



Aşısız Çocuklarda SARS-CoV-2 Antikor Prevalansı ve 2020-2022 Yılları Arasında Antikor Düzeylerindeki Değişim

SARS-CoV-2 Antibody Prevalence in Unvaccinated Children and Change in Antibody Levels Between 2020-2022

Havva KAYA¹ [ID], Mehmet KARABEY² [ID], Özge METİN AKCAN³ [ID], Bahadır FEYZİOĞLU⁴ [ID], Mehmet ÖZDEMİR⁴ [ID], Kadir KABA⁵ [ID]

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Birimi, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Ankara Etlik City Hospital, Ankara, Türkiye].

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Birimi, İstanbul, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, İstanbul, Türkiye].

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye [Department of Pediatric Infectious Diseases, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Konya, Türkiye].

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Konya, Türkiye].

⁵Kütahya Tavşanlı Doç. Dr. Mustafa Kalemler Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Kütahya, Türkiye [Medical Biochemistry Laboratory, Kütahya Tavşanlı Assoc. Prof. Mustafa Kalemler State Hospital, Ankara, Türkiye].

Article Info: Received; 04.11.2023. Accepted; 17.12.2023. Published; 02.01.2024.

Correspondence: Havva Kaya; MD., Department of Medical Microbiology, Ankara Etlik City Hospital, Ankara, Türkiye. E-mail: drhvky@gmail.com

Özet

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 pandemisinin ilan edilmesinden sonra çeşitli kısıtlamalar uygulamaya konulmuş ve okullarda yüz yüze eğitime ara verilmiştir. Bazı ülkelerde ise pediatrik yaş grubunda COVID-19 aşılı için acil kullanım onayı verilmiştir. Bu çalışmada COVID-19 aşılı yapılmamış çocuklardaki SARS-CoV-2 antikor düzeylerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya Ekim 2020 - Nisan 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları kliniklerine farklı semptomlarla başvuran 0-12 yaş, COVID-19 aşılı olmamış, 1.000 çocuk hasta dahil edildi. Bu çocuklara ait serum örneklerinde ELISA yöntemiyle SARS-CoV-2 S total antikor seviyeleri test edildi. Çalışmaya dahil edilen çocuk hastaların 535'i (%53.5) erkek, 465'i (%46.5) kız idi. Anti-SARS-CoV-2 S total Ig pozitiflik oranları kız çocuklarda %75.9 ve erkek çocuklarda %78.5 olup, aralarındaki fark istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yıllara göre anti-SARS-CoV-2 S total Ig pozitiflik oranları incelendiğinde 2020 yılında 23 (%43.4), 2021 yılında 183 (%60) ve 2022 yılında 567 hastanın (%88.3) antikor testi pozitif bulundu. Yıllara göre antikor sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Antikor testi pozitif hastaların SARS-CoV-2 antikor seviyelerinin medyan değeri 2020 yılında 46 AU/ml (min 5, max: 214 AU/ml), 2021 yılında 130 AU/ml (min:1, max:250 AU/ml) ve 2022 yılında 250 AU/ml (min:1, max:250 AU/ml) olarak bulundu. Anti-SARS-CoV-2 S Ig total pozitif olan hastaların antikor seviyeleri yıllara göre değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Çalışmamızda 12 yaş ve altı aşısız çocuklarda SARS-CoV-2 S total antikor pozitiflik oranının %90'lara ulaştığı tespit edildi. Ülkemizde COVID-19 aşılı yapılmamış 12 yaş ve altı çocukların SARS-CoV-2 antikor durumlarının belirlenmesi hem doğal bağışıklık yoluyla immünizasyon hakkında bilgi verecek hem de çocuklar için COVID-19 aşılı ihtiyacının belirlenmesi ve planlanmasında etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Antikor, Aşısız çocuklar, ELISA.

Abstract

After the declaration of the COVID-19 pandemic by the World Health Organization (WHO), various restrictions were implemented, and face-to-face education was suspended in schools. In some countries, COVID-19 vaccines emergency use authorization has been granted for the pediatric age group. This study aimed to investigate COVID-19 antibody level in children who have not been vaccinated against COVID-19. A total of 1,000 pediatric patients aged 0-12 years, unvaccinated against COVID-19, admitted to Necmettin Erbakan University Medical Faculty Hospital Pediatrics clinics with different symptoms between October 2020 and April 2022 were included in this study. SARS-CoV-2 S total antibody levels were tested by ELISA method from the sera samples of these children. Of the children included in the study, 535 (53.5%) were male and 465 (46.5%) were female. Anti-SARS-CoV-2 S total Ig positivity rates were 75.9% in girls and 78.5% in boys and the difference between them was not statistically significant ($p>0.05$). When the anti-SARS-CoV-2 S total Ig positivity rates of children were evaluated according to years, 23 (43.4%) in 2020, 183 (60%) in 2021, and 567 (88.3%) in 2022 was found positive. The difference between antibody results by years was found to be statistically significant ($p<0.001$). Median value of SARS-CoV-2 antibody levels of patients with positive antibody test in 2020 46 AU/ml (min 5, max: 214 AU/ml), in 2021 130 AU/ml (min:1, max: 250 AU/ml), and in 2022 it was found to be 250 AU/ml (min:1, max: 250 AU/ml). When the antibody levels of patients with anti-SARS-CoV-2 S Ig total positive were evaluated, the difference between years was found to be statistically significant ($p<0.05$). In our study, it was determined that the rate of SARS-CoV-2 S total antibody positivity reached 90% in unvaccinated children aged 12 and younger. Determining the SARS-CoV-2 antibody status of children aged 12 and under who unvaccinated against COVID-19 in our country will both give information about immunization by natural immunity and will be effective in deciding and planning the need for COVID-19 vaccination for children.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Antibody, Unvaccinated children, ELISA.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 pandemisinin ilan edildiği 11 Mart 2020 tarihi aynı zamanda Türkiye'deki ilk COVID-19 vakasının görüldüğü tarihtir [1]. Türkiye'de 16 Mart 2020'de okullar yüz yüze eğitime ara vermiş ve bu dönem itibarıyla uzaktan eğitim süreci başlamıştır [1]. Pandeminin erken dönemlerinden beri çocukların SARS-CoV-2 enfeksiyonunu çoğunlukla asemptomatik ya da hafif semptomlar ile geçirdiği bilinmekteydi [2]. COVID-19 tanılı vakaların yaklaşık %1-3'lük bir kısmını oluşturan çocuklarda, klinik seyrin yetişkinlere göre daha hafif ve daha iyi prognozlu olduğu, ölümlerin çok nadir olduğu ve genellikle altta yatan komorbid durumu olan adolesan hastalarda geliştiği gözlemlenmiştir [3].

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda spesifik hafıza B lenfositleri ve virüse spesifik antikorları içeren koruyucu humoral immünite geliştiği gösterilmiştir [4,5]. SARS-CoV-2 ile enfekte çocuklarda hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonraki B hücre immün yanıtının, enfekte olmayan çocuklara göre daha aktif olduğu görülmüştür. Bu etkili humoral immün yanıtın,

çocukların yetişkinlere göre enfeksiyonu daha hafif geçirmesinde rol oynadığı düşünülmüştür [5].

Doğal enfeksiyonlar sonrası SARS-CoV-2'ye karşı gelişen konakçı immün yanıtının düzeyi, reenfeksiyonlar ve aşı etkinliği açısından çok önemlidir [6,7]. SARS-CoV-2 spike (S) proteini ve nükleoproteinine (N) karşı gelişen antikorların tespiti immün yanıtın varlığı ve derecesi hakkında fikir vermektedir. SARS-CoV-2 spesifik bellek B hücrelerinin enfeksiyondan sonraki 3-6 ay boyunca varlığını sürdürdüğü gösterilmiştir [8]. SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların ömrü halen belirsizliğini sürdürüyor olsa da, antikor düzeylerinin hastalığın şiddetiyle orantılı olduğu ve iyileşme sonrası 3-4 ay içinde azalmaya başlayan SARS-CoV-2 spesifik IgG'lerin bir yıla kadar saptanabilir olduğu gösterilmiştir [8,9].

COVID-19 enfeksiyonunun bulaşma yolları incelendiğinde çocuklardan başkalarına sekonder enfeksiyon bulaştığına dair çok az kanıt vardır. Halk sağlığı açısından değerlendirildiğinde, çocukların SARS-CoV-2 bulaşında majör kaynak olması ve aşılansız kişilerin bulaşı engelleyecek olması durumlarında çocukları aşılama önemli bir

gereklilik olacaktı. Ancak şu ana kadarki epidemiyolojik raporlara göre çocuklar COVID-19'u diğer aile üyelerine bulaştırmada önemli bir rol oynamamaktadır [10]. Mevcut veriler, bir aile üyesinin COVID-19 testi pozitif çıktığı takdirde, küçük çocukların haneden bulaşma yoluyla COVID-19'a yakalanma olasılığının ise yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, küçük çocuklara koruma sağlamak için yetişkinlerin aşılmasını gerekmesi nedeniyle, COVID-19 için durum tam tersi olabilir. Etik açıdan bakıldığında da çocuklara COVID-19 aşısı yapıldığında aşının, aşılama çocuğa minimal bir faydası olduğundan ve henüz aşılama orta ve uzun dönem risklerinin ne olduğu bilinmediğinden kar ve zarar oranı arasında bir denge vardır [10].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) tarafından ilk olarak iki COVID-19 aşısının (Pfizer-Biontech ve Moderna mRNA aşıları) 12-17 yaş çocuklarda etkili olduğu değerlendirilmiş ve bu aşılara 12-18 yaş grubu için acil kullanım onayı verilmiş ve sonraki dönemde bu onay yaş sınırı 6 aylık bebekleri de kapsayacak şekilde aşağı çekilmiştir [11]. Aşı çalışmaları devam ederken ortaya çıkan yeni SARS-CoV-2 varyantları (Alfa, Beta, Gama, Delta ve Omicron) mevcut aşılarından kaynaklı nötralizan antikörlerin ve/veya hücre aracılı bağışık yanıtın etkisinin azalmasıyla ilgili kaygıları artırmıştır [12-15]. Bu varyantlar bulaştırıcılığın artması, virüsün immüniteden kaçabilme yeteneğinin artması, hastalığın şiddetinin artması gibi özellikleri ile vaka sayılarında ve hastaneye yatışlarda artışa neden olmuştur [12,16].

On iki yaş ve altı aşılanmamış çocukların SARS-CoV-2 antikör düzeylerinin belirlenmesini hedeflediğimiz çalışmamızla elde edeceğimiz veriler bu yaş grubunda doğal enfeksiyon yoluyla immünize olan çocukların antikör seviyesi hakkında bilgi edinmemizi sağlayacaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (15 Nisan 2022 Karar No:2022/3762). Çalışma için ayrıca, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden onay alınmıştır (30.03.2022, Karar No: 2022-03-30T22_23_07).

Çalışmaya Ekim 2020 - Nisan 2022 tarihleri arasında farklı semptomlarla Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniğine/polikliniğine ve diğer klinik ve polikliniklere başvuran 0-12 yaş çocuk hastalar dahil edildi. Bu hastaların kayıt bilgilerine hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. Bir çocuk hastaya ait tek serum örneği çalışmaya alındı, aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Laboratuvarımıza gelen, serumları ayrılmış kan örneklerinden bir bölümü anti-SARS-CoV-2 S total antikör seviyesi ELISA yöntemiyle test edilmek üzere saklandı. Kronik hastalığı nedeniyle COVID-19 aşısı yapılanlar ve 12 yaş üstü çocuklar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmaya alınan çocuk hastaların serum örnekleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda Elecsys anti-SARS-CoV-2 S testi ile (Roche Diagnostics, Rotkreuz, İsviçre) Roche Cobas E 411 platformunda analiz edildi. Üretici firmanın rehberine göre anti-SARS-CoV-2 S total titresi ≥ 0.8 AU/ml tespit edilen örnekler pozitif olarak sınıflandırıldı. Antikör titresi 250 AU/ml üzerindeki değerler >250 AU/ml olarak verilmiştir.

Hastane bilgi yönetimi sisteminden elde edilen veriler SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) yazılım programı kullanılarak ki-kare ve Kruskal Wallis H testleriyle değerlendirildi. Analizde yıllara ve cinsiyete göre SARS-CoV-2 antikör pozitifliği oranlarının farklılığı değerlendirildi. Ayrıca, antikör test sonucu pozitif çıkan vakaların antikör seviyeleri; yıllara, cinsiyete ve yaşa göre dağılımı yönünden değerlendirildi. Anlamlılık derecesi %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1000 çocuk hastanın 535'i (%53.5) erkek, 465'i(%46.5) kız idi. Anti-SARS-CoV-2 S total Ig pozitiflik oranları kız çocuklarda %75.9 (n=353); erkek çocuklarda %78.5 (n=420) olup ki-kare testine göre aralarındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışmaya 0-12 yaş aralığındaki çocuklar dahil edilmiş olup yaş dağılımının normal dağılıma uymadığı tespit edildi (yaşların medyanı=5, IQR:6, $p < 0.05$) (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 312'sinde (%31.2) solunum yolu enfeksiyonu bulguları

mevcutken, 688'inin (%68.8) solunum yolu enfeksiyonu dışı semptomlarla başvurduğu tespit edildi. COVID-19 antikorlu bakılan çocuk hastaların 816'sı ayaktan (%81.6), 184'ü (%18.4) yatarak tedavi alan hastalardı. Ayaktan başvuran hastaların COVID-19 antikor pozitiflik oranı %78.2 (n=638) iken, yatan hastalarda bu oran %73.4

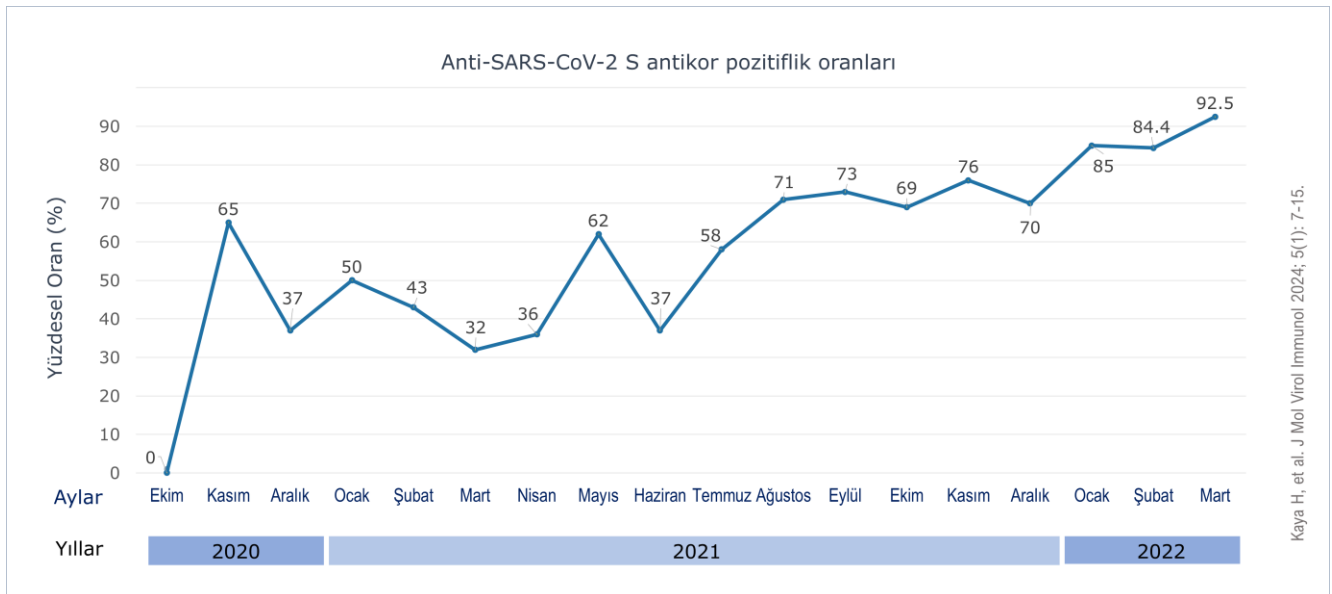
(n=135) olarak bulundu. Anti-SARS-CoV-2 S total Ig pozitiflik oranları yıllara göre incelendiğinde ise 2020 yılında 23 (%43.4), 2021 yılında 183 (%60) ve 2022 yılında 567 hastanın (%88.3) test sonucu pozitif bulundu ve antikor sonuçlarındaki yıllara göre değişim farkı ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 1. Yıllara ve yaşlara göre anti SARS-CoV-2 S total sonuçları.

Yaş	Anti SARS-CoV-2 S Total						Toplam (n)
	2020		2021		2022		
	Negatif (n)	Pozitif (n)	Negatif (n)	Pozitif (n)	Negatif (n)	Pozitif (n)	
0	2	1	10	17	6	64	100
1	2	0	3	9	21	42	77
2	3	2	9	23	9	64	110
3	8	2	10	14	3	50	87
4	2	2	19	17	5	59	104
5	2	0	14	14	4	56	90
6	1	1	10	17	6	54	89
7	1	2	7	14	6	33	63
8	2	2	7	8	1	31	51
9	4	4	9	9	6	32	64
10	0	4	6	14	3	27	54
11	2	1	10	9	0	26	48
12	1	2	8	18	5	29	63
Toplam	30	23	122	183	75	567	1000

Tablo 2. SARS-CoV-2 antikor testi sonuçlarının yıllara göre dağılımı.

		Yıllar »	2020 (n:53)	2021 (n:305)	2022 (n:642)
Anti-SARS-CoV-2 S	Negatif	n	30	122	75
		%	56.6	40.0	11.7
	Pozitif	n	23	183	567
		%	43.4	60.0	88.3



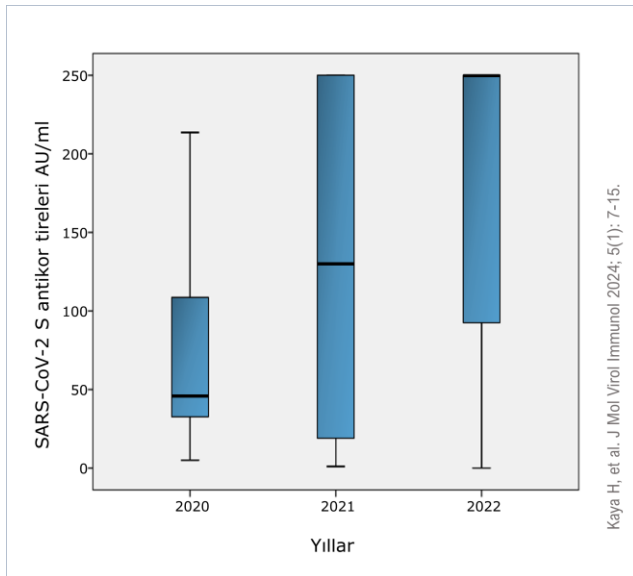
Şekil 1. SARS-CoV-2 antikor pozitiflik oranlarının yıllara göre değişimi.

SARS-CoV-2 antikor testinin çocuklarda ilk test edildiği Ekim 2020’de antikor pozitifliği tespit edilmemişken; SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkmasıyla (Alfa, Delta, Omicron) ve artan vakalarla beraber serum antikor pozitiflik oranlarının Mart 2022’de %92.5 seviyesine ulaştığı tespit edildi (Şekil 1).

Antikor testi pozitif hastaların SARS-CoV-2 antikor seviyelerinin 2020 yılında medyanı: 46 AU/ml (min: 5, max: 214 AU/ml), 2021 yılında: 130 AU/ml (min:1, max:250 AU/ml), 2022 yılında: 250 AU/ml (min:1, max:250 AU/ml) olarak bulundu. Anti-SARS-CoV-2 S Ig total test sonucu pozitif olan hastaların antikor seviyeleri değerlendirildiğinde yıllara göre değişim farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu ($p<0.05$) (Şekil 2).

Antikor pozitif olan hastaların antikor titreleri arasında cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Yaş ile antikor düzeyleri arasında hiçbir faktör sabit tutulmazsa yüksek derecede pozitif yönde korelasyon görülmesine rağmen ($r:0.87$, $p<0.05$), yıl faktörü değerlendirmeye alınırsa yaş ile antikor düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı görülmektedir ($r:0.16$). Yaş açısından veri grubumuzu 0-5 yaş ve 6-12 yaş olarak ikiye ayırdıktan sonra antikor seviyelerinin medyanı açısından nicel açıdan fark görülse de (sırasıyla 123.55 AU/ml, 195.75 AU/ml) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 2: Yıllara göre SARS-CoV-2 S antikor titrelerinin kutu (box-plot) grafiği.

Tartışma

SARS-CoV-2 ile enfekte çocukların üçte biri asemptomatik, yarısı hafif/orta semptomlu, %5’inde ciddi pulmoner semptomlar, %1’inden azında ise multisistem inflamatuvar sendromla (MIS-C) beraber akut solunum yetmezliği, şok ve/veya multiorgan disfonksiyonu gibi kritik hastalık gelişmektedir [17]. Yetişkinlerle kıyaslandığında çocuklar, COVID-19’u beş kat daha fazla asemptomatik geçirmekte ve yetişkinlere kıyasla daha uzun süreli ve daha yüksek spesifik antikor yanıtı geliştirmektedir [18]. Enfeksiyon asemptomatik geçirilse dahi çocukların uzun süreli humoral immün yanıt geliştirebildiği görülmüştür [18]. Viral solunum yolu enfeksiyonlarına karşı optimal korunmada önceki viral enfeksiyonlara bağlı gelişen virüs spesifik immünolojik hafıza hücreleri önemlidir [19]. Çocuklarda, yeni patojenlere karşı yanıt oluşturabilmek için mevcut naif T hücrelerinin göreceli olarak fazlalığı veya diğer yakın (*related*) koronavirus suşlarına bağlı solunum yolu enfeksiyonları geçirmeleri ile ilişkili olarak yakın zamanda edinilmiş hafıza T hücreleri bulunması gibi nedenlerle SARS-CoV-2’ye karşı pediatrik yaş grubunda yetişkinlere göre daha güçlü bir T hücre yanıtı geliştirebilecekleri değerlendirilmiştir [19].

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında S, membran (M) ve N proteinleri gibi viral hedeflere karşı antikor yanıtı gelişebilmesine karşın, nötralizan antikor yanıtının ana hedefi S proteindir [20]. Şiddetli semptomları olan COVID-19’lu hastaların erken konvalesan serumlarında nötralizan antikor titrelerinin yanı sıra tam virion, spike 1 (S1), reseptör bağlanma alanı (*receptor-binding domain*, RBD) ve nükleokapsid proteinlerine bağlanan antikorların en yüksek seviyelerde olduğu ve hafif semptomlu hastalara göre daha yüksek titrelerde olduğu gösterilmiştir [21]. S1 ve RBD IgG sinyalleri SARS-CoV-2 nötralizasyonu en iyi ilişkilendirilen kısımlardır. IgM ve IgA antikor tespitinin eklenmesi, nötralizan antikor titrelerinin tespitinde daha doğru sonuçlar vermektedir [21]. SARS-CoV-2’ye karşı erken nötralizan yanıtta IgA’nın baskın olduğu ve viral nötralizasyonda serumdaki IgA’nın IgG’den 7 kat daha güçlü olduğu görülmüştür [22]. Araştırmalar bir SARS-CoV-2 enfeksiyonunda semptomların başladığı ilk günden sonra en az 9 ay süre ile nötralizan ve

virüs-spesifik antikorların devam ettiğini ve SARS-CoV-2 S1 ve RBD IgG-IgM-IgA ELISA testinin semptom başlangıcından sonraki 9 aya kadar nötralizan antikor seviyesini tahmin etmek için geçerli bir belirteç olduğunu göstermiştir [21].

Tian ve ark. [23], hafif ve ortam semptomlu COVID-19 hastalarında, iyileştikten 5-6 ay sonra nötralizan antikor yanıtıyla yüksek derecede korelasyon gösteren S proteine karşı güçlü antikor yanıtı ortaya koymuşlardır. Bu zaman diliminde antikor yanıtında azalma görülmemesini SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların uzun dönem varlığını sürdüreceğine dair bir kanıt olarak değerlendirmişlerdir [23]. Çalışmamızda serum örneklerinde SARS-CoV-2 antikor varlığını değerlendirmek için Elecsys anti-SARS-CoV-2 S total testi kullanılmıştır. Bu test S proteininin RBD bölgesine karşı oluşan immünglobülinleri (IgG, IgM, IgA) tespit etmek için dizayn edilmiş çift antijenli sandviç test formatında sunulmuş bir elektrokemiluminesan immünoassay yöntemidir [24]. Riester ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada SARS-CoV-2 PCR pozitifliğinden 14 gün ve sonrasındaki serum örneklerinde anti-SARS-CoV-2 S testinin spesifite ve sensitivitesinin sırasıyla %99.95 ve %97.92 olduğu tespit edilmiştir [25]. Jung ve ark.'nın üç otomatik kantitatif immünoassay testi ile virüs nötralizan testinin korelasyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada Elecsys anti-SARS-CoV-2 S testinin en yüksek sensitivite (%96) ve spesifiteye (%100) sahip olduğu görülmüştür. İlgili çalışmada nötralizan antikorlarla kuvvetli korelasyon gösteren bu antikor testinin tanıya yardımcı ve aşı cevabı ve toplumsal bağışıklığı değerlendirmede kullanışlı olduğu not edilmiştir [26].

Spike proteinine karşı indüklenen nötralizan antikorların SARS-CoV-2'den korunmada majör rol oynadığı düşünüldüğünden mevcut aşı adaylarının çoğu başta SARS-CoV-2'nin spike proteinine karşı oluşan immün yanıtı uyarmak üzere tasarlanırken, bazı yeni aşı çalışmaları membran ve nükleoprotein gibi viral proteinler temelli olarak tasarlanmıştır [27]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) BNT162b2 (Pfizer-Biontech) mRNA aşısı, 5-11 yaş arası çocuklar için kullanım onayı almıştır [28]. Mevcut veriler BNT162b2 aşısının 12-18 yaş çocuklarda hastanede yatış riski ve COVID-19'dan ölüm

riskini düşürmede oldukça etkili olduğunu gösterse de 5-11 yaş çocuklardaki etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Yeni bir çalışmada Pfizer-Biontech, 6 ay-5 yaş çocuklarda üç doz 3 µg Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısının faz 2/3 çalışmasından elde edilen üst düzey güvenlik, immunojenisite ve aşı etkinliği verilerini duyurmuştur [29]. ABD ve Kanada'daki bir başka aşı çalışmasında 50-µg dozluk bir mRNA-1273 (Moderna) aşısının 6-11 yaş çocuklarda kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu ve etkili olduğu görülmüştür [30]. Hem bu grup hem de 6 ay-5yaş arası grup için ilave güvenlik ve etkinlik verilerini sağlamak için çalışmalar devam etmektedir. Çin'de 3-17 yaş çocuk ve adolesanları kapsayan inaktive COVID-19 aşısı (CoronaVac) faz1/2 çalışmasının ön sonuçlarına göre CoronaVac'ın güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği ve çocuklar ve adolesanlarda humoral yanıtı indüklediği görülmüştür [31]. Ancak örneklemin küçük olması (n=72), farklı etnik grupların çalışmaya dahil edilmemiş olması ve katılımcıların en az 1 yıl kadar bir süreyle izlenmesi gerekirken raporun yayınlandığı tarihte aşının uzun dönem immunojenisite ve güvenlik bulgularının mevcut olmaması çalışmayı sınırlandıran durumlar olmuştur [31]. Özetle yeni platform aşılardan uzun vadeli etkileri ile ilgili veri bulunmadığından çocuk ve adolesanların aşılansın ile ilgili karar vermeden önce mutlaka güvenlik verilerinin elde edilmiş olması gerekmektedir [32].

İlk olarak İngiltere'de Eylül 2020'de tespit edilen Alfa (B.1.1.7) varyantından sonra çeşitli varyantlar (Beta, Delta, Omicron.. vb.) ortaya çıkmış ve belli dönemlerde dünyada yayılım göstermeye başlamıştır. Alfa, Delta ve Omicron (BA.1 ve BA.2 subvaryantları) varyantlarında SARS-CoV-2'nin bulaşıcı özelliğinin arttığı tespit edilmiştir [33,34]. Türkiye'de de tespit edilen bu varyantların (Alfa, Delta, Omicron) baskın hale geldiği dönemlerde bulaştırmacılığa paralel olarak vaka sayılarında artış olduğu ve bu durumun çalışma grubumuzdaki çocuklardaki SARS-CoV-2 antikor pozitifliklerinde gözlenen artışa neden olabileceğini düşünüyoruz [35].

COVID-19 enfeksiyonunda sürü bağışıklığına (*herd immunity*) ulaşmak için popülasyonun %65-70'inin aşılansın gerektiği tahmin edilse de bu oran tam olarak bilinmemektedir [10,36].

Toplumsal bağışıklığın hem hastalığı geçirerek hem de aşılama ile oluşması mümkündür [36]. Ancak aşılama ile doğal enfeksiyondan daha hızlı, pratik ve güvenli immünizasyon sağlanmaktadır [37]. 12-18 yaş arasındaki gençler için başlatılmış aşı etkinlik çalışmaları güzel bir gelişme olsa da daha küçük çocukların aşılmasıyla ilgili yeni çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır [10]. COVID-19 ile tam bir sürü bağışıklığı elde etmenin bazı güçlükleri vardır. Sınırlı fenotipik değişime sahip virüslerin (kızamık, çiçek hastalığı ve kızamıkçık gibi) neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları toplu aşılama ve agresif halk sağlığı yaklaşımları ile kontrol edilebilirken SARS-CoV-2'yi ve onun aşılardan kaçabilen yeni varyantlarını kontrol etmek daha zor gözükmemektedir [36]. Yeni varyantlar sürü bağışıklığına nüfuz ederek aşılammamış bireyleri enfekte edebilmekte ya da aşından kaçışı kolaylaştırarak bu bireylerde ciddi hastalığa ve ölüme neden olabilmektedir. Bununla birlikte çoğu çalışma, aşılamanın halen dolaşımda olan varyantlara karşı etkili olduğunu; orta ve şiddetli derecede hastalığa karşı koruma sağlayabileceğini öne sürmektedir [38]. Hibrit bağışıklık olarak adlandırılan geçirilmiş bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve aşılama kombinasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına karşı en büyük korumayı sağlıyor gibi görünse de, bu konuyla ilgili bilgi eksikliği devam etmektedir [39,40]. Bu nedenle 12 yaş ve altındaki çocuk yaş grubundan COVID-19 aşısı uygulanan ülkelerden gelecek uzun dönem aşı güvenlik ve etkinlik verileri ülkemizdeki bu yaş grubunun aşılmasıyla ilgili izlenebilecek yol hakkında fikir verici olacaktır.

Tüm dünyada COVID-19 aşılılarıyla ilgili çocuklarda güvenlik ve immunojenisite çalışmaları devam ederken aşı tereddütünün nedenleri de araştırılmıştır. İngiltere'de Mayıs-Temmuz 2021 tarihleri arasında 27.910 öğrenciye aşı ile ilgili tereddütleri sorulmuş ve 9 yaşındakilerin 35.7'si 13 yaşındakilerin %51.3'ü ve 17 yaşındakilerin

%77.8'i aşılama istediklerini belirtmiştir [41]. Daha genç öğrencilerin önemli ölçüde tereddütlü olduğu görülmüştür. COVID-19 aşı çalışmalarının hızlandırılmış bir süreçte yürütülmüş ve onaylanmış olması, aşının kısa ve uzun vadeli yan etkilerine ilişkin sınırlı veri, aşı denemelerine nispeten az sayıda çocuğun (yetişkinlerle karşılaştırıldığında) dahil edilmesi ve çocuklarda COVID-19'a bağlı daha düşük morbidite ve ölüm oranlarının olması, çocukların aşılmasıyla ilgili tereddütlerin nedenlerindedir [42]. Yılmaz ve ark.'nın [43] ebeveynlerin COVID-19 aşısıyla ilgili istek ve tutumlarını değerlendirdikleri kesitsel bir çalışmada ebeveynlerin %36.3'ünün çocuklarına COVID-19 aşısını yaptırmaya istekli oldukları, %83.9'unun ise ancak bir mutasyon sonrasında COVID-19'a bağlı mortalite oranında bir artış olması durumunda çocuklarının aşılmasını isteyebileceklerini ifade ettikleri bildirilmiştir.

Sonuç

Pediyatrik yaş grubu hastalar, COVID-19 enfeksiyonunu yetişkinlere kıyasla daha yüksek oranda asemptomatik olarak geçirse de yapılan araştırmalar çocuklarda güçlü ve uzun süreli SARS-CoV-2 antikor ve nötralizan antikor yanıtlarının olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda henüz aşılammayan 12 yaş ve altı çocuklarda SARS-CoV-2 S total antikor pozitiflik oranının %90'lara ulaştığı tespit edilmiştir. Laboratuvarında kullandığımız SARS-CoV-2 antikor testinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup elde edilen pozitif sonuçlar nötralizan antikor test sonuçlarıyla da yüksek korelasyon göstermektedir. Bu nedenle 12 yaş ve altı çocuklar için ön çalışma sonuçları açıklanan veya devam eden COVID-19 aşı çalışmalarının daha geniş popülasyonlarda orta-uzun dönem güvenlik ve immunojenisite verilerinin açıklanması akabinde bu yaş grubunun mevcut bağışıklık durumuna göre aşılama planlaması yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Güner Ö, Buzgan T. The First Three Months of the COVID-19 Pandemic: The World Health Organization's

Response. J Mol Virol Immunol 2021; 2(3): 86-101. [[Crossref](#)]

2. Nikolopoulou GB, Maltezos HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res* 2022; 53(1): 1-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Chinawa AT, Chinawa JM, Ossai EN, Obinna N, Onukwuli V, Aronu AE, et al. Maternal level of awareness and predictors of willingness to vaccinate children against COVID 19; A multi-center study. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(11): 3982-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Zheng J, Deng Y, Zhao Z, Mao B, Lu M, Lin Y, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cell Mol Immunol* 2022; 19(2): 150-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Zhang Y, Xu J, Jia R, Yi C, Gu W, Liu P, et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell Mol Immunol* 2020; 17(7): 768-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Gündüz A, Türkoğlu G, Yakupoğulları Y. Symptomatic Reinfections in COVID-19 Patients: A Retrospective Study in the Pre-Vaccination Period. *J Mol Virol Immunol* 2021; 2(3): 107-114. [[Crossref](#)]
7. Rahman S, Rahman MM, Miah M, Begum MN, Sarmin M, Mahfuz M, et al. COVID-19 reinfections among naturally infected and vaccinated individuals. *Sci Rep* 2022; 12(1): 1438. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Lee E, Oh JE. Humoral Immunity against SARS-CoV-2 and the Impact on COVID-19 Pathogenesis. *Mol Cells* 2021; 44(6): 392-400. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Yan X, Chen G, Jin Z, Zhang Z, Zhang B, He J, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG levels in relation to disease severity of COVID-19. *J Med Virol* 2022; 94(1): 380-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Obaro S. COVID-19 herd immunity by immunisation: are children in the herd? *Lancet Infect Dis* 2021; 21(6): 758-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines for Children Down to 6 Months of Age. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccines-children> [Accessed June 17, 2023].
12. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol* 2022; 32(4): e2313. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Albayat H, Alwarthan S, Alhajri M, Najim MA, et al. Variants of SARS-CoV-2: Influences on the Vaccines' Effectiveness and Possible Strategies to Overcome Their Consequences. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(3): 507. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Belik M, Liedes O, Vara S, Haveri A, Pöysti S, Kolehmainen P, et al. Persistent T cell-mediated immune responses against Omicron variants after the third COVID-19 mRNA vaccine dose. *Front Immunol* 2023; 14: 1099246. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Scovino AM, Dahab EC, Vieira GF, Freire-de-Lima L, Freire-de-Lima CG, Morrot A. SARS-CoV-2's Variants of Concern: A Brief Characterization. *Front Immunol* 2022; 13: 834098. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J; COVID-19 Genomics UK Consortium; et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21(3): 162-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc* 2021; 42(1): 8-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Renk H, Dulovic A, Seidel A, Becker M, Fabricius D, Zernickel M, et al. Robust and durable serological response following pediatric SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2022; 13(1): 128. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, Lin WH, Wontakal S, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol* 2021; 22(1): 25-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Hoşbul T, Yılmaz Üİ, Aydoğan CN, Şahiner F. mRNA Based SARS-CoV-2 Vaccines and Ongoing Researches. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(4): 19-29. [[Crossref](#)]
21. Rockstroh A, Wolf J, Fertey J, Kalbitz S, Schroth S, Lübbert C, et al. Correlation of humoral immune responses to different SARS-CoV-2 antigens with virus neutralizing antibodies and symptomatic severity in a German COVID-19 cohort. *Emerg Microbes Infect* 2021; 10(1): 774-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Wisniewski AV, Campillo Luna J, Redlich CA. Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. *PLoS One* 2021; 16(6): e0249499. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Tian X, Liu L, Jiang W, Zhang H, Liu W, Li J. Potent and Persistent Antibody Response in COVID-19 Recovered Patients. *Front Immunol* 2021; 12: 659041. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S cobas. Available at: <https://www.fda.gov/media/144037/download> [Accessed June 17, 2023].
25. Riestler E, Findeisen P, Hegel JK, Kabesch M, Ambrosch A, Rank CM, et al. Performance evaluation of the Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S immunoassay. *J Virol Methods* 2021; 297: 114271. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Jung K, Shin S, Nam M, Hong YJ, Roh EY, Park KU, et al. Performance evaluation of three automated quantitative immunoassays and their correlation with a surrogate virus neutralization test in coronavirus disease 19 patients and pre-pandemic controls. *J Clin Lab Anal* 2021; 35(9): e23921. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Flanagan KL, MacIntyre CR, McIntyre PB, Nelson MR. SARS-CoV-2 Vaccines: Where Are We Now? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(10): 3535-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

- 28.** US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age> [Accessed June 17, 2023].
- 29.** BioNTech SE, Mainz, Rhineland-Palatinate, Germany. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Demonstrates Strong Immune Response, High Efficacy and Favorable Safety in Children 6 Months to Under 5 Years of Age Following Third Dose. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-covid-19-vaccine-demonstrates-strong-immune> [Accessed May 23, 2023].
- 30.** Creech CB, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz AM, Melendez Baez I, et al.; KidCOVE Study Group. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2022; 386(21): 2011-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 31.** Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(12): 1645-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 32.** Kantarcioglu B, Iqbal O, Lewis J, Carter CA, Singh M, Lievano F, et al. An Update on the Status of Vaccine Development for SARS-CoV-2 Including Variants. Practical Considerations for COVID-19 Special Populations. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28: 10760296211056648. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 33.** Cojocaru C, Cojocaru E, Turcanu AM, Zaharia DC. Clinical challenges of SARS-CoV-2 variants (Review). *Exp Ther Med* 2022; 23(6): 416. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 34.** Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses* 2023; 15(1): 167. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 35.** Çiçek K, Özkaya Y, Eser E, Buran ZC, Öztürk Arıkan ZÖ, Akçalı S, et al. Homolog ve Heterolog Aşı Uygulamalarının SARS-CoV-2 Omicron Varyantı Üzerindeki Etkililiği: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Çalışanları Kohordü. *Mikrobiyol Bul* 2023; 57(2): 238-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 36.** Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The Concept of Classical Herd Immunity May Not Apply to COVID-19. *J Infect Dis* 2022; 226(2): 195-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 37.** Wong RSY. COVID-19 vaccines and herd immunity: Perspectives, challenges and prospects. *Malays J Pathol* 2021; 43(2): 203-17. [[PubMed](#)]
- 38.** Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol* 2022; 12: 809244. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 39.** Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Ioannidis JPA. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. *Environ Res* 2022; 209: 112911. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 40.** Sağlık İ, Payaslıoğlu M, Başkılıç Aydın R, Ener B, Ağca H, Tüzemen NÜ, et al. Antibody Response (IgM and IgG) After Two Doses of Immunization Against SARS-CoV-2 and Comparison of Two Different Third Dose Administrations. *J Mol Virol Immunol* 2023; 4(1): 1-14. [[Crossref](#)]
- 41.** Fazel M, Puntis S, White SR, Townsend A, Mansfield KL, Viner R, et al. Willingness of children and adolescents to have a COVID-19 vaccination: Results of a large whole schools survey in England. *EClinicalMedicine* 2021; 40: 101144. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 42.** Morgans HA, Schuster JE, Warady BA. Pediatric Vaccine Hesitancy and COVID-19. *Am J Kidney Dis* 2023; 81(1): 13-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 43.** Yılmaz M, Sahin MK. Parents' willingness and attitudes concerning the COVID-19 vaccine: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract* 2021; 75(9): e14364. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]