

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**IRAK\BAĞDAT'TA PFİZER VE SİNOPHARM COVID-19 AŞILARI ÖNCESİ
VE SONRASI İMMÜNOLOJİK VE HEMATOLOJİK BELİRTEÇLER**

Anwar M. Rasheed Abdulhussin AL-GBOURI

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇANKIRI
2023**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Anwar M. Rasheed Abdulhussain AL-GBOURI tarafından hazırlanan “**Irak\Bağdat'ta Pfizer ve Sinopharm COVID-19 Aşıları Öncesi ve Sonrası İmmünolojik ve Hematolojik Belirteçler**” adlı tez çalışması 01/09/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç Dr. Melda DÖLARSLAN

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç Dr. Melda DÖLARSLAN
Fiziki Coğrafya Anabilim Dalı
Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Mine TÜRKTAŞ
Biyoloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Serkan GÜLSOY
Orman Mühendisliği Anabilim Dalı
Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ebru GÜL
Orman Mühendisliği Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**Irak\Bağdat'ta Pfizer ve Sinopharm COVID-19 Aşılıları Öncesi ve Sonrası İmmünolojik ve Hematolojik Belirteçler**” konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (01/09/2023).

Anwar M. Rasheed Abdulhussain AL-GBOURI

ÖZET

Doktora Tezi

IRAK\BAĞDAT'TA PFİZER VE SİNOPHARM COVID-19 AŞILARI ÖNCESİ VE SONRASI İMMÜNOLOJİK VE HEMATOLOJİK BELİRTEÇLER

Anwar M. Rasheed Abdulhussain AL-GBOURI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç Dr. Melda DÖLARSLAN

Bu çalışmanın amacı, Irak'ta görülen COVID-19 vakalarına uygulanan iki aşı türünün etkinliğini karşılaştırmak, aşı sonrası serum anti-SARS-COV-2 antikorlarının seviyesini ve varlığını tespit ederek hem Sinopharm hem de Pfizer aşısının ilk tekrarından sonra immünolojik, humeral ve inflamatuvar belirteçlerini izlemektir. Çalışma kapsamında toplam 307 kişiden örnek alınmıştır. Elde edilen verilere göre, Sinopharm aşısının ilk tekrarından sonra vakalarda nötralize edici antikor (N.Ab) ve IgM yüksek düzeyde anlamlı değişim ($p<0,00$) göstermiştir. Ayrıca Sinopharm grubunda IL-6, IL-10, IL-17, C3, Eozinofil ve Ferritin'de anlamlı değişim tespit edilmiştir. Sinopharm aşısı bağışıklık sistemini uyatarak, humeral ve hücrel bağışıklık sağlamaktadır. Ayrıca, immünolojik belirteçlerle N.Ab arasında güçlü anlamlı korelasyon belirlenmiştir. C3 ile anlamlı korelasyon bulunmazken, IL-10 ve IL-17 ile N.Ab arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Pfizer aşılı vakalarda N.Ab, IgG ve C3 anlamlı bir değişiklik göstermezken, IgM çok yüksek anlamlı değişiklik göstermiştir. Bunlara ilaveten Ferritin'de çok yüksek anlamlı değişiklik belirlenmiştir. Pfizer grubunda ilk dozun uygulanmasından sonra cinsiyete göre pozitif N.Ab sayısı kadınlarda %19,8 erkeklerde %14,7 olarak tespit edilmiştir.

2023, 71 sayfa

ANAHTAR KELİMELE: COVID-19, IL-6, IL-10, IL-17, IgG, IgM), Nötralize edici antikor (N.Ab)

ABSTRACT

PhD Thesis

IMMUNOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL MARKERS BEFORE AND AFTER PFIZER AND SINOPHARM COVID-19 VACCINES IN IRAQ/BAGHDAD

Anwar M. Rasheed Abdulhussain AL-GBOURI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Melda DÖLARSLAN

The aim of this study was to compare the efficacy of two types of vaccines administered to COVID-19 cases in Iraq, to determine the level and presence of serum anti-SARS-COV-2 antibodies after vaccination, and to monitor immunological, humeral and inflammatory markers after the first repeat of both Sinopharm and Pfizer vaccines. Within the scope of the study, samples were taken from a total of 307 individuals. According to the data obtained, neutralizing antibody (N.Ab) and IgM showed highly significant changes ($p < 0.00$) after the first repeat of Sinopharm vaccine. In addition, significant changes in IL-6, IL-10, IL-17, C3, Eosinophils and Ferritin were detected in Sinopharm group. Sinopharm vaccine stimulates the immune system and provides humeral and cellular immunity. In addition, a strong significant correlation was determined between immunologic markers and N.Ab. While no significant correlation was found with C3, negative correlations were found between IL-10 and IL-17 and N.Ab. In Pfizer vaccinated cases, N.Ab, IgG and C3 showed no significant change, while IgM showed a very high significant change. In addition to these, a very high significant change in Ferritin was determined. After the administration of the first dose in the Pfizer group, the number of positive N.Ab by sex was 19.8% in women and 14.7% in men.

2023, 71 pages

Keywords: COVID-19, IL-6, IL-10, IL-17, IgG, IgM, Neutralizing antibody (N.Ab)

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç Dr. Melda DÖLARSLAN'a sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

Anwar M. Rasheed Abdulhussain AL-GBOURI

Çankırı, Eylül 2023



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	7
2.1 Koronavirüs Taksonomisi	7
2.2 COVID-19'un Patogenezi ve Bağışıklık Tepkisi.....	11
2.3 Klinik Belirtiler, Semptomlar ve Teşhisler	13
2.4 mRNA Aşıları (Pfizer)	14
2.5 İnaktive Aşı (Sinopharm).....	17
2.6 İnterlökin-6 (IL-6)	19
2.7 İnterlökin-10 (IL-10).....	20
2.8 İnterlökin-17 (IL-17).....	21
2.9 İmmünoglobulin (IgE).....	22
2.10Tamamlayıcı Bileşenler	23
2.11COVID-19'un Nötralize Edici Antikorları (N.Ab)	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1 Numune Toplama	26
3.2 Laboratuvar Aşamaları.....	27
3.2.1 CBC cihazı ölçümü	27
3.2.2 Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP).....	28
3.2.3 Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	29
3.2.4 LDH.....	30
3.2.5 Nötralize edici antikor (n.Ab).....	31
3.2.6 İnterlökin 10 (IL-10) ve İnterlökin 17A (IL-17A).....	32

3.2.7 İnterlökin 6 (IL-6).....	33
3.2.8 İmmünoglobulin E (IgE).....	34
3.2.9 COVID-19 aşıları.....	35
3.2.10 Kompleman 3 (C3).....	36
3.2.11 COVID-19 IgG/IgM.....	36
3.3 İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	39
4.1 Sinopharm Aşısı Öncesi Elde Edilen Veriler	39
4.1.1 Sinopharm aşı öncesi kişilerin cinsiyete göre sıklık değerleri	39
4.1.2 Sinopharm grubunun COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan vakalarının geçmişi	39
4.1.3 Aşı yapılmadan önce Sinopharm grubunun immünolojik belirteçleri.....	40
4.1.4 Aşı yapılmadan önce Sinopharm grubuna ait hematolojik belirteçler.....	40
4.1.5 Aşı yapılmadan önce Sinopharm grubuna ait D vitamini ve ferritin ve LDH düzeyleri.....	41
4.1.6 Sinopharm aşısı olan kişilerin İmmünoglobülin belirteçlerinin istatistiksel analizi	42
4.1.7 Sinopharm aşısı olan kişilerin İnterlökin ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi	42
4.1.8 Sinopharm aşısı olan kişilerin Eozinofil ve Ferritin belirteçlerinin istatistiksel analizi	43
4.2 Sinopharma Aşısı Sonrasında Elde Edilen Sonuçlar	44
4.2.1 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin immünoglobulinler ve N.Ab belirteçlerinin istatistiksel analizi	44
4.2.2 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin interlökin ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi	44
4.2.3 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin Eozinofil, Ferritin, LDH ve CRP belirteçlerinin istatistiksel analizi.....	45
4.2.4 Sinopharm aşısı sonrası immünolojik belirteç arasındaki korelasyon.....	46
4.2.5 Sinopharm aşısı sonrası interlökinler ve immünoglobulinler arasındaki korelasyon	46
4.3 Sinopharm Aşısı Öncesi ve Sonrası Karşılaştırmalar	47
4.3.1 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası immünoglobulin ve C3 belirteçlerinin karşılaştırması	47

4.3.2 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası İnterlökin belirteçlerinin karşılaştırması	48
4.3.3 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası Ferritin ve LDH ve CRP belirteçlerinin karşılaştırması	49
4.4 Pfizer Aşısı Öncesi Sonuçlar	51
4.4.1 Pfizer aşısı öncesi kişilerin cinsiyete göre sıklık değerleri	51
4.4.2 Pfizer grubunun COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan vakalarının geçmişi	51
4.4.3 Aşı yapılmadan önce Pfizer grubunun immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi	51
4.4.4 Aşı yapılmadan önce Pfizer grubunun interlökin ve C3 immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi	52
4.4.5 Aşı yapıldıktan sonra Pfizer grubunun immünoglobulin, Ferritin, C3 ve N.Ab belirteçlerini istatistiksel analizi	53
4.4.6 Pfizer aşısı yapılan vakaların N.Ab sonucu ve sağlık durumu	53
4.4.7 Pfizer aşısı sonrası vakalarının N.Ab ile cinsiyet arasındaki ilişkisi.....	54
4.4.8 Pfizer aşısı ile Sinopharm aşısının karşılaştırılması	55
4.4.9 Pfizer ile Sinopharm aşıları vakaların N.Ab oranlarının analizi.....	55
4.4.10 Pfizer aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab analizleri	55
4.4.11 Sinopharm aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab analizleri	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER DİZİNİ

dL	Desilitre
g	Gram
L	Litre başına gram
µL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre
min	Minimum
nm	Nanometre
°C	Santigrat derece
IU	Uluslararası birim
%	Yüzde

KISALTMALAR DİZİNİ

ARDS	Akut solunum stres sendromu
EMA	Avrupa ilaç ajansı
B	Bazofil
COV'S	Coronavirüsler
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
E	Eozinofil
CD4	Farklılaşma kümesi
cVNT	Geleneksel viral nötralizasyon testi
FDA	Gıda ve ilaç yönetimi
mRNA	Haberci ribonükleik asit
HCT	Hematokrit
HB	Hemoglobin
IgG	İmmünoglobulin G
IgM	İmmünoglobulin M
HCOVs	İnsan koronavirüsleri
IFN	İnterferon
IL-2	İnterlökin-2
L	Lenfatik
M	Monosit
NAB's	Nötrleştirici antikorlar
N	Nötrofiller
MERS-COV	Orta Doğu solunum sendromu
pVNT	Psödovirüs tabanlı virüs nötralizasyon testi
RBD	Reseptör bağlanma alanı
RNA	Ribonükleik asit
SD	Standart sapmalar
TNF-	Tümör nekroz faktörü
VOC's	Uçucu organik bileşikler
nCOV	Yeni koronavirüs
hs-CRP	Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	COVID-19'un immünolojik ve patolojik yapısı (Yang <i>et al.</i> 2020).....	3
Şekil 2.1	1918'den sonra dünya çapında meydana gelen pandemiler (Liu <i>et al.</i> 2020)...	9
Şekil 2.2	SARS-CoV-2 virüsünün yapısı (Lugo <i>et al.</i> 2020)	10
Şekil 2.3	mRNA aşısının mekanizması (Szabó <i>et al.</i> 2022).....	16
Şekil 2.4	Tamamlayıcı aktivasyon yolları	24
Şekil 3.1	Çalışmada kullanılan cihazlar.....	27
Şekil 3.2	IgE test prosedürü	35
Şekil 4.1	Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası immünoglobulin, C3 ve interlökin belirteçlerinin karşılaştırması	49
Şekil 4.2	Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası Ferritin, LDH ve CRP belirteçlerinin karşılaştırması.....	50
Şekil 4.3	Pfizer aşısı yapılan vakaların N.Ab sonucu.....	54
Şekil 4.4	Pfizer aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab sonuçları.....	56
Şekil 4.5	Sinopharm aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab sonuçları.....	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1	Sinopharm aşısı öncesi kişilerin cinsiyete göre sıklık tablosu	39
Çizelge 4.2	COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan kişi sayısı	39
Çizelge 4.3	Sinopharm aşısı yapılmadan önce kişilerin immünolojik belirteçleri	40
Çizelge 4.4	Sinopharm aşısı yapılmadan önce kişilerin hematolojik belirteçleri	41
Çizelge 4.5	Sinopharm aşısı yapılmadan önce kişilerin D vitamini ve ferritin ve LDH düzeyleri.....	41
Çizelge 4.6	Sinopharm aşısı olan kişilerin İmmünoglobülin belirteçlerinin istatistiksel	42
Çizelge 4.7	Sinopharm aşısı olan kişilerin İnterlökin ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi.....	43
Çizelge 4.8	Sinopharm aşısı olan kişilerin Eozinofil ve Ferritin belirteçlerinin istatistiksel analizi.....	43
Çizelge 4.9	Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin İmmünoglobulinler ve N.Ab belirteçlerinin istatistiksel analizi	44
Çizelge 4.10	Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin interlökin ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi.....	45
Çizelge 4.11	Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin Eozinofil, Ferritin, LDH ve CRP belirteçlerinin istatistiksel analizi	45
Çizelge 4.12	Sinopharm aşısı sonrası immünolojik belirteç arasındaki korelasyon.....	46
Çizelge 4.13	Sinopharm aşısı sonrası interlökinler ve immünglobulinler arasındaki korelasyon.....	47
Çizelge 4.14	Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası immünoglobulin ve C3 belirteçlerinin karşılaştırması	47
Çizelge 4.15	Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası interlökin belirteçlerinin karşılaştırması	48
Çizelge 4.16	Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası Ferritin ve LDH ve CRP belirteçlerinin karşılaştırması.....	50
Çizelge 4.17	Pfizer aşısı yapılan kişilerin cinsiyete göre sıklık tablosu	51
Çizelge 4.18	COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan kişi sayısı	51
Çizelge 4.19	Pfizer aşısı yapılmadan önce kişilerin immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi.....	52
Çizelge 4.20	Aşı yapılmadan önce Pfizer grubunun interlökin ve C3 immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi	52
Çizelge 4.21	Aşı yapıldıktan sonra Pfizer grubunun immünoglobulin, Ferritin, C3 ve NAb belirteçlerini istatistiksel analizi.....	53
Çizelge 4.22	Pfizer aşısı sonrası vakalarının N.Ab ile cinsiyeti arasındaki ilişkisi	54
Çizelge 4.23	Pfizer aşısı ile Sinopharm aşısının karşılaştırılması	55
Çizelge 4.24	Pfizer ile Sinopharm aşıları vakaların N.Ab oranlarının analizi sonuçları ...	55
Çizelge 4.25	Pfizer grubunun IgG, IgM ve N.Ab değerlerinin sonuçları.....	56

Çizelge 4.26 Sinopharm grubunun IgG, IgM ve N.Ab değerlerinin sonuçları.....	57
--	----



1. GİRİŞ

Dünyayı aylarca tamamen durduran COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) virüsü, bir insanın herhangi bir organına bağlanma ve çoklu organ kırılabilirliğine neden olma yeteneği ile tüm dünyada insanların sağlık durumu üzerinde risk oluşturmaya devam etmektedir (Torjesen 2021). Pandeminin artan etkisine karşı koymak ve küresel anlamda yeni nesil korona virüsün yayılımını engellemek için şirketler arasında hızlı bir aşı sentezi yarışı başlamıştır (Adam *et al.* 2021, Vitiello and Ferrara 2021). Korona, virüsün gücünü ve ölüm oranını artıran ve insana zarar veren yeni virülans faktörleri kazanarak yeni mutasyonlar meydana getirmektedir. Ağustos 2020'deki verilere göre, dünya nüfusunun%14,6'sını kapsayacak şekilde yaklaşık dört milyar doz aşı yapıldığı belirtilmiştir (Wu *et al.* 2020).

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde, çeşitli nedenlerden kaynaklanan pandemik bir enfeksiyon virüse solunum yolu hastalığı için bağışıklık sistemi salgınından kaçmada stabil olmayan çok sayıda özellik sağlamıştır. Bu nedenle koronavirüsler dünyanın her yerinden büyük ilgi görmüştür. Çin'de bulunan Hastalık Merkezleri genel olarak, 2019-nCoV olarak bilinen küresel bir koronavirüsün ilk olarak yaygın olarak bilinmeyen bir pnömoni sonucunda sınıflandırılan solunum yolu hastalığını hedef alacağını belirtmiştir (Wang *et al.* 2020, Yang *et al.* 2020, Zhang and Holmes 2020).

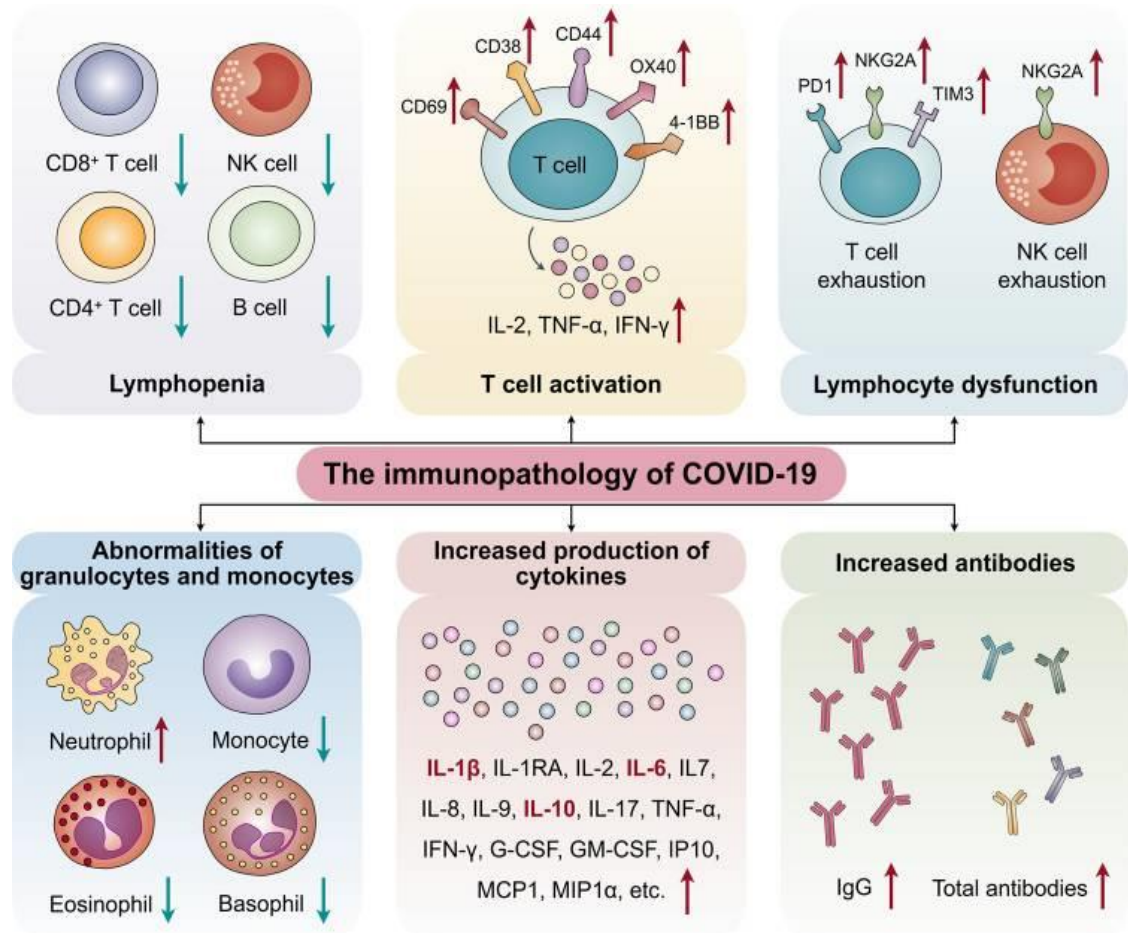
2019-nCoV, akut solunum sendromu klinik terimi, DSÖ tarafından virüsün belirtilerine ve dünya çapında hızla yayılması nedeniyle verildi. Bu hastalığa yakalanan az sayıda insan hiçbir belirti göstermezken, çoğunluk göğüs ağrısı ateş, halsizlik öksürük ve gibi hafif ile şiddetli semptomlar gösterdi (Pan *et al.* 2020, Singhal 2020). Koronavirüsler, solunum, bağırsak ve karaciğer sorunlarına neden olabilen özel bir virüs sınıfı olan çoklu organa saldırabilir. SARS-COV enfeksiyondan sonra, soğuk algınlığından ciddi rahatsızlıklara kadar değişebilen bir solunum rahatsızlığı meydana gelebilir. Ayrıca kişinin oksijen saturasyonundaki düşüş, konakçı için Maine riski olarak kabul edilir ve ölüm oranını çok yüksek şiddetli akut solunum sendromu (SARS-COV) haline çevirebilir. Novel'e göre koronavirüsler, insanlarda hiç keşfedilmemiş yepyeni korona

virüs türleridir (nCOV1). Bir korona virüsünün türünü belirledikten sonra, bilim insanları "COVID-19 örneğinde olduğu gibi, buna neden olarak konağa zarar verebilen virüsü SARS-COV-2 olarak tanımlamıştır (Park 2020). SARS-COV-2'nin, semptomatik ve şiddetli hastalığı olan bireylerde yaygın immünolojik yanıtları etkilediği, bağışıklık sisteminin aktivite yeteneğinin tehlikeye girmesine ve kontrolsüz birçok inflamatuvar reaksiyona yol açtığı bildirilmiştir. Anormal lenfositik aktivite ve işlev bozukluğuna ek olarak, bu kişiler granülositler, monositler, sitokinler, immünoglobulin G (IgG) ve toplam antikor sayısındaki hücresel işlevlerde de anormallikler sergilemektedir (Yang *et al.* 2020).

Hastalık hücrelerini doğrudan yok etme potansiyeline sahip T hücreleri ve belirli bir patojene özgü çeşitli antikorlar üreten B hücrelerinden oluşan adaptif bağışıklık sisteminin tarzına göre, patojenleri tanımlayarak ve bağışıklık reaksiyonunu yönlendirmek ve immünoglobulinler için inflamatuvar sitokinleri indükleyerek SARS-COV bulaşıcı hastalığı karşısında immünolojik tepkileri başlatır. IR bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak, sitokinler üretilir, nötrofilleri ve makrofajları ve diğer pro-inflamatuvar hücreleri enfeksiyon bölgesine çeker ve inflamasyona neden olur. Bu tepkiler virüsün ortadan kaldırılması için gerekli olsa da sağlıklı konak dokular için zararlı olabilir. Bununla birlikte, SARS'ın bağışıklık sisteminden kaçışta lenfopeni, lenfosit disfonksiyonu ve granülosit ve monosit sayıları gibi anormal beyaz kan hücreleri (WBC) gibi değişikliklere sahip olduğunu gösteren çok fazla kanıt yoktur, bu da bu immünolojik profillerin COVID-19'a özel olduğunu düşündürmektedir (Yang *et al.* 2020).

Önemli kan hücrelerinden biri olan lenfositlerin azalması, Lenfo-peni, lenfosit aktivasyonu ve disfonksiyonuna yol açması, granülosit ve monosit anormallikleri, sitokin üretim seviyesinin yükselmesi ve antikorların artması COVID-19'un immünolojik özelliklerinden bazılarıdır (Şekil 1.1). Lenfopeni, özellikle hastalığın şiddetli görüldüğü aynı zamanda COVID-19'lu hastalarda yaygın bir semptomdur. CD44, CD38, CD69 ve CD8+ ve CD4+ T hücreleri gibi inflamatuvar belirteçler, humeral immünite yanıtını aktive etmek ve hücresel ve diğer proteinleri ve virüse özgü T hücrelerini uyarmak için hastaların hücre yüzeyinde daha fazla eksprese edilir. Şiddetli

vakalardan merkezi bir bellek fenotipi ve IFN-, TNF- ve IL-2 seviyesinde artış gösterir. Bununla birlikte, lenfositler (apoptoz) programlanmış hücre ölümü proteini-1, T hücresi immünoglobulin alanı ve müsin alanı-3 (TIM3) ve öldürücü hücre lektin benzeri hücre reseptörü C alt ailesi üyesi 1 (NKG2A) (PD1) seviyelerinde hızlı yükselme ile tükenmiş bir fenotip göstermektedir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda; Eozinofil, bazofil ve monosit oranları azalmış olan diğer WBS'lere kıyasla nötrofil sayısı önemli ölçüde daha yüksektir. Öte yandan, IL-6, IL-1 ve IL-10 başta olmak üzere proinflatuar interlökin sitokin üretiminin artması, şiddetli COVID-19'un önemli bir bileşenidir. Ayrıca immünoglobulin tip G (IgG) seviyesi de artmıştır ve toplam antikor titresi daha yüksek belirlenmiştir (Yang *et al.* 2020).



Şekil 1.1 COVID-19'un immünolojik ve patolojik yapısı (Yang *et al.* 2020)

Ek olarak, COVID-19 hastalarında granülosit sayısı ile monosit aşırı yüksektir. Genel olarak ağır hastalığı olan hastalar, hafif veya ağır vakalar ve kötü klinik sonuçlar için

kritik belirteçler olan "nötrofiller ve nötrofil-lenfosit" oranı gibi spesifik WBC türlerinde, ağır hastalığı olmayan hastalara göre çok daha yüksek seviyelere sahiptir (Zhang *et al.* 2020, Qin *et al.* 2020). Yapılan bir araştırmada, Wuhan'dan 99 vaka incelenmiş ve %38'inin nötrofil sayılarının daha az yükseldiği görülmüştür (Zhou *et al.* 2020). Eozinofil, bazofil ve monosit sayılarının da ağır hastalarda azaldığı gösterilmiştir (Qin *et al.* 2020).

Antiviral etki olarak Ivermectin ve doksisisiklin gibi aşılarından önce korona virüsü durdurmak için birçok terapötik protokol denemesi yapılmıştır. Konvalesan plazma, immünolojik tedavilerden biri olup COVID-19 hastalarının kritik vakalarında çok etkilidir.

Bundan sonra, birçok şirket, bağışıklık sistemini desteklemek, doğuştan gelen ve uyarılabilir bağışıklığı birçok mekanizma ile teşvik etmek, şiddetli enfeksiyon geçiren vakalar arasında ölüm oranının artmasını engellemek amacıyla olabildiğince hızlı bir şekilde aşı çalışmalarına katılmıştır. Adaptif bağışıklık, hücrelerin antikor üretmesini teşvik etmek için, reaksiyon dizisinden sonra T hücresi aktivasyonunun neden olduğu bir antikor yanıtı ve bunun sonunda çoğalan ve bağışıklık korumasını artıran antikor üretmek için B hücreleri eylemidir. Hücrelere viral girişi nötralize etmek için yüzey başak protein antijenini tanıyan spesifik Abs'lerin üretilmesi yoluyla korona enfeksiyonuna karşı bağışıklık oluşturulmasına yol açabilir. Şiddetli akut solunum sendromunda koronavirüs akciğerleri bağlar ve SARS-COV-2 enfeksiyonuna karşı bağışıklığın azalması nedeniyle akciğerde hasara neden olabilir (Wang *et al.* 2020, Lo Sasso *et al.* 2021, Jacofsky *et al.* 2020). Bu antikorlar, aşılama etkinliği çalışmalarında immünolojik hafızanın daha fazla korunmasını sağlamak için üretilir (Jacofsky *et al.* 2020). Sero-immünolojik tanı testleri, aynı zamanda nükleokapsid (N) ve SAR-COV-2'nin Ag'si ile spike (S) karşı Abs'lerin tanımlanmasına dayanmaktadır (Lo Sasso *et al.* 2021).

Yeni modern aşı olarak BNT162b2 Pfizer-BioNTech tarafından ve mRNA-1273 aşısı Moderna tarafından üretilmiştir. Bu aşılar, enfeksiyonun ayrılmasını önlemek ve virüs atlamasını durdurmak için dünyada şimdiye kadar ortaya çıkan ilk mRNA aşılardır

(Zitt *et al.* 2021). Konak genomu içinde uyanabilen ve hücre sitoplazmasında proteinlere çevrilmiş olarak kodlanan mRNA, konak hücrede çekirdekli matriks dışında (DNA aşılarda olduğu gibi) yani çekirdeğe girmeden hücrelerde yan etkilere neden olmaz. Öte yandan, proteinler hücre zarında bulunan antijenik fragmentlere ayrılır ve böylece antijen sunum dizisini tamamlar (Wang *et al.* 2020). Bununla birlikte, antijenin T hücresi ve B hücresi gibi bağışıklık hücrelerinin içinde belirli bir prensipte gittiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Spike proteininin (Ag) olarak sunulması ve bağışıklık hücrelerinin ona tanıtılmasına izin vermesi ve alerjen olarak suda çözünür glikoprotein fragmanları içerebilen hafıza hücreleri fragmanları oluşturmaya başlaması, aynı zamanda T hücresi ile birlikte hareket eden alerjene özgü B hücrelerini de aktive edebilir ve bu antikolar alerjik IgE'ye özgü anti hücreler üretir ve plazma hücresi tarafından üretilen şiddetli veya akut tipi tetikler ve birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturan histamini uyarır (Selvaraj *et al.* 2021).

COVID-19 aşılarının yaygınlaşmasına ve aşı takviyelerini de içeren agresif küresel bağışıklık kampanyalarına rağmen, bu yeni SARS-COV-2 varyantlarının ortaya çıkması, koronavirüsün yayılmasını kısıtlama konusunda şimdiye kadar kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirmek için gerçek bir tehdit oluşturmaktadır (Rajnik *et al.* 2021).

COVID-19 salgınının yol açtığı şiddetli akut solunum sendromuna (SARS) karşı aşılama çok önemlidir. mRNA aşıları, ikinci dozajdan sonra humeral bir bağışıklık tepkisi oluşturmada etkinliğe sahip olduğundan, "Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)" ve "Avrupa İlaç Ajansı (E.M.A)" tarafından ruhsatlandırılan ilk aşı olmuştur (Polack *et al.* 2020, Chodick *et al.* 2022). BNT162b2, Pfizer/BioNTech tarafından geliştirilen, perfüzyon konfigürasyonunda tutulan ve SARS-COV-2 spike (S) proteinini kodlayan nükleozit modifiye mesajcı RNA (mRNA) ile sentezlenen bir lipid nanopartiküldür (Thomas *et al.* 2021). Klinik çalışmalar, bu mRNA aşısının düşük yan etki riskine sahip olduğunu ve semptomatik COVID-19 virüsünün önlenmesinde %95 etkili olduğunu ortaya koymuştur (Chodick *et al.* 2022, Polack *et al.* 2020). İnsanlar SARS-COV-2'ye karşı bağışıklık kazandıklarında (N.Ab) nötralize edici antikolar üretildiğinden, yeniden enfeksiyona yakalanma şansları daha düşüktür (Khoury *et al.* 2021). Aşıların etkinliği ve immünolojisine ilişkin verilerin yanı sıra doğal enfeksiyonu takiben antikor

kinetiğine ilişkin veriler ortaya çıkmaya başlasa da (De Donno *et al.* 2021, Mazzoni *et al.* 2021), bağışıklığın süresi hala araştırılmaktadır. Düşük seviyedeki nötralize edici antikor titreleri, BNT162b2 aşısı alıcılarında hastalığın ortaya çıkmasıyla bağlantılıdır (Bergwerk *et al.* 2021). Bununla birlikte, enfeksiyöz patlamayı doğru bir şekilde öngörebilecek bir eşik titresi henüz belirlenmemiştir. Ayrıca, viral varyasyonların yayılması ve immünolojik kaçış olasılığı nedeniyle, aşılama enfeksiyon tehlikesini tamamen ortadan kaldırmayabilir, ancak klinik etkileri büyük ölçüde azaltabilir (Zhu *et al.* 2020).

SARS-COV-2 mRNA aşılarının genel popülasyona iki doz halinde verildikten sonra iyi bir antikor yanıtına neden olduğu gösterilmiştir (Jackson *et al.* 2020). İkinci dozun birkaç gün sonra verilmesi ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 18 yaş ve üstü hastalar için bundan sonra en az 6 ay süreyle tekrar dozlarını onaylamıştır (Gandolfo *et al.* 2022, Goldberg *et al.* 2021). Sonuç olarak, SARS-COV-2 immün aktivasyonunun zayıf ve korumanın düşük olması önemli ölçüde endişeye neden olabilir.

FDA, bağışıklık yanıtları konsantrasyonlarındaki bu düşüşe karşı koymak ve popülasyondaki yüksek bağışıklık sistemlerini korumak için, 22 Eylül 2021'de BNT162b2 aşısının ek dozunun, birincil serinin bitiminden 6 ay sonra, 65 yaş ve üstü kişilerde verilmesini onaylamıştır (Panico *et al.* 2022). Sonuç olarak, Irak da dahil olmak üzere çok sayıda ülke, virüse maruz kaldıklarında ciddi semptom ve belirtiler yaşama olasılığı daha yüksek olan yaşlıların yanı sıra öğretmenler, sağlık çalışanları ve kamu güvenlik güçleri üyeleri gibi önemli kamu görevlerini yerine getirebilecek bireylerden başlayarak aşılarda üçüncü dozunu "güçlendirici doz" uygulamaya başlamıştır.

Mevcut çalışmada, Pfizer ve Sinopharm'ın her iki grubunda da SARS-COV-2 nötralize edici antikorların kan seviyesi, aşılamadan önce ve sonra Irak'ta aşının ilk rapelinin verilmesinden sonra önemli bir değişiklik göstermiştir. Bu çalışmanın temel amacı, daha önceki bulguları göz önünde bulundurarak dozajlara verilen immünolojik yanıtları ve hematolojik belirteçleri değerlendirmektir.

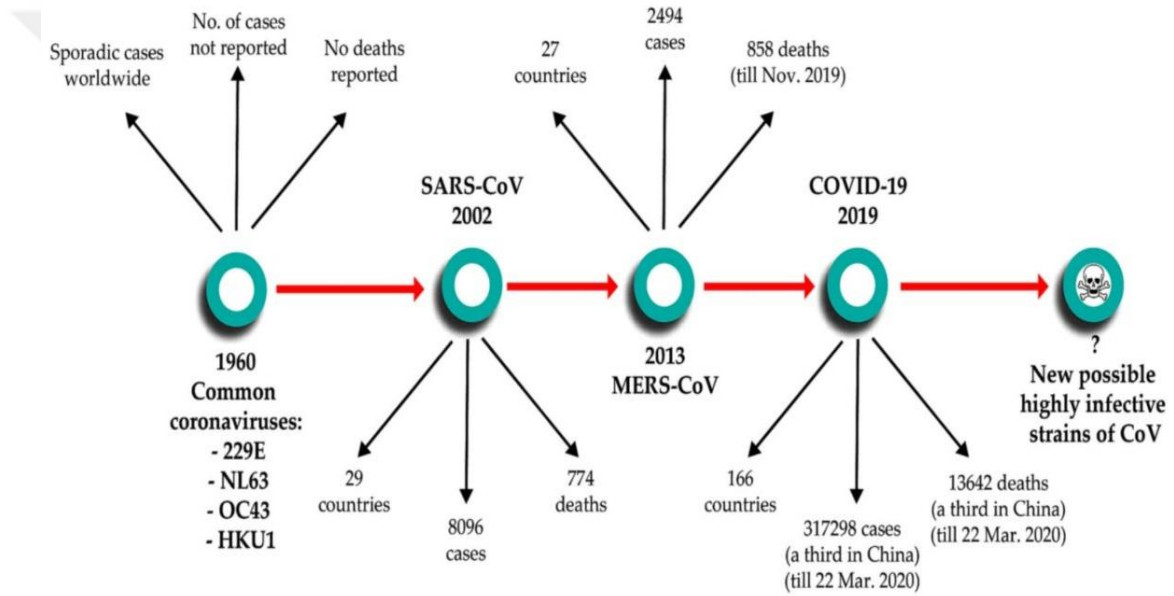
2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Koronavirüs Taksonomisi

Koronavirüsleri (COVs), *Coronaviridae* familyasında, *Nido-virales* takımında *Ortho-corona-variance* alt familyasında yer almaktadır. Koronavirüsler, dış zarfa sahiptir ve dış zarfı, viral partikül olarak adlandırılan taçlardan daha fazla görünmesine neden olur. COV genomu tipi korona yapısı sadece pozitif anlamlı, tek iplikli bir RNA içerir, boyutu 27-32 kb'dir ve RNA virüs genomları arasında ikinci en büyük olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bu genomik RNA'nın üçte ikisi, viral polimeraz (RdRp) yapmak için iki büyük üst üste binen poliprotein, ORF1a ve ORF1b'yi kodlar, bu işlemler RNA yapımında ve hedef hücrelerin bağışıklık tepkisi varyasyonunda yer alması gereken diğer yapısal olmayan proteinleri elde etmek içindir. Genomun geri kalan 3'te 1'i diğer 4 ana yapısal proteini membran (M.), nükleokapsid, (N) zarf (E) ve başak (S) ve yardımcı olarak görev yapan diğer proteinleri sentezlemek için kodlar. ORF1a/ORF1b ve virüsün yüzeyindeki proteinler nispeten tutarlı olsa da COV genomunun uzunluğu çoğunlukla yardımcı proteinlerin sayısına ve boyutuna bağlıdır. Viral genomda meydana gelen genişleme, COV'lerin hedef hücre ile belirli bir reseptöre uyum sağlaması için yararlı olan proteinleri kodlayan genler için aksesuarın sorulmasını daha da kolaylaştırmıştır (Forni *et al.* 2017). Sonuçlara göre, rekombinasyon mutasyonu nedeniyle genomda değişiklikler meydana gelebilir, mutasyon normalde RNA bandında meydana gelir ve gen mutasyonuna neden olur. Gen stabil değildir, bu nedenle birçok mutasyon kolayca meydana gelebilir ve gen eklenmesi veya silinmesi COV'ler arasında yaygındır. Mutasyon, virüsü zayıflatabilir ve virülans aktivitesini veya viral kategorileri viral zayıflığa neden olabilir, COV alt ailesinin hızla genişlemesi gibi, tanımlama analizlerini ve yeni COV türlerinin tespitini artıran uygulama nedeniyle yeni nesil dizilemeyi modelleyebilir. COV taksonomisi de sürekli olarak değişmektedir. En son Uluslararası Virüs Taksonoloji Komitesi'nin (I.C.T.V) sınıflandırmasına göre, alt familyasında 38 spesifik türden oluşan 4 cins (δ , α , γ ve β ,) bulunmaktadır. Hala sınıflandırılmamış çok sayıda COV olduğu için türlerin sayısı artmaya devam etmektedir (Wang *et al.* 2020). COV'ler birçok hastalığa neden olabilir, çeşitli evcil hayvan ve vahşi hayvanlarda olduğu gibi insanlar da söz konusudur, burada α - ve β -CoV'ler esas olarak memelileri

enfekte edebilir ve γ - ve δ -CoV'ler esas olarak kuşları enfekte edebilir. Tarihte iki yüksek derecede patojenik β -CoV, SARS-COV ve MERS-COV salgınları 2002'den beri insanlarda pandemilere neden olmaktadır (Drosten, *et al.* 2003, Zaki *et al.* 2021). Çin'de yayıldıktan ve enfeksiyonun tüm dünyanın diğer bölgelerine taşınmasından sonra ortaya çıkan SARS-COV, 2002-2003 pandemisi sırasında ölüm oranı % 10 olan birçok vakayı enfekte etmiştir (Drosten, *et al.* 2003) Virüsün zoonotik fenomeni, insan enfeksiyonlarına yardımcı olan konak taşıyıcı hayvan türlerini içermelidir (Forni *et al.* 2017). Ancak rezervuar olarak kabul edilen hayvanlar sığır, domuz, fare deve, köpek, hindi kedi, gelincik ve vizon kazalarda önemli rol oynamaktadır. Bu virüsün tarihçesine bakıldığında, ilk koronavirüs enfeksiyonları 1960 yılında soğuk algınlığı nedeni olarak belgelenmiştir. O zamandan beri, 2002 yılına kadar, dört alt tip koronavirüsün insanlara bulaştığı belgelenmiştir, iki α korona virüsü- 229E ve NL63 ve 2 β korona virüsü- OC43 ve üst ve alt solunum sistemlerinin karmaşık olmayan enfeksiyonlarının rutin olarak soğuk algınlığı olarak üretildiği diğer korona HKU1 türleri (Subissi *et al.* 2014). Daha sonra, 2002 yılı, koronavirüs kaynaklı hastalık nedenini anlamamızda, enfeksiyonun başlangıçtaki yaşam tehlikesi olan şiddetli akut solunum sendromunun (SARS) ortaya çıkmasıyla önemli bir an olarak işaretlenmiştir. SARS-COV-2'ye benzer şekilde, Çin'in Guangdong Eyaletinde ortaya çıkan orijinal SARS-COV, genel bulaşma zincirlerinde insanlar aracılığıyla yayılarak dünya çapında 29 bölgede en az 8,096 vakanın enfekte olmasına ve vakaların 774'ünün yenilmesine neden olmuştur (Wang *et al.* 2020). 2012 yılında, raporun insanlar arasında dikkate değer olmayan yeni bir β -koronavirüsü ilk kez Suudi Arabistan'ın doğusunda olduğu gibi ortada bir hastada tespit edilmiştir. O zamandan bu yana, Orta Doğu Solunum Sendromuna neden olan ve şu anda MERS-CO-V olarak bilinen koronavirüsün yeni nesil dizilimi, dünya çapında yaklaşık 27 bölgede birçok insanı geniş çapta koruyarak enfekte vakalar Kasım 2019 itibarıyla çok yüksek oranda ölümlere yol açmıştır (Lo Sasso *et al.* 2021). Aralık 2019'da Wuhan, Hubei Eyaleti, özellikle Çin'de, Dünya'yı dolaşan ve pandemik viral enfeksiyon haline gelen yeni nesil korona virüslerinin büyüdüğü alandır. Burada belirlenen ilk vaka yeni bir korona vakası olarak kaydedilmiştir. Solunum sistemini etkileyen virüsün birçok patojenik virülansı vardır. Virüs insan vücudunun farklı organlarındaki birçok hücreye yerleşebilir ve genel olarak hücrelere ve dokuya farklı hasar verebilir. Viral virülans faktörleri kolayca viremi yapabilir ve bağışıklık

sisteminden kaçabilir ve büyümeye ve çoğalmaya başlayabilir ve hava koronanın taşıyıcısı olarak kabul edilebilir ve korona yüksek düzeyde coğrafi sıcaklıklara dayanabilir. Yeni nesil virüs ilk olarak 2019-nCoV olarak adlandırılıp viral genomlarda çok fazla modülasyon yapmıştır ve insanlara zarar vermeye başlamıştır. Resmî tatilde meydana gelen salgında, hastaneler aniden kandaki oksijen satürasyon seviyesi ile ölçülebilen enfeksiyon nedeniyle meydana gelen hasara göre hafif ve orta ve ağır vakalarla dolmuştur. Çalışmaların yapıldığı bu tarihte (23 Mart 2020), dünyada 166'dan fazla bölge Koronavirüsün yayılımından etkilenmiştir ve 13,642 ölüm virüs nedeniyle kaydedilmiştir (Jacofsky *et al.* 2020) (Şekil 2.1).

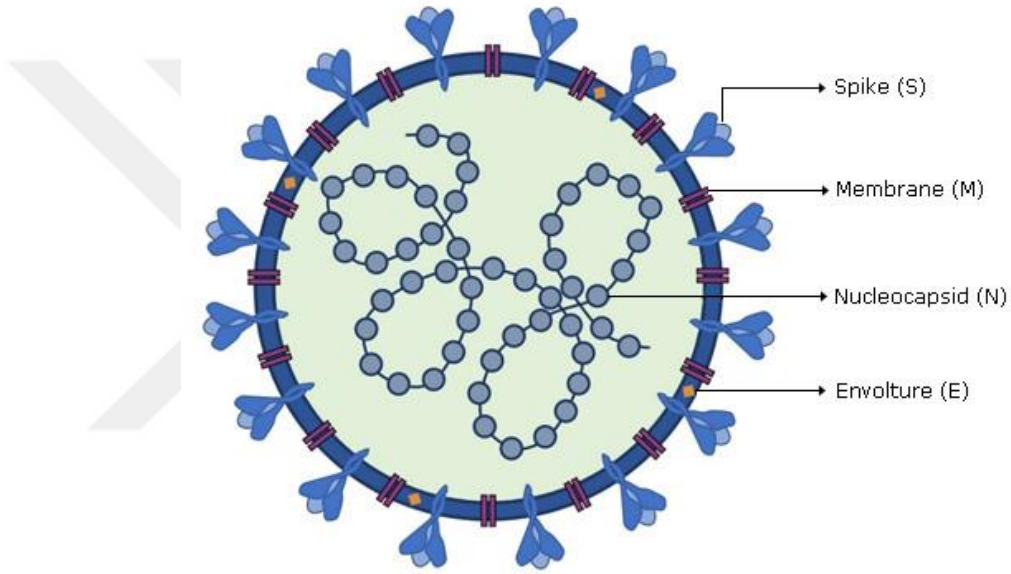


Şekil 2.1 1918'den sonra dünya çapında meydana gelen pandemiler (Liu *et al.* 2020)

Zarflarında korona antijenleri olan yüzey spike glikoproteinleri bulunan koronavirüsler (COVs), elektron mikroskobu altında görüldüğünde bir tacı andıran pozitif iplikli RNA (+ssRNA) virüsleridir (Şekil 2.2). Bu virüs tek iplikli pozitif iplikçikli RNA molekülü ve kapalı virüs genom yapısı içerir (Fehr and Perlman 2015). Kuşlar ve memeliler gibi bazı hayvanları enfekte eden büyük bir viral ailenin üyeleridir. Bu ailedeki virüslerin boyutları 60 ile 220 nm arasında değişir ve filamentli formları 9 ile 13 nm arasında değişir. En az 16 yapısal olmayan protein (nsps) ve 4 temel yapısal protein içerir. Viral partikülün zarfı, virüslerin etrafındaki birçok proteinle (sivri uç (S), zar (M) ve zarf (E)) çevrilidir ve viral genom tarafından antijenler gibi üretilen ve nükleokapsid (N)

proteininin birkaç kopyasının bağlandığı nükleokapsidden (E)'den oluşur (Lugo *et al.* 2020). 4 tür, *Corona-viridae* ailesinin *Ortho corona virinae* alt grubunu oluşturur:

- Alfa-Koronavirüs, (alfa-CoV)
- Beta-Koronavirüs, (beta-CoV)
- Delta-Koronavirüs, (delta-CoV)
- Gama-Koronavirüs, (gamma-CoV)



Şekil 2.2 SARS-CoV-2 virüsünün yapısı (Lugo *et al.* 2020)

Genetik analize göre Beta-CoV cinsini oluşturan 4 soy veya alt cins (Chan *et al.* 2013), alfa-COV'ler ve beta-COV'ler büyük olasılıkla yarasalar ve sıçanlardan gelmektedir. Ancak delta-COV ve gamma-COV genlerinin kökenleri kuş türlerine benzemektedir. Yeni solunum yolu enfeksiyonları salgınlarında COV'ler en yaygın patojenler haline gelmiştir. Virüs ailesi kedi, köpek ve yarasa gibi hayvanları enfekte etmenin yanı sıra nörolojik, bağırsak, hepatik ve solunum fonksiyon bozukluklarını da etkileyebilir. Tahminlere göre COV'ler nüfusun yaklaşık %2'sini enfekte edecek ve akut solunum yolu enfeksiyonlarının %5 ile %10'una neden olacaktır (Lei *et al.* 2018).

Ayrıca pandemik hastalığın kişiden kişiye bulaş yoluyla yayılması da ana yayılma yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Hastaların hapsirme, öksürme belirtileri, büyük damlacıklar oluşturur ve bu da COVID-19 enfeksiyonunu çok geniş bir alana yayar, ancak asemptomatik bireyler de semptomları göstermeden önce hastalığı yayabilir (Rothe *et al.* 2020). Virüs antijenlerinin yüzeyine çıkmadan önce yaklaşık 12 metreye kadar enfeksiyonlarla kaplanabilir. Damlacıklar havaya yapışmaz ve nadiren 2 metreden fazla yüksekliğe ulaşır. Virüs, standart koşullar altında yüzeylerde birkaç gün kalabilmesine rağmen H₂O₂ ve sodyum hipoklorit gibi yaygın dezenfektanlar tarafından yaklaşık bir dakika içinde yok edilir (Kampf *et al.* 2020). Damlacıkları soluduktan sonra SARS-COV-2 ile kirlenmiş bir yüzeyle temas ederek solunum sistemine yayılarak dışarı çıkar. Hastalar klinik tedavi gösterse bile semptomlar devam ettiği sürece vakalar yayılmaya devam edebilir. Ayrıca bazı durumlar süper yayıcı işlevi görebilir. DSÖ ve Çin'in ortak duyurusuna göre, Çin'de teyit edilen hastalara gerçekten yakın olan milyonlarca insan arasında hastalığın yaygınlığının vakaların yüzde 1 ile 5'i arasında olduğu tespit edilmiştir. ABD'de doğrulanmış 10 vakanın 445 doğrudan temaslı arasında semptomatik ve sonraki atak belirtilerine sahip olma riski %0,45'dir. Dışkıda, kanda ve balgamda SARS-COV-2 RNA'sı belirlenmiştir ve enfeksiyonun yayılmasında fekal, oral veya anneden fetüse dikey geçişin önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir (Burke *et al.* 2020).

2.2 COVID-19'un Patogenezi ve Bağışıklık Tepkisi

Beta koronavirüs, diğer koronavirüslerin çoğunda olduğu gibi, küçük genetik varyasyonlar ile doku tropizmini, konak aralığını ve toksisiteyi büyük ölçüde değiştirebilmesine rağmen, büyük bir tür özgüllüğü sergilemektedir. SARS-COV, MERS-COV enfeksiyonuyla birleşir; genel olarak Asya palmiye misk kedileri ve tek hörgüçlü develer viral yaşam döngüsünün ara konakçıları olarak kabul edilirken yarasalar her iki virüs için de doğal rezervuar ve son konakçılardır (Alagaili *et al.* 2014). Ara konaklar, bir virüs ile modern bir konak arasındaki etkileşim miktarını ve yeni konakta etkili büyüme için gereken adaptasyonu artırabildiğinden, türler arası bulaşma için gereklidirler. COV-2'nin konak adaptasyonunun, viral doğal gelişiminin,

enfektivitesinin, bulaşıcılığının ve patojenitesinin izlenmesi, SARS pandemisi olasılığını önlemede çok önemlidir (Brennan *et al.* 2014).

Bir virüsün enfekte edebileceği konakçıların gurur duyduğu spektrum, reseptör etkileşimi de dahil olmak üzere birkaç farklı molekül tarafından kontrol edilebilir. COV-2'nin başak (S) yapısal proteininin yüzeylerindeki SARS zarfı, reseptör bağlayıcı alanın, birkaç önemli amino asit değişikliğine sahip olmasına rağmen SARS-COV ile yapısal olarak aynı olduğu bulunmuştur (Lu *et al.* 2020). Daha ileri yapısal çalışmalar, viral giriş reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 ile (ACE-2), SARS-COV-2'nin hücre penetrasyonu için konak reseptörü ile ana bağlantı görevi gördüğünü göstermektedir (Wang *et al.* 2020). Pulmoner sistem yüzey aktif maddesi üreten solunum hücreleri ve alveolar tip 2 (AT2) pnömosistis ve solunum sisteminin hava yolu epitelinin her ikisi de aynı yüzey reseptörü tarafından SARS-COV tarafından enfekte edilir. S1 ve S2 alanlarının aksine, koronavirüs yapısal spike proteininin S2 alanı hücre zarına bağlanmak için gereklidir. Diğer yarası türü virüsler daha fazla değişkenlik gösterirken, SARS-COV ve SARS-COV-2'nin S1 alanı yaklaşık 50 korunmuş amino asidi paylaşmıştır (Lu *et al.* 2020). Virüsün insandan insana aktarım kapasitesini geliştirdiğine dair kanıtlar, SARS-COV-2 reseptör bağlanma alanının reseptör ACE-2 ile bağlantısını kolaylaştıran üç önemli kalıntının (Gln493, Asn501) bulunmasıyla güçlendirilmiştir. Genomik sarmal seviyesinde, SARS-COV-2, SARS-COV-2 spike proteinleri dizisine bağlanan reseptör SARS-COV ile daha karşılaştırılabilir olsa da SARS-COV-2, bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21'e daha basittir (Lu *et al.* 2020).

Reseptör tanıma tek başına türlerin benzersizliğini açıklayamaz. SARS-COV-2, reseptörüne bağlanır bağlanmaz konak hücrelerini istila eder ve doğuştan gelen bir bağışıklık reaksiyonu tarafından durdurulur. SARS-COV-2'nin yeni bir konağı enfekte edebilmesi için, konağa doğuştan gelen immünolojik sinyalleri bloke edebilmesi veya atlayabilmesi gerekir. SARS-etiyolojisi COV-2'ler ve bağışıklık sisteminden kaçışla ilgili en büyük gizem hala çözülememiştir. COVID-19'un klinik semptomları SARS'a benzemektedir, bu nedenle SARS-COV-2 ve SARS-COV'un patojenik bir mekanizmayı paylaşması mümkündür (Huang *et al.* 2020). Birinci tip interferon (IFN) sistemi, viral

virölans faktörünün (ISG'ler) SARS-COV enfeksiyonları sırasında viral replikasyonu durdurmak için spesifik IFN ile uyarılan spesifik genlerin sentezini artırır. SARS-COV, bu antiviral etkiye karşı koymak için sitokin ve IFN üretimini düzenleyen ancak ISG etkisinin aktivitesini etkilemeyen en az 8 viral antagonist üretir (Totura and Baric 2012). Viral enfeksiyondan sonra konakçıdaki bağışıklık sistemi, viral replikasyonu ve yayılmayı durdurmak için hücresel antiviral aktivite ve inflamatuvar süreçler başlatarak viral enfeksiyona yanıt vermelidir. Bununla birlikte, patogenez, aşırı reaktif bağışıklık tepkilerinin yanı sıra virüsün insan konağı üzerindeki likit etkileri ile ortaya çıkacaktır. Hastalardan tespit edilen çalışmalara göre, ateş ve kuru öksürük şiddetli pnömoninin ilk belirtileridir (Huang *et al.* 2020, Chen *et al.* 2020). Bazı hastalarda Akut Solunum Stres Sendromu (ARDS) ve şiddetli hızlı bir şekilde tespit edildi ve bu hastaların yaklaşık %10'u multiorgan yetmezliğinden vefat etti (Chen *et al.* 2020). COVID-19'daki akciğer hasarının şiddeti ve ARDS'nin gelişimi üzerindeki etkiler, ACE2'nin SARS-COV-2 için bir giriş bölgesi olarak hizmet edebileceğine dair ek kanıtlar sunmaktadır. Hava yolu epitelinin kirpikli hücreleri ve insan alveolar tip II hücreleri, hücresel resim olarak pulmoner sürfaktan oluşturan pulmoner epitel hücreleri olduğundan, temel reseptör ACE-2'yi içerdiği bilinmektedir, bu solunum sistemindeki varlıklarından kaynaklanmaktadır (Harapan *et al.* 2020).

2.3 Klinik Belirtiler, Semptomlar ve Teşhisler

SARS-COV-2 enfeksiyonları gibi korona virüslerin çoğu 34 ile 59 yaş arasındaki yetişkin erkeklerde görülmektedir (Bai *et al.* 2020, Chang *et al.* 2020). SARS-COV-2 virüsüne yakalanma tehlikesi, "diyabet, serebrovasküler hastalık ve kalp hastalığı (kardiyovasküler hastalık)" gibi kronik komorbid durumları olanlarda daha yüksektir (Chen *et al.* 2020). Kronik hastalık vakaları (D.M) diyabet, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık gibi belirli altta yatan koşullara sahip olan 60 yaş üstü kişiler, şiddetli vakalar yaşamaya daha çok benzemektedir (Wang *et al.* 2020). Şiddetli semptomların özü potansiyel olarak bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar olabilir (Chen *et al.* 2020). 15 yaşın altındaki çocuklar arasında COVID-19 vakalarının sayısının düşük olduğu bildirilmiştir. Wuhan'da 29 Ocak'ta yayınlanan çalışmada, 425 katılımcı arasında 15 yaşın altındaki çocuklarda COVID-19 vakasına rastlanmamıştır (Li *et al.* 2020, Liu

et al. 2020). Bununla birlikte, Ocak 2020 itibariyle 28 pediatrik vaka henüz belgelenmemiştir. Enfekte olan pediatrik hastalar çeşitli klinik semptomlar gösterse de çoğunluğu ateş veya zatürre olmaksızın sadece minimal semptomlara ve olumlu bir prognoza sahiptir (Shen and Yang 2020). Radyolojik buzlu cam solunum yolu opasiteleri olan çocukta daha sonra yapılan testlere göre semptom olarak herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (Chan *et al.* 2020). Sonuç olarak, çocuklar yetişkinlere göre daha az COVID-19 geçirebilir veya geçirirlerse bunu daha hafif semptomlarla yapabilirler. Bu nedenlerle yaş aralığındaki çocukların ebeveynleri, bu popülasyondaki COVID-19 prevalansını hafife alarak tıbbi bakımdan vazgeçiyor gibi görünmektedir (Harapan *et al.* 2020). Enfeksiyon sonrası nCOV-2019'un en yaygın belirtileri arasında SARS-COV ile karşılaştırılabilir yorgunluk, miyalji, kuru öksürük, nefes darlığı ve ateş yer almaktadır. Baş ağrısı, baş dönmesi, mide rahatsızlığı, ishal, bulantı ve kusma daha az görülen belirti ve semptomlardan bazılarıdır (Zhu *et al.* 2020, Huang *et al.* 2020). Genel olarak Wuhan'da kaydedilen ilk 425 vakaya göre en yaygın semptom ve belirtiler ateş, kuru öksürük, miyalji ve yorgunluk iken, en az yaygın olanlar göğüs ağrısı balgam üretimi, migren, hemoptizi, mide rahatsızlığı ve ishaldir (Li *et al.* 2020). Hastaların neredeyse %75'inde bilateral pnömoni görülmüştür. SARS-COV ve MERS-COV enfeksiyonlarının aksine, COVID-19 vakalarının yalnızca küçük bir yüzdesinde burun akıntısı, hapşıрма veya boğaz ağrısı gibi klinik semptomlar görülmektedir. Bu bulgular, virüsün esas olarak alt solunum yollarını enfekte ettiğini göstermektedir (Chen *et al.* 2020). 31 Ocak 2020'de DSÖ tarafından bir COVID-19 vaka sürveyans kılavuzu yayınlanmıştır. DSÖ, belirli kriterleri karşılayan herkesin önce daha sık görülen solunum yolu hastalığı nedenleri açısından taranmasını önermektedir. Test sonuçları negatifse, numune COVID-19 testi için bir referans laboratuvarına iletilmelidir. COVID-19 vaka kategorizasyonu ülkelere göre değişmekte ve epidemiyolojik koşullara göre zaman içinde değişmektedir.

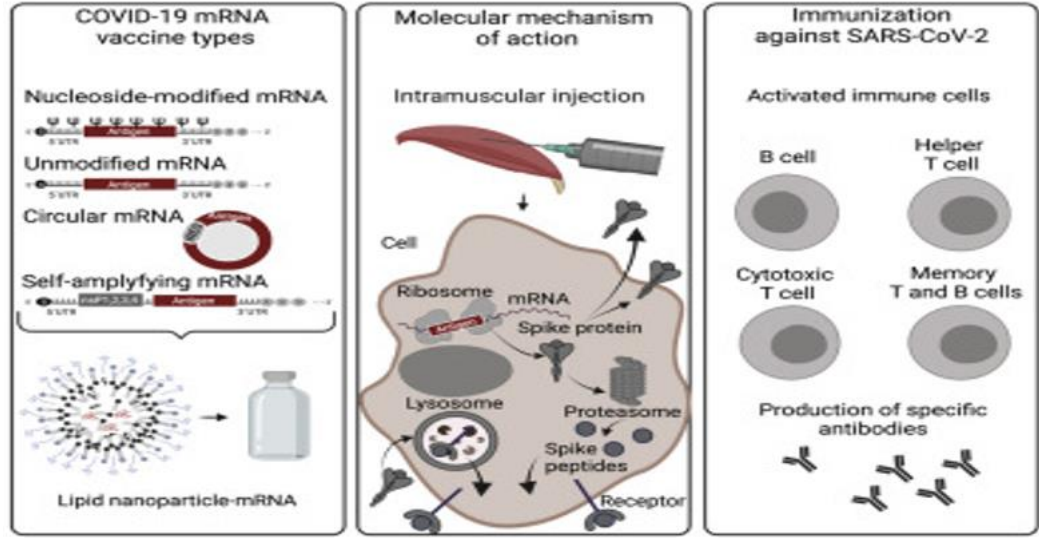
2.4 mRNA Aşıları (Pfizer)

Yeni hücreler, genetik bilgiyi (DNA) genomdan aktaran ve proteinler üreten haberci ribonükleik asit (mRNA) adı altında bir tür transkript kullanmaktadır. mRNA aşıları, geleneksel aşılama platformlarına uygulanabilir bir alternatif olarak umut vaat

etmektedir. İnsan hücrelerindeki haberci RNA'nın geçici doğası başlangıçta bir mRNA aşısı oluşturma çabalarını engellerken, son yirmi yıldaki önemli atılımlar mRNA aşılarının geliştirilmesini ilerletmiştir (Krammer 2020, Abbasi 2020).

Genel olarak aşılar, çeşitli patojenik organizmaları tespit ederek ve bunlara yüksek yanıt vererek bağışıklık sistemlerini çalıştırır. Çoğu şirket tarafından üretilen aşılar, vücuda zayıflatılmış veya inaktive edilmiş bir virüs veya virüsün bir bileşenini (belirli bir protein gibi) vererek çalışır ve bu da bağışıklık tepkisinin uyarılmasına neden olur (Krammer 2020). mRNA aşıları ise insan hücrelerine viral bir protein sentezi yapmaları için talimatlar göndererek işlev görür ve vücut daha sonra bunu yabancı olarak tanır (Şekil 2.3). Antijenler, bir bağışıklık tepkisini güvenli bir şekilde tetiklemek için doğal mekanizmaları indüklemek üzere vücutları kullanan proteinlerdir (Krammer 2020, Abbasi 2020). RNA aşıları iki kategoride sınıflandırılır:

- RNA aşılamasının en basit şekli, viral antijeni (Ag) kodlayan mRNA'dan oluşan, çoğalmayan aşılardır. Hücre makinelerimiz belirli bir virüsün antijenini üretmek için kullanılır ve mRNA daha sonra ortadan kaldırılır. Çoğalmayan RNA aşıları, örneğin COVID-19 mRNA'sına karşı aşılar oluşturulmuştur (Bloom *et al.* 2021, Poland *et al.* 2020).
- Kendini kopyalayan (veya kendini çoğaltan) RNA aşıları, viral antijeni kodlayan bir RNA'nın yanı sıra virüsün replikasyon mekanizmasını içerir ve büyük miktarlarda viral antijen sentezine izin verir (Bloom *et al.* 2021, Poland *et al.* 2020).



Şekil 2.3 mRNA aşısının mekanizması (Szabó *et al.* 2022)

Birçok bağışıklamanın amacı, zayıf veya inaktif mikroorganizmaları insan vücuduna sokarak bir bağışıklık tepkisi uyandırmaktır. Bunun yerine mRNA aşılı, laboratuvar ortamında oluşturulan mRNA'yı kullanarak insan vücudunda bağışıklık tepkisinin uyanmasını tetikleyen yeni bir proteinin (hatta bir proteinin sadece bir parçasının) sentezlenmesi için hücrelere talimat verir. Antikorların oluşmasına neden olan immünolojik yanıt, gelecekte hafıza olarak bu organizmalarla hastalığa yakalanmaktan kaçınmamıza yardımcı olur (Poland *et al.* 2020). COVID-19 mRNA aşılı, üst kol kasına enjeksiyon yoluyla uygulanır. Hücrelere girdikten sonra, mRNA, kas hücrelerinin üreticilerine güvenli bir başak proteini olarak iyi antijen üretmeleri talimatını verecektir. COVID-19, yüzeylerinde antijenin yaşayabilir olduğunu düşünen spike proteinlerine sahip virüsler tarafından meydana getirilir. Hücreler Ag proteini parçasını üretir, ardından mRNA'yı parçalar ve ortadan kaldırır. Hücrelerin yüzeyinde, spike proteininin parçası bağışıklık sistemi tarafından görülebilir. Bağışıklık hücreleri proteinin normal olmadığını fark eder. Bir enfeksiyonla savaşmak için bağışıklık sistemi antikor üreterek ve yeni bağışıklık hücrelerini aktive ederek yanıt verir. Aşılamadan sonra, vücutlar COVID-19 virüsüne karşı kendilerini savunma yeteneğine ihtiyaç duymuştur. COVID-19 mRNA enjeksiyonları, diğer aşılı gibi koruma etkinliği sunar. Aşılamadan sonra hissedilen herhangi bir rahatsızlık, prosedürün sık görülen bir yan etkisidir ve aşının etkili olması gerektiğinin kanıtıdır (Poland *et al.* 2020).

2.5 İnaktive Aşı (Sinopharm)

Çin'deki Ulusal İlaç Grubu (Sinopharm) ve Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü (BIBP) grupları Sinopharm aşısını ortaklaşa geliştirmeye çalışmaktadır. Sinopharm aşısı, geleneksel yöntem kullanılarak, inaktive edilmiş virüs aşıları teknolojisi ile oluşturulmuş ve büyütülmüştür. Bu tür aşılar inaktive edilmiş bir aşıdır. Sinopharm şirketi, şu anda temelde 65 ülkede yasal olarak bulunan inaktive edilmiş bir COVID-19 aşısı yapmıştır. Sri Lanka bölgesi olarak aşının yaygın olarak taşındığı alan olmuştur. Üç güçlendirici klinik çalışmanın ardından aşının etkinliği %78 oranında artmıştır. Enfeksiyon sonrası sağlık için büyük umut olarak görülen semptomatik hastalığa karşı (Yıllık Rapor) çoğu vakanın aslında serokonversiyona sahip olduğu ve aşının ikinci güçlendirmesini takiben 42 gün içinde nötralize edici antikorları önemli ölçüde geliştiren sert bağışıklığı indüklemek için spesifik bağışıklık tepkisini uyarabildiği görülmüştür (Yıllık Rapor). Daha önce yapılan başka bir çalışmada, Sri Lankalı vakaların % 95'inin ikinci dozdan 2 hafta sonra serokonversiyona uğradığı ve daha yaşlı vakalarda daha düşük serokonversiyon oranları olduğu bildirilmiştir (Xia *et al.* 2021). En iyi korona virüsü geri kazanımı, antikorları bloke edebilen ana reseptör Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüdür; gerçekte taşıyıcı virüs tarafından ölçülen bu çalışma, doğal enfeksiyonu takip edenlerden önemli ölçüde daha az olduğu sonucuna varmıştır (Yıllık Rapor). Sinopharm/BBIBP-CorV Asya bölgesinde kullanılan başlıca aşı olup sonuçlar kullanılmak için yeterince iyi olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, tam aşı vakalarda antikor ve T hücresi yanıtlarının bağışıklık sistemi yanıtının kalıcılığına ilişkin veriler sınırlıdır. Çalışmalar koronavirüslerin büyük stoklarını yapıldıktan sonra b-propiolakton adı verilen kimyasal bir madde ile ıslatıldığını belirtmektedir. Bu sayede bileşik, genlere bağlanarak koronavirüsleri etkisiz hale getirmemiş olur. İnaktive edilmiş koronavirüs aşılarını etkili olamaması sivri uçlar da dahil olmak üzere viral yüzeyde bulunabilen antijen proteinlerin bozulmadan kalmasına neden olur. BBIBP-CorV'deki koronavirüsler ölümcül olduğundan, COVID-19'a neden olmadan üst kola enjekte edilebilirler. Vücuda girdikten ve bağışıklık sisteminin hafızasını uyandırdıktan sonra, inaktive edilmiş virüslerin bir kısmı antijen sunan hücre Th hücresi adı altında bir tür bağışıklık sistemi hücresi tarafından yutulur.

Kullanımına izin verilen COVID-19 virüs aşıları, hastalığın semptomlarının yanı sıra hastaneye yatış ve ölüm dahil olmak üzere önemli etkilerin önlenmesinde hem güvenli hem de etkilidir (Baden *et al.* 2020, Polack *et al.* 2020). Kapsamlı bir birincil serinin ardından, klinik çalışmalar ve araştırmalarda aşılama ve aşı etkinliğinin %91-94 oranında olduğu belirtilmiştir. Her iki aşı da "B.1.1.7 (Alfa) ve B.1.617.2 (Delta)" VOC'ları ile enfeksiyona karşı mükemmel koruma sağlar, ancak Delta genel olarak önemli ölçüde daha düşük bir aşı etkinliğine sahip olan B.1.1.529'(Omicron) dan da düşük aşı etkinliğine sahiptir (Polack *et al.* 2020).

Ayrıca araştırmalar, Alfa ve Delta COVID-19 tiplerinin birçok hastalığı, hastaneye yatışı ve ölüm oranını önlemede çok başarılı (>%90) olan her iki mRNA aşısı denemesinin ana serisini oluşturduğunu göstermiştir. Veriler, mRNA COVID-19 aşılarının ikinci dozunu aldıktan 6 ay sonra, hücrel ve humoral bağışıklığın azalmaya başlayabileceğini bildirmektedir. Ayrıca, 18 yaş ve üstü yetişkinler arasında aşı etkinliği (VE) ve immünojenitesi üzerine yapılan çalışmalar, mRNA aşısının üçüncü (güçlendirici) dozajının COVID-19 enfeksiyonuna karşı daha iyi koruma sağladığını, hastaneye yatış riskini azalttığını ve ölüm oranını düşürdüğünü belirtmektedir. mRNA aşıları kullanılarak yapılan ikinci dozdan sonraki aşılama da görülen sistemik semptomlar; kol bölgesinde aşılama cilt tarafında ağrı, göğüs ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik, mide bulantısıdır (Polack *et al.* 2020). Bunlar genellikle sonraki günlerde de devam eden küçük yan etkilerdir. COVID-19 mRNA enjeksiyonlarını takiben, pazarlama sonrası güvenlik gözetimine göre Ontario'da ve yurtdışında miyokardit ve perikardit vakaları gibi birçok risk etkisi bildirilmiştir (Widge *et al.* 2021)

CVnCoV aşısının iki dozunu (12 g mRNA) alan bireylerin bağışıklık sistemi COVID-19 nötralize edici antikora yol açan gelişmiş humoral bağışıklık uyandırmıştır (Kremsner *et al.* 2020). İki nükleozid modifiye mRNA aşısı olan BNT162b2 (30 g mRNA dozu) ve mRNA-1273 (100 g mRNA dozu), ileri yaşa sahip bireylerden oluşan deneme grubunda bile hasta örneklerinden elde edilen COVID-19 titrelerinden genel olarak daha iyi performans göstermiştir. Bu da modifiye edilmemiş mRNA aşısı CVnCoV'nin daha yüksek düzeyde humoral bağışıklığı indükleyebileceğini düşündürmektedir (Walsh *et al.* 2020). Tip I IFN'nin etkisi 1M-modifiye mRNA ile

daha etkili bir şekilde kontrol edilebilir, 1m-modifiye mRNA aşılarının daha yüksek maksimum tolere edilen dozları kullanılabilir, bu da daha kalıcı protein üretimine ve dolayısıyla daha uzun süreli antijen kullanılabilirliğine yol açabilir. Bu, GC yanıtlarını iyileştirmek için çok avantajlı bir bağışıklık özelliğidir. GC'lerdeki B lenfositleri izotip çevirme ve afinite olgunlaşması ile yok olur, ancak birçok klonal çoğalma turundan sonra, antikorlara ve hafıza B hücrelerine farklılaşmadan önce antikor yanıtının gücünü ve dayanıklılığını belirleyen yüksek afiniteli B hücreleri ortaya çıkar (Verbeke *et al.* 2021). Ayrıca, çok sayıda laboratuvar araştırmaları, 1m-modifiye mRNA aşılarının kas içine verilmesinin, temel bağışıklık hücresi olan foliküler T yardımcı hücrelerini hızlı ve etkili bir şekilde indüklediğini göstermiştir (Tfh) (Pardi *et al.* 2018). GC'lerin uygun kontrolü için bu T hücresi fenotipine ihtiyaç vardır (Crotty 2019). Yüzeydeki S proteinini kodlayan mRNA'nın sağlanmasının önemi, insanlarda mRNA-1273'ün S glikoproteininin S1 (RBD içeren) ve S2 bölgelerine karşı S'ye özgü CD4+ T hücresi yanıtları oluşturmasıyla gösterilmiştir (Jackson *et al.* 2020). S-bağlayıcı IgG antikor seviyeleri, CD4+T hücresi yanıtlarının yoğunluğu ile ilişkilidir, bu da bu antikorların humoral bağışıklık için destekleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Ek olarak, aktive edilmiş CD4+T hücrelerinin bağışıklığı, özellikle SARS-COV-2 enfeksiyonunu takiben aşı ile ilişkili gelişmiş solunum yolu hastalığını inhibe etmek için çok önemli olduğu düşünülen bir T.h.1 çarpıklığına (IFN-, TNF- ve IL-2 yapan hücreler) sahiptir (Lee *et al.* 2020).

2.6 İnterlökin-6 (IL-6)

Hem anti-inflamatuar miyokin olarak görev yapan hem de bazı sitokinlerin pro-inflamatuar etkilerini indükleyen önemli interlökinlerden biridir. İnsanlarda IL-6 gen tarafından üretilir (Ferguson-Smith *et al.* 1988). IL-6, T-hücreleri ve makrofajlar tarafından, örneğin bulaşıcı hastalıklar sırasında ve travma sonrasında, organ doku hasarı veya özellikle yanıkların neden olduğu diğer iltihaplanmalarda (IR) bağışıklık tepkisi uyandırmak için üretilir. IL-6 enfeksiyonla mücadelede çok önemli bir rol oynar (Van Der Poll *et al.* 1997).

IL-6 insan vücut ısısının ve akut stimülasyon süresinin artmasının önemli araçlarından biri olarak kabul edilerek beyin bariyerini geçme ve bağışıklığı uyarma yeteneğine sahiptir (Banks *et al.* 1994). IL6, CD4 T hücresi ile ilgilenen inflamatuvar sitokindir. Bu PAMP'lar, örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler) adı altında, toll benzeri reseptör (TLR'ler) adı altında, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir algılama molekülü grubuna temas eder. Bunlar, hücre yüzeyinde ve hücre bölmelerinin içinde bulunur ve bağışıklık sistemini uyandırmak için inflamatuvar sitokin üretimini artırmaya etki eden hücre içi tekli kaskadları uyandırabilir.

2.7 İnterlökin-10 (IL-10)

Bağışıklık sisteminde işlev gören anti-inflamatuvar sitokindir. İnsanlarda ve bağışıklık sisteminde denge olarak çalışabilir (Eskdale *et al.* 1997). IL-10 tarafından verilen sinyal, anti-inflamatuvar süreçleri aktive eden Th 2'de bulunan iki IL-10 reseptör-1 ve iki IL-10 reseptör-2 proteininden oluşan kompleksi yapmak için spesifik bir reseptör 1'e bağlanarak, fonksiyonel reseptör-4 molekülüne sahiptir. IL-10, sırasıyla JAK.1 ve Tyk2 tarafından IL-10 reseptörü-1, IL-10 reseptörü-2'nin sitoplazmik kuyruklarındaki fosforilasyon yoluyla STAT3 sinyalini indüklemek için bağlanmalıdır ve ayrıca IL-10'un gen konumu kromozom-1'dir. Kromozomlar üzerinde kodlanan 5 ekzon geninden oluşur (Eskdale *et al.* 1997). Monosit ve daha az ölçüde lenfositler, yani tip II T yardımcı (TH2), mastositler, CD4+CD25+Foxp3+ düzenleyici T hücresi ve bağışıklığın ana hücreleri olan T hücresi ve B hücresini uyarmanın belirli bir alt kümesi tarafından sentezlenir. IL-10, bu hücrelerde PD-1 tetiklemesi üzerine monositler tarafından yapılabilir. IL-10 genel olarak sitotoksik T hücresi yoluyla üretilir, bu mekanizma viral enfeksiyondan sonra immün yanıt sırasında nötral katilin etkisini bloke etmek için ve immün sistemi düzenleyebilir (Eskdale *et al.* 1997).

IL-10 inhibitör mekanizma olarak hareket eder, yani TNF α , INF- γ IL2, IL3 & ve GM-CSF gibi inflamatuvar eylemi durdurabilen pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe edebilirler. Makrofaj ve Th1 T hücreleri gibi hücreler tarafından üretilen ilk savunma hattı, koronavirüs ve viral saldırının sınırlandırılmasına karşı çıkmak için antikor yapmak için bağışıklığı uyandıran en etkili bağışıklık hücresidir. Ayrıca, antijen sunan

hücrelerin antijen sunma yeteneğini baskılamak için güçlü bir yetenek göstermiştir. Genel olarak mast hücreleri ile (Th2) ve antikör sentezlemek ve son aşamada yeniden enfeksiyonu önlemek ve savunmak için hafıza hücresi yapmak için plazma hücresi, B hücre olgunlaşmasının uyarılmasını sağlar. Ayrıca IL-10, enfeksiyon sonrası bağışıklık durumlarında anti-inflamatuar rol oynar ve enfeksiyon sonrası iyileşmeyi hazırlar ve konakçı hasarını onarır (Sikka *et al.* 2013)

2.8 İnterlökin-17 (IL-17)

IL-17A'nın birçok alt sınıfını ve IL-17F'nin işlenmesinde önemli rol oynayan bu interlökin ailesini içeren sitokin ailesi adı altında altı üyesi vardır. Bunlar arasında bulunan IL-17A ve IL-17F'nin eylemini ve düzenlenmesini işler, bu iki sitokin sert dizi homolojisine sahiptir. Temelde IL-17A ve IL-17F'yi kodlayan interlökin genleri hem farede hem de insanda kodlama yapabilen aynı kromozom bölgesinde benzerdir ve patojen tanımayı sağlamak için bağışıklık sistemi içindeki hücreler üzerinde aynı ifade modellerine sahip olduklarının altını çizer (Wang *et al.* 2013). İşlevsel olarak, hem IL-17A hem de IL-17F, inflamasyonun türüne ve konumuna bağlı olarak bazı farklılıklar göstermekle birlikte, pro-inflamatuar yanıtların ortaya çıkmasına aracılık etmektedir (Ishigame *et al.* 2009, Yang *et al.* 2008). Ayrıca, IL-25'in IL-17A ile en az benzerlik dizisine sahiptir. Buna bağlı olarak, IL-25 bağışıklıkta gerçekten farklı roller oynar, temel olarak helmantik parazitlere bağlı büyük alerjik reaksiyonları yapmak için T yardımcı hücre (Th) 2 yanıtını düzenleme eylemini gerçekleştirir (Fallon *et al.* 2006, Owyang *et al.* 2006). IL-17B, IL-17C ve IL-17D, pro-inflamatuar sitokinleri indükleyebilen çeşitli çalışmalar bildirilmiştir, ancak biyolojik etkileri iyi bilinmemektedir (Yamaguchi *et al.* 2007, Wu *et al.* 2007). Üç farklı grup tarafından yapılan son çalışmalar IL-17C'nin mukozal bağışıklıktaki işlevine odaklanmıştır ve otoimmün yanıtlara neden olabilir (Song *et al.* 2011). Th17 hücrelerinin, IL-17A'nın ilk olarak temelde farklılaşma kümesi CD4+T hücrelerinin uyarılmasıyla ifade edildiği belgelenmiştir (Yao *et al.* 1995). CD4+T hücreleri, uyarılma üzerine hem Th1 hem de Th2 soyuna farklılaşabilir, bu da çevreden gelen diğer eksojen sitokinlere (IL-4, IL-12) bağlı olarak her ikisi de Th1 ve Th2 soy hücreleri olan iki bağışıklık hücresinin aktivasyonundan kaynaklanabilir (Mosmann *et al.* 1986). Birbirinden kopuk form

soyları olarak, her iki ana bağışıklık hücresi Th1 ve Th2, yalnızca benzersiz kodlama faktörlerini ifade etmeye, farklı bir sitokin pozisyonu salgılamaya ve spesifik IR bağışıklık yanıtlarına aracılık eden spesifik sinyal üretmeye başlamıştır. Diğer çalışmalarda, IL-17A ile üretilen CD4+T hücrelerini Th1/Th2 olarak sınıflandırmamıştır (Aarvak *et al.* 1999, Albanesi *et al.* 2007) ve diğer bir molekül olan SOCS3 de IL-17 üretimini aktive etmede önemli bir rol oynamaktadır.

IL-17, kornea opasitesinin artmasına neden olan nötrofillerin sitokin aracılı olarak işe alınmasını teşvik eder ve bu da IL-17'nin dolaylı bir rolüdür (Rolinski and Hus 2014).

2.9 İmmünoglobulin (IgE)

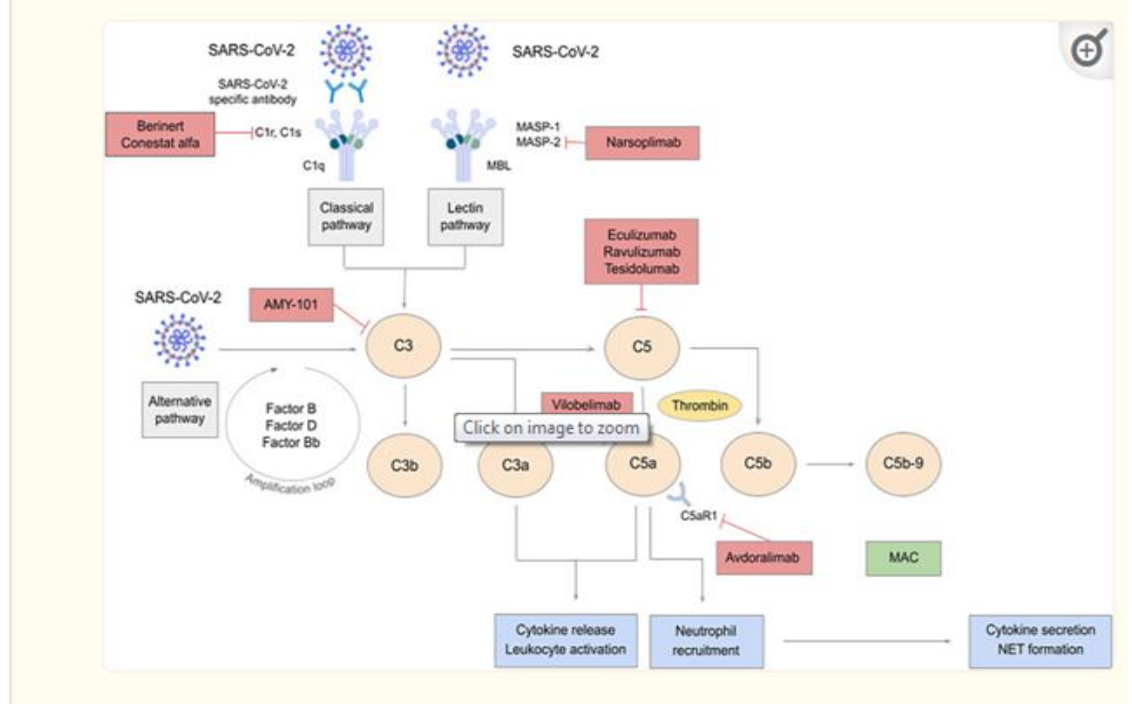
İmmünoglobulin (IgE), normalde memelilerde bulunan bir tür antikordur (veya immünoglobulin). Bu antikor, aşırı duyarlılık aktivasyonunun neden olduğu alerjik reaksiyona, özellikle de IgE'nin yükselmesiyle kolayca tanınabilen tip bir aşırı duyarlılığa yapışır. IgE aynı zamanda plazma hücrelerinin agonist spesifik stimülasyonunu aktive ettikten sonra da üretilir. IgE'nin monomer yapısı 2 ağır zincir (ϵ zinciri) ve 2 hafif zincirden oluşur. IgE, birçok parazitik enfeksiyon helmint enfeksiyonu da dahil olmak üzere belirli parazitik ve solucanlar tarafından enfeksiyona karşı savaşması gereken bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır (Watanabe *et al.* 2005). Bazı parazitlere karşı bağışıklık savunması sırasında IgE de kullanılır ve iyi bir tanı parametresi olarak kabul edilir (Duarte *et al.* 2007). IgE, zehirlere karşı savaşmak için bir savunma olarak evrimleşmiş olabilir

IgE ayrıca, alerjik astım, sinüzit ve alerjik rinit gibi çoğu hastalık türü, gıda alerjileri ve belirli kronik ürtikeryal ve atopik cilt tahrişi türleri gibi hastalıklara neden olabilecek çeşitli alerjik reaksiyonlara neden olan hastalık türünde ortaya çıkan tip I aşırı duyarlılıkta alerji reaksiyonlarında temel bir role sahiptir (Gould *et al.* 2003). Ayrıca IgE, alerjenlere karşı tüm alerjik reaksiyon türlerini tetikleyebilen tepkilerde de önemli bir rol oynar, örneğin: anafilaktik reaksiyonlar, arı sokmaları ve bağışıklık tipi tedavinin aktivasyonunda kullanılan antijen sunumu, tüm bunlar alerjik reaksiyonu ve IgE'yi tetikleyen faktörler olarak kabul edilir.

IgE tipik olarak en az bulunan izo tipi gibi görünse de normal bir vakada kan plazması veya serum IgE seviyeleri Ig titrasyonlarının sadece %0,05'idir. IgG'ler (yaklaşık 10 mg/mL) normal adaptif immün yanıtın çoğu için immünolojik stimülasyon izo tipleridir ve en hızlı ve şiddetli immün reaksiyonlardan biri olan anafilaksil reaksiyonunu tetikleyebilir (Reber *et al.* 2017).

2.10 Tamamlayıcı Bileşenler

Tamamlayıcı bileşenler, farklı yollarla aktive olabilen önemli bağışıklık proteinleridir. Bunlardan biri; klasik yoldur. Burada, lektin yolu, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) yolu, ve alternatif yol olarak üç farklı yol bulunmaktadır (Şekil 2.4). Yabancı mikroorganizmalar klasik yolla, antikorların antijenlere bağlanması arasındaki kompleksin kompleman üzerinde etkili olduğu, bu da başka bir kompleman uyarımına, reaksiyon dizisinden sonra güçlü anafilatoksinlerin sentezine ve membran saldırı kompleksinin (M.A.C) yapılmasına yol açabilir (Dunkelberger and Song 2010). Apoptotik program hücreleri öldürmek için aktiftir. MAC, hücre lizisi yoluyla konak savunmasında önemli bir rol oynar (Reis *et al.* 2019). Diğer yandan, lektin yolu, spesifik patojenleri hedefleme yeteneğine sahip ve konakçı hücrelerden farklı olan reseptörler üzerinde çalışırken, alternatif yol, anti cisimlere veya patojenik bir antijenle önceden ilgilenmeye gerek kalmadan patojenleri hedefleyebilir ve yok edebilir. Bununla birlikte, alternatif yolun proteinleri anormal kompleman uyarımını durdurur (Thurman and Holers 2006). COVID-19'da bağışıklık sisteminin diğer bir yolu kompleman sistemidir ve üç kompleman yolunun tümü aracılığıyla aktive edilebilir (Bosmann 2021, Holter *et al.* 2020). Ayrıca, COVID-19'daki bazı trombotik olaylar göz önüne alındığında, kompleman uyarımı, trombin, tripsin gibi kompleman etkisiyle rol oynayan bazı enzimler tarafından da meydana gelebilir (Holter *et al.* 2020).



Şekil 2.4 Tamamlayıcı aktivasyon yolları

2.11 COVID-19'un Nötralize Edici Antikorları (N.Ab)

Bu immünoglobulin, korona virüsü hedeflerken bağışıklık sisteminin aktivitesini korumak için daha spesifik daha hassas antikor olarak kabul edilir ve spontane enfeksiyon ve immünizasyon nötralize edici antikorlar (N.Ab'ler) üretir. SARS-COV-2 ikinci enfeksiyonunu önlemek, pnömoninin büyümesini engellemek ve genel mortaliteyi azaltmak için özellikle önemlidirler (Tostanoski *et al.* 2020, Yao *et al.* 2021). ACE-2'yi reseptör bağlayıcı alan ile rekabetçi bir şekilde takip eden B hücrelerini oluşturan spesifik antikor, etkili aşılamanın (RBD) bir sonucu olarak bazı pozitif aşılamalarda çok hassastır. COVID-19 aşılmasının yanı sıra virüsü normal olarak kapmış olan kişiler için, korona virüs antijeni S proteini teşhisine dayanan N.Ab'ler uygun bir hedeftir. Daha önceki çalışmalara göre, titreyi izlemek için nekahat serumunun nötralize etme seviyesi, aşı olan bir grubunkıyla karşılaştırılabilir.

Spesifik N.Ab'lerin çoğu, sözde virüs bazlı virüs immünoglobulin Ig nötralizasyon testi ve COVID-19 (cVNT) için geleneksel bir viral nötralizasyon testi (pVNT) uygulayan testlere dayanmaktadır. cVNT, aşılama sonrası koruyucu (N.Ab) testi için en iyi kriter

olarak hizmet eder. Genel olarak sıkı BSL-3 tesisleri gerektirir ve canlı bir virüs kullanır. Her ikisi de bu tür virüslerin enfeksiyon riskini artırır (Nie *et al.* 2020). Büyük N.Ab testlerinde cVNT ve pVNT'nin toplum bağışıklık değerlendirmesi için tarama olarak kullanılması, bu testler için katı standartlar nedeniyle çok ciddi şekilde kısıtlanmıştır. Koronanın etkinliğini ölçmenin birçok yolu vardır. N.ab izleme için hızlı testlerin yerine, yanal akış immünoassayleri, kemilüminesan immünoassayler ve enzime bağlı immünoassay testleri (ELISA) geliştirilmiştir (LFA'lar). COVID-19 ile enfekte olmuş ve iyileşmiş kişilerde ticari olarak mevcut SARS-COV-2 immüno-serolojik kitlerinin klinik kullanılabilirliğine odaklanan çalışmalarda, N.Ab testleri kullanılarak aşılama kohortlarında immün yanıtın (IR) uzun vadeli takibi yapılmamıştır. SARS-COV-2'ye karşı IgM ve IgG antikorları genellikle enfeksiyonu tanımlamak için kullanılır, ancak bağışıklamanın başarısına ilişkin belirli antikor yanıtı nadiren kaydedilir (Patel *et al.* 2021).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Numune Toplama

Irak'ın başkenti Bağdat'ta sağlıklı, enfekte olmamış COVID-19 bireylerinden toplam 300 örnek alınmıştır. Örnekler iki aşamada alınmıştır:

- 150 kişi COVID-19 ile enfekte olmadıklarından emin olduktan sonra Sinopharm aşısının ilk dozunu alan gruptan aşı öncesi ve sonrası kan, serum ve burun sürüntüsü alınmıştır.
- 150 kişi COVID-19 ile enfekte olmadıklarından emin olduktan sonra Pfizer aşısının ilk dozunu gruptan aşı öncesi ve sonrası kan, serum ve burun sürüntüsü alınmıştır.

Kan örnekleri, Pfizer ve Sinopharm aşısını almadan önce ve sonrasında olmak üzere iki aşamada alınmıştır. Her bir kişi için, aşığı almadan önce ve iki doz aşığı aldıktan sonra bağışıklık durumlarını incelemek üzere 2 kan örneğı ve iki burun sürüntüsü alınmıştır. Aşılamadan sonra kan örneklerinin alınmasında 1 ay süre geçmesine dikkat edilmiştir.

Kan alma yerinde dezenfeksiyon yapıldıktan sonra her denekten 5 mL venöz kan örneğı alınarak jel tüpe konulmuştur. 37°C'de 10 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra numune 5000 x g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir (Şekil 3.1). Bir mikropipet kullanılarak serum daha sonra diğer hücrelerden ayrılmıştır. Serum, dört Eppendorf tüpe bölünmüş ve her biri gerekli analizler yapılana kadar -20°C'de dondurulmuştur.



Şekil 3.1 Çalışmada kullanılan cihazlar

3.2 Laboratuvar Aşamaları

3.2.1 CBC cihazı ölçümü

CBC analiz cihazı hidrolik sistem, elektrik sistemi ve pnömatik basınç sistemi olmak üzere üç ana sistemden oluşur. Hidrolik sistemde kan alınır, bir miktar kimyasalla karıştırılır ve sayım prosedürü için bileşen parçalarına (kırmızı, beyaz ve trombositler) ayrılır. Elektrik sistemi, sayım prosedürü tarafından yapılan sinyalleri artırır ve hesaplar. Buna ek olarak, cihazın sabit basınç oranına sahip bir hava pompasına sahip olduğu bir hava basıncı sistemi vardır. Bu muayene testlerinin sonucu, sonuçların tabloları veya grafikleri olarak içeren bir yazıcı aracılığıyla yazdırılır.

Bu cihaz, tıbbi laboratuvarlarda kullanılan, insanlarda harici analiz tanı (In-vitro) durumları için otomatik kan testi ve analiz cihazıdır. Bu cihaz ile; Kırmızı kan hücresi (RBC), trombosit (WPC), beyaz kan hücresi (WBC) sayıları (PLT), Hemoglobin konsantrasyonu (Hb), eritrositlerin partikül büyüklüğü (MVC), Kandaki kırmızı kan hücrelerinin oranı (HCT) analizleri yapılır.

3.2.2 Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP)

Test prensibi: Bazen "sandviç" deneyi olarak da bilinen klasik iki aşamalı yakalama deneyi teknolojisi, sonraki enzim immünoassay testinin temelini oluşturur. CRP'nin farklı bir alanı için spesifik olan ikinci bir monoklonal antikor (mAb.) yaban turpu peroksidazına bağlanır ve CRP için spesifik olan birinci monoklonal antikor mikropalakaya (HRP) sabitlenir. Böylece, plakanın yıkanması ve HRP konjugatının numune ve standartlardan CRP'ye bağlanması gerçekleşir.

İkinci bir yıkama döngüsünün ardından enzim-substrat eklenir. Durdurma çözeltisi eklenerek enzimatik süreç durdurulur. Absorbansı ölçmek için bir mikrolitre plaka okuyucu tavsiyesi kullanılır. Numunede bulunan CRP miktarı, enzimatik reaksiyonun renk yoğunluğu ile ilişkilidir. Klinik numunelerdeki ve kontrollerdeki CRP miktarını doğrudan okumak için kullanılabilecek bir standart eğri oluşturmak için çeşitli standartlar kullanılır.

Test prosedürü: Kalibratör A'da 1:20 kullanılmadan önce seyreltilmelidir. Kullanmadan önce tüm reaktiflerin oda sıcaklığında olduğundan emin olunmalıdır. Testler kalibratörler, kontroller ve numune materyalleri üzerinde iki kez yapılmalıdır. Genel olarak işlem başlatıldıktan sonra tüm aşamalar kesintisiz olarak gerçekleştirilmelidir.

- Anti-CRP-HRP konjugat çalışma solüsyonları hazırlanır ve yıkama tamponuna ihtiyaç duyulur.
- Testlerin ihtiyaç duyduğu kadar şerit çıkarılır. Kullanılmayan dilimler buzdolabına konur ve paket tekrar kapatılır.

- İlgili etiketlerin bulunduğu kuyucuklara, seyreltilmesi gereken numuneden, kontrolden ve kalibre edilen malzemelerden üç kopya halinde 20 mL pipetlenir.
- Her bir test kuyucuğunu 200 mL test tamponu ile doldurulur.
- Oda sıcaklığında (yaklaşık 200 rpm) bir plaka çalkalayıcı üzerinde 30 dakika inkübasyon yapılır.
- Plakanın kuru olduğundan emin olmak için, her bir kuyucuğu yaklaşık 300 mL seyreltilmiş yıkama tamponu ile 3 kez yıkadıktan sonra sert bir şekilde emici bir kâğıda hafifçe vurulur.
- Ardından her bir kuyucuğu 100 mL konjugat çalışma solüsyonu eklenir.
- Daha sonra plaka çalkalayıcı kullanarak oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edilir (yaklaşık 200 rpm).
- Kuyuları temizlemek için 6. adım tekrarlanır.
- TMB substratı önceden belirlenmiş aralıklarla her bir kuyuya 100 mL pipetlenir.
- Oda sıcaklığında, plakayı 10 ile 15 dakika veya istenen OD için kalibratör F tamponu koyu mavi renk alana kadar çalkalanır.
- Her bir kuyucuğa 50 mL durdurma çözeltisi pompalamak için 10. aşamadakiyle aynı zaman aralıklarına sahip pipetler kullanılır.
- Durdurma solüsyonu uygulandıktan sonraki yirmi dakika içinde plakayı okumak için 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanılır.

3.2.3 Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

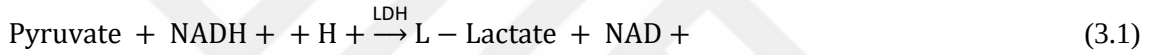
Test prensibi: PCR cihazı ile örnekte bu virüsün DNA'sının veya genetik bilgisinin varlığına bağlı olan virüsün DNA'sının amplifikasyon / replikasyon işlemini gerçekleştirilir (cihaz binlerce veya milyonlarca DNA kopyası yapabilir). Bundan sonra bilgiler arasında bir karşılaştırma yapılır.

PCR Prosedürü: Sürüntü örneğinden genetik bilgiyi çıkarmak için kimyasallar (bazen "reaktifler" olarak da bilinir) ve aparatlar kullanılır. Bundan sonra, çıkarılan materyal ek reaktifler içeren bir tüpe aktarılır. Bu tüp, aynı anda birçok tüpü test edebilen bir makineye yerleştirilir. Bu alet PCR reaksiyonunun milyonlarca viral DNA kopyası

üretmesini sağlar. Buna "amplifikasyon" denir. Numune virüs içeriyorsa, bu amplifikasyon mekanizması az miktarda virüsün bile tanımlanmasına izin verir. Eğer DNA parçası çoğaltılıp hazırlanamıyorsa ya örnekte virüs yoktur ya da testin tanımlayamayacağı kadar azdır.

3.2.4 LDH

Testlerin prensibi: Nikotinamid adenin dinükleotid konsantrasyonu düşürüldüğünde ve pH seviyesi 7,5 olduğunda, laktat dehidrojenaz (LDH) pirüvatı laktata (NADH) dönüştürür. Sürecin kinetik bir göstergesi olarak, numunedeki aktif LDH miktarı, NADH'nin 340 nm'de NAD⁺'ya ne kadar hızlı dönüştüğünü etkiler ve bu da absorbansın düşmesine neden olur. Bu durum aşağıdaki Denklem (3.1) ile gösterilmiştir.



LDH Prosedürü:

- Çalışma reaktifini, numuneleri ve kontrolleri 30-37°C'de ön inkübasyona tabi tutarak hazırlanır.
- Genel olarak, fotometrenin 0 absorbans ayarına distile su konur.
- Çalışma reaktifi 1,0 mL, kontrol veya numune 20 µL eklenir.
- Ters çevirerek yavaşça birleştirilir. Küvet hücre tutucuya yerleştirdikten sonra kronometre kurulumu başlatılır.
- İnkübasyon süresinde 30 saniye bekleyerek ilk absorbans değerini not edilir.
- 1, 2 ve 3 dakikalık kesin aralıklarla absorbans ölçümleri tekrarlanır.
- Absorbansın birbirinden ne kadar farklı olduğunu belirlenir. Verilerin ortalaması alınarak absorbansın dakika başına ortalama değişimi (A/dak) hesaplanır.

Hesaplama: Denklem (3.2)'ye göre yapılır.

$$U/L = \Delta A / \text{min} \times 8095 \quad (3.2)$$

340nm'de $\Delta A/dk$ değeri 0,150'nin üzerinde olan numunelerin yeniden değerlendirilmeden önce serum fizyolojik ile 1:10 oranında seyreltilmesi gerekir.

3.2.5 Nötralize edici antikor (n.Ab)

Prensip: Bu yöntemde, numunedeki COVID-19 nötralize edici antikorun tespit için tampondaki floresan etiketli COVID-19 Spike RBD antijenin bağlanmasıyla numune kombinasyonunda bir kompleks üretilir. ACE-2'nin kovalent bağlanmasının immobilize edildiği nitroselüloz matris, bu kompleksin oraya gitmesine izin verecek şekilde yüklenerek analiz ve floresan etiketli (FL) antijen bağlanmasına müdahale eder. Bir numune daha fazla analiz içeriyorsa, daha az tespit antijeni birikir ve bu da daha düşük bir floresan sinyali ile sonuçlanır.

Test prosedürü:

- Bir pipet kullanarak, COVID-19 spike RBD konjugat granül partikülü içeren dedektör tüpü A'ya 200 μ L dedektör seyreltici eklenir. Granül formu tüpte tamamen çözüldüğünde bu bir tespit tamponu haline gelir.
- 50 μ L numune (İnsan tam kanı, serum, plazma veya kontrol) dedektör tüpü A'ya aktarılır.
- Tespit tüpü A'nın kapağı kapatılır ve numunenin uygun şekilde karışması için 10 kez çalkalanır. Dedektör tüpü A+ numune karışımı için oda sıcaklığında 5 dakika bekletilir.
- Ardından bir pipet yardımıyla, tüpteki tüm granüller çözüldüğünde, 150 μ L örnek karışımını ACE-2-biotin konjugat granülü içeren dedektör tüpü B'ye aktarılır.
- Daha sonra, tespit tüpü B'nin kapağını kapatılır ve numune tamamen karışana kadar 10 kez çalkalanır. Pipetlenen 75 μ L örnek kombinasyonu ile kartuşun üzerindeki örnek dikkatlice doldurulur. Tutucuya yerleştirmeden önce kartuşun optimum oda sıcaklığına gelmesi için 15 dakika beklenir.

- Test cihazının kartuş tutucusuna, taranacak numune yüklü kartuş yerleştirilir. Ardından tarama prosedürünü başlatmak için test cihazınızın düğmesine basılır. Son olarak, testin sonuçları cihazın ekranından okunur.

3.2.6 İnterlökin 10 (IL-10) ve İnterlökin 17A (IL-17A)

İnsan (IL-10 ve IL-17 A) Elisa kiti, aşağıda açıklanan Elisa prensibini kullanarak nötr ve/veya rekombinant IL17'nin sandviç Elisa formatında IL-17A=16-1000 pg/mL ve IL-10=50-5000 pg/mL aralığında kantitatif testini indüklemek için gereken temel bileşenleri içerir. Kitle birlikte verilen önerilen mikro plaka, yaklaşık 200 Elisa plaka kuyusunda (IL-10 ve IL-17 A) tahlil yapmak için yeterlidir.

Uygulanan tüm sitokinler için plaka hazırlığı:

- Yakalama antikoru PBS ile 1,0 µg/mL titreye kadar seyreltilmiştir. Hemen ardından her bir ELISA plakası kuyusuna 100 µL eklenmiştir. Plaka kapatıldıktan sonra gece boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir (Mono klonal Anti vücut- en az 2 µg/mL).
- Plaka aspire edildikten sonra 4 defa yıkanır. Yıkama için kuyu başına 300 µL yıkama tamponu eklenir ve ardından aspire edilir. Son yıkamadan sonra, kalan tamponu çıkarmak için plaka ters çevrilerek havlu kâğıt üzerinde kurutulur.
- Her bir kuyucuğa bloklama tamponu (300 µL) eklenir ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir.
- Ardından 2. Adımda belirtildiği gibi plaka aspire edilerek 4 defa yıkanır.

ELISA protokolü:

Standart/Örnek: Standart seyreltici içinde seyreltilir (IL-17=1 ng/mL ile 0 ng/ml, IL-10=2 ng/mL ile 0 ng/mL). Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µL standart veya numune iki kopya halinde eklenir. Daha sonra plaka oda sıcaklığında en az 2 saat inkübe edilir.

Tespit: Plaka aspire edilir ve dört kez yıkanır, tespit antikor (biyotinlenmiş) seyreltici içinde IL-17A 0,25 µg/mL sonra 100 µL ve IL-10=0,5 µg/mL sonra 100 µL konsantrasyonuna seyreltildikten sonra plakanın her bir kuyucuğuna eklenir, ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edilir.

Avidin-HRP Konjugatı: Plaka aspire edildikten sonra 4 defa yıkanır, 5,5 µL Avidin-HRP konjugatı toplam 11 mL değerinde seyreltici içinde 1:2000 oranında seyreltilir. Her kuyucuğa 100 µL eklenir ve ardından oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilir.

ABTS Sıvı Substrat: Plaka aspire edilip yıkanır, her bir kuyucuğa 100 µL substrat çözeltisi eklenir.

Plaka renk gelişimi için oda sıcaklığında inkübe edilir. Renk gelişimi, dalga boyu düzeltmesi 650 nm'ye ayarlanmış 405 nm'de bir ELISA plaka okuyucu ile izlenir.

Önerilen Çözeltiler:

- PBS: 10x PBS ile 1xPBS, pH 7,20 steril su içinde seyreltilmiştir
- Yıkama Tamponu: PBS içinde %0,05 Tween-20
- Blok Tamponu: PBS içinde %1 BSA
- Dilüent: 0,05 Tween-20, PBS içinde %0,1 BSA

3.2.7 İnterlökin 6 (IL-6)

Bu test immüno kromatografik tahlil kullanılarak yapılır.

Prensip: İmmonokromatografik tahlil prensibine dayanan Fluorecare IL-6 bazı, insan serumu veya plazmasının IL-6'sını, etiketli floresan antikor teknolojisiyle çift antikor sandviç yöntemiyle tespit etmek için kullanılır. IL-6 etiketli Ab –IL-6 numunesi nitroselüloz 1 membranı boyunca yayılır ve T bölgesi Abs IL-6'da kompleks reaksiyon yapar ve floresan teknolojisi sayesinde renk daha da derinleşir ve son aşamada floresan

etiketli antikor tarafından iletilen sinyal belirli bir dalga boyu altında okunur ve QC çizgisi ve yakalanan Ab binf ve reaksiyon, eklemenin üzerinde olduğunda testlerin sonucunu etkisiz hale getirir ve Fluorecare IL-6 konsantrasyonunu pg/mL ile birim olarak hesaplar.

Özellik indeksi:

- Şirketin interlökin-6 referans ürünlerinin özel performans göstergesi aşağıdaki gibidir.
- Doğruluk: $\pm \%15$ ile test sonucunun bağıl sapması
- Analitik 2 duyarlılık ≤ 15 pg/mL
- Çalışma içi hassasiyet (CV) $\leq \%15$
- Çalışmalar arası hassasiyet (CV) $\leq \%15$
- Doz yanıt eğrisinin astarı 1,5-1000 pg/mL arasındaki aralık korelasyon katsayısı
- R yanıt eğrisinin dozu $\geq 0,975$

3.2.8 İmmünoglobulin E (IgE)

FLUORECARE™ Okuyucu, farklı plazma ve serum analizlerini belirlemek amacıyla floresan tespiti için kompakt bir bakım noktası test sistemidir. Sistem floresans immünoanaliz teknolojisine dayanmaktadır. Bu, lazerle indüklenen epifloresansın ölçülmesiyle aynı anda tek veya birden fazla analitin miktarının belirlenmesine olanak tanır. Test, belirli parametreler olarak bir kartuş üzerinde gerçekleştirilir. Testler immünokromatografik teknolojiye dayanmaktadır. İnsan serumu veya plazmasındaki farklı analitlerin konsantrasyonu tespit edilir. Floresan etiketli antikorlar, spesifik test kartuşunun numune odasında bulunur. Parametreye bağlı antikor kompleksini oluşturan insan serumu veya plazmasının eklenmesi gerekir. Uygulanan numune, kılcal etki nedeniyle test şeridinin nitroselüloz matrisinden geçer. Analitlerin daha yüksek konsantrasyonuyla, kompleks anti IgE'nin tespit hattında birikmesi artar (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 IgE test prosedürü

IgE prensibi: IgE spesifik performans göstergesi aşağıdaki gibidir:

- Doğruluk, test sonucunun $\pm$ %15 ile bağlı sapması,
- Analitik duyarlılık ≤ 15 pg/mL
- Çalışma içi hassasiyet (CV) $\leq$ %15,
- Çalışmalar arasında kesinlik (CV) $\leq$ %15,
- Doz yanıt eğrisinin astarı 1,5-1000 pg/mL aralığı arasında, korelasyon katsayısı
- R doz yanıt eğrisinin $\geq 0,975$ 'i

3.2.9 COVID-19 aşıları

COVID-19 aşılarının geliştirilmesi ve kullanıma sunulması, hayatların kurtarılması ve insanların, özellikle de COVID-19'a karşı en fazla risk altında olan ve savunmasız olanların, ciddi hastalık ve ölümlerden korunması, sağlık sistemlerinin korunması ve geniş ölçekli aşılarda azaltılmasında temel olmuştur.

DSÖ, Batı Pasifik'te, aşılarla mümkün olan en kısa sürede adil erişim ve dağıtımını kolaylaştırmak için hükümetler ve ortaklarla birlikte çalışmaya devam etmiştir. Ancak COVID-19 bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğinden çalışmalar zaman almıştır. Önerilen dozlarda COVID-19 aşısına sahip olmak, diğer önlemlerle birlikte, COVID-19'un daha uzun vadeli ve sürdürülebilir yönetimi için önemini korumaya devam etmektedir.

3.2.10 Kompleman 3 (C3)

Cobas c 311 cihazı yüksek hassasiyette tamamen otomatik klinik kimya analizörüdür. 4 ölçüm teknolojisini bütünleştiren bir cihaz olup, herhangi bir ön reaktif hazırlığına gerek yoktur. Bu işlem daha sonra (Kullanıma Hazır) barkod cihazı tarafından hedeflenerek numunelerin yerleştirilmesi sırasında yapılır. Reaktifler, cihazın soğutucu makinesinde saklanmalıdır, bu da reaktiflerin cihaz üzerindeki stabilitesini artırır ve güvenli hale getirir.

Reaktiflerin ve kontrollerin artan stabilitesine rağmen, sürecin her anında sonuçların güvenilirliği ve birçok numune türü ile yapabilme yeteneği: Serum, Plazma ve Sistem yazılımına bağlıdır. Ayrıca, artırılmış veri güvenliği, tabloya erişim ekranındaki bilgileri gösterir, aynı zamanda kalite kontrol ve kontrollerin yapılması da kolaydır, ayrıca cobas link ve cobas e-sistem servisi tarafından her an ek hizmet sağlanır, sistem yazılımına yerleştirilmiş yakın otomatik sistem, sonucu daha hassas hale getirmek için hatayı azaltır.

3.2.11 COVID-19 IgG/IgM

Prensip: COVID-19 IgG/IgM Lateral akış kullanan bir immün-kromatografik test olarak adlandırılır. Test Kaseti, tam Kan/Serum/Plazma olacak şekilde ayrılır. Testte üç tip antikor kullanılır: tavşan IgG antikor (kontrol çizgisi C), anti-insan IgG antikor ve anti-insan IgM antikor. Bu antikorlar nitroselüloz şeritler üzerinde immobilize edilmiştir. Kolloidal altın, bordo renkli konjugat pedindeki SARS-COV-2 antijenlerinin COVID-19 Spike S1 antijeni bağlantısına bağlanır. COVID-19 konjugatları ve/veya IgG antikorları, COVID-19 konjugatlarına bağlanacak ve kitin test tamponu ile birlikte numune kuyusuna bir numune verildiğinde mevcutsa bir antijen antikor kompleksi oluşturacaktır. Nitroselüloz membran boyunca bu bileşik kılcal hareketle hareket ettirilir. Kompleks, uygun immobilize antikor olan "anti-insan IgM ve/veya anti-insan IgG" çizgisiyle karşılaştığında yakalanır, bordo renkli bir bant ortaya çıkar ve pozitif test sonucunu gösterir. Kite göre test bölgesinde renkli bir bandın olmaması numunenin reaktif olmadığını gösterir.

Kit prosedürü: Testten önce, iyi sonuçlar almak için test kasetini, numuneyi, tamponu ve/veya kontrolleri oda sıcaklığına (15-30°C) getirilir.

- Başlangıçta Test kasetini kapalı folyo poşetinden çıkardıktan sonra mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Bir saat içinde sonuçlar alınmalıdır.
- Ardından test cihaz temiz, düz bir yüzeye yerleştirmek çok önemlidir.

Örnekler: Tüm örnekler serum veya plazma olmalıdır. Serum/plazma örneğini, verilen 5 µL'lik küçük plastik damlalıkla örnek çizgisini aşacak şekilde çekilir, ardından çekilen serum veya plazma örneğini aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi örnek kuyucuğuna yerleştirin (S). Hava kabarcıklarını önlemek için tampon kuyucuğuna yaklaşık 80 mL hacminde iki damla numune tamponu eklenir (B).

Venöz Tam Kan Örnekleri: Dikey olarak tutulan 5 µL'lik küçük plastik damlalığı kullanarak bir damla tam kanı (10 mL) veya bir damlayı test cihazının numune kuyucuğuna (S) yerleştirilir. Ardından, tampon kuyucuğuna (B) 2 damla (yaklaşık 80 mL) numune tamponunu hızlı bir şekilde eklenir. Genel olarak hava kabarcıklarından kaçınılmalıdır.

- Test penceresinde kırmızı renk değişmemişse veya numune kuyusunda (S) kan hala görülebiliyorsa 2 dakika sonra tampon kuyusuna bir damla daha numune tamponu damlatılır (B).
- 10 dakika içinde sonuçlar kesinleşir. Pozitif sonuçlar 2 dakika gibi kısa bir sürede belirlenir.

Kontrol çizgisi bölgesinde (C) renkli çizgi maviden kırmızıya döner ve reaksiyon varsa test çizgisi bölgesinde (M) renkli bir çizgi belirir. Test bulguları anti-SARS-COV-2 IgM antikorlarının varlığını ortaya koymuştur.

IgG/IgM titre prosedürü:

- Reaktif parti numarasının başlangıçtaki ID çip koduyla eşleştirilir.
- Ardından cihazı etkinleştirilir. Ekranda [Test] düğmesine basılır.
- Kimlik çipi yerleştirilerek itilir (kimlik kartını okuyun).
- Seyreltme tüpüne 70 µL numune eklenir, ardından iki dakika boyunca iyice karıştırılır.
- Test kasetindeki numune kuyusunu 70 µL karışımla doldurulur. 15 dakika boyunca gözlemlenir.
- Son olarak, kaset çıkarılır ve analiz cihazına yerleştirilir. Sonucu elde etmek için [Test] tuşuna basılır, son olarak sonuçlar yazdırılır.

3.3 İstatistiksel Analiz

Tüm veriler Bağdat, Irak'ta COVID-19 aşısı olan kişilerden toplanmıştır. Grupların farklılıklarının önemli olup olmadığını değerlendirmek için varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır (aşılardan önce ve Pfizer ve Sinopharm aşılarının her bir dozunu aldıktan sonra) ve DUNCAN çoklu aralık testi kullanılmıştır. COVID-19 aşısı olan erkek ve kadınların frekansları ve yüzdeleri de hesaplanmış ve incelenen örneklemin yaş grupları için ortalama $\pm$ standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Sinopharm Aşısı Öncesi Elde Edilen Veriler

4.1.1 Sinopharm aşısı öncesi kişilerin cinsiyete göre sıklık değerleri

Sinopharm aşısı yaptırmamış toplam 151 kişiden alınan örneklerde, sıklık değerleri kadınlarda 66 (%43,7), erkeklerde ise 85 (%56,3) olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 Sinopharm aşısı öncesi kişilerin cinsiyete göre sıklık tablosu

		Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	Kadın	66	43,7	43,7	43,7
	Erkek	85	56,3	56,3	100
	Toplam	151	100	100	

4.1.2 Sinopharm grubunun COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan vakalarının geçmişi

Alınan örneklerde aşısı olmadan önce COVID-19 ile enfekte olmayan 123 (%81,5) sağlıklı birey ve COVID-19 enfeksiyonu olan 28 kişi (%18,8) tespit edilmiştir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan kişi sayısı

		Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	Hayır	123	81,5	81,5	81,5
	Evet	28	18,5	18,5	100
	Toplam	151	100	100	

4.1.3 Aşı yapılmadan önce Sinopharm grubunun immünolojik belirteçleri

Sinopharm grubundaki erkek ve kadınlar arasında aşı yapılmadan önce IgG, IgM, C3, IL6, IL17, IL10, IgE değerlerinin ortalama, standart sapma ve standart hatası Çizelge 4.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.3 Sinopharm aşısı yapılmadan önce kişilerin immünolojik belirteçleri

İmmünolojik belirteç	Cinsiyet	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ortalaması
IgG	Kadın	66	0,976	2,4213	0,2980
	Erkek	85	0,951	2,2075	0,2394
IgM	Kadın	66	0,2742	0,08469	0,01042
	Erkek	85	0,4884	0,78438	0,08508
C3	Kadın	66	1,103	0,5982	0,0736
	Erkek	85	1,095	0,7537	0,0818
IL-6	Kadın	66	27,515	20,7040	2,5485
	Erkek	85	38,424	30,5982	3,3188
IL-10	Kadın	66	23,5803	66,59039	8,19671
	Erkek	85	17,9098	18,46606	2,00293
IL-17	Kadın	63	20,968	16,4934	2,0780
	Erkek	85	26,776	19,5968	2,1256
IgE	Kadın	66	34,530	7,3759	0,9079
	Erkek	85	34,171	16,2757	1,7653

4.1.4 Aşı yapılmadan önce Sinopharm grubuna ait hematolojik belirteçler

Sinopharm grubundaki erkek ve kadınlar arasında aşı yapılmadan önce HCT, HB, WBC, eozinofil, bazofil, lenfositler, nötrofiller ve trombositlerin ortalamasını, standart sapmasını ve standart hatasını Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4 Sinopharm aşısı yapılmadan önce kişilerin hematolojik belirteçleri

Hematolojik işaretleyici	Cinsiyet	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ortalaması
HCT	Kadın	66	40,352	3,6047	0,4437
	Erkek	85	44,372	4,0905	0,4437
Hb	Kadın	66	12,9292	1,34487	0,16554
	Erkek	85	14,7356	3,77210	0,40914
WBC	Kadın	66	7,0492	1,47232	0,18123
	Erkek	85	7,3358	2,01967	0,21906
N %	Kadın	66	55,2712	7,11980	0,87639
	Erkek	85	55,2739	11,23916	1,21906
%L	Kadın	66	34,686	6,7809	0,8347
	Erkek	85	35,913	22,1479	2,4023
M %	Kadın	66	7,394	1,6804	0,2068
	Erkek	85	8,266	2,2387	0,2428
E %	Kadın	66	2,0511	1,37435	0,16917
	Erkek	85	2,9298	2,49161	0,27025
B %	Kadın	66	0,5576	0,27627	0,03401
	Erkek	85	0,7005	0,41777	0,04531
PLAT	Kadın	66	258,409	63,5607	7,8238
	Erkek	85	257,479	71,6710	7,7738

4.1.5 Aşı yapılmadan önce Sinopharm grubuna ait D vitamini ve ferritin ve LDH düzeyleri

Sinopharm grubundaki erkek ve kadınlar arasında aşı yapılmadan önce D3 vitamini, ferritin ve LDH'nin ortalama, standart sapma ve standart hatası Çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5 Sinopharm aşısı yapılmadan önce kişilerin D vitamini ve ferritin ve LDH düzeyleri

Diğer işaretleyici	Cinsiyet	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ortalaması
VD3	Kadın	66	19,0524	11,99778	1,47682
	Erkek	85	20,6609	28,18084	3,05664
FERRİTİN	Kadın	66	53,1242	48,78734	6,00531
	Erkek	85	103,4187	110,41002	11,97565
LDH	Kadın	61	200,930	74,9357	9,5945
	Erkek	85	211,942	110,4571	11,9808

4.1.6 Sinopharm aşısı olan kişilerin İmmünoglobülin belirteçlerinin istatistiksel analizi

Sinopharm aşısı olanların İmmünoglobülin belirteçlerinin Levene Testi ile Bağımsız Örneklem Testi arasında ortalamalarının eşitliği Çizelge 4.6’da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6 Sinopharm aşısı olan kişilerin İmmünoglobülin belirteçlerinin istatistiksel

İmmünoglobülinler (Ig)		Levene'nin Varyansların Eşitliği Testi		Ortalamaların Eşitliği için t-testi						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ortalama Fark	Std. Hata Farkı	Farkın %95 Güven Aralığı	
									Daha düşük	Üst
Ig G	Eşit varyanslar	0,038	0,845	0,06	149	0,947	0,025	0,377	-0,721	0,7718
	Eşit olmayan varyanslar			0,06	133,08	0,948	0,025	0,3823	-0,731	0,7814
Ig M	Eşit varyanslar	11,62	0,001	-2,20	149	0,029	-0,2141	0,0970	-0,405	-0,0223
	Eşit olmayan Varyanslar			-2,49	86,51	0,014	-0,2141	0,0857	-0,384	-0,0437
IgE	Eşit varyanslar	1,26	0,262	0,16	149	0,868	0,359	2,158	-3,905	4,624
	Eşit olmayan varyanslar			0,18	123,17	0,857	0,359	1,985	-3,569	4,289

4.1.7 Sinopharm aşısı olan kişilerin İnterlökin ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi

Sinopharm aşısı olanların interlökin ve C3 belirteçlerinin Levene Testi ile Bağımsız Örneklem Testi arasında ortalamalarının eşitliği Çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7 Sinopharm aşısı olan kişilerin İnterlökün ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi

İnterlökün ve C3		Levene Testi		T.testi Ortalamaların Eşitliği						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ortalama	GD	Farklılığın %95 Güven Aralığı	
									Daha düşük	Yüksek
C3	Eşit varyanslar	0,653	0,420	0,06	149	0,94	0,007	0,1132	-0,216	0,231
	Eşit olmayan varyanslar			0,07	148,91	0,94	0,007	0,110	-0,209	0,225
IL6	Eşit varyanslar	10,062	0,002	-2,48	149	0,01	-10,904	4,386	-19,57	-2,240
	Eşit olmayan varyanslar			-2,60	146,46	0,01	-10,908	4,184	-19,17	-2,638
IL10	Eşit varyanslar	1,547	0,215	0,749	149	0,45	5,670	7,565	-9,279	20,620
	Eşit olmayan varyanslar			0,672	72,79	0,50	5,670	8,437	-11,146	22,488
IL17	Eşit varyanslar Eşit olmayan varyanslar	2,010	0,158	-1,905	146	0,05	-5,808	3,049	-11,835	0,2186

4.1.8 Sinopharm aşısı olan kişilerin Eozinofil ve Ferritin belirteçlerinin istatistiksel analizi

Çizelge 4.8’de sinofarm grubunda eozinofil sayısının ve inflamatuvar belirteç olarak ferritin düzeyinin de oldukça anlamlı bulunmuştur.

Çizelge 4.8 Sinopharm aşısı olan kişilerin Eozinofil ve Ferritin belirteçlerinin istatistiksel analizi

		Levene'nin Varyansların Eşitliği Testi		Ortalamaların Eşitliği için t-testi						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ortalama Fark	Std. Hata Farkı	Farkın %95 Güven Aralığı	
									Daha düşük	Üst
% E	Eşit varyanslar	6,687	0,011	-2,576	149	0,011	-0,87870	0,34115	-1,5528	-0,20459
Ferritin	Eşit varyanslar	9,896	0,002	-3,447	149	0,001	-50,294	14,59205	-79,128	-21,460

4.2 Sinopharma Aşısı Sonrasında Elde Edilen Sonuçlar

4.2.1 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin immünoglobulinler ve N.Ab belirteçlerinin istatistiksel analizi

Çizelge 4.9’da Sinopharm aşısı olduktan sonra kişilerin IgG, IgM, IgE ve N.Ab'nin anlamlı P değeri gösterdiği (0,014, 0,065, 0,224 ve 0,001) tespit edilmiştir. En yüksek anlamlı değişiklik ise N.Ab’de belirlenmiştir.

Çizelge 4.9 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin İmmünoglobulinler ve N.Ab belirteçlerinin istatistiksel analizi

İmmünoglobulinler		Levene'nin		T testi						
		F	Sig.	T	DF	Sig.	Ort. Fark	GD Fark	Farkın %95 Güven Aralığı	
									Min.	Maks.
IgG	EVA	6,247	0,014	0,986	149	0,326	3,898	3,9532	-3,9135	11,7096
	Eşit varyanslar varsayılmaz			1,418	75,731	0,160	3,898	2,7496	-1,5786	9,3746
IgM	RVA	3,462	0,065	1,196	149	0,234	3,753	3,138	-2,447	9,953
	Eşit varyanslar varsayılmaz			1,413	50,370	0,164	3,753	2,656	-1,580	9,087
N.Ab	EVA	10,846	0,001	1,778	148	0,078	2,505	1,409	-0,279	5,290
	Eşit varyanslar varsayılmaz			2,599	73,362	0,011	2,505	0,9640	0,583	4,426
IgE	EVA	1,489	0,224	0,546	149	0,586	4,013	7,357	-10,52	18,552
	Eşit varyanslar varsayılmaz			0,878	103,845	0,382	4,013	4,571	-5,050	13,078

4.2.2 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin interlökin ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi

Çizelge 4.10’da Sinopharm aşısı olduktan sonra kişilerin IL-6, IL-10 IL-17 ve C3 değerleri anlamlı P değeri gösterdiği (0,244, 0,008, 0,106 ve 0,336) tespit edilmiştir. En yüksek anlamlı değişiklik ise IL-10’da belirlenmiştir.

Çizelge 4.10 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin interlökin ve C3 belirteçlerinin istatistiksel analizi

İnterlökin ve C3		Levene'nin		T.TEST						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ort. Fark	GD Fark	Farkın %95 Güven Aralığı	
									dk.	Maks
C3	EVA	0,933	0,336	0,198	149	0,844	0,0398	0,2014	-0,358	0,437
	Eşit varyanslar varsayılmaz			0,188	106,776	0,851	0,039	0,2117	-0,380	0,459
IL-6	EVA	1,366	0,244	0,171	149	0,864	2,916	17,054	-30,782	36,616
	Eşit varyanslar varsayılmaz			0,164	113,370	0,870	2,916	17,760	-32,268	38,102
IL-10	EVA	7,268	0,008	-2,615	149	0,010	-8,142	3,113	-14,295	-1,989
	Eşit varyanslar varsayılmaz			-2,746	145,803	0,007	-8,142	2,964	-14,002	-2,283
IL-17	Eşit varyanslar varsayıldı	2,646	0,106	1.180	149	0,240	40,126	34,004	-27,065	107,319
	Eşit farklar varsayılmadı			1.048	68,728	0,298	40,126	38,274	-36,234	116,488

4.2.3 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin Eozinofil, Ferritin, LDH ve CRP belirteçlerinin istatistiksel analizi

Çizelge 4.11’de Sinopharm aşısı olduktan sonra kişilerin Eozinofil, Ferritin, LDH ve CRP’nin anlamlı P değeri gösterdiği (0,931, 0,001, 0,076 ve 0,052) tespit edilmiştir. En yüksek anlamlı değişiklik ise Ferritin, LDH ve CRP’de belirlenmiştir.

Çizelge 4.11 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin Eozinofil, Ferritin, LDH ve CRP belirteçlerinin istatistiksel analizi

		Levene'nin		ORTALAMA Eşitliği için t-testi						
		F	İmza.	T	df	İmza.(2 kuyruklu)	Anlam	GD Fark	Farkın %95 Güven Aralığı	
									dk.	Maks.
E %	EVA	0,008	0,931	0,234	149	0,815	0,08572	0,36575	-0,63701	0,80846
	Eşit varyanslar varsayılmaz			0,233	136,575	0,816	0,085	0,36793	-0,641	0,813
Ferritin	EVA	11,636	0,001	-2,716	148	0,007	-70,307	25,889	-121,468	-19,146
	Eşit varyanslar varsayılmaz			-2,901	132,981	0,004	-70,307	24,237	-118,247	-22,367
LDH	EVA	3,194	0,076	-1,106	149	0,270	-27,805	25,131	-77,465	21,854
	Eşit varyanslar varsayılmaz			-1,141	148,993	0,256	-27,805	24,370	-75,961	20,350

Çizelge 4.11 Sinopharm aşısı sonrasında kişilerin Eozinofil, Ferritin, LDH ve CRP belirteçlerinin istatistiksel analizi (Devam)

CRP	Eşit varyanslar varsayıldı	3,828	0,052	1,441	149	0,152	1,244	0,863	-0,462	2,950
	Eşit farklar varsayılmadı			1,393	118,322	0,166	1,244	0,892	-0,523	3,012

4.2.4 Sinopharm aşısı sonrası immünolojik belirteç arasındaki korelasyon

İmmünolojik belirteçler arasındaki korelasyona baktığımızda IgG, IgM ve N.Ab ile güçlü korelasyon olduğu, C3 ile ise olmadığı belirlenmiştir. IgE ise, aşı yapıldıktan sonra IgM ile çok güçlü anlamlı korelasyon (0,001) göstermiştir (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.12 Sinopharm aşısı sonrası immünolojik belirteç arasındaki korelasyon

		IgE	IgG	IgM	N Ab	C3
IgG	Pearson Korelasyonu	0,082	1	0,674 **	0,838 **	0,011
	Sig.	0,319		0,000	0,000	0,896
	N	151	151	151	150	151
IgM	Pearson Korelasyonu	0,271 **	0,674 **	1	0,704 **	0,274 **
	Sig.	0,001	0,000		0,000	0,001
	N	151	151	151	150	151
N Ab	Pearson Korelasyonu	0,106	0,838 **	0,704 **	1	0,157
	Sig.	0,197	0,000	0,000		0,055
	N	150	150	150	150	150
C3	Pearson Korelasyonu	0,110	0,011	0,274 **	0,157	1
	Sig.	0,179	0,896	0,001	0,055	
	N	151	151	151	150	151

4.2.5 Sinopharm aşısı sonrası interlekinler ve immünoglobulinler arasındaki korelasyon

Tablo 4.13'te Sinopharm aşısı olduktan sonra kişilerin sonra immünolojik belirteçlerden IL-6 ile IgM, IgG N.Ab (0,000, 0,00 ve 0,000) arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon olduğu, C3 (0,600) ile anlamlı bir korelasyon olmadığı, IL-10 ve IL-17'nin nötralizan antikor (0,070 ve 0,503) ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Çizelge 4.13 Sinopharm aşısı sonrası interlökinler ve immünglobulinler arasındaki korelasyon

		IgG	IgM	N Ab	C3
IL-6	Pearson Korelasyonu	0,442**	0,346**	0,322**	0,043
	Sig.	0,000	0,000	0,000	0,600
	N	151	151	150	151
IL-10	Pearson Korelasyonu	-0,133	-0,126	-0,149	-0,062
	Sig.	0,105	0,122	0,070	0,449
	N	151	151	150	151
IL-17	Pearson Korelasyonu	-0,059	-0,045	-0,055	0,004
	Sig.	0,472	0,582	0,503	0,961
	N	151	151	150	151
IgE	Pearson Korelasyonu	0,082	0,271**	0,106	0,110
	Sig.	0,319	0,001	0,197	0,179
	N	151	151	150	151

4.3 Sinopharm Aşısı Öncesi ve Sonrası Karşılaştırmalar

4.3.1 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası immünoglobulin ve C3 belirteçlerinin karşılaştırması

Çizelge 4.14’te Sinopharm aşısı öncesi ve sonrasında immünolojik belirteçlerden C3 ile IgG, IgM ve IgE arasında çok yüksek anlamlı P değeri (0,00 ve 0,00) ve C3’ün (0,07) anlamlı değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.1).

Çizelge 4.14 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası immünoglobulin ve C3 belirteçlerinin karşılaştırması

		Levene'nin		T.TEST						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ort. Fark	Std. Hata Farkı	%95 Güven Aralığı Farkı	
IgG	EVA	102,791	0,000	-6,267	300	0,000	-9,699	1,547	-12,744	-6,653
	Eşit varyanslar varsayılmaz			-6,267	154,435	0,000	-9,699	1,547	-12,756	-6,6422
IgM	EVA	136,215	0,000	-6,471	300	0,000	-7,909	1,222	-10,314	-5,503
	Eşit varyanslar varsayılmaz			-6,471	150,478	0,000	-7,909	1,222	-10,324	-5,494

Çizelge 4.14 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası immünoglobulin ve C3 belirteçlerinin karşılaştırması (Devam)

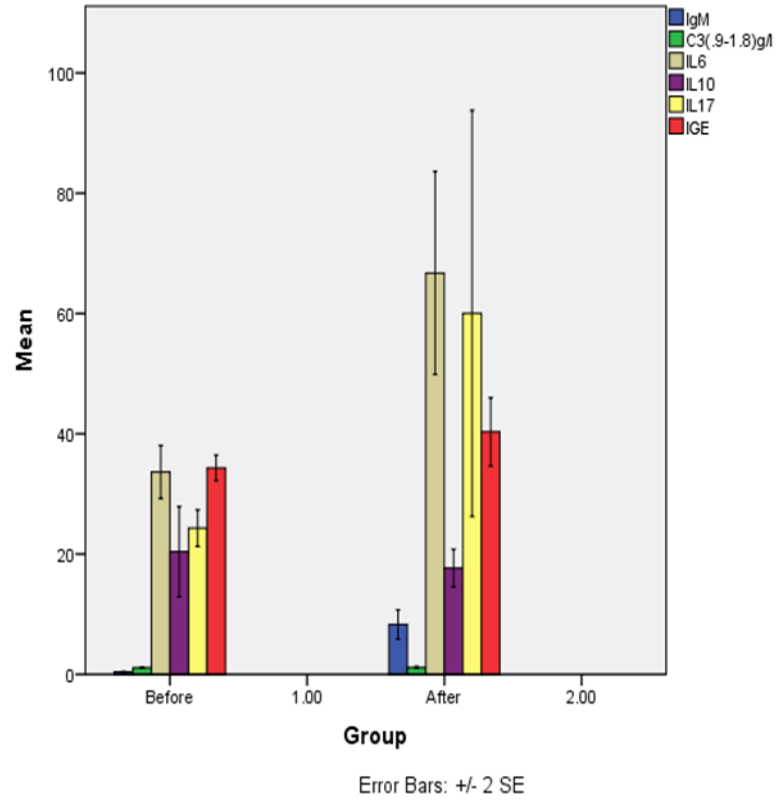
C3	EVA	3,301	0,070	-0,452	300	0,651	-0,0517	0,114	-0,2764	0,173
	Eşit varyanslar varsayılmaz			-0,452	236,213	0,652	-0,0517	0,114	-0,2767	0,173
IgE	EVA	14,599	0,000	-1,966	300	0,050	-5,988	3,045	-11,981	0,005

4.3.2 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası İnterlökin belirteçlerinin karşılaştırması

Çizelge 4.15'te Sinopharm aşısı öncesi ve sonrasında IL-6'nın ve IL-17'nin güçlü anlamlı değişiklik gösterdiği (P değeri 0,000, 0,005), IL-10'nun ise anlamlı bir değişiklik göstermediği (P değerinde 0,593) tespit edilmiştir (Şekil 4.1)

Çizelge 4.15 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası interlökin belirteçlerinin karşılaştırması

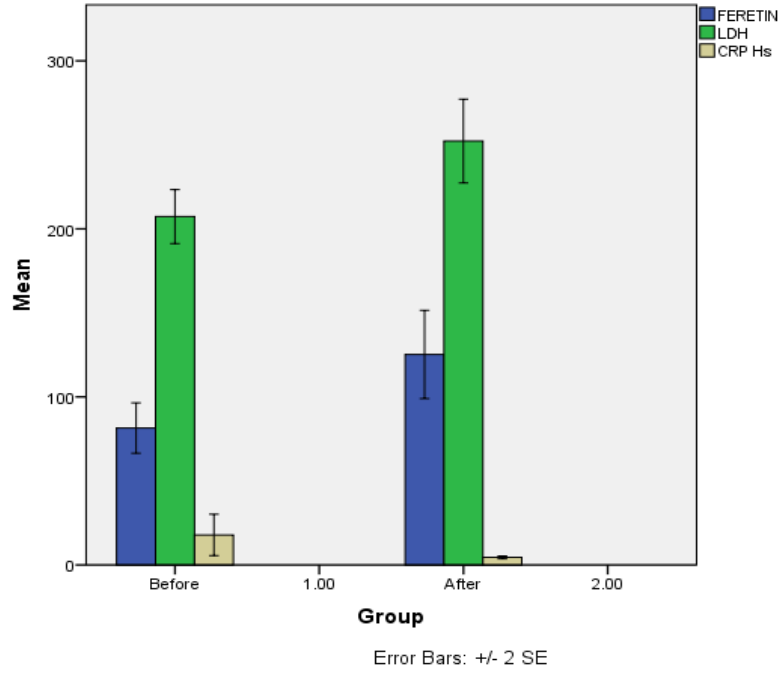
		Varyansların Sayısı		T. TEST						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ort. Fark	Std. Hata Farkı	Farkın %95 Güven Aralığı	
									Min.	Maks.
IL6	Eşit varyanslar varsayıldı	31,873	0,000	-3,794	300	0,000	-33,078	8,717	-50,233	-15,922
	Eşit farklar varsayılmadı			-3,794	170,567	0,000	-33,078	8,717	-50,286	-15,869
IL10	Eşit varyanslar varsayıldı	0,286	0,593	0,672	300	0,502	2,731	4,064	-5,2667	10,730
	Eşit farklar varsayılmadı			0,672	201,347	0,502	2,731	4,064	-5,2826	10,746
IL17	Eşit varyanslar varsayıldı	8,123	0,005	-2,086	297	0,038	-35,717	17,126	-69,421	-2,013
	Eşit farklar varsayılmadı			-2,106	152,433	0,037	-35,717	16,957	-69,218	-2,215



Şekil 4.1 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası immünoglobulin, C3 ve interlökin belirteçlerinin karşılaştırması

4.3.3 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası Ferritin ve LDH ve CRP belirteçlerinin karşılaştırması

Çizelge 4.16’da Sinopharm aşısı öncesi ve sonrasında inflamatuvar belirteç olan Ferritin, LDH ve CRP anlamlı P değerine (0,00, 0,00 ve 0,00) sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası Ferritin, LDH ve CRP belirteçlerinin karşılaştırması

Çizelge 4.16 Sinopharm aşısı öncesi ve sonrası Ferritin ve LDH ve CRP belirteçlerinin karşılaştırması

		Levene'nin		T.TEST						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ort. Fark	Std. Hata Farkı	%95 Güven	
Ferritin	Eşit varyanslar varsayıldı	19,362	0,000	-2,905	299	0,004	-43,830	15,087	-73,522	-14,138
	Eşit farklar varsayılmadı			-2,900	237,024	0,004	-43,830	15,113	-73,603	-14,056
LDH	Eşit varyanslar varsayıldı	23,359	0,000	-3,005	295	0,003	-44,917	14,945	-74,330	-15,504
	Eşit farklar varsayılmadı			-3,027	254,853	0,003	-44,917	14,837	-74,137	-15,696
CRP	Eşit varyanslar varsayıldı	14,766	0,000	2,166	299	0,031	13,342	6,160	1,220	25,464
	Eşit farklar varsayılmadı			2,159	150,448	0,032	13,342	6,180	1,131	25,553

4.4 Pfizer Aşısı Öncesi Sonuçlar

4.4.1 Pfizer aşı öncesi kişilerin cinsiyete göre sıklık değerleri

Pfizer aşısı yaptırmamış toplam 156 kişiden alınan örneklerde, sıklık değerleri kadınlarda 86 (%55,1), erkeklerde ise 70 (%44,9) olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.17 Pfizer aşısı yapılan kişilerin cinsiyete göre sıklık tablosu

		Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	Kadın	86	55,1	55,1	55,1
	Erkek	70	44,9	44,9	100,0
	Toplam	156	100,0	100,0	

4.4.2 Pfizer grubunun COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan vakalarının geçmişi

Alınan örneklerde aşı olmadan önce COVID-19 ile enfekte olmayan 112 (%71,8) sağlıklı birey ve COVID-19 enfeksiyonu olan 44 kişi (%28,2) tespit edilmiştir (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18 COVID-19 ile enfekte ve enfekte olmayan kişi sayısı

		Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	Hayır	112	71,8	71,8	71,8
	Evet	44	28,2	28,2	100,0
	Toplam	156	100,0	100,0	

4.4.3 Aşı yapılmadan önce Pfizer grubunun immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi

Pfizer grubundaki erkek ve kadınlar arasında aşı yapılmadan önce IgG, IgM, C3, IL-6, IL-17, IL-10 ve IgE değerlerinin ortalama, standart sapma ve standart hatası Çizelge 4.19’da gösterilmektedir.

Çizelge 4.19 Pfizer aşısı yapılmadan önce kişilerin immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi

İmmünolojik belirteç	Cinsiyet	Sayı	Sig.	Std. Sapma	Std. Hata Ortalaması
IgG	Kadın	86	0,562	1,1932	0,1287
	Erkek	70	0,986	2,1869	0,2614
IgM	Kadın	86	0,316	0,1600	0,0173
	Erkek	70	0,394	0,5730	0,0685
C3	Kadın	86	1,244	0,8100	0,0873
	Erkek	70	1,183	0,6907	0,0826
IL-6	Kadın	86	20,9678	58,56553	6,31528
	Erkek	70	18,7329	19,85643	2,37330
IL-10	Kadın	86	24,28	26,150	2,820
	Erkek	70	34,11	31,276	3,738
IL-17	Kadın	86	26,27	21,644	2,334
	Erkek	70	44,11	32,173	3,845
IgE	Kadın	86	43,41	17,150	1,849
	Erkek	70	54,49	26,294	3,143

4.4.4 Aşı yapılmadan önce Pfizer grubunun interlökin ve C3 immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi

Çizelge 4.20’de Pfizer grubu IL-6, IL-10 ve C3 belirteçleri ile anlamlı bir P değeri göstermezken (0,579, 0,023 ve 0,633), IL-17 Pfizer grubunda çok yüksek anlamlı P değeri (0,001) değişikliği göstermiştir.

Çizelge 4.20 Aşı yapılmadan önce Pfizer grubunun interlökin ve C3 immünolojik belirteçlerinin istatistiksel analizi

		F	Sig.	T	df	Sig.	Ort. Fark	Std. Hata Farkı	Farkın %95 Güven Aralığı	
									dk.	Karışım
C3	Eşit varyanslar varsayıldı	0,229	0,633	0,502	154	0,616	0,0613	0,1222	-0,1800	0,3027
	Eşit farklar varsayılmadı			0,510	153,649	0,611	0,0613	0,1202	-0,1761	0,2988
IL-6	Eşit varyanslar varsayıldı	0,309	0,579	0,305	154	0,761	2,234	7,323	-12,232	16,702
	Eşit farklar varsayılmadı			0,331	108,049	0,741	2,234	6,746	-11,137	15,607
IL-10	Eşit varyanslar varsayıldı	5,256	0,023	-2,139	154	0,034	-9,835	4,598	-18,918	-0,753
	Eşit farklar varsayılmadı			-2,100	134,509	0,038	-9,835	4,682	-19,096	-0,574
IL-17	Eşit varyanslar varsayıldı	11,440	0,001	-4,125	154	0,000	-17,847	4,326	-26,394	-9,300

4.4.5 Aşı yapıldıktan sonra Pfizer grubunun immünoglobulin, Ferritin, C3 ve N.Ab belirteçlerini istatistiksel analizi

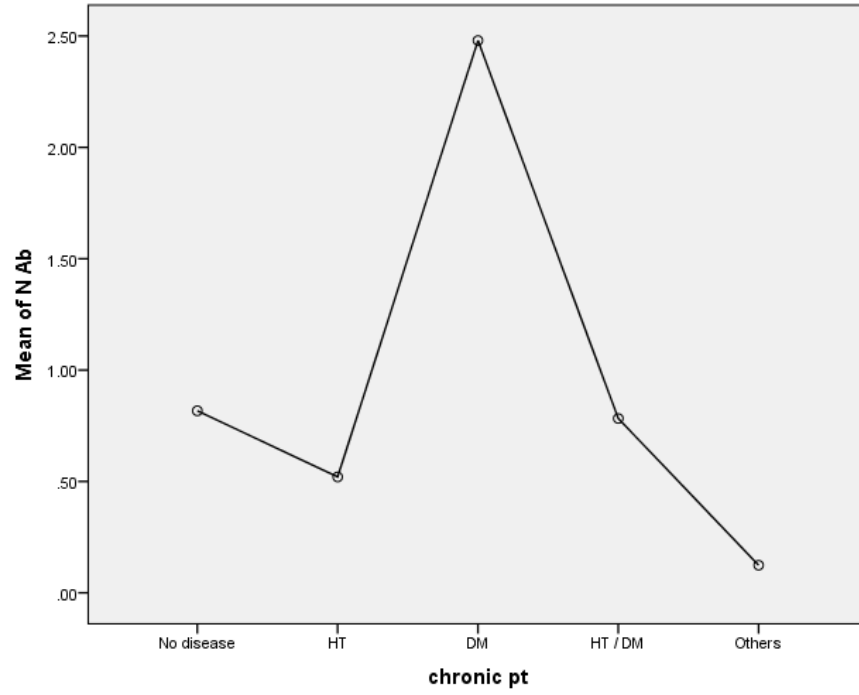
Çizelge 4.21’de IgG, NAb ve C3 Pfizer grubunda anlamlı bir P değeri göstermemektedir (0,341,0,031 ve 0,170). IgM çok yüksek anlamlı P değeri (0,001) gösterirken, Ferritin çok yüksek anlamlı P (0,00) değişim göstermiştir.

Çizelge 4.21 Aşı yapıldıktan sonra Pfizer grubunun immünoglobulin, Ferritin, C3 ve NAb belirteçlerini istatistiksel analizi

		F	Sig.	T	df	Sig.	Ort. Fark	Std. Hata Farkı	Farkın %95 Güven Aralığı	
									Min.	Maks.
IgG	Eşit varyanslar varsayıldı	0,913	0,341	0,373	154	0,709	0,643	1,723	-2,761	4,049
	Eşit farklar varsayılmadı			0,381	153,928	0,704	0,643	1,691	-2,697	3,985
IgM	Eşit varyanslar varsayıldı	11,859	0,001	1,821	154	0,071	1,678	0,921	-0,142	3,498
	Eşit farklar varsayılmadı			1,952	122,062	0,053	1,678	0,859	-0,023	3,37
NAb	Eşit varyanslar varsayıldı	4,715	0,031	0,903	154	0,368	0,301	0,333	-0,357	0,959
	Eşit farklar varsayılmadı			0,970	119,410	0,334	0,30115	0,3103	-0,313	0,9156
C3	Eşit varyanslar varsayıldı	1,900	0,170	0,550	154	0,583	1,9769	3,596	-5,126	9,080
	Eşit farklar varsayılmadı			0,565	153,441	0,573	1,9769	3,500	-4,937	8,891
Ferritin	Eşit varyanslar varsayıldı Eşit farklar varsayılmadı	12,728	0,000	-4,363	151	0,000	-86,1351	19,741	-125,140	- 47,130

4.4.6 Pfizer aşısı yapılan vakaların N.Ab sonucu ve sağlık durumu

Şekil 4.3’te diyabetik vakaların nötralize edici antikorda üç kattan fazla yüksek artış gösterdiği, kronik hipertansiyonu olan vakalarda ise düşük N.Ab gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 4.3 Pfizer aşısı yapılan vakaların N.Ab sonucu

4.4.7 Pfizer aşısı sonrası vakalarının N.Ab ile cinsiyet arasındaki ilişkisi

Çizelge 4.22’de Pfizer aşılu grupta cinsiyete göre pozitif N.Ab sayısı kadınlarda %19,8, erkeklerde %8,6 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.22 Pfizer aşısı sonrası vakalarının N.Ab ile cinsiyeti arasındaki ilişkisi

			N.Ab		Toplam
			Pozitif	Negatif	
Cinsiyet	Kadın	Sayı	17	69	86
		Cinsiyet	%19,8	%80,2	%100,0
		NAb	%73,9	%51,9	%55,1
		% Toplam	%10,9	%44,2	%55,1
	Erkek	Sayı	6	64	70
		Cinsiyet	%8,6	%91,4	%100,0
		NAb	%26,1	%48,1	%44,9
		% Toplam	%3,8	%41,0	%44,9
Toplam		Sayı	23	133	156
		Cinsiyet	%14,7	%85,3	%100,0
		NAb	%100,0	%100,0	%100,0
		% Toplam	%14,7	%85,3	%100,0

4.4.8 Pfizer aşısı ile Sinopharm aşısının karşılaştırılması

Çizelge 4.23'te Sinopharm aşısı olan kişi sayısı 151, standart sapması 6,663 ve Std. Hata Ortalaması 0,5422, Pfizer aşısı olan kişi sayısı 156, standart sapması 2,070 ve Std. Hata Ortalamasının 0,1657 olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.23 Pfizer aşısı ile Sinopharm aşısının karşılaştırılması

Aşılar	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ortalaması
Sinopharm	151	4,033	6,663	0,5422
Pfizer	156	0,795	2,07	0,1657

4.4.9 Pfizer ile Sinopharm aşılı vakaların N.Ab oranlarının analizi

Çizelge 4.24'te Pfizer grubu aşı vakaları ile Sinopharm aşılı vakalar arasında nötralize edici antikor (N.Ab) karşılaştırması yüksek anlamlı P. değeri (0.00) göstermiştir.

Çizelge 4.24 Pfizer ile Sinopharm aşılı vakaların N.Ab oranlarının analizi sonuçları

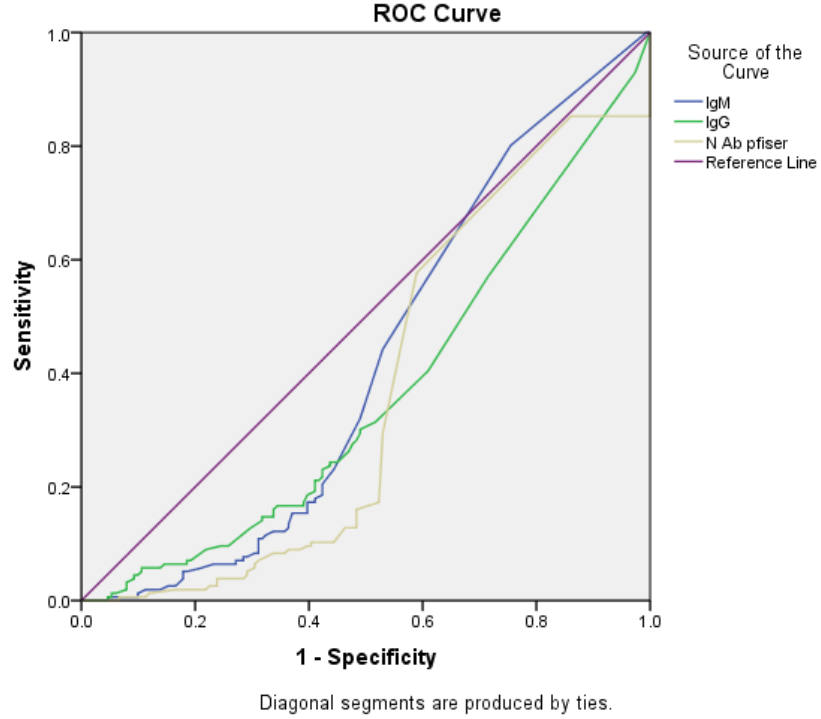
Pfizer ile Sinopharm aşılı vakaların N.Ab oranları		Levene'nin Varyansların Eşitliği Testi		Ortalamaların Eşitliği için t-testi						
		F	Sig.	T	df	Sig.	Ort. Fark	Std. Hata Farkı	Farkın %95 Güven Aralığı	
									Daha düşük	Üst
	Eşit varyanslar varsayıldı	90,560	0,000	5,788	305	0,000	3,238	0,559	2,137	4,339
	Eşit farklar varsayılmadı			5,711	177,839	0,000	3,238	0,567	2,119	4,357

4.4.10 Pfizer aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab analizleri

Çizelge 4.25 ve Şekil 4.4'te Pfizer grubunun IgG, IgM ve N.Ab değerlerinin doğru altında kalan kısmı düşük duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.

Çizelge 4.25 Pfizer grubunun IgG, IgM ve N.Ab değerlerinin sonuçları

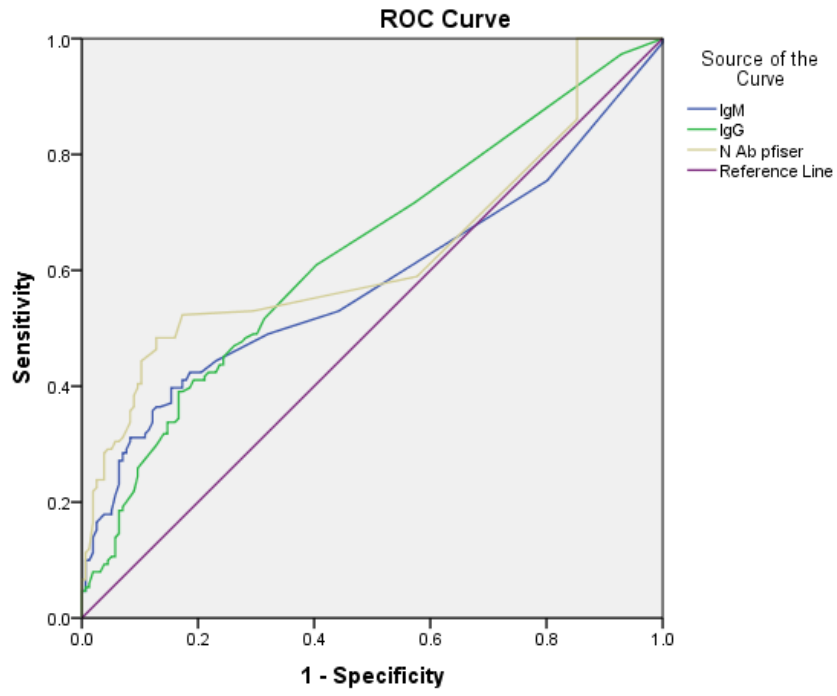
Test Değişkenleri	Alan	Std. Hata	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınıır	Üst Sınıır
IgM	0,580	0,033	0,016	0,514	0,645
IgG	0,633	0,032	0,000	0,571	0,695
N.Ab	0,631	0,033	0,000	0,566	0,695



Şekil 4.4 Pfizer aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab sonuçları

4.4.11 Sinopharm aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab analizleri

Tablo 4.26 ve Şekil 4.5'te Sinopharm grubunun IgG, IgM ve N.Ab değerlerinin doğru üstünde kalan kısmı yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.



Şekil 4.5 Sinopharm aşısı yapılan vakaların IgG, IgM ve N.Ab sonuçları

Çizelge 4.26 Sinopharm grubunun IgG, IgM ve N.Ab değerlerinin sonuçları

Test Değişkenleri	Alan	Std. Hata	Asimptotik Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst Sınır
IgM	0,631	0,033	0,000	0,566	0,695
IgG	0,580	0,033	0,016	0,514	0,645
N.Ab	0,631	0,033	0,000	0,566	0,695

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Irak'ta yapılan COVID-19 aşısı ilk takviyeden sonra aşılanan kişilerin bağışıklamasında önemli farklılıklar göstermektedir. Sinopharm ve Pfizer aşısının ilk takviyesinden sonra iki COVID-19 aşısı arasında yapılan karşılaştırmada, ilk takviyeden sonra Irak'taki Sinopharm aşısının Pfizer'den daha iyi sonuç gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, aşının bir dizi komplikasyona neden olduğunu belirlemiştir. Öncelikle D dimer ve ferritin gibi risk faktörlerini arttırmaktadır. Bunların hemostazlarda değişikliğe, IL-6 ve IL-2'deki artışın proinflatuar Th hücrelerinin aşırı aktivasyonuna ve IL-10'daki azalmanın enfeksiyonun son kritik aşamasında sitokin fırtınalarına neden olabileceği, özellikle gerçek enfeksiyonda pıhtılaşma faktörlerinin pıhtılaşma riskini artırdığı ve kalp yetmezliğine ve diğer risk faktörünün de solunum stresine sebep olabilecek oksijen saturasyonundaki azalmanın yanı sıra böbrek ve karaciğer gibi çoklu organ yetmezliğinin neden olduğu belirtilmiştir. Yapılan aşı uygulamaları iyi bağışıklık yanıtı göstermiştir.

Bu çalışmada Sinopharm aşısının nötralize edici antikorun (N.Ab) uyarılmasında iyi sonuç göstermektedir. Aşının ilk takviyesinden sonra N.Ab de, bağışıklık sistemini uyarmak ve Sinopharm'ın korona virüsüne karşı savunmaya başlamak için birincil enfeksiyondan sonra ortaya çıkması gereken immünoglobulin M (IgM), N.Ab'nin uyarılmasında iyi sonuç göstermiştir. Aşının ilk takviyesinden sonra ayrıca, immünoglobulin G (IgG), insan vücudunun virüse karşı bağışıklığı olduğu veya enfeksiyonun Sinopharm vakalarının semptomlarına göre aktif olduğu ve N.Ab'nin uyarılmasında iyi sonuç verdiği anlamına gelir. Aşının ilk tekrarından sonra N.Ab ve Ferritin değerleri Pfizer aşılı grupta önemli bir değişiklik göstermiştir. Ayrıca diabetli hastalarda Pfizer aşısı olduktan sonra N.Ab değerlerinin iyi yanıt verdiği de görülmüştür. Bazı vakalarda COVID-19'un interlekin 6 ve 10'nun (IL-6, IL-10) değişiklik göstermemiştir. Bu durum, Pfizer aşısının ilk dozundan sonra bağışıklık sisteminin aktive olmadığı anlamına gelir, ancak IL-17, bağışıklık sistemini uyarmak için Th17 hücrelerini aktive edebilen Pfizer grubunda önemli düzeyde değişiklik gösterir. Bunlara ilaveten, C3 Pfizer grubunda ROC'de değişiklik göstermemiştir. Aşının ilk dozundan sonra aşılanan Pfizer grubunda, COVID-19 antikorunun daha az hassas ve

duyarlı olduğunu belirlenmiştir. Ayrıca, Pfizer aşısının bağışıklık sistemini aktive etmek için güçlendiricilerden daha fazlasına ihtiyaç duyduğu, T hücresi ve B hücresinin pozitif aşılamanın aktivasyonundan sonra hafıza hücrelerine ihtiyaç duyduğu görülmektedir. Pfizer aşısı teknolojisi çok hassastır ve aşının depolanması sırasında veya sonrasında birçok sıkıntı meydana gelebilir. Özellikle, Pfizer'in -20°C'de saklanması ve taşınması sağlanması zor koşullar olarak kabul edilir. Bu nedenle, bu aşının Irak'taki vakalar üzerinde zayıf bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Sinopharm aşılı COVID- 19 grubunun, immünolojik belirteçlerden olan IgM, IgG ve N.Ab değerleri önemli değişiklik göstermiştir. LDH ve CRP, bağışıklık sistemi aktivasyonunun inflamatuvar belirteçleri olarak kabul edilir ve aynı zamanda çok fazla yükselirse risk belirteci olarak ele alınır. Sinopharm aşısı sonrasında humeral bağışıklığı aktive ettiği ve enfeksiyon tehlikesini tanımak için bağışıklık hücrelerini uyandırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca Sinopharm aşısı yapılan vakalarda interlökin grubunda (IL-6, IL-10, IL-17) yüksek anlamlı değerlere sahip olduğu özellikle IL-6'nın çok yüksek anlamlı değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu da bağışıklık sisteminin patojeni tanıdığının ve COVID-19 ile yüzleşmek için savunma mekanizmalarını aktif hale getirmeye başladığının iyi bir işareti olarak kabul edilmektedir. Sinopharm grubunda Eozinofil ve Ferritin değerlerinin anlamlı P değeri göstermesi, bazı vakalarda Sinopharm aşısının yan etkisi olarak alerjik reaksiyonun ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

İmmünolojik belirteç olan IL-6 ile IgM, IgG N.Ab (0,00, 0,00 ve 0,000) arasındaki korelasyon, T hücresinin IL-6 ile uyarılmasından sonra normal olan ve B hücresini antikor üretmek için aktive eden güçlü anlamlı korelasyon göstermektedir. Bu nedenle aşısı ilk tekrardan sonra aktif demektir, aşılama sonrası ateş ve halsizlik bu reaksiyonun nedeni olabilir, ancak çalışma C3 (0,600) ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir. Bu da aşının inaktif edilmiş virüs olması ve genel olarak kompleman sistemi üzerinde hiçbir etkisinin olmamasından kaynaklanabilir. Sinopharm grubunda, inflamatuvar süreci bloke eden bağışıklık sistemi için anti-inflamatuvar promotör olarak kabul edilen IL-10 ve IL-17, aşısı yapıldıktan sonra nötralize edici antikor (N.Ab) ile negatif korelasyon göstermiştir (0,070 ve 0,503).

KAYNAKLAR

- Aarvak, T., Chabaud, M., Miossec, P. and Natvig, J. B. 1999. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *The Journal of Immunology*, 162(3): 1246-1251.
- Abbasi, J. 2020. COVID-19 and mRNA vaccines—first large test for a new approach. *Jama*, 324(12): 1125-1127.
- Adam, L., Rosenbaum, P., Bonduelle, O and Combadière, B. 2021. Strategies for immunomonitoring after vaccination and during infection. *Vaccines*, 9(4), 365-366.
- Alagaili, A. N., Briesse, T., Mishra, N., Kapoor, V., Sameroff, S. C., De Wit, E and Lipkin, W. I. 2014. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio*, 5(2): 10-11.
- Albanesi, C., Scarponi, C., Cavani, A., Federici, M., Nasorri, F and Girolomoni, G. 2000. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon- γ -and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(1): 81-87.
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R and Zaks, T. 2021. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5): 403-416.
- Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L and Wang, M. 2020. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*, 323(14): 1406-1407.
- Banks, W. A., Kastin, A. J and Gutierrez, E. G. 1994. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neuroscience Letters*, 179(1-2): 53-56.
- Bergwerk, M., Gonen, T., Lustig, Y., Amit, S., Lipsitch, M., Cohen, C and Regev-Yochay, G. 2021. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *New England Journal of Medicine*, 385(16): 1474-1484.
- Bloom, K., Van Den Berg, F and Arbuthnot, P. 2021. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene therapy*, 28(3-4): 117-129.
- Bosmann, M. 2021. Complement control for COVID-19. *Science Immunology*, 6(59): 10-14.

- Brennan, G., Kitzman, J. O., Rothenburg, S., Shendure, J and Geballe, A. P. 2014. Adaptive gene amplification as an intermediate step in the expansion of virus host range. *PLoS Pathogens*, 10(3): 100-400.
- Burke, R. M., Midgley, C. M., Dratch, A., Fenstersheib, M., Haupt, T., Holshue, M and Rolfes, M. A. 2020. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19—United States, January–February 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(9): 245-246.
- Chan, J. F. W., To, K. K. W., Tse, H., Jin, D. Y and Yuen, K. Y. 2013. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology*, 21(10): 544-555.
- Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C.-Y. and Poon, R. W. S. 2020. A familial cluster of pneumonia associate with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223): 514–523.
- Chang, D., Lin, M., Wei, L., Xie, L., Zhu, G., Cruz, C. S. Dela, & Sharma, L. 2020. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *Jama*, 323(11): 1092–1093.
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W and Zhang, Y. 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 395(10226): 809-815.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y. and Wei, Y. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223): 507–513.
- Chodick, G., Tene, L., Rotem, R. S., Patalon, T., Gazit, S., Ben-Tov, A and Muhsen, K. 2022. The effectiveness of the two-dose BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clinical Infectious Diseases*, 74(3): 472-478.
- Crotty, S. 2019. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity*, 50(5): 1132-1148.
- De Donno, A., Lobreglio, G., Panico, A., Grassi, T., Bagordo, F., Bozzetti, M. P and Alifano, P. 2021. Igm and igg profiles reveal peculiar features of humoral

- immunity response to sars-cov-2 infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3): 13-18.
- Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van Der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S and Doerr, H. W. 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20): 1967-1976.
- Duarte, J., Deshpande, P., Guiyedi, V., Mécheri, S., Fesel, C., Cazenave, P. A and Pied, S. 2007. Total and functional parasite specific IgE responses in *Plasmodium falciparum*-infected patients exhibiting different clinical status. *Malaria Journal*, 6(1): 1-2.
- Dunkelberger, J. R and Song, W. C. 2010. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research*, 20(1): 34-50.
- Eskdale, J., Kube, D., Tesch, H and Gallagher, G. 1997. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5'flanking sequence. *Immunogenetics*, 46(4): 120-128.
- Fallon, P. G., Ballantyne, S. J., Mangan, N. E., Barlow, J. L., Dasvarma, A., Hewett, D. R and McKenzie, A. N. 2006. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(4): 1105-1116.
- Fehr, A. R and Perlman, S. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: Methods and Protocols*, 15(1): 1-23.
- Ferguson-Smith, A. C., Chen, Y. F., Newman, M. S., May, L. T., Sehgal, P. B and Ruddle, F. H. 1988. Regional localization of the interferon- β 2B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. *Genomics*, 2(3): 203-208.
- Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M and Sironi, M. 2017. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends in Microbiology*, 25(1): 35-48.
- Gandolfo, C., Anichini, G., Mugnaini, M., Bocchia, M., Terrosi, C., Sicuranza, A and Cusi, M. G. 2022. Overview of anti-SARS-CoV-2 immune response six months after BNT162b2 mRNA vaccine. *Vaccines*, 10(2): 171-172.

- Goldberg, Y., Mandel, M., Bar-On, Y. M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Haas, E. J and Huppert, A. 2021. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *New England Journal of Medicine*, 385(24): 85-87.
- Gould, H. J., Sutton, B. J., Beavil, A. J., Beavil, R. L., McCloskey, N., Coker, H. A and Smurthwaite, L. 2003. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annual Review of Immunology*, 21(1): 579-628.
- Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H and Mudatsir, M. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(5): 667-673.
- Holter, J. C., Pischke, S. E., de Boer, E., Lind, A., Jenum, S., Holten, A. R and Mollnes, T. E. 2020. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(40): 25018-25025.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y and Cao, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223): 497-506.
- Ishigame, H., Kakuta, S., Nagai, T., Kadoki, M., Nambu, A., Komiyama, Y and Iwakura, Y. 2009. Differential roles of interleukin-17A and-17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 30(1): 108-119.
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupahel, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N and Beigel, J. H. 2020. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 383(20): 1920-1931.
- Jacofsky, D., Jacofsky, E. M and Jacofsky, M. 2020. Understanding antibody testing for COVID-19. *The Journal of Arthroplasty*, 35(7): 74-81.
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S and Steinmann, E. 2020. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, 104(3): 246-251.
- Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A and Davenport, M. P. 2021. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 27(7): 1205-1211.

- Krammer, F. 2020. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830): 516-527.
- Kremsner, P., Mann, P., Bosch, J., Fendel, R., Gabor, J. J., Kreidenweiss, A and Oostvogels, L. 2020. Phase 1 assessment of the safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 in human volunteers. *MedRxiv*, 20(2): 11-13.
- Lee, W. S., Wheatley, A. K., Kent, S. J and DeKosky, B. J. 2020. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*, 5(10): 1185-1191.
- Lei, J., Kusov, Y and Hilgenfeld, R. 2018. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Research*, 149(2): 58-74.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y and Feng, Z. 2020. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13): 1199-1207.
- Liu, W., Zhang, Q. I., Chen, J., Xiang, R., Song, H., Shu, S and Liu, Y. 2020. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382(14): 1370-1371.
- Liu, Y. C., Kuo, R. L and Shih, S. R. 2020. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, 43(4): 328-333.
- Lo Sasso, B., Gambino, C. M., Scichilone, N., Giglio, R. V., Bivona, G., Scazzone, C and Ciaccio, M. 2021. Clinical utility of midregional proadrenomedullin in patients with COVID-19. *Laboratory Medicine*, 52(5): 493-498.
- Lo Sasso, B., Giglio, R. V., Vidali, M., Scazzone, C., Bivona, G., Gambino, C. M and Ciaccio, M. 2021. Evaluation of anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 vaccine. *Diagnostics*, 11(7): 1135-1136.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H and Tan, W. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224): 565-574.
- Lugo, F. S., Padilla, J. M. C., Linares, A. M. V., Cordero, Y. B and González, T. V. 2020. General aspects about the structure of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 39(3): 1-16.

- Mazzoni, A., Vanni, A., Spinicci, M., Lamacchia, G., Kiros, S. T., Rocca, A and Annunziato, F. 2021. Long-lasting cellular immunity to SARS-CoV-2 following infection or vaccination and implications for booster strategies. *MedRxiv*, 2021(2): 12-13.
- Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A and Coffman, R. L. 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology*, 136(7): 2348-2357.
- Nie, J., Li, Q., Wu, J., Zhao, C., Hao, H., Liu, H and Wang, Y. 2020. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1): 680-686.
- Owyang, A. M., Zaph, C., Wilson, E. H., Guild, K. J., McClanahan, T., Miller, H. R and Artis, D. 2006. Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(4): 843-849.
- Pan, X., Chen, D., Xia, Y., Wu, X., Li, T., Ou, X and Liu, J. 2020. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4): 410-411.
- Panico, A., Lobreglio, G., Bagordo, F., Zizza, A., De Donno, A., Rosato, C and Grassi, T. 2022. Antibody response in healthcare workers before and after the third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine: A pilot study. *Vaccines*, 10(6): 862-865.
- Pardi, N., Hogan, M. J., Naradikian, M. S., Parkhouse, K., Cain, D. W., Jones, L and Weissman, D. 2018. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *Journal of Experimental Medicine*, 215(6): 1571-1588.
- Park, S. E. 2020. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(4): 119-120.
- Patel, E. U., Bloch, E. M., Clarke, W., Hsieh, Y. H., Boon, D., Eby, Y and Laeyendecker, O. 2021. Comparative performance of five commercially available serologic assays to detect antibodies to SARS-CoV-2 and identify individuals with high neutralizing titers. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(2): 10-1128.

- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S and Gruber, W. C. 2020. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27): 2603-2615.
- Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G and Kennedy, R. B. 2020. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet*, 396(10262): 1595-1606.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y and Tian, D. S. 2020. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15): 762-768.
- Rajnik, M., Cascella, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C and Di Napoli, R. 2021. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Uniformed Services University Of The Health Sciences*, 21(1): 1-9.
- Reber, L. L., Hernandez, J. D and Galli, S. J. 2017. The pathophysiology of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(2): 335-348.
- Reis, E. S., Mastellos, D. C., Hajishengallis, G and Lambris, J. D. 2019. New insights into the immune functions of complement. *Nature Reviews Immunology*, 19(8): 503-516.
- Rolinski, J and Hus, I. 2014. Immunological aspects of acute and recurrent herpes simplex keratitis. *Journal of Immunology Research*, 20(14): 1-9.
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C and Hoelscher, M. 2020. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382(10): 970-971.
- Selvaraj, G., Kaliamurthi, S., Peslherbe, G. H and Wei, D. Q. 2021. Are the allergic reactions of COVID-19 vaccines caused by mRNA constructs or nanocarriers? Immunological insights. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 13(2): 344-347.
- Shen, K. L and Yang, Y. H. 2020. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World Journal of Pediatrics*, 16(3): 219-221.
- Sikka, G., Miller, K. L., Steppan, J., Pandey, D., Jung, S. M., Fraser III, C. D and Barouch, L. A. 2013. Interleukin 10 knockout frail mice develop cardiac and

- vascular dysfunction with increased age. *Experimental Gerontology*, 48(2): 128-135.
- Singhal, T. 2020. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(4): 281-286.
- Song, X., Zhu, S., Shi, P., Liu, Y., Shi, Y., Levin, S. D and Qian, Y. 2011. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nature Immunology*, 12(12): 1151-1158.
- Subissi, L., Posthuma, C. C., Collet, A., Zevenhoven-Dobbe, J. C., Gorbalenya, A. E., Decroly, E and Imbert, I. 2014. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(37): E3900-E3909.
- Szabó, G. T., Mahiny, A. J and Vlatkovic, I. 2022. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. *Molecular Therapy*, 30(5): 1850-1868.
- Thomas, S. J., Moreira Jr, E. D., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S and Jansen, K. U. 2021. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *New England Journal of Medicine*, 385(19): 1761-1773.
- Thurman, J. M and Holers, V. M. 2006. The central role of the alternative complement pathway in human disease. *The Journal of Immunology*, 176(3): 1305-1310.
- Torjesen, I. 2021. Covid-19: Delta variant is now UK's most dominant strain and spreading through schools. *British Medical Journal*, 21(1): 372-374.
- Tostanoski, L. H., Wegmann, F., Martinot, A. J., Loos, C., McMahan, K., Mercado, N. B and Barouch, D. H. 2020. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nature Medicine*, 26(11): 1694-1700.
- Totura, A. L and Baric, R. S. 2012. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Current Opinion in Virology*, 2(3): 264-275.
- Van Der Poll, T., Keogh, C. V., Guirao, X., Buurman, W. A., Kopf, M and Lowry, S. F. 1997. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*, 176(2): 439-444.

- Verbeke, R., Lentacker, I., De Smedt, S. C and Dewitte, H. 2021. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *Journal of Controlled Release*, 333(1): 511-520.
- Vitiello, A and Ferrara, F. 2021. Brief review of the mRNA vaccines COVID-19. *Inflammopharmacology*, 29(3): 645-649.
- Walsh, E. E., Frenck Jr, R. W., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A and Gruber, W. C. 2020. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *New England Journal of Medicine*, 383(25): 2439-2450.
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G and Gao, G. F. 2020. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223): 470-473.
- Wang, C., Li, W., Drabek, D., Okba, N. M., Van Haperen, R., Osterhaus, A. D and Bosch, B. J. 2020. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*, 11(1): 2251-2253.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J and Peng, Z. 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11): 1061-1069.
- Wang, N., Shi, X., Jiang, L., Zhang, S., Wang, D., Tong, P and Wang, X. 2013. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Research*, 23(8): 986-993.
- Watanabe, N., Bruschi, F and Korenaga, M. 2005. IgE: a question of protective immunity in *Trichinella spiralis* infection. *Trends in Parasitology*, 21(4): 175-178.
- Widge, A. T., Roupheal, N. G., Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roberts, P. C., Makhene, M and Beigel, J. H. 2021. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *New England Journal of Medicine*, 384(1): 80-82.
- Wu, Q., Martin, R. J., Rino, J. G., Breed, R., Torres, R. M and Chu, H. W. 2007. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes and Infection*, 9(1): 78-86.
- Wu, Y., Wang, F., Shen, C., Peng, W., Li, D., Zhao, C and Liu, L. 2020. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*, 368(6496): 1274-1278.
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F and Yang, X. 2021. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-

- CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1): 39-51.
- Yamaguchi, Y., Fujio, K., Shoda, H., Okamoto, A., Tsuno, N. H., Takahashi, K and Yamamoto, K. 2007. IL-17B and IL-17C are associated with TNF- α production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *The Journal of Immunology*, 179(10): 7128-7136.
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B and Zhang, Y. 2020. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1): 128-129.
- Yang, X. O., Chang, S. H., Park, H., Nurieva, R., Shah, B., Acero, L and Dong, C. 2008. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *The Journal of Experimental Medicine*, 205(5): 1063-1075.
- Yang, Y., Peng, F., Wang, R., Guan, K., Jiang, T., Xu, G and Chang, C. 2020. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*, 109(1), 24-34.
- Yao, Y. F., Wang, Z. J., Jiang, R. D., Hu, X., Zhang, H. J., Zhou, Y. W and Shi, Z. L. 2021. Protective efficacy of inactivated vaccine against SARS-CoV-2 infection in mice and non-human primates. *Virologica Sinica*, 2(1): 1-11.
- Yao, Z., Fanslow, W. C., Seldin, M. F., Rousseau, A. M., Painter, S. L., Comeau, M. R and Spriggs, M. K. 1995. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 3(6): 811-821.
- Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D and Fouchier, R. A. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19): 1814-1820.
- Zhang, B., Zhou, X., Zhu, C., Song, Y., Feng, F., Qiu, Y and Wang, J. 2020. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7(1): 157-158.
- Zhang, Y. Z and Holmes, E. C. 2020. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, 181(2): 223-227.

- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W and Shi, Z. L. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798): 270-273.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J and Tan, W. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8): 727-733.
- Zitt, E., Davidovic, T., Schimpf, J., Abbassi-Nik, A., Mutschlechner, B., Ulmer, H and Lhotta, K. 2021. The safety and immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients. *Frontiers in Immunology*, 12(1): 704-773.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Anwar M. Rasheed Abdulhussain AL-GBOURI

Eğitim

Doktora	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-2023
Yüksek Lisans	Al Mustansiriyah Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji	2013-2015
Lisans	Sağlık ve Tıp Teknolojisi Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Teknolojileri Tıbbi Laboratuvar Bölümü	2008-2012