31, n=13) da her iki aşığı da yaptırdıkları belirlenmiştir. Aşı tipinin total IgE üzerine etkisi incelendiğinde (bulgulara sunulmamıştır) herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Bu durum total IgE üretimi üzerine aşı tipinden bağımsız bir etki olduğunu göstermektedir.

Modern tıbbın sunduğu en etkili halk sağlığı girişimlerinden biri olan aşı, COVID-19 salgını pandemik bir durumdayken virüse karşı en etkili silah oldu. Ancak aşı olan kişilerde alerjik reaksiyonlar görüldü (435, 436). Hatta COVID-19 aşılarında anafilaksi görülme sıklığının önceki aşılarla göre daha yüksek olduğu ileri sürüldü (437). Bu alerjik reaksiyonların sebebinin IgE aracılı olabileceğini (438, 439) ve IgE aracılı olmayabileceğini (440) bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu konu hakkında yapılan bilimsel bir çalışmada; aşılanma sonrası IgE seviyesinin değişmediği bildirilmişlerdir (434). Alerjik kişilerde aşı sonrası ortaya çıkan alerjik reaksiyonlar, stimüle olan IgE'ye bağlı olabilir. Alerjik reaksiyonların aşı olmuş alerjik kişilerde, non-alerjik olan kişilere göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (441). Hatta CDC COVID-19 Müdahale Ekibi; Gıda ve İlaç İdaresi çalışanlarının yayınladığı çalışmada; aşırıya bağlı anafilaksi gerçekleşen 21 hastanın 17'sinde (%81), ilaçlara veya tıbbi ürünlere, yiyeceklere ve böcek sokmalarına karşı alerjik reaksiyon öyküsü olduğunu bildirmişlerdir (442). Çalışma sonuçlarımız da, aşılanmış alerjik kişilerde IgE seviyelerinin artabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda çalışma sonuçlarımızda aşılanmış ve aşılanmamış non-alerjik kişiler arasında fark yoktu.

Alerjik kişilerde immun yanıt hali hazırda aktif olduğu için viral bir antijen IgE yanıtını alevlendirmiş olabilir.

COVID-19 aşılarında bulunan viral antijen, B hücrelerini doğrudan ve sitokin aracılı olarak uyarır (27). Sitokin aracılı uyarım ise viral antijenin Th2 uyarımına bağlı olarak stimüle olan sitokinlerle (IL-4, IL-13 vb.) sağlamaktadır (443). IL-4 ve IL-13 sitokinleri IgE stimülasyonunu sağlayan sitokinlerdir (28). Buna bağlı olarak alerjik kişilerde zaten aktif olan IgE yanıtı alevlenebilir.

Aşının içerisindeki yardımcı maddeler alerjiyi (total IgE) tetiklemiş olabilir

COVID-19 aşılarında bulunan antijenin yanı sıra içeriğinde yer alan yardımcı maddeler de IgE stimülasyonu sağlayabilir. Sinovac aşısı içerisindeki yardımcı maddelerden biri de alüminyum hidroksittir (444). Alüminyum, IL-4 ve Th2 uyarımı yaparak total IgE seviyesini stimüle edebilir (445). BioNTech aşısında bulunan polietilen glikolün (PEG), alerjik reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir (446). Bunun yanında kanıtlanmamış olsa dahi, aşının yapısındaki diğer yardımcı maddelerin de alerjik reaksiyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (447). Yaptığımız literatür taramalarında, mevcut aşılar da kullanılan diğer yardımcı maddelerin IgE üzerine etkilerine ilişkin araştırmalara rastlanmamıştır. Fakat mevcut tez çalışması, bunların da potansiyel etkilerinin olabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

Aşılamaya bağlı yumurta spesifik IgE seviyesi arttı

Mevcut tez çalışmasında, aşılanan kişiler (alerjik ve non-alerjik), aşılanmayan kişilere göre daha yüksek yumurta beyazı spesifik IgE seviyesine sahipti (aşısız alerjik kişilerin tamamı negatifti, aşılı alerjik kişilerin %7 si pozitif). Aşının geleneksel (Sinovac) veya mRNA (BioNTech) aşısı olması yumurta beyazı spesifik IgE seviyesindeki artışta fark göstermedi. Yumurta sarısı spesifik IgE seviyesi, sadece aşılı alerjik kişilerde aşısız alerjik kişilere göre yüksekti. Ancak aşılı alerjik kişilerin tamamının yumurta sarısı spesifik IgE seviyesi negatifti. Süt spesifik IgE seviyesinde ise aşılanmış ve aşılanmamış kişiler (alerjik ve non-alerjik) arasında fark yoktu.

Mevcut alerjik hastalığa sahip olmak (yumurta alerjisi hariç), aşılanmış kişilerin yumurta beyazı spesifik IgE seviyesinin yüksek çıkmasının sebebi olmayabilir. Çünkü aşılı alerjik ve non-alerjik kişiler arasında yumurta beyazı spesifik IgE seviyesinde fark yoktu. Ancak pozitiflik aşılı non-alerjiklerde %0 iken aşılı alerjik kişilerde %7 idi. Aşılı alerjik grupta mevcut gıda alerjisi yoktu. Bu grupta yer alan 42 kişiden 3 kişi pozitif çıktı. Pozitif çıkan bir kişide mevcut polen alerjisi var ve aynı zamanda geçmişte tolerans gerçekleşmiş yumurta alerjisi vardı. Düşük bir ihtimal olarak görünse de aşı tarafından uyarılan immun yanıtı bağlı olarak bellek B hücreleri uyarılmış olabilir (448). Ancak grupta yumurtaya karşı tolerans gerçekleşmiş başka kişilerde mevcuttu ve o kişiler negatif sonuç verdi. Diğer 2 kişiden birinde toz alerjisi, diğer kişide ise civa, parfüm ve arıya karşı alerji vardı. Pozitif çıkan 3 kişide de ortak olarak aeroalerjenlere karşı hassas olmaları dikkat çekmektedir.

Gıda alerjisine sahip kişilerde COVID-19 aşılara bağlı meydana gelen alerjik reaksiyonların duyarlı oldukları gıdalara maruz kalmasından kaynaklanmadığı bildirmişlerdir (449). Muhtemelen aşının içerisindeki antijen (virüs) den ya da aşının içerisinde yer alan yardımcı maddelerden kaynaklı olabilir (438). Özellikle antijen (SARS-CoV-2) ile yumurta alerjenlerinin benzer epitoplara sahip olması (310) nedeniyle aşı antijenine karşı oluşan immun yanıtta çapraz reaksiyon sonucu yumurta spesifik IgE seviyeleri yükselebilir.

Geçmiş dönemlerde bazı hastalıklara (kızamık, kabakulak, suçiçeği, kuduz, grip vb.) karşı oluşturulan aşılarda yumurta proteinleri içerdikleri ve yumurta alerjileri olanlar için risk teşkil edebileceği bildirilmiştir (449). Ancak COVID-19 aşılarında yumurta proteini olmadığı belirtilmiştir (450). Bu nedenle aşının içerisinde bulunan yardımcı maddelerin yumurta beyazı spesifik IgE seviyesini arttırması pek mümkün görünmemektedir.

5.5. Çalışmadaki Denemelerin Birlikte Değerlendirilmesi

COVID-19 ve aşılama sonrası anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesi arttı

Mevcut tez çalışması; COVID-19 sonrası anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesinin zamansal olarak (ilk 4 ay) anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda COVID-19 (401-405) ve aşılanma (428, 429) sonrası beklendiği üzere anti-SARS-CoV-2 IgG miktarının arttığını, alerjik hastalığa sahip olmanın (420) ve COVID-19 şiddetinin (401, 456) anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesini etkilemediğini ortaya koymaktadır. Bütün deneme sonuçlarına bakıldığında hepsinde anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesi ve seropozitifliği yüksekti. Bu durum çalışma verilerinin birbiriyle uyumlu olduğunu göstermektedir.



COVID-19 sonrası total IgG seviyesi artarken, aşılama sonrası total IgG seviyesi azaldı

Mevcut tez çalışmasında, COVID-19 sonrası ilk 2 ay total IgG seviyesinin arttığı sonraki 2. aydan sonraki zaman diliminde azaldığı ortaya kondu. COVID-19 geçiren kişilerde alerjik bir hastalığa sahip olmak total IgG seviyesini etkilemedi. Bu sonuçlar, viral bir hastalığın total IgG seviyesini artırdığını (308, 400), alerjik bir hastalığa sahip olmanın ise total IgE seviyesine etkisinden farklı olarak total IgG seviyesini etkilemediğini göstermektedir (419). COVID-19'u şiddetli geçiren kişiler ise, orta şiddette geçiren kişilere göre daha yüksek total IgG seviyesine sahipti. Bu durum total IgG seviyesinin sadece COVID-19 varlığının etkilemediği, aynı zamanda şiddetinde total IgG seviyesi üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir.

Aşılama sonrası non-alerjik kişilerde total IgG seviyesi azalsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak aşılama sonrası alerjik kişilerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde total IgG seviyesi azaldı. Aşılı alerjik ve non-alerjik kişilerin total IgG seviyesi ise farklı değildi. COVID-19 hakkında yapılan denemeler arasında bir uyum gözükmemektedir. Ancak COVID-19 sonrası total IgG seviyesi artarken, aşılama sonrası total IgG seviyesinin azalması dikkat çekmektedir. Bu durumun sebebi spesifik IgG üretiminin non-spesifik IgG üretimini baskılamasından kaynaklanıyor olabilir (433).

COVID-19'da SARS-CoV-2'nin çok sayıda proteinine karşı antikor üretildiğinden, spesifik IgG üretimi, non-spesifik IgG baskılanmasından daha yüksek olabilir. Bu nedenle total IgG seviyesini artırabilir. Ancak aşılama sonrası tek bir proteine (BioNTech aşısı) karşı antikor üretilir. Bu durumda spesifik IgG üretimi, non-spesifik IgG baskılanmasından daha az olabileceğinden total IgG seviyesi azalabilir. Çalışmamızda Sinovac aşısı ve BioNTech aşısı mevcuttu. Sinovac aşısı inaktive edilmiş virüsün tamamını kullanırken (464), BioNTech aşısı ise virüsün spike proteini kullanmaktadır (465). Sinovac aşısında daha fazla viral protein bulunduğundan, çok daha fazla total IgG seviyesine sahip olabilir. Ancak çalışma verilerimize baktığımızda Sinovac ve BioNTech aşısı olanlarda total IgG seviyesi farklı değildi. Bu nedenle viral protein sayısı etkilememiş duruyor.

Bir diğer sebep ise; viral enfeksiyona bağlı B-1 ve B-2 hücre aktivasyonu olabilir (466). B-1 hücreleri doğal antikorlar (IgG vs.) üretir (467). Bu nedenle enfeksiyona bağlı artış gösteren doğal IgG seviyesi total IgG seviyesini artırabilir. B-2 hücreleri ise özellikle spesifik IgG üretir ve aşılama sonrası B-2 hücrelerini stimüle eder (468). Bu nedenle enfeksiyon sırasında hem doğal hem de spesifik IgG seviyesi artabilirken, aşılama

durumunda spesifik IgG seviyesi artabilir. Spesifik IgG üretimi, non-spesifik IgG üretimini baskılayabilir (433). Bu nedenle aşılanan kişilerde total IgG seviyesi azalabilir.



COVID-19 ve aşılama sonrası total IgE seviyesi arttı

COVID-19 sonrası total IgE seviyesinin stimüle olduğunu ve bu stimülasyonun alerjik hastalığa sahip olan ve hastalığı şiddetli geçiren kişilerde daha yüksek seviyede olduğunu ve aşılama ya bağlı alerjik kişilerde total IgE seviyesinin stimüle olabileceği görülmektedir. deneme I'de COVID-19 geçiren kişilerde total IgE'nin stimüle olduğu ortaya kondu. Fakat deneme II bulguları alerjik bir hastalığa sahip kişilerde total IgE seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, hem COVID-19'un hem de alerjik bir hastalığa sahip olmak total IgE'nin oluşumunda rolünün olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılan literatür çalışmalarında COVID-19'un alerjik ve non-alerjik kişilerdeki IgE seviyesini ortaya koyan herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Ancak başka viral hastalıklarda yapılan çalışmalarda, rhinovirus 39 (RV-39) (419), solunum sinsityal virüs (RSV) (422) ve influenza (423) gibi viral hastalık sonrası total IgE seviyesinin mevcut tez çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde alerjik kişilerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Deneme III'te ise bu konuda yapılan çalışmalara paralel olarak COVID-19'u şiddetli geçiren kişilerde IgE seviyesi daha yüksekti (31, 32). Bu sonuçlara bakıldığında, COVID-19'un şiddetli geçirilmesinde IgE'nin rolü olabilir. Öte yandan, deneme IV'de COVID-19'dan farklı olarak aşılamanın sadece alerjik kişilerde total IgE miktarını artırdığı ortaya koyuldu. Bu durum, alerjik kişilerde aşılama ya bağlı alerjik reaksiyonların tetiklenmesine yol açabilir. COVID-19'un aksine aşılama da total ve spesifik IgE seviyeleri birlikte arttı.

COVID-19 sonrası yumurta (beyaz ve sarı) spesifik IgE seviyesi arttı

Spesifik IgE sonuçları incelendiğinde ise, deneme I'de spesifik IgE seviyesinin COVID-19'u geçirdikten 2 ay sonra yükselebileceğini göstermesine rağmen, deneme II ve IV'te ise numunelerin COVID-19 geçirdikten sonraki ilk 2 ay içerisinde bulunmasından dolayı böyle bir çıkarım yapmak pek mümkün görünmemektedir. Numunelerin zamansal farklılığı göz önüne alındığında üç denemenin sonucu birbiriyle uyumludur. Yumurta ve süt spesifik IgE seviyelerinde ise; COVID-19 sonrası (aşılanmayan) 2. aydan sonra ve aşılanan alerjik kişilerde, yumurta (beyaz ve sarı) spesifik IgE seviyesinin artabileceğini ve bu artışın yumurta alerjenleri ile SARS-CoV-2 arasındaki epitop benzerliğine bağlı çapraz reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (310). Süt spesifik IgE seviyesi ise COVID-19 ve aşılanmasına bağlı farklılık göstermedi. Hastalık şiddeti ile ilişkisine bakıldığında ise; hastalık şiddeti, yumurta ve süt spesifik IgE seviyesini etkilemedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SARS-CoV enfeksiyonları 5-10 senede bir pandemiye varan salgın hastalıklara (SARS; 2002, MERS; 2012, COVID-19; 2019) sebep olmaktadır. Bu hastalıkların oluşturduğu etkilerin anlaşılması, ileriki salgınların etkilerinin hafifletilmesine ve daha kolay yönetilmesine yardımcı olacaktır. Mevcut tez çalışmasında COVID-19'un alerji ile ilişkileri geniş kapsamlı olarak incelenmiş olup (hastalık sonra geçen süre, alerjik öykü, hastalık şiddeti ve aşılamanın etkileri), elde edilen bulguların bir kısmı literatüre ilk defa kazandırılmıştır. Hem COVID-19'un hem de alerjinin klinik olarak değerlendirilmesiyle ilgili önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Bunlar:

- COVID-19 ve aşılar, anti-SARS-CoV-2 IgG seviyesini artırarak humoral bağışıklık yanıtına yol açmıştır.
- Total IgE yanıtının COVID-19 sonrası ilk ay yüksek olduğu ve ikinci aydan itibaren düştüğü; yumurta spesifik IgE'nin ikinci aydan itibaren yükseldiği; süt spesifik IgE yanıtının ise ilk 4 ay herhangi bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Mevcut tez çalışmasıyla, COVID-19 sonrası total ve spesifik IgE düzeylerinin zamansal değişimi literatüre ilk defa kazandırılmış olup, hastalık sonrası süreçte IgE tipi (total ve spesifik) ve alerjen tipi arasındaki dinamik temporal etkileşimler, bu konuda yeni ve kapsamlı başka çalışmaların da yapılması gerektiğine işaret etmektedir.
- Alerjik öyküsü olan kişilerde, COVID-19 aşıları total IgE düzeyini artırmıştır. Bu bağlamda, COVID-19 alerji öyküsü olan kişilerde alerjiyi tetikleyebilir veya alerjik semptomları alevlendirebilir.
- Total IgE seviyesi yüksek olan kişiler, COVID-19'u daha şiddetli geçirmiştir. Bu durum, total IgE'nin hastalığın şiddetli geçirilmesinde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Literatür incelendiğinde, COVID-19'u geçirmekte olan kişilere anti-IgE uygulamalarının hastalığın şiddetini ve süresini azalttığı görülmüştür. Mevcut tez çalışmasında elde edilen veriler, anti-IgE tedavilerini destekler niteliktedir. Ayrıca, COVID-19 aşıları, alerjik öyküsü olan kişilerde total IgE düzeyini artırdığı için, alerji öyküsü bulunan kişilerde (özellikle de COVID-19 hastalarında) bu aşıların dikkatle kullanılması önerilebilir.

- Geçmişinde alerji öyküsü bulunan kişilerde total IgE seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu nedenle bu kişilerin COVID-19 gibi hastalıkları daha şiddetli geçirme olasılığı bulunduğundan, alerjik öyküsü olan kişilerin koronavirüs enfeksiyonları sürecinde “hassas” gruplar olarak değerlendirilmesi faydalı olabilir.
- Spesifik IgE yanıtları incelendiğinde, COVID-19’un yumurta spesifik IgE artışına yol açtığı fakat süt spesifik IgE artışına neden olmadığı belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde, yumurta spesifik antijenlerin epitoplarının, SARS-CoV-2 virüs epitoplarına benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Süt alerjenlerinin epitopları ile SARS-CoV-2 virüs epitopları arasında ise böyle bir benzerlik bildirilmemiştir. Mevcut tez çalışması, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, yumurta spesifik IgE artışına yol açtığını göstermiş olup, pandemi dönemi de dahil olmak üzere, yumurta alerjisi vakalarının artıp artmadığının ortaya konması gereklidir. Ayrıca, ileri olması muhtemel olan koronavirüs salgınlarında yumurta alerjisi olasılığının dikkate alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır.
- Yumurta alerjenleri ile SARS-CoV-2 virüsü epitoplarının benzerliğinin olması, analitik testler için de dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Alerji testlerinin, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sürecinde yanlış pozitif sonuç verme olasılığı varken; yumurta alerjisi olan bireylerde de SARS-CoV-2 serolojik testlerinin yanlış pozitif sonuç verme olasılığı bulunmaktadır.

Alerjik hastalıklar, toplumlarda yaygın olarak gözlenmeye devam etmekte olup etiyolojisi ile ilgili aydınlatılmamış çok sayıda konu bulunmaktadır. Mevcut tez çalışması, alerjik hastalıkların nedenlerinden birinin viral enfeksiyonlar olabileceğini göstermektedir. Koronavirüs enfeksiyonlarının pandemiye kadar varan yaygınlığı da dikkate alındığında, viral hastalıklar ile alerji gelişimi arasındaki ilişkilerin yeni çalışmalarla derinlemesine incelenmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda, epitop benzerliği, alerjik öykünün koronavirüs hastalığının şiddeti ile ilişkisi, koronavirüs hastalıklarında anti-IgE kullanımı, koronavirüs salgınları döneminde alerji gelişimi ile ilgili prevalans çalışmalarının yapılması elzem görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KS, Lau EH, Wong JY. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382: 1199-207.
2. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63: 457-60.
3. Wong JE, Leo YS, Tan CC. COVID-19 in Singapore—current experience: critical global issues that require attention and action. *Jama*. 2020;323: 1243-4.
4. Poltronieri P, Sun B, Mallardo M. RNA viruses: RNA roles in pathogenesis, coreplication and viral load. *Curr Genomics*. 2015;16: 327-35.
5. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang CL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579: 270-3.
6. Garg S, Kim L, Whitaker M, O’Halloran A, Cummings C, Holstein R, Prill M, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69: 458.
7. Auwaerter PG. Coronavirus covid-19 (sars-cov-2). <https://www.landmarkaesthetics.net/wp-content/uploads/2020/04/Coronavirus-COVID-1.pdf>. Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.
8. Michelen M, Jones N, Stavropoulou C. In patients of COVID-19, what are the symptoms and clinical features of mild and moderate cases. <https://www.cebm.net/covid-19/in-patients-of-covid-19-what-are-the-symptoms-and-clinical-features-of-mild-and-moderate-case/>. Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.
9. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2021;71: 111-6.
10. Ring J. *History of allergy: clinical descriptions, pathophysiology, and treatment*. Allergic Diseases—From Basic Mechanisms to Comprehensive Management and Prevention, Springer, 2021: 3-19.
11. von Pirquet CF. *Allergie*, Munch Med Wochenschr, SpringerLink, 1910:

12. Papamichael KI, Kreuzer MP, Guilbault GG. Viability of allergy (IgE) detection using an alternative aptamer receptor and electrochemical means. *Sens Actuators B: Chem.* 2007,121: 178-86.
13. Sicherer SH, Wood RA, Sicherer SH, Abramson S, Chipps BE, Fleisher T, Lester MR, Mahr TA, Matsui EC, Virant EC, Williams PV. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics.* 2012,129: 193-7.
14. Sampath V, Tupa D, Graham MT, Chatila TA, Spergel JM, Nadeau KC. Deciphering the black box of food allergy mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017,118: 21-7.
15. Van Neerven R, Knol E, Ejrnaes A, Würtzen P. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy. *Int arch allergy appl immunol.* 2006,141: 119-29.
16. Burks W, Ballmer-Weber BK. Food allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2006,50: 595-603.
17. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000,30: 87-94.
18. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015,135: 1114-24.
19. Amlot P, Kemeny D, Zachary C, Parkes P, Lessof M. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Exp Allergy.* 1987,17: 33-42.
20. Chen C, Wu K, Hsu M, Tang R. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001,34: 57-62.
21. Tantilipikorn P, Auewarakul P. Airway allergy and viral infection. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011,29: 113.
22. Xepapadaki P, Papadopoulos NG. Viral infections and allergies. *Immunobiology.* 2007,212: 453-9.
23. Schwarze J, Gelfand E. Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *Eur Respir J.* 2002,19: 341-9.
24. Busse W. The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1989,19: 1-9.
25. Tantilipikorn P. The relationship between allergic rhinitis and viral infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014,22: 249-52.

26. Supriya R, Gao Y, Gu Y, Baker JS. Role of exercise intensity on Th1/Th2 immune modulations during the COVID-19 pandemic. *Front immunol.* 2021,12: 761382.
27. Zheng J, Deng Y, Zhao Z, Mao B, Lu M, Lin Y, Huang A. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cell Mol Immunol.* 2022,19: 150-7.
28. Punnonen J, de Vries JE. IL-13 induces proliferation, Ig isotype switching, and Ig synthesis by immature human fetal B cells. *J Immunol.* 1994,152: 1094-102.
29. Şenol FF, Bahçeci İ, Algül S. Association of IgE elevation with blood group in COVID-19 patients. *J health sci medicine.* 2022,5: 1092-6.
30. Farmani AR, Mahdavinezhad F, Moslemi R, Mehrabi Z, Noori A, Kouhestani M, Noroozi Z, Ai J, Rezaei N. Anti-IgE monoclonal antibodies as potential treatment in COVID-19. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021,43: 259-64.
31. Plūme J, Galvanovskis A, Šmite S, Romanchikova N, Zayakin P, Linē A. Early and strong antibody responses to SARS-CoV-2 predict disease severity in COVID-19 patients. *J Transl Med.* 2022,20: 176.
32. Aydin Guclu O, Goktas SS, Gorek Dilektasli A, Acet Ozturk NA, Demirdogen E, Coskun F, Ediger D, Ursavas A, Uzaslan E, Erol HA, Karacay ND, Kaya Sel U, Karadag M. Pilot study for immunoglobulin E as a prognostic biomarker in coronavirus disease 2019. *Internal medicine journal.* 2022,52: 1495-504.
33. Ghiglioni DG, Cozzi L, Castagnoli R, Bruschi G, Maffei L, Marchisio PG, Marseglia GL, Licari A. Omalizumab may protect allergic patients against COVID-19: A systematic review. *World Allergy Organ J.* 2023,16: 100741.
34. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020,59: 78-88.
35. Buhl T, Beissert S, Gaffal E, Goebeler M, Hertl M, Mauch C, Reich K, Schmidt E, Schön MP, Sticherling M. COVID-19 and implications for dermatological and allergological diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020,18: 815-24.
36. Sbidian E, Madrange M, Viguier M, Salmona M, Duchatelet S, Hovnanian A, Smahi A, Le Goff J, Bachelez H. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds. *Br J Dermatol.* 2019,181: 1304-6.
37. Vabret A, Mourez T, Dina J, Van Der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, Brouard J, Freymuth F. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis.* 2005,11: 1225.

38. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016,24: 490-502.
39. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *J Pediatr Infect Dis.* 2005,24: 223-7.
40. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016,3: 237-61.
41. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020,395: 565-74.
42. Siddell S, Anderson R, Cavanagh D, Fujiwara K, Klenk H, Macnaughton M, Pensaert M, Stohlgren S, Sturman L, Van Der Zeijst B. Coronaviridae. *Intervirology.* 1983,20: 181-9.
43. Van Regerenmortel M, Fauquet C, Bishop D, Carstens E, Estes M, Lemon S, Maniloff J, Mayo M, McGeoch D, Pringle C, Wickner R. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, San Diego, USA, Academic Press, 2000:
44. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, Bai R, Teng JL, Tsang CC, Wang M. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Virol J.* 2012,86: 3995-4008.
45. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res.* 2015,206: 120-33.
46. Wang Y, Sun J, Zhu A, Zhao J, Zhao J. Current understanding of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in human and animal models. *J Thorac Dis.* 2018,10: S2260.
47. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses.* 2019,11: 41.
48. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020,27: 325-8.
49. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019,11: 59.

50. Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, Faas FG, Verkleij A, Rottier PJ, Koster AJ, Bosch BJ. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *PNAS*. 2009;106: 582-7.
51. Neuman BW, Adair BD, Yoshioka C, Quispe JD, Orca G, Kuhn P, Milligan RA, Yeager M, Buchmeier MJ. Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *J Virol*. 2006;80: 7918-28.
52. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66: 193-292.
53. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11: 836-48.
54. Yuan Y, Cao D, Zhang Y, Ma J, Qi J, Wang Q, Lu G, Wu Y, Yan J, Shi Y. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nat Commun*. 2017;8: 15092.
55. Prevention CfDC. Human coronavirus types. CDC, Atlanta, GA, Feb 15, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>. Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.
56. Qiang X-L, Xu P, Fang G, Liu W-B, Kou Z. Using the spike protein feature to predict infection risk and monitor the evolutionary dynamic of coronavirus. *Infect Dis Poverty*. 2020;9: 1-8.
57. Wevers BA, Van Der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clin Lab Med*. 2009;29: 715-24.
58. Van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther*. 2007;12: 651-8.
59. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48: 2940-7.
60. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87: 281-6.
61. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41: 1141-9.
62. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386: 995-1007.

63. Su S, Wong G, Liu Y, Gao GF, Li S, Bi Y. MERS in South Korea and China: a potential outbreak threat? *Lancet*. 2015,385: 2349-50.
64. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018,18: e217-e27.
65. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. *Anesth Analg*. 2020,131: 93-6.
66. Yazdani S, De Maio N, Ding Y, Shahani V, Goldman N, Schapira M. Genetic variability of the SARS-CoV-2 pocketome. *J Proteome Res*. 2021,20: 4212-5.
67. Barroso R, Vieira-Pires A, Antunes A, Fidalgo-Carvalho I. Susceptibility of pets to SARS-CoV-2 infection: lessons from a seroepidemiologic survey of cats and dogs in Portugal. *Microorganisms*. 2022,10: 345.
68. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the basic reproduction number (R_0). *Emerg Infect Dis*. 2019,25: 1.
69. Van den Driessche P, Watmough J. *Further notes on the basic reproduction number*. Further notes on the basic reproduction number *Mathematical Epidemiology*, SpringerLink, 2008: 159-78.
70. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020,
71. Andreasen V. The final size of an epidemic and its relation to the basic reproduction number. *Bull Math Biol*. 2011,73: 2305-21.
72. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res*. 1993,2: 23-41.
73. Viceconte G, Petrosillo N. COVID-19 R_0 : Magic number or conundrum? *Infect Dis Rep*. 2020,12: 8516.
74. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission. *Emerg Infect Dis*. 2020,26: 191.
75. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020,25:
76. World Health Organization (WHO). World Health Organization Accessed August. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340087/nCoV-weekly-sitrep9Mar21-eng.pdf?sequence=1>. Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.
77. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020,50: 563-70.

78. Bolles M, Donaldson E, Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. *COVIRO*. 2011,1: 624-34.
79. Guan Y, Zheng B, He Y, Liu X, Zhuang Z, Cheung C, Luo S, Li PH, Zhang L, Guan Y. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *J Sci*. 2003,302: 276-8.
80. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019,17: 181-92.
81. Lau AL, Chi I, Cummins RA, Lee TM, Chou K-L, Chung LW. The SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) pandemic in Hong Kong: Effects on the subjective wellbeing of elderly and younger people. *Aging Ment Health*. 2008,12: 746-60.
82. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W, Nicholls J, Yee W, Yan W, Cheung M. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003,361: 1319-25.
83. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, Cai J, Li X, Kang W, Weng D. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003,200: 282-9.
84. Breugelmans JG, Zucs P, Porten K, Broll S, Niedrig M, Ammon A, Krause G. SARS transmission and commercial aircraft. *Emerg Infect Dis*. 2004,10: 1502.
85. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS): updated recommendations, October 2004. [https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-global-surveillance-of-severe-acute-respiratory-syndrome-\(-sars\)](https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-global-surveillance-of-severe-acute-respiratory-syndrome-(-sars)). Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.
86. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirol*. 2003,8: 9-14.
87. Bell DM. Public health interventions and SARS spread, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2004,10: 1900.
88. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2004,10: 1206.
89. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin Ther Targets*. 2017,21: 131-43.
90. World Health Organization (WHO). Regional Office for the Eastern Mediterranean-WHO/EMRO. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lis-1761>. Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.

91. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke G-J, Meyer B, Muth D, Raj VS, Smits-De Vries L, Corman VM. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis.* 2013,13: 859-66.
92. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016,14: 523-34.
93. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining ‘host jump’ of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol.* 2015,23: 468-78.
94. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, Madani TA. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med.* 2014,370: 2499-505.
95. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020,42: 3-11.
96. Nowotny N, Kolodziejek J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Euro Surveill.* 2014,19: 20781.
97. Ahmed AE. Estimating survival rates in MERS-CoV patients 14 and 45 days after experiencing symptoms and determining the differences in survival rates by demographic data, disease characteristics and regions: a worldwide study. *Epidemiol Infect.* 2018,146: 489-95.
98. Yeni Coronavirüs Pnömoni Acil Müdahale Epidemiyoloji Ekibi. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC weekly.* 2020,2: 113.
99. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, Zhang Z. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol.* 2020,92: 667-74.
100. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020,109: 102433.
101. Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW, Lee CK, Luo HM, Lin WS, Lin P. Epidemiologic clues to SARS origin in China. *Emerg Infect Dis.* 2004,10: 1030.
102. Yalçın A. COVID-19 sürecinde yoğun bakım yönetimi. *Med Res J.* 2020,3: 66-85.

103. Ramaiah A, Arumugaswami V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development. *BioRxiv*. 2020,2020.01. 29.925867.
104. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020,9: 221-36.
105. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* 2019,16: 1-22.
106. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020,92: 418-23.
107. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, Droese B, Klaus JP, Makino S, Sawicki SG. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011,174: 11-22.
108. Astuti I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020,14: 407-12.
109. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell.* 2020,181: 271-80. e8.
110. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Virol J.* 2020,94: e00127-20.
111. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M, Mukhopadhyay S, Stroberg E, Duval EJ, Barton LM. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health.* 2020,8: 383.
112. Fehr AR, Perlman S. *Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis*. *Coronaviruses: methods and protocols*, 2015: 1-23.
113. Frieman M, Baric R. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome pathogenesis and innate immunomodulation. *Microbiol Mol Biol.* 2008,72: 672-85.

114. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *cell*. 2020,181: 281-92. e6.
115. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *science*. 2020,367: 1260-3.
116. Bosch BJ, Van der Zee R, De Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Virology*. 2003,77: 8801-11.
117. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *science*. 2020,367: 1444-8.
118. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2006,6: 271-6.
119. He J, Tao H, Yan Y, Huang S-Y, Xiao Y. Molecular mechanism of evolution and human infection with SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020,12: 428.
120. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020,55: 105951.
121. Villar J, Zhang H, Slutsky AS. Lung repair and regeneration in ARDS: role of PECAM1 and Wnt signaling. *Chest*. 2019,155: 587-94.
122. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*; 2017,39: 529-39.
123. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med*. 2008,26: 711-5.
124. Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S, Qi F, Bao L, Du L, Liu S. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res*. 2020,30: 343-55.
125. Gao J, Lu G, Qi J, Li Y, Wu Y, Deng Y, Geng H, Li H, Wang Q, Xiao H. Structure of the fusion core and inhibition of fusion by a heptad repeat peptide derived from the S protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology*. 2013,87: 13134-40.

126. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RD, Oldfield TM, Po J, Ta KT, Stepp HE, Clements TP. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2020;287: 3633-50.
127. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, Atif SM, Hariprasad G, Hasan GM, Hassan MI. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta.* 2020;1866: 165878.
128. Mohit E, Rostami Z, Vahidi H. A comparative review of immunoassays for COVID-19 detection. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17: 573-99.
129. Pradesh U, E'andit Deen Dayal Upadhayay P, Vigyan C. Coronavirus Infection in Equines: A Review" K. Dhama," RVS Pawaiya," S. Chakraborty," R. Tiwari," M. Saminathan and. *Asian J Anim Vet Adv.* 2014;9: 164-76.
130. Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH, Wong SS, Leung SY, Chan KH, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102: 14040-5.
131. Lee C. Porcine epidemic diarrhea virus: an emerging and re-emerging epizootic swine virus. *Virology.* 2015;12: 1-16.
132. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503: 535-8.
133. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, january 23–march 16, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69: 411.
134. Dietz L, Horve PF, Coil DA, Fretz M, Eisen JA, Van Den Wymelenberg K. 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic: built environment considerations to reduce transmission. *mSystems.* 2020;5: e00245-20.
135. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, Wang Z, Wang F-S, Liu L, Zhang Z. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26: 1320.
136. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, Ghinai I, Jarashow MC, Lo J, McPherson TD, Rudman S, Scott S, Hall AJ, Fry AM, Rolfes MA. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19—United States, January–February 2020. *MMWR.* 2020;69: 245.

137. Ruano FJ, Álvarez MLS, Haroun-Díaz E, de la Torre MV, González PL, Prieto-Moreno A, Rojas IT, García MDC, Alzate DP, Blanca-López N. Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;8: 3172-4.
138. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92: 589-94.
139. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395: e39.
140. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. COVID-19 disease due to SARS-CoV-2 (novel coronavirus). *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201: 7-8.
141. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, Ma H, Chen W, Lin Y, Zheng Y. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63: 706-11.
142. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172: 577-82.
143. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama.* 2020;323: 1843-4.
144. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, Cui X, Xiao J, Meng T, Zhou W. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv.* 2020,
145. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9: 291-300.
146. Varia M, Wilson S, Sarwal S, McGeer A, Gournis E, Galanis E. Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. *Cmaj.* 2003;169: 285-92.
147. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, Flemban H, Al-Nassir WN, Balkhy HH, Al-Hakeem RF. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13: 752-61.

148. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25: 2000062.
149. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382: 970-1.
150. Quilty BJ, Clifford S, Flasche S, Eggo RM. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). *Euro Surveill.* 2020;25: 2000080.
151. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, Gopalakrishna G, Chew SK, Tan CC, Samore MH. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *science.* 2003;300: 1966-70.
152. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020;133: 1025-31.
153. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, Agrawal M, Alexander A. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883: 173375.
154. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395: 497-506.
155. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323: 1061-9.
156. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, Gerber SI, Jones TL, Metcalfe MG, Tong S, Tao Y, Alami NN, Haynes LM. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol.* 2016;186: 652-8.
157. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med.* 2020;382: 2012-22.
158. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama.* 2020;323: 1775-6.

159. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020,395: 507-13.
160. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020,8: 475-81.
161. Van Dorn A, Cooney RE, Sabin ML. COVID-19 exacerbating inequalities in the US. *Lancet*. 2020,395: 1243-4.
162. Bridge JA. Reverse transcription–polymerase chain reaction molecular testing of cytology specimens: Pre-analytic and analytic factors. *Cancer Cytopathol*. 2017,125: 11-9.
163. Chu DK, Pan Y, Cheng SM, Hui KP, Krishnan P, Liu Y, Ng DY, Wan CK, Yang P, Wang Q. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem*. 2020,66: 549-55.
164. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020,25: 2000045.
165. Freeman WM, Walker SJ, Vrana KE. Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential. *Biotechniques*. 1999,26: 112-25.
166. Romsos EL, Vallone PM. Rapid PCR of STR markers: Applications to human identification. *Forensic Sci Int Genet*. 2015,18: 90-9.
167. Degli-Angeli E, Dragavon J, Huang M-L, Lucic D, Cloherty G, Jerome KR, Greninger AL, Coombs RW. Validation and verification of the Abbott RealTime SARS-CoV-2 assay analytical and clinical performance. *J Clin Virol*. 2020,129: 104474.
168. Moore NM, Li H, Schejbal D, Lindsley J, Hayden MK. Comparison of two commercial molecular tests and a laboratory-developed modification of the CDC 2019-nCoV reverse transcriptase PCR assay for the detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020,58: e00938–20.
169. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad ZA. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020,295: 202-7.

170. Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020,295: 20-.
171. Raeisossadati MJ, Danesh NM, Borna F, Gholamzad M, Ramezani M, Abnous K, Taghdisi SM. Lateral flow based immunobiosensors for detection of food contaminants. *Biosens Bioelectron*. 2016,86: 235-46.
172. Harley K, Gunsolus IL. Comparison of the clinical performances of the Abbott Alinity IgG, Abbott Architect IgM, and Roche Elecsys total SARS-CoV-2 antibody assays. *J Clin Microbiol*. 2020,59: 10.1128/jcm. 02104-20.
173. World Health Organization (WHO).Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19: interim guidance, 4 November 2020. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336373/WHO-COVID-19-Community_Actions-2020.5-eng.pdf. Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.
174. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron*. 2020,165: 112454.
175. Ozgocer T, Dagli ŞN, Ceylan MR, Disli F, Ucar C, Yildiz S. Analysis of long-term antibody response in COVID-19 patients by symptoms grade, gender, age, BMI, and medication. *J Med Virol*. 2022,94: 1412-8.
176. Sell S. How vaccines work: immune effector mechanisms and designer vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2019,18: 993-1015.
177. Ellis H. James Phipps, first to be vaccinated against smallpox by Edward Jenner. *J Perioper Pract*. 2021,31: 51-2.
178. Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021,19: 2508-17.
179. Rodrigues AF, Soares HR, Guerreiro MR, Alves PM, Coroadinha AS. Viral vaccines and their manufacturing cell substrates: New trends and designs in modern vaccinology. *Biotechnol J*. 2015,10: 1329-44.
180. Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Enjuanes L, Perlman S. Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein. *Virol J*. 2013,87: 6551-9.

181. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The long road toward COVID-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front immunol.* 2020,11: 1817.
182. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* 2020,20: 515-6.
183. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang WD, Tong JN, Song XF, Wong GW-K, Xing QS. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020,53: 473-80.
184. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, Li Y, Zhu L, Wang N, Lv Z. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *J Sci.* 2020,369: 77-81.
185. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020,38: 1-9.
186. Callaway E. The race for coronavirus vaccines. *Nature.* 2020,580: 576-7.
187. Heidary M, Kaviar VH, Shirani M, Ghanavati R, Motahar M, Sholeh M, Ghahramanpour H, Khoshnood S. A comprehensive review of the protein subunit vaccines against COVID-19. *Front Microbiol.* 2022,13: 927306.
188. Lemaire D, Barbosa T, Rihet P. Coping with genetic diversity: the contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Braz J Med Biol Res.* 2012,45: 376-85.
189. Callaway E. The race for coronavirus vaccines. *Nature.* 2020,580: 576-7.
190. Mavundza EJ, Wiyeh AB, Mahasha PW, Halle-Ekane G, Wiysonge CS. A systematic review of immunogenicity, clinical efficacy and safety of human papillomavirus vaccines in people living with the human immunodeficiency virus. *Hum Vaccin Immunother.* 2020,16: 426-35.
191. McCann N, O'Connor D, Lambe T, Pollard AJ. Viral vector vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2022,77: 102210.
192. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front immunol.* 2018,9: 1963.
193. Tomori O, Kolawole MO. Ebola virus disease: Current vaccine solutions. *Curr Opin Immunol.* 2021,71: 27-33.

194. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, Dehshahri A, Vazin A. A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *Int Immunopharmacol*. 2021,100: 108162.
195. Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2021,20: 1-23.
196. Scheurer S, Toda M, Vieths S. What makes an allergen? *Clin Exp Allergy*. 2015,45: 1150-61.
197. Aalberse RC, Akkerdaas J, Van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *ALGY*. 2001,56: 478-90.
198. Lei DK, Grammer LC. An overview of allergens. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2019.
199. Matricardi P, Kleine-Tebbe J, Hoffmann H, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse R, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016,27: 1-250.
200. Hoffmann-Sommergruber K. Rare food allergens. *Allergol Select*. 2021,5: 29.
201. Diaz-Cabrera NM, Sánchez-Borges MA, Ledford DK. Atopy: a collection of comorbid conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021,9: 3862-6.
202. Vaillant AAJ, Modi P, Mohammadi O. *Graft versus host disease*. StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, 2022:
203. Simpson A, Martinez F. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 2010,40: 209-23.
204. Moran TP. The external exposome and food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020,20: 1-9.
205. Lin CH. Food allergy: what it is and what it is not? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019,35: 114-8.
206. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016,16: 751-65.
207. Oriel RC, Wang J. Diagnosis and management of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021,41: 571-85.
208. Bingol A, Uygun DFK, Akdemir M, Erengin H, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Bingol G, Orhan F, Sekerel BE, Arikoglu T. Clinical phenotypes of childhood food allergies based on immune mechanisms: A multicenter study. *Allergy Asthma Proc*; 2021.

209. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125: 116-25.
210. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133: 291-307.
211. Seth D, Poowutikul P, Pansare M, Kamat D. Food allergy: a review. *Pediatr Ann*. 2020;49: 50-8.
212. Canani RB, Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2013;5: 651-62.
213. Iweala OI, Choudhary SK, Commings SP. Food allergy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20: 1-6.
214. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New perspectives in food allergy. *Int J Mol Sci*. 2020;21: 1474.
215. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120: 638-46.
216. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113: 805-19.
217. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, Dutta M, Ring J, Urbanek R, Terracciano L. Perceived Food Allergy in Children in 10 European Nations A Randomised Telephone Survey. *Int arch allergy appl immunol*. 2007;143: 290-5.
218. Atakul G, Çimen SS. The prevalence of sensitization to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*. 2023;51: 85-90.
219. Nigolian H, Caubet J-C, Coattrenec Y. Egg allergy in children and adults. *Rev Med Suisse*. 2021;17: 675-9.
220. Hill D, Hosking C, De Benedictis FM, Oranje A, Diepgen T, Bauchau V, Group ES. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38: 161-8.
221. Dona DW, Suphioglu C. Egg allergy: diagnosis and immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21: 5010.
222. Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. *Hen's egg allergy*. Hen's egg allergy Food Allergy: Molecular Basis Clinical Practice, Karger, 2015: 124-30.

223. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Kraft D, Ebner H. Egg yolk α -livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1994,93: 932-42.
224. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem*. 2008,56: 4874-900.
225. Burks AW, Bacharier LB, Hershey GKK, Peebles RS, O'Hehir RE, Broide DH, Holgate ST. *Middleton's allergy E-Book: principles and practice*, Scotland, Elsevier Health Sciences, 2019.
226. Leduc V, Demeulemester C, Guizard C, Le Guern L, Polack B, Peltre G. Immunochemical detection of egg-white antigens and allergens in meat products. *ALGY*. 1999,54: 464-72.
227. Ball SM, Atlason PT, Shittu-Balogun OO, Molnár E. Assembly and intracellular distribution of kainate receptors is determined by RNA editing and subunit composition. *J Neurochem*. 2010,114: 1805-18.
228. Schapira M, Patston PA. Serine protease inhibitors (serpins). *Trends Cardiovasc Med*. 1991,1: 146-51.
229. Abeyrathne ENS, Lee H, Ahn DU. Egg white proteins and their potential use in food processing or as nutraceutical and pharmaceutical agents—A review. *Poult Sci*. 2013,92: 3292-9.
230. Joo K, Kato Y. Assessment of allergenic activity of a heat-coagulated ovalbumin after in vivo digestion. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2006,70: 591-7.
231. Kato A, Minaki K, Kobayashi K. Improvement of emulsifying properties of egg white proteins by the attachment of polysaccharide through Maillard reaction in a dry state. *J Agric Food Chem*. 1993,41: 540-3.
232. Giansanti F, Leboffe L, Pitari G, Ippoliti R, Antonini G. Physiological roles of ovotransferrin. *Biochim Biophys*. 2012,1820: 218-25.
233. Liu Y, Wang J, Huang C, Cai B, Guo F, Chen L, Feng X, Ma M. Improved thermal tolerance of ovotransferrin against pasteurization by phosphorylation. *Food Chem*. 2023,405: 135019.
234. Ferraboschi P, Ciceri S, Grisenti P. Applications of lysozyme, an innate immune defense factor, as an alternative antibiotic. *Antibiotics*. 2021,10: 1534.
235. Masuda T, Ueno Y, Kitabatake N. Sweetness and enzymatic activity of lysozyme. *J Agric Food Chem*. 2001,49: 4937-41.

236. Shahmohammadi A. Lysozyme separation from chicken egg white: a review. *Eur Food Res Technol.* 2018,244: 577-93.
237. Silvetti T, Morandi S, Hintersteiner M, Brasca M. *Use of hen egg white lysozyme in the food industry.* Egg innovations and strategies for improvements, Elsevier, 2017: 233-42.
238. Sogawa K, Takahashi Y, Shibata Y, Satoh M, Kodera Y, Nomura F, Tanaka T, Sato H, Yamaide F, Nakano T. Search for a novel allergen in hen's egg allergy using an IgE immunoblotting assay. *Int arch allergy appl immunol.* 2018,176: 189-97.
239. De Silva C, Dhanapala P, Doran T, Tang ML, Suphioglu C. Molecular and immunological analysis of hen's egg yolk allergens with a focus on YGP42 (Gal d 6). *Mol Immunol.* 2016,71: 152-60.
240. Amo A, Rodríguez-Pérez R, Blanco J, Villota J, Juste S, Moneo I, Caballero ML. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. *J Agric Food Chem.* 2010,58: 7453-7.
241. Heine RG, Laske N, Hill DJ. The diagnosis and management of egg allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006,6: 145-52.
242. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, Caimmi D, Cuomo B, Dondi A, Indirli GC, La Grutta S, Panetta V, Verga MC. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015,26: 509-21.
243. Liu F, Lin LR, Zhang HL, Liu GL, Tong ML, Zeng YL, Huang SJ, Huang CL, Liu LL, Yang TC. Laboratorial characteristics of patients with diarrhoea suffering from egg white allergy. *Allergol Immunopathol.* 2014,42: 180-5.
244. Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022,22: 181-7.
245. El-Agamy E. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Rumin Res.* 2007,68: 64-72.
246. Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients.* 2019,11: 1492.
247. Villa C, Costa J, Oliveira MBP, Mafra I. Bovine milk allergens: A comprehensive review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018,17: 137-64.

248. Monaci L, Tregoat V, van Hengel AJ, Anklam E. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review. *Eur Food Res Technol*. 2006,223: 149-79.
249. Xu M, Sugiura Y, Nagaoka S, Kanamaru Y. Involvement of SDS-stable higher Mr forms of bovine normal milk α -lactalbumin in inducing intestinal IEC-6 cell death. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005,69: 1189-92.
250. Stănciuc N, Rapeanu G. An overview of bovine α -lactalbumin structure and functionality. *Ann Univ*. 2010,34: 82-93.
251. Wehbi Z, Pérez M-D, Sánchez L, Pocoví C, Barbana C, Calvo M. Effect of heat treatment on denaturation of bovine α -lactalbumin: determination of kinetic and thermodynamic parameters. *J Agric Food Chem*. 2005,53: 9730-6.
252. Lönnerdal B, Lien EL. Nutritional and physiologic significance of α -lactalbumin in infants. *Nutr Rev*. 2003,61: 295-305.
253. Permyakov EA, Berliner LJ. α -Lactalbumin: structure and function. *FEBS Lett*. 2000,473: 269-74.
254. Trümpler S, Lohmann W, Meermann B, Buscher W, Sperling M, Karst U. Interaction of thimerosal with proteins—ethylmercuryadduct formation of human serum albumin and β -lactoglobulin A. *Metallomics*. 2009,1: 87-91.
255. Wong DW, Camirand WM, Pavlath AE, Parris N, Friedman M. Structures and functionalities of milk proteins. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996,36: 807-44.
256. Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002,89: 3-10.
257. Crowley SV, Dowling AP, Caldeo V, Kelly AL, O'Mahony JA. Impact of α -lactalbumin: β -lactoglobulin ratio on the heat stability of model infant milk formula protein systems. *Food Chem*. 2016,194: 184-90.
258. Batt CA, Brady J, Sawyer L. Design improvements of β -lactoglobulin. *Trends Food Sci Technol*. 1994,5: 261-5.
259. Liu H, Chen WL, Mao S. Antioxidant nature of bovine milk β -lactoglobulin. *J Dairy Sci*. 2007,90: 547-55.
260. Lawrence Arockiasamy D, Alam J, Alhoshan M. Carbon nanotubes-blended poly (phenylene sulfone) membranes for ultrafiltration applications. *Appl Water Sci*. 2013,3: 93-103.

261. Farrell Jr H, Jimenez-Flores R, Bleck G, Brown E, Butler J, Creamer L, Hicks C, Hollar C, Ng-Kwai-Hang K, Swaisgood H. Nomenclature of the proteins of cows' milk—Sixth revision. *J Dairy Sci.* 2004,87: 1641-74.
262. Shaikh S, Seetharamappa J, Kandagal P, Manjunatha D. In vitro study on the binding of anti-coagulant vitamin to bovine serum albumin and the influence of toxic ions and common ions on binding. *Int J Biol Macromol.* 2007,41: 81-6.
263. Li J, Yao P. Self-assembly of ibuprofen and bovine serum albumin– dextran conjugates leading to effective loading of the drug. *Langmuir.* 2009,25: 6385-91.
264. Carter DC, Ho JX. Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem.* 1994,45: 153-203.
265. D'Urbano L, Pellegrino K, Artesani M, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, Tozzi A, Ravà L, De Benedetti F, Cavagni G. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010,40: 1561-70.
266. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014,66: 22-33.
267. Schanbacher F, Goodman R, Talhouk R. Bovine mammary lactoferrin: implications from messenger ribonucleic acid (mRNA) sequence and regulation contrary to other milk proteins. *J Dairy Sci.* 1993,76: 3812-31.
268. Holland JW. *Post-translational modifications of caseins.* Milk Proteins, Elsevier, 2008: 107-32.
269. Fox P. Milk proteins as food ingredients. *Int J Dairy Technol.* 2001,54: 41-55.
270. Fox P, Mulvihill D. *Casein.* Food gels, Springer, 1990: 121-73.
271. Caubet J-C, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Wegrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011,11: 210-5.
272. Konstantinou GNJFAM, Protocols. *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).* Food Allergens, SpringerLink, 2017: 79-94.
273. Birch K, Pearson-Shaver AL. *Allergy testing,* Treasure Island, StatPearls, 2019:
274. Lawrence MG, Woodfolk JA, Schuyler AJ, Stillman LC, Chapman MD, Platts-Mills TA. Half-life of IgE in serum and skin: Consequences for anti-IgE therapy in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017,139: 422-8.
275. Ben-Shoshan M. Omalizumab: not only for asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2008,2: 191-201.

276. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2019.
277. Zhang J, Lu L, Zhang Z, Zang L. Electrochemical cell-based sensor for detection of food hazards. *Micromachines*. 2021,12: 837.
278. Zhang S, Sicherer S, Berin MC, Agyemang A. Pathophysiology of non-IgE-mediated food allergy. *ImmunoTargets Ther*. 2021,10: 431-46.
279. Cianferoni A, Non-IgE mediated food allergy. *Curr Pediatr Rev*. 2020,16: 95-105.
280. Eastham EJ, Lichauco T, Grady MI, Walker WA. Antigenicity of infant formulas: Role of immature intestine on protein permeability. *J Pediatr*. 1978,93: 561-4.
281. Morafo V, Srivastava K, Huang CK, Kleiner G, Lee SY, Sampson HA, Li XM. Genetic susceptibility to food allergy is linked to differential TH2-TH1 responses in C3H/HeJ and BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2003,111: 1122-8.
282. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010,125: 116-25.
283. Mahoney EJ, Veling MC, Mims JW. Food allergy in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011,44: 815-33.
284. Panel NSE. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010,126: 1-58.
285. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine*. 1970,49: 299-320.
286. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019,57: 244-60.
287. Leonard SA. Non-IgE-mediated adverse food reactions. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017,17: 1-10.
288. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, Nowak-Wegrzyn A, Oppenheimer J, Perry TT. Food allergy: a practice parameter update—2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014,134: 1016-25.
289. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview. *AFP*. 2012,86: 35-42.
290. Ropper AH, Sonja Ständer, MD. *N Engl J Med*. 2021,384: 1136-43.
291. Reed CC, Dellon ES. *Eosinophilic esophagitis*. Evidence-based Gastroenterology and Hepatology 4e, Fourth Edition, 2019: 50-67.

292. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018,154: 333-45.
293. Koletzko S, Niggemann B, Arató A, Dias J, Heuschkel R, Husby S, Mearin M, Papadopoulou A, Ruemmele F, Staiano A. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012,55: 221-9.
294. Campana R, Moritz K, Marth K, Neubauer A, Huber H, Henning R, Blatt K, Hoermann G, Brodie TM, Kaider A. Frequent occurrence of T cell-mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments. *J Allergy Clin Immunol*. 2016,137: 601-9.
295. Kanny G, Moneret-Vautrin D, Flabbee J, Hatahet R, Virion J, Morisset M, Guenard L. Use of an amino-acid-based formula in the treatment of cow's milk protein allergy and multiple food allergy syndrome. *Allerg Immunol (Paris)*. 2002,34: 82-4.
296. Moneret-Vautrin D. Cow's milk allergy. *Allerg Immunol (Paris)*. 1999,31: 201-10.
297. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López M, Martín F, Nevot S, Plaza A. allergy committee of SEICAP F, Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol*. 2013,41: 320-36.
298. Tan JW, Joshi P. Egg allergy: an update. *J Paediatr Child Health*. 2014,50: 11-5.
299. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena J, Muñoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001,31: 1464-9.
300. Benhamou A, Caubet JC, Eigenmann P, Nowak-Wełgrzyn A, Marcos C, Reche M, Urisu A. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *ALGY*. 2010,65: 283-9.
301. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992,327: 380-4.
302. Martin JG, Siddiqui S, Hassan M. Immune responses to viral infections: relevance for asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2006,7: 125-7.
303. Pan Y, Nie Z, Zhang Y, Zhang K, Li J, Wang L. Identification of EBV infection in adults with egg specific food allergy. *Virology*. 2013,10: 1-9.

304. Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, Crisafulli S, Cutroneo PM, Fantini MP, Ferrajolo C, Moretti U, Poluzzi E, Raschi E. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre-and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. *Drug Saf.* 2021,44: 1247-69.
305. Kyei-Barffour I, Addo SA, Aninagyei E, Gharthey-Kwansah G, Acheampong DO. Sterilizing Immunity against COVID-19: Developing Helper T cells I and II activating vaccines is imperative. *Biomed Pharmacother.* 2021,144: 112282.
306. Knies A, Ladage D, Braun RJ, Kimpel J, Schneider M. Persistence of humoral response upon SARS-CoV-2 infection. *Rev Med Virol.* 2022,32: e2272.
307. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding antibody testing for COVID-19. *J Arthroplasty.* 2020,35: S74-S81.
308. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral responses and serological assays in SARS-CoV-2 infections. *Front immunol.* 2020,11: 610688.
309. Balz K, Kaushik A, Chen M, Cemic F, Heger V, Renz H, Nadeau K, Skevaki C. Homologies between SARS-CoV-2 and allergen proteins may direct T cell-mediated heterologous immune responses. *Sci Rep.* 2021,11: 4792.
310. Balz K, Kaushik A, Cemic F, Sampath V, Heger V, Renz H, Nadeau K, Skevaki C. Cross-reactive MHC Class II Cell Epitopes May Dictate Heterologous Immune Responses Between Respiratory Viruses and Food Allergens. *Sci Rep.* 2023,
311. Chruszcz M, Kapingidza AB, Dolamore C, Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS One.* 2018,13: e0208276.
312. Guangyu W. Prediction and identification of egg cross-reactive allergens and epitopes. Yüksek Lisans, Pekin: Beijing Technology and Business University, 2021.
313. Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JC. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *ALGY.* 2020,75: 2705.
314. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, Agache I, Ansotegui I, Bedbrook A, Bosnic-Anticevich S. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: an ARIA-EAACI statement. *ALGY.* 2020,75: 1546-54.

315. Scala E, Abeni D, Tedeschi A, Manzotti G, Yang B, Borrelli P, Marra A, Giani M, Sgadari A, Saltalamacchia F. Atopic status protects from severe complications of COVID-19. *ALGY*. 2021,76: 899.
316. Darabi A, Dehghanfard M, Jozan S, Tahmasebi R, Movahed A, Zamani M, Farrokhi S. Investigating the association between allergic diseases and COVID-19 in 400 Iranian patients. *Allergol Immunopathol*. 2021,49: 9-15.
317. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, Visness CM, Durham SR, Larson D, Esnault S. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020,146: 203-6.
318. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021,9: 693-701.
319. Heffler E, Detoraki A, Contoli M, Papi A, Paoletti G, Malipiero G, Brussino L, Crimi C, Morrone D, Padovani M. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: clinical features, impact of comorbidities and treatments. *ALGY*. 2021,76: 887.
320. Keswani A, Dhana K, Rosenthal JA, Moore D, Mahdavinia M. Atopy is predictive of a decreased need for hospitalization for coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020,125: 479-81.
321. Xu C, Zhao H, Song Y, Zhou J, Wu T, Qiu J, Wang J, Song X, Sun Y. The Association between Allergic Rhinitis and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022,2022:
322. Ren J, Pang W, Luo Y, Cheng D, Qiu K, Rao Y, Zheng Y, Dong Y, Peng J, Hu Y. Impact of allergic rhinitis and asthma on COVID-19 infection, hospitalization, and mortality. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022,10: 124-33.
323. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, Shi J, Zhou M, Wu B, Yang Z. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020,146: 110-8.
324. Shabrawishi M, Al-Gethamy MM, Naser AY, Ghazawi MA, Alsharif GF, Obaid EF, Melebari HA, Alamri DM, Brinji AS, Al Jehani FH. Clinical, radiological and therapeutic characteristics of patients with COVID-19 in Saudi Arabia. *PLoS One*. 2020,15: e0237130.

325. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S, Kim SY, Yon DK, Lee SW. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020,146: 790-8.
326. Diniz G, Yaşın Y, Çoban C, Evcimen Ş, Karakayalı M. Bağışıklık sistemi: Güvenilir bir dost mu, işbirlikçi bir düşman mı? *Forbes J Med*. 2022,3:
327. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system—from foetus to toddler. *Acta Paediatr*. 2012,101: 120-7.
328. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front immunol*. 2017,8: 584.
329. Levinson W, Jawetz E. *Medical microbiology and immunology: examination and board review*, Stamford, Appleton & Lange, 1996.
330. Islamuddin M, Mustafa SA, Ullah SNMN, Omer U, Kato K, Parveen S. Innate immune response and inflammasome activation during SARS-CoV-2 infection. *Inflammation*. 2022,45: 1849-63.
331. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022,23: 165-76.
332. Tartey S, Takeuchi O. Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells. *Int Rev Immunol*. 2017,36: 57-73.
333. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and toll-like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021,2021: 1-18.
334. Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochem Pharmacol*. 2021,183: 114316.
335. Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, Hartmann R, Schaubmar AR, Failing K, Drosten C, Weber F. Inhibition of SARS–CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem*. 2020,295: 13958-64.
336. Vanderwall ER, Barrow KA, Rich LM, Read DF, Trapnell C, Okoloko O, Ziegler SF, Hallstrand TS, White MP, Debley JS. Airway epithelial interferon response to SARS-CoV-2 is inferior to rhinovirus and heterologous rhinovirus infection suppresses SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep*. 2022,12: 6972.
337. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*. 2022,30: 789-98.

338. Lauro R, Irrera N, Eid AH, Bitto A. Could antigen presenting cells represent a protective element during SARS-CoV-2 infection in children? *Pathogens*. 2021,10: 476.
339. Gu Y, Hsu AC-Y, Pang Z, Pan H, Zuo X, Wang G, Zheng J, Wang F. Role of the innate cytokine storm induced by the influenza A virus. *Viral Immunol*. 2019,32: 244-51.
340. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood*. 2008,112: 461-9.
341. Masselli E, Vaccarezza M, Carubbi C, Pozzi G, Presta V, Mirandola P, Vitale M. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv Biol Regul*. 2020,77: 100737.
342. Abbas AK. *Basic Immunology: Functions And Disorders Of The Immune System (Second Edition)*, Çin, Saunders, 2004:
343. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2009,27: 669-92.
344. Bouayad A. Innate immune evasion by SARS-CoV-2: comparison with SARS-CoV. *Rev Med Virol*. 2020,30: 1-9.
345. Beyer DK, Forero A. Mechanisms of antiviral immune evasion of SARS-CoV-2. *J Mol Biol*. 2022,434: 167265.
346. Xia H, Cao Z, Xie X, Zhang X, Chen JYC, Wang H, Menachery VD, Rajsbaum R, Shi PY. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep*. 2020,33:
347. Thoms M, Buschauer R, Ameismeier M, Koepke L, Denk T, Hirschenberger M, Kratzat H, Hayn M, Mackens-Kiani T, Cheng J. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *science*. 2020,369: 1249-55.
348. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020,509: 280-7.
349. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*, Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2020:
350. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical physiology E-book*, Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2016:
351. Fleisher TA, Bleesing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am*. 2000,47: 1197-209.

352. Janeway Jr CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Generation of lymphocytes in bone marrow and thymus*. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease 5th edition, Garland Science, 2001:
353. Sandel PC, Monroe JG. Negative selection of immature B cells by receptor editing or deletion is determined by site of antigen encounter. *Immunity*. 1999,10: 289-99.
354. Davidsson S, Ohlson AL, Andersson SO, Fall K, Meisner A, Fiorentino M, Andrén O, Rider JR. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3+ regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. *Mod Pathol*. 2013,26: 448-55.
355. Combadiere B. Adaptive immunity against SARS-CoV-2. *Med Sci*. 2020,36: 908-13.
356. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010,125: S33-S40.
357. Szeto C, Lobos CA, Nguyen AT, Gras S. TCR recognition of peptide–MHC-I: Rule makers and breakers. *Int J Mol Sci*. 2020,22: 68.
358. Stastny P, Zou Y, Fan Y, Qin Z, Lavingia B. *The emerging issue of MICA antibodies: antibodies to MICA and other antigens of endothelial cells*. Humoral Immunity in Kidney Transplantation, karger, 2009: 99-106.
359. Dai T, Li W, Zhao Q, Zhao Y, Liu S, Yan C. CD8/MHC-I complex is specific but not sensitive for the diagnosis of polymyositis. *J Int Med Res*. 2010,38: 1049-59.
360. Fooksman DR. Organizing MHC class II presentation. *Front immunol*. 2014,5: 158.
361. Kitazawa J, Kimura F, Nakamura A, Morimune A, Hanada T, Amano T, Tsuji S, Kasahara K, Satooka H, Hirata T. Alteration in endometrial helper T-cell subgroups in chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2021,85: e13372.
362. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alzahrani KJ, Cruz-Martins N, Batiha GES. The potential role of neopterin in Covid-19: a new perspective. *Mol Cell Biochem*. 2021,476: 4161-6.
363. Eagar TN, Miller SD. *Helper T-cell subsets and control of the inflammatory response*. Clinical immunology, Elsevier, 2019: 235-45. e1.
364. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J Immunol*. 2012,189: 4213-9.

365. Kelly-Welch A, Hanson EM, Keegan AD. Interleukin-4 (IL-4) pathway. *Sci STKE* 2005;cm9. 2005,2005: cm9-cm.
366. Smiley ST, Grusby MJ. *Interleukin 4*. Encyclopedia of Immunology (Second edition), Elsevier, 1998: 1451-3.
367. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad.* 2011,87: 463-85.
368. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma the role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.* 2001,2: 1-9.
369. Rojas-Zuleta WG, Sanchez E. *IL-9: function, sources, and detection*. Th9 Cells, SpringerLink, 2017: 21-35.
370. Yazdani R, Shapoori S, Rezaeepoor M, Sanaei R, Ganjalikhani-Hakemi M, Azizi G, Rae W, Aghamohammadi A, Rezaei N. Features and roles of T helper 9 cells and interleukin 9 in immunological diseases. *Allergol Immunopathol.* 2019,47: 90-104.
371. Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat Rev Immunol.* 2010,10: 683-7.
372. O'Shea JJ, Gadina M, Siegel RM. *Cytokines and cytokine receptors*. Clinical immunology, Elsevier, 2019: 127-55.
373. Kubo T, Morita H, Sugita K, Akdis CA. *Introduction to mechanisms of allergic diseases*. Middleton's allergy essentials, Elsevier, 2017: 1-27.
374. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *crit rev immunol.* 2012,32:
375. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008,180: 5771-7.
376. Lacy P. *Eosinophil cytokines in allergy*. Cytokine Effector Functions in Tissues, Elsevier, 2017: 173-218.
377. Dembic Z. *The cytokines of the immune system: the role of cytokines in disease related to immune response*, Cambridge, MA, USA, Academic Press, 2015:
378. Woodfolk JA. T-cell responses to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2007,119: 280-94.
379. Lin Y-J, Goretzki A, Schülke S. Immune metabolism of IL-4-activated B cells and Th2 cells in the context of allergic diseases. *Front immunol.* 2021,12: 790658.

380. Sun B, Tang N, Peluso MJ, Iyer NS, Torres L, Donatelli JL, Munter SE, Nixon CC, Rutishauser RL, Rodriguez-Barraquer I. Characterization and biomarker analyses of post-COVID-19 complications and neurological manifestations. *Cells*. 2021,10: 386.
381. Donlan AN, Sutherland TE, Marie C, Preissner S, Bradley BT, Carpenter RM, Sturek JM, Ma JZ, Moreau GB, Donowitz JR. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. *JCI insight*. 2021,6: e150107.
382. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. 2021,137: 155323.
383. Kabata H, Motomura Y, Kiniwa T, Kobayashi T, Moro K. *ILCs and allergy*. Innate Lymphoid Cells, Springer, 2022: 75-95.
384. Gomez-Cadena A, Spehner L, Kroemer M, Khelil MB, Bouiller K, Verdeil G, Trabanelli S, Borg C, Loyon R, Jandus C. Severe COVID-19 patients exhibit an ILC2 NKG2D⁺ population in their impaired ILC compartment. *Cell Mol Immunol*. 2021,18: 484-6.
385. Pérez-Galarza J, Prócel C, Cañadas C, Aguirre D, Pibaque R, Bedón R, Sempértegui F, Drexhage H, Baldeón L. Immune response to SARS-CoV-2 infection in obesity and T2D: literature review. *Vaccines*. 2021,9: 102.
386. Mayorga C, Palomares F, Cañas JA, Pérez-Sánchez N, Núñez R, Torres MJ, Gómez F. New insights in therapy for food allergy. *Foods*. 2021,10: 1037.
387. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008,28: 454-67.
388. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008,223: 87-113.
389. Kondelková K, Vokurková D, Krejsek J, Borská L, Fiala Z, Ctírad A. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. *Acta Medica*. 2010,53: 73-7.
390. Damo M, Joshi NS. Treg cell IL-10 and IL-35 exhaust CD8⁺ T cells in tumors. *Nat Immunol*. 2019,20: 674-5.
391. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008,8: 523-32.
392. Huang Q, Lam AJ, Boardman DA, Dawson NA, Levings MK. Suppression of human dendritic cells by regulatory T cells. *Bio Protoc*. 2021,11: e4217-e.

393. Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T cells: regulation of identity and function. *Front immunol.* 2021,12: 750542.
394. Tunland B. *Human microbiota in health and disease: From pathogenesis to therapy*, Cambridge, UK, Academic Press, 2018:
395. Caminero F, Iqbal Z, Tadi P. *Histology, cytotoxic T cells*, Treasure Island, StatPearls Publishing, 2020:
396. Barry M, Bleackley RC. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat Rev Immunol.* 2002,2: 401-9.
397. Mao SY. *Biotinylation of antibodies*. Immunocytochemical Methods and Protocols, SpringerLink, 2010: 49-52.
398. Yilmaz Y, Dişli F, Kaplan F, Yildiz S. BSA Interference in immunoassays in individuals with egg allergy. *Med Rec.* 2023,5: 187-91.
399. Eastin C, Eastin T. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China: Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Pediatrics.* 2020. *J Emerg Med.* 2020,58: 712-3.
400. Post N, Eddy D, Huntley C, Van Schalkwyk MC, Shrotri M, Leeman D, Rigby S, Williams SV, Bermingham WH, Kellam P. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One.* 2020,15: e0244126.
401. Yousefi Z, Taheri N, Dargahi M, Chaman R, Binesh E, Emamian MH, Jafari R. Long-term persistence of anti-SARS-COV-2 IgG antibodies. *Curr Microbiol.* 2022,79: 96.
402. Löfström E, Eringfält A, Kötz A, Wickbom F, Tham J, Lingman M, Nygren JM, Uden J. Dynamics of IgG-avidity and antibody levels after Covid-19. *J Clin Virol.* 2021,144: 104986.
403. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, McMahon M, Meade P, Mendu DR, Muellers K. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *science.* 2020,370: 1227-30.
404. Pan Y, Jiang X, Yang L, Chen L, Zeng X, Liu G, Tang Y, Qian C, Wang X, Cheng F. SARS-CoV-2-specific immune response in COVID-19 convalescent individuals. *Signal Transduct Target Ther.* 2021,6: 256.
405. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020,71: 778-85.

406. Petkova SB, Akilesh S, Sproule TJ, Christianson GJ, Al Khabbaz H, Brown AC, Presta LG, Meng YG, Roopenian DC. Enhanced half-life of genetically engineered human IgG1 antibodies in a humanized FcRn mouse model: potential application in humorally mediated autoimmune disease. *Int Immunol*. 2006;18: 1759-69.
407. Xie L, Xu QY, Zheng XQ, Xue JH, Niu JJ, Yang TC. Evaluation of the efficacy of four anti-SARS-CoV-2 antibodies after vaccination using kits from two manufacturers: A prospective, longitudinal, cohort study at 11 serial time points within 160 days. *Int Immunopharmacol*. 2022;112: 109285.
408. Thompson RC, Simons NW, Wilkins L, Cheng E, Del Valle DM, Hoffman GE, Cervia C, Fennessy B, Mouskas K, Francoeur NJ. Molecular states during acute COVID-19 reveal distinct etiologies of long-term sequelae. *Nat Med*. 2023;29: 236-46.
409. Koutsonikolis A, Nelson Jr RP, Fernandez-Caldas E, Brigino EN, Seleznick M, Good RA, Lockey RF. Serum total and specific IgE levels in children infected with human immunodeficiency virus. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97: 692-7.
410. Pathinayake PS, Awatade NT, Wark PA. Type 2 Immunity and Its Impact on COVID-19 Infection in the Airways. *Viruses*. 2023;15: 402.
411. Cheung DS, Grayson MH. Role of viruses in the development of atopic disease in pediatric patients. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12: 613-20.
412. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591: 639-44.
413. Meltendorf S, Vogel K, Thurm C, Prätisch F, Reinhold A, Färber J, Heuft HG, Kaasch AJ, Hachenberg T, Weinzierl S. IL-13 determines specific IgE responses and SARS-CoV-2 immunity after mild COVID-19 and novel mRNA vaccination. *Eur J Immunol*. 2022;52: 1972-9.
414. Mimura T, Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Yamamoto H, Aixinjueluo W, Amano S. Relation between total tear IgE and specific serum IgE in seasonal allergic conjunctivitis. *Cornea*. 2011;30: 790-5.
415. Vultaggio A, Virgili G, Gaeta F, Romano A, Maggi E, Matucci A. High serum β -lactams specific/total IgE ratio is associated with immediate reactions to β -lactams antibiotics. *PLoS One*. 2015;10: e0121857.

416. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *science*. 1994;264: 1152-6.
417. Stevens W, De Backer W, Vermeire P. Serum IgA, IgG, IgM and IgD in allergic (type I) and non-allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy*. 1983;13: 11-9.
418. Scott-Taylor TH, Axinia SC, Amin S, Pettengell R. Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6: 13-33.
419. Skoner D, Doyle W, Tanner E, Kiss J, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 1995;25: 561-7.
420. Chen L, Yue J, Zhang S, Bai W, Qin L, Zhang C, Wu B, Li M, Xu S, Jiang Q. SARS-CoV-2-Specific Adaptive Immunity in COVID-19 Survivors With Asthma. *Front immunol*. 2022;13: 947724.
421. Chang ML, Cui C, Liu YH, Pei LC, Shao B. Analysis of total immunoglobulin E and specific immunoglobulin E of 3,721 patients with allergic disease. *Biomed Rep*. 2015;3: 573-7.
422. Smith-Norowitz TA, Mandal M, Joks R, Norowitz LT, Weaver D, Durkin HG, Bluth MH, Kohlhoff S. IgE anti-respiratory syncytial virus antibodies detected in serum of pediatric patients with asthma. *Hum Immunol*. 2015;76: 519-24.
423. Gill MA, Bajwa G, George TA, Dong CC, Dougherty II, Jiang N, Gan VN, Gruchalla RS. Counterregulation between the FcεRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2010;184: 5999-6006.
424. Dubakienė R, Rubinaitė V, Petronytė M, Dalgėdienė I, Rudzevičienė O, Dubakaitė D, Rudalevičienė P, Žvirblienė A. Investigation of markers of allergic sensitization and viral infections in children with allergy and asthma. *Acta Med Port*. 2017;24: 145.
425. Zhang F, Lau RI, Liu Q, Su Q, Chan FK, Ng SC. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20: 323-37.
426. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A. The role of the microbiome in food allergy: a review. *Children*. 2020;7: 50.

427. Yang H, Qu Y, Gao Y, Sun S, Wu R, Wu J. Research Progress on the Correlation between the Intestinal Microbiota and Food Allergy. *Foods*. 2022,11: 2913.
428. Wisnewski AV, Luna JC, Redlich CA. Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. *PLoS One*. 2021,16: e0249499.
429. Zurac S, Nichita L, Mateescu B, Mogodici C, Bastian A, Popp C, Cioplea M, Socoliuc C, Constantin C, Neagu M. COVID-19 vaccination and IgG and IgA antibody dynamics in healthcare workers. *Mol Med Rep*. 2021,24: 1-13.
430. Farrell A, Antrobus P, Simpson D, Powell S, Chapel H, Ferry B. A rapid flow cytometric assay to detect CD4⁺ and CD8⁺ T-helper (Th) 0, Th1 and Th2 cells in whole blood and its application to study cytokine levels in atopic dermatitis before and after cyclosporin therapy. *Br J Dermatol*. 2001,144: 24-33.
431. Hales B, Hazell L, Smith W, Thomas W. Genetic variation of Der p 2 allergens: effects on T cell responses and immunoglobulin E binding. *Clin Exp Allergy*. 2002,32: 1461-7.
432. de Vries JE. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1998,102: 165-9.
433. Bergström JJ, Xu H, Heyman B. Epitope-specific suppression of IgG responses by passively administered specific IgG: evidence of epitope masking. *Front immunol*. 2017,8: 238.
434. Gyöngyösi M, Lukovic D, Tonczar JM, Zlabinger K, Einzinger P, Spannbaauer A, Schweiger V, Schefferberger K, Samaha E, Bergler-Klein J. Interruption of viral interference by anti-SARS-CoV-2 vaccination. <https://www.researchsquare.com/article/rs-2627410/v1>. Son Erişim Tarihi 6 Aralık 2023.
435. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, Assimakopoulos SF, Gogos C, Kouni SN, Kounis GN. Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: pathophysiology, causality, and therapeutic considerations. *Vaccines*. 2021,9: 221.
436. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, Alqurashi W, Arkwright P, Baldwin JL, Ben-Shoshan M. The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: a systematic review, meta-analysis, GRADE assessment, and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021,9: 3546-67.

437. Carvalho JC, Cunha F, Coutinho IA, Loureiro C, Faria E, Bom AT. Hypersensitivity reactions to vaccines: Current evidence and standards for SARS-CoV-2 vaccines. *Acta Med Port.* 2021;34: 541-7.
438. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141: 463-72.
439. Stone Jr CA, Garvey LH, Nasser S, Lever C, Triggiani M, Parente R, Phillips E. Identifying and managing those at risk for vaccine related allergy and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11: 2008-22.
440. Li L, Robinson LB, Patel R, Landman AB, Fu X, Shenoy ES, Hashimoto DM, Banerji A, Wickner PG, Samarakoon U. Association of self-reported high-risk allergy history with allergy symptoms after COVID-19 vaccination. *JAMA Netw Open.* 2021;4: e2131034-e.
441. Abbaspour S, Robbins GK, Blumenthal KG, Hashimoto D, Hopcia K, Mukerji SS, Shenoy ES, Wang W, Klerman EB. Identifying modifiable predictors of COVID-19 vaccine side effects: a machine learning approach. *Vaccines.* 2022;10: 1747.
442. CDC COVID-19 Müdahale Ekibi, Gıda ve İlaç İdaresi. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine—United States, December 14–23, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70: 46.
443. Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170: 71-82.
444. Barbaud A, Garvey LH, Arcolaci A, Brockow K, Mori F, Mayorga C, Bonadonna P, Atanaskovic-Markovic M, Moral L, Zanoni G. Allergies and COVID-19 vaccines: an ENDA/EAACI position paper. *ALGY.* 2022;77: 2292-312.
445. Laisuan W, Wongsu C, Chiewchalerm Sri C, Thongngarm T, Rerkpattanapipat T, Iamrahong P, Ruangwattanachok C, Nanthapisal S, Sompornrattanaphan M. CoronaVac COVID-19 vaccine-induced anaphylaxis: clinical characteristics and revaccination outcomes. *J Asthma Allergy.* 2021;14: 1209-15.
446. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, Gurugama P, Ewan PW. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy.* 2021;51: 861.

447. Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone Jr CA. Hidden dangers: recognizing excipients as potential causes of drug and vaccine hypersensitivity reactions. *JACI*. 2021,9: 2968-82.
448. Soltani S, Zandi M, Shiri Aghbash P, Rezaei M, Mohammadzadeh N, Afsharifar A, Poortahmasebi V. A review of COVID-19 vaccines and major considerations for diabetic patients. *Biotechnol Appl Biochem*. 2022,69: 30-40.
449. Liotti L, Bianchi A, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, Franceschini F, Mori F, Paglialunga C, Saretta F, Caffarelli C. COVID-19 vaccines in children with cow's milk and food allergies. *Nutrients*. 2021,13: 2637.
450. Altrichter S, Wöhrl S, Horak F, Idzko M, Jordakieva G, Untersmayr E, Szepefalusi Z, Zieglmayer P, Jensen-Jarolim E, Wiedermann U. Answers to burning questions for clinical allergologists related to the new COVID-19 vaccines. *Allergo J Int*. 2021,30: 169-75.
451. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 2020,11: 5493.
452. Smith N, Goncalves P, Charbit B, Grzelak L, Beretta M, Planchais C, Bruel T, Rouilly V, Bondet V, Hadjadj J. Distinct systemic and mucosal immune responses during acute SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2021,22: 1428-39.
453. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF, Lin Y, Cai XF. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020,26: 845-8.
454. Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, Silacci-Fregni C, Pinto D, Rosen LE, Bowen JE. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. *cell*. 2020,183: 1024-42. e21.
455. Liu K, Yang T, Peng XF, Lv SM, Ye XL, Zhao TS, Li JC, Shao ZJ, Lu QB, Li JY. A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021,31: e2195.
456. Phipps WS, SoRelle JA, Li Q-Z, Mahimainathan L, Araj E, Markantonis J, Lacelle C, Balani J, Parikh H, Solow EB. SARS-CoV-2 antibody responses do not predict COVID-19 disease severity. *Am J Clin Pathol*. 2020,154: 459-65.

457. Wu J, Shen J, Han Y, Qiao Q, Dai W, He B, Pang R, Zhao J, Luo T, Guo Y. Upregulated IL-6 indicates a poor COVID-19 prognosis: a call for tocilizumab and convalescent plasma treatment. *Front immunol.* 2021,12: 598799.
458. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, Zhang P, Liu X, Gao G, Liu F. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020,9: 1123-30.
459. Vatansever HS, Becer E. Relationship between IL-6 and COVID-19: to be considered during treatment. *Future Virol.* 2020,15: 817-22.
460. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, Weber M, Thiel S, Kern L, Albrich WC, Kohler P. Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with elevated serum immunoglobulin (Ig) A and antiphospholipid IgA antibodies. *Clin Infect Dis.* 2021,73: e2869-e74.
461. Hendriks J, Schasfoort R, Koerselman M, Dannenberg M, Cornet AD, Beishuizen A, van der Palen J, Krabbe J, Mulder AH, Karperien M. High titers of low affinity antibodies in Covid-19 patients are associated with disease severity. *Front immunol.* 2022,13: 867716.
462. Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Alcaraz-Serna A, Esparcia L, López-Sanz C, Sampedro-Núñez M, Mateu-Albero T, Sánchez-Cerrillo I, Martínez-Fleta P, Gabriele L. Deregulated cellular circuits driving immunoglobulins and complement consumption associate with the severity of COVID-19 patients. *Eur J Immunol.* 2021,51: 634-47.
463. Barzegar-Amini M, Mahmoudi M, Dadgarmoghaddam M, Farzad F, Najafabadi AQ, Jabbari-Azad F. Comparison of serum total IgA levels in severe and mild COVID-19 patients and control group. *J Clin Immunol.* 2022,42: 1-9.
464. Fonseca MHG, de Souza TdFG, de Carvalho Araújo FM, de Andrade LOM. Dynamics of antibody response to CoronaVac vaccine. *J Med Virol.* 2022,94: 2139-48.
465. Vasireddy D, Atluri P, Malayala SV, Vanaparthi R, Mohan G. Review of COVID-19 vaccines approved in the United States of America for emergency use. *J Clin Med Res.* 2021,13: 204.
466. Smith FL, Baumgarth N. B-1 cell responses to infections. *Curr Opin Immunol.* 2019,57: 23-31.

467. Baumgarth N, Herman OC, Jager GC, Brown L, Herzenberg LA. Innate and acquired humoral immunities to influenza virus are mediated by distinct arms of the immune system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999,96: 2250-5.
468. Rothstein TL, Griffin DO, Holodick NE, Quach TD, Kaku H. Human B-1 cells take the stage. *Ann N Y Acad Sci*. 2013,1285: 97-114.



EKLER

EK.1. ETİK KURUL KARARI



EK.2. ÖZGEÇMİŞ

