

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Multipl Sklerozda mRNA'ya Karşı İnaktive Covid-19 Aşı Yanıtlarının Sigara ile İlişkisi

The Effect of Smoking on Inactivated and mRNA Vaccine Responses Applied to Prevent COVID-19 in Multiple Sclerosis

Sedat ŞEN¹, Gökhan ARSLAN², Melih TÜTÜNCÜ³, Serkan DEMİR⁴, Öykü DİNÇ⁵, Tuncay GÜNDÜZ⁶, Cihat UZUNKÖPRÜ⁷, Haluk GÜMÜŞ⁸, Mesude TÜTÜNCÜ⁹, Ruveyda AKÇİN¹⁰, Serkan ÖZAKBAŞI¹¹, Mesrure KÖSEOĞLU⁹, Sena Destan BÜNÜL¹², Uzan GEZER³, Damla ÇETİNKAYA TEZER⁴, Cavid BABA¹³, Pınar ACAR ÖZEN¹⁴, Rabia KOÇ¹⁵, Tuğrul ELVERDİ¹⁶, Uğur UYGUNOĞLU³, Murat KÜRTÜNCÜ⁶, Yeşim BECKMANN⁷, İpek GÜNGÖR DOĞAN⁴, Ömer Faruk TURAN¹⁵, Cavit BOZ¹⁷, Murat TERZİ¹, Aslı TUNCER¹⁴, Sabahattin SAİP³, Rana KARABUDAK¹⁴, Bekir KOCAZEYBEK¹⁸, Hüsnü EFENDİ¹², Uğur BİLGE¹⁹, Akşel SİVA³

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, ²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, ³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ⁴Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye, ⁵Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ⁶İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ⁷Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁸Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ⁹İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, ¹⁰İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Türkiye, ¹¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ¹²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye, ¹³Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörobilim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ¹⁴Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ¹⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye, ¹⁶İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Türkiye, ¹⁷Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye, ¹⁸İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ¹⁹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) son zamanların en büyük sağlık sorunudur. Aşlar, COVID-19 pandemisini önlemenin tek yoludur. Aşı etkinliğini azaltan ve artıran faktörler olabilir. Multipl sklerozda (MS) bu faktörler, hastalığın doğasına ve kullanılan hastalık modifiye edici tedavilere (DMT) bağlı olarak değişebilir.

Yöntem: Çalışmamızda MS hastalarında inaktif virüs aşlarının (Sinovac) ve mRNA aşlarının (BioNTech) DMT'ler ve sigara kullanımı ile ilişkisini araştırdık. Aşı antikor yanıtları inaktif virüs ve mRNA aşlarının iki dozundan sonraki 4–12. Haftalar arasında değerlendirildi. Hastalar altı gruba ayrılmıştır; tedavisiz MS hastaları, ocrelizumab, fingolimod, interferonlar (interferon beta-1a ve interferon beta-1b), dimetil fumarat ve teriflunamid kullananlar. Her iki aşı için de analizler sigara içen ve içmeyen hastalarda ayrı ayrı yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 798 hasta dâhil edilmiştir. mRNA aşı grubunda, sigara içenler (n=159; 2982±326 AU/mL) içmeyenlere (n=302; 5903±545 AU/mL) kıyasla toplamda

daha düşük antikor titrelerine sahipti (p=0,020). İnaktif virüs aşı grubunda sigara içenler (n=136; 383±51 AU/mL) ve içmeyenler (n=270; 388±49 AU/mL) arasında toplamda anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,238). Her iki aşı grubunda da ocrelizumab ve fingolimod alan hastaların antikor seviyeleri diğer DMT'leri alanlara ve tedavi almayan MS hastalarına göre daha düşüktü. mRNA aşı grubunda, tedavi edilmemiş MS hastalarında, sigara içenlerde antikor seviyeleri sigara içmeyenlere göre daha düşüktü. Tedavi görmeyen MS hastaları için inaktif virüs aşı grubunda sigara içen ve içmeyenlerin antikor düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

Sonuç: Ocrelizumab ve fingolimod kullanan MS hastalarının antikor düzeyleri diğer DMT'lere göre daha düşüktür. Sigara kullanımı mRNA aşı grubunda antikor düzeylerini düşürürken, inaktif virüs aşı grubunda herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Aşı, COVID-19, hastalık modifiye edici tedavi, multipl skleroz, sigara içmek

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the biggest health challenge of recent times. Studies so far reveal that vaccination is the only way to prevent this pandemic. There may be factors that decrease or increase vaccine effectiveness. In multiple sclerosis (MS), some of these factors may cause changes in the effectiveness of the vaccine, depending on the nature of the disease and disease-modifying treatments (DMT). In this study, we aimed to investigate the relationship between antibody titer and smoking in non-treated and DMT-treated MS patients who received inactivated vaccine (Sinovac) and messenger RNA BNT162b2 (BioNTech) mRNA vaccines.

Method: Vaccine antibody responses were measured between 4–12 weeks after two doses of inactivated vaccine and mRNA vaccines. Patients were separated into 6 groups as: patients with MS without treatment PwMS w/o T, ocrelizumab, fingolimod, interferons (interferon beta-1a and interferon beta-1b), dimethyl fumarate, and teriflunomide. Antibody titers of smokers and non-smokers were compared for both vaccines and for each group.

Results: The study included 798 patients. In the mRNA vaccine group, smokers

(n=148; 2982±326 AU/mL) had lower antibody titers compared to the non-smokers (n=244; 5903±545 AU/mL) in total (p=0.020). In the inactivated vaccine group, no significant difference was detected between smokers (n=136; 383±51 AU/mL) and non-smokers (n=270; 388±49 AU/mL) in total (p=0.149). In both vaccine groups, patients receiving ocrelizumab and fingolimod had lower antibody titers than those receiving other DMTs or PwMS w/o T. In untreated MS patients, antibody levels in smokers were lower than in non-smokers in the mRNA vaccine group. No difference was found between antibody levels of smokers and non-smokers in any of the inactivated vaccine groups.

Conclusion: Ocrelizumab and fingolimod have lower antibody levels than PwMS w/o T or other DMTs in both mRNA and inactivated vaccine groups. Smoking decreases antibody levels in the mRNA vaccine group, while it has no effect in the inactivated vaccine group.

Keywords: COVID-19, disease modifying therapy, multiple sclerosis, smoking, vaccine

Cite this article as: Şen S, Arslan G, Tütüncü M, Demir S, Dinç Ö, Gündüz T ve ark., Multipl Sklerozda mRNA'ya Karşı İnaktive Covid-19 Aşı Yanıtlarının Sigara ile İlişkisi. Arch Neuropsychiatry 2023;60:252–256.

Öne Çıkan Noktalar

- MS hastalarında, mRNA aşısı inaktif aşıdan daha yüksek antikor titresi oluşturur.
- MS hastalarında, ocrelizumab ve fingolimod tedavileri daha düşük aşı yanıtına yol açar.
- Sigara içmek, mRNA aşısının antikor yanıtını azaltır ancak inaktif aşı yanıtını etkilemez.

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromuna neden olan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), insanlık tarihinin en yıkıcı küresel pandemilerinden biri olmuştur. Hastalık, ölüm ve sakatlıklara yol açmanın yanı sıra önemli ekonomik ve sosyokültürel etkileri de olmuştur. Multipl sklerozda (MS) hem hastalığın doğası hem de hastalığın tedavisinde uygulanan immün modülatör tedaviler (İMT) COVID-19 için kafa karıştırıcı bir durum yaratmıştır. Özellikle pandeminin ilk dönemlerinde bilinmeyenler oldukça fazlaydı. Klinik çalışmalar tedavisiz MS hastalarında (PwMS) COVID-19 için ekstra bir risk olmadığını göstermiştir (1). Öte yandan, anti-CD 20 tüketme özelliği olan İMT'lerin kullanılmasının COVID-19 enfeksiyonunu kötüleştirebileceği sonucuna varılmıştır (2–4).

Pandeminin yıkıcı etkilerinin azaltılmasında en önemli faktör hiç kuşkusuz aşılardan bulunabilirliğidir. Birçok merkezin çalışması ile etkin aşılardan mümkün olan en hızlı şekilde elde edilmiştir. Aşılama oranının artması ve virüsün geçirdiği mutasyonlarla birlikte pandeminin etkileri azalmış ve sosyal hayat normale dönmeye başlamıştır. Bununla birlikte COVID-19'a bağlı enfeksiyonlar ve ölümler önemli oranda azalmış olsa da halen devam etmektedir (5). Aşıların etkinliğini artıran veya azaltan faktörler olabilir. COVID-19'dan korunmanın en önemli faktörlerinden birinin tekrarlanan aşılama olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar yaş, obezite ve sigara kullanımı gibi faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir (6–12).

Farklı etki mekanizmalarına sahip COVID-19 aşısı mevcuttur. Bunlardan en yaygın kullanılanları inaktif aşı (Sinovac) ve haberci RNA BNT162b2 (BioNTech) mRNA aşılardır. Türkiye bu iki aşının birlikte uygulandığı nadir ülkelerden biridir. Çalışmamızda İMT alan ve almayan MS hastalarında sigaranın inaktif aşı ve mRNA aşı antikor titreleri üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Etik Kurul onayından sonra (Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı 10,09,2021–162329), veriler Türkiye'deki 11 MS merkezinden toplanmıştır. McDonald's 2017 tanı kriterlerine göre, katılımcı merkezlerde takip edilen, kesin MS tanılı 798 hasta (18–65 yaş) çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Diğer dâhil edilme kriterleri; en az 2 doz mRNA aşısı veya inaktif aşı yapılmış olmak, bir yıldır herhangi bir ilaç kullanmamak (tedavisiz PwMS için) veya son altı aydır İMT almaktır. Hastalar; tedavisiz PwMS, ocrelizumab, fingolimod, interferonlar (interferon beta-1a ve interferon beta-1b), dimetil fumarat ve teriflunomid şeklinde altı gruba ayrılmıştır. Kan örnekleri 2. aşılama 4–12 hafta sonra alınmıştır. IgG antikorlarını tespit etmek için otomatik bir SARS-CoV-2 IgG II Quant testi (Abbott) kullanılmıştır. Bu iki aşamalı immünoassay, kemilüminesan mikropartikül teknolojisi kullanılarak insan serumunda COVID-19'un spike reseptör bağlayıcı alanına karşı IgG antikorlarının kantitatif tayini yapılmıştır. Sigara içenler ve içmeyenler arasındaki ortalama IgG seviyelerindeki farklılıkları değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm değerler ortalama ± SEM olarak sunulmuştur. Anlamlılık p<0,05 olarak alınmıştır.

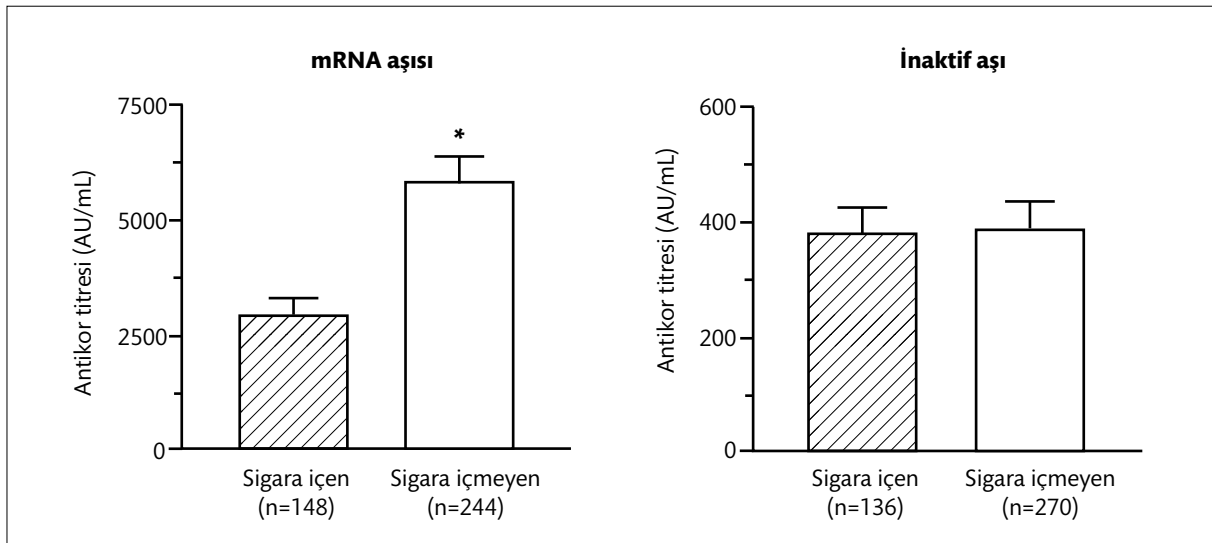
BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 38,69±10,49, erkek/kadın oranı 245/553 ve ortalama EDSS değeri 2,28±1,94 idi. Multipl skleroz alt tipine göre dağılımı; %83 RRMS, %12 SPMS ve %0,5 PPMS şeklindeydi. En çok kullanılan İMT ocrelizumab (%32) idi. Çalışma katılımcılarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

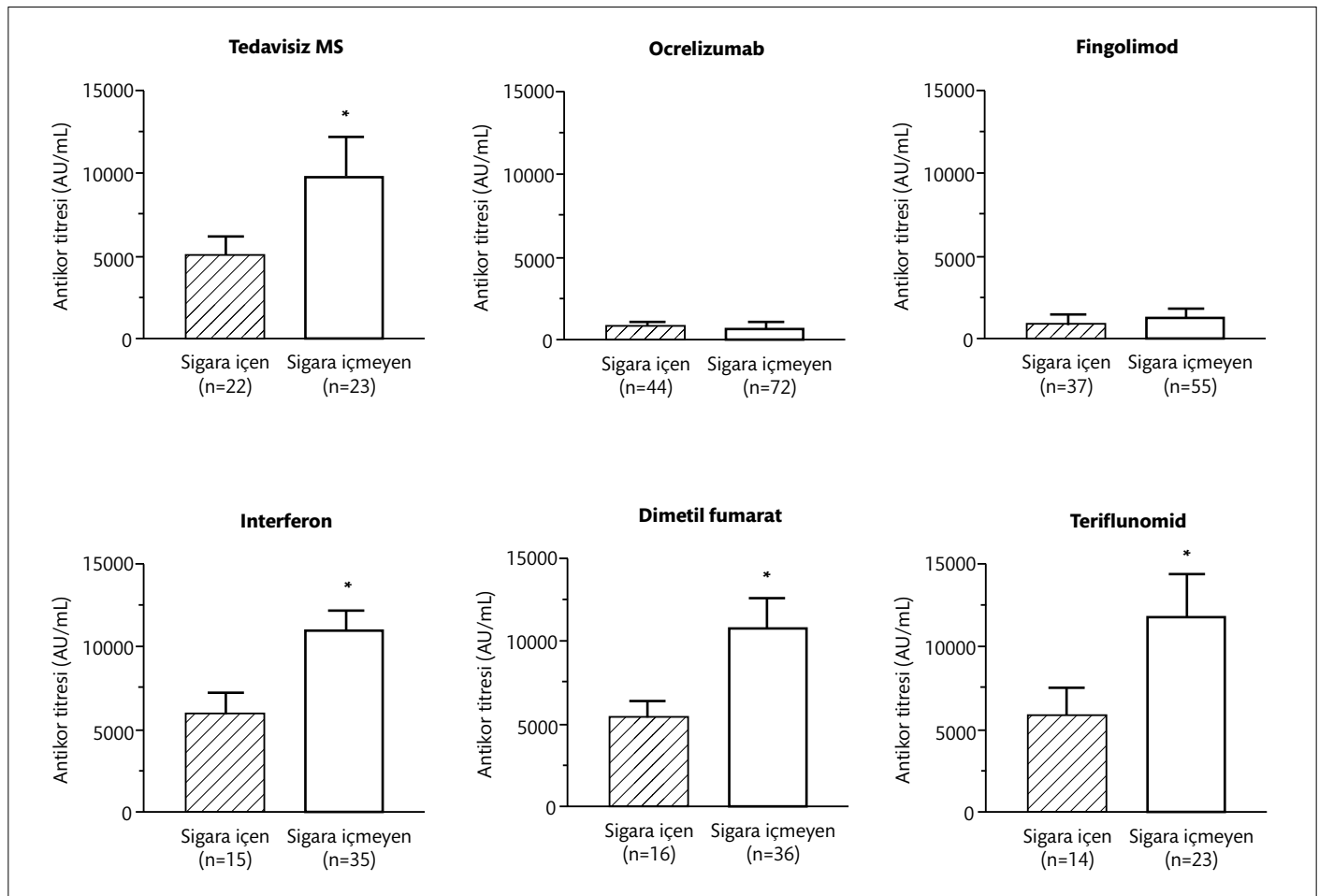
Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	mRNA aşısı Sigara içen	mRNA aşısı Sigara içmeyen	İnaktif aşı Sigara içen	İnaktif aşı Sigara içmeyen	Toplam
Yaş (Mean ± SD)	39,38±9,22	38,83±10,69	38,93±9,19	39,87±11,35	38,69±10,49
Cinsiyet (Erkek/kadın, n)	68/80	58/186	58/78	61/209	245/553
Beden kitle endeksi (kg/m ²)	24,56±3,82	24,23±4,54	25,07±4,48	25,08±4,20	24,71±4,30
Son EDSS ^a (Mean ± SD)	2,19±1,87	1,86±1,73	2,26±1,92	2,73±2,07	2,28±1,94
MS tipi, n (RRMS ^b /SPMS ^c /PPMS ^d)	116/18/14	210/20/14	116/17/3	220/43/7	662/98/38
TBVS ^e (Mean ± SD)	52,68±14,90	53,09±15,91	57,40±16,63	56,37±17,22	54,81±16,03
PwMS w/o T ^f , n	22	23	12	11	68
Ocrelizumab, n	44	72	33	108	257
Fingolimod, n	37	55	36	58	186
Interferon, n	15	35	18	37	105
Dimetil fumarat, n	16	36	21	33	106
Teriflunomid, n	14	23	16	23	76

a: EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği; b: RRMS: Nükseden-Tekrarlayan Multipl Skleroz; c: SPMS: Sekonder-Progressif Multipl Skleroz; d: PPMS: Primer-Progressif Multipl Skleroz; e: TBVS: İkinci aşı dozu ile numune toplama tarihi arasındaki süre; f: PwMS w/o T: Tedavi görmeyen MS'li bireyler.



Şekil 1. Aşı tipine göre antikor titresinin sigara içimine göre dağılımı.

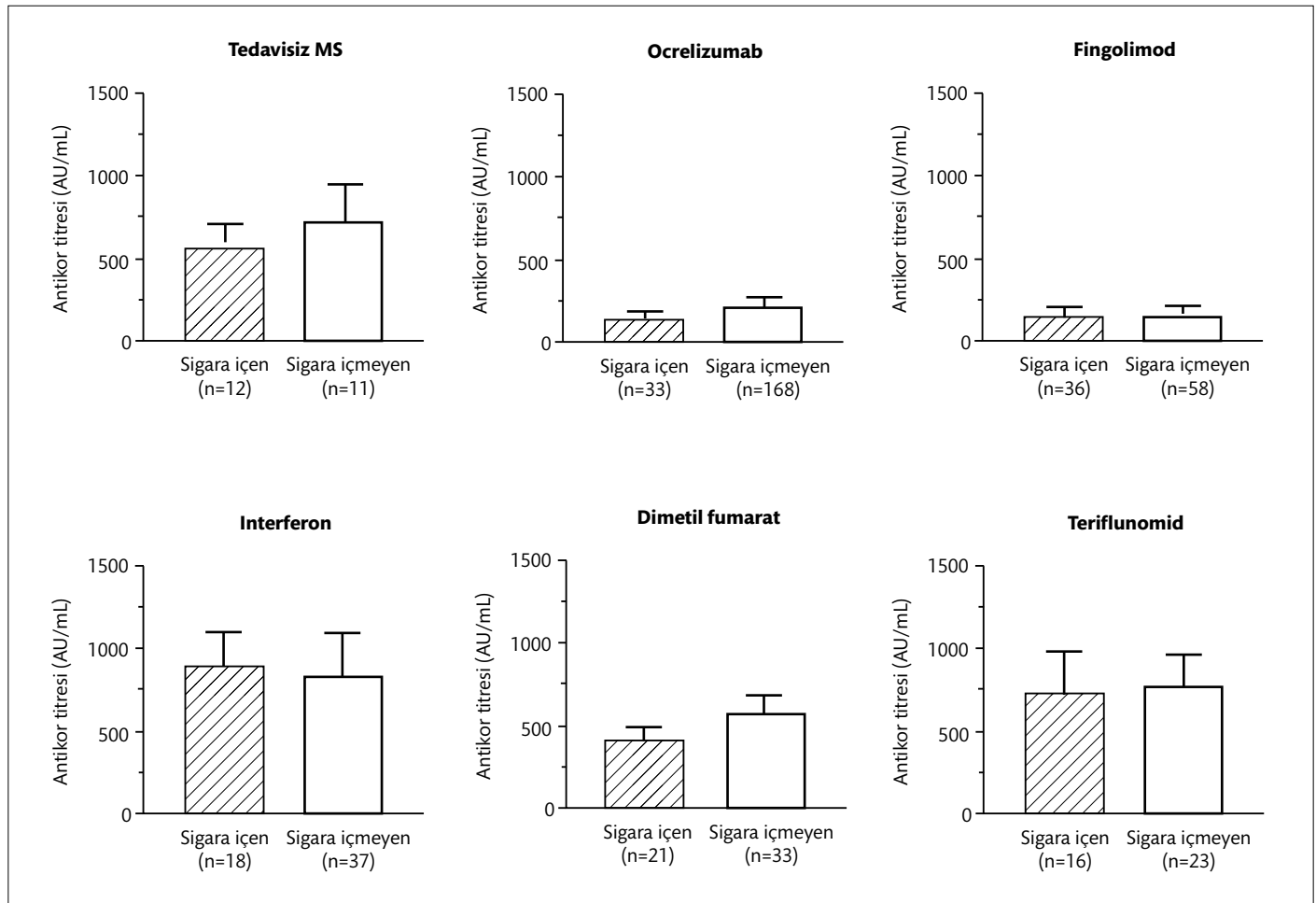


Şekil 2. mRNA aşı grubu, İMT'lerin sigara içme durumuna göre antikor titresini dağılımı.

mRNA aşısı, inaktif aşıya göre daha yüksek antikor titreleri oluşturmuştur. mRNA aşı grubunda, sigara içenler (n=148; 2982±326 AU/mL) içmeyenlere (n=244; 5903±545 AU/mL) kıyasla toplamda daha düşük antikor titrelerine sahiptir (p=0,020) (Şekil 1). İnaktif aşı grubunda, sigara içenler (n=136; 383±51 AU/mL) ve içmeyenler (n=270; 388±49 AU/mL) arasında toplamda anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,238) (Şekil 1).

Her iki aşı içinde, ocrelizumab ve fingolimod gruplarının antikor titreleri, sigara içen veya içmeyen tedavisiz ve diğer DMT gruplarına kıyasla daha düşüktür.

mRNA aşısı alt gruplarında, sigara içen ocrelizumab (n=44; 728±239 AU/mL) ve fingolimod (n=37; 699±223 AU/mL) ile tedavi edilen hastaların



Şekil 3. İnaktif aşı grubu, İMT'lerin sigara içme durumuna göre antikor titresi dağılımı.

antikor titreleri, sigara içmeyen ocrelizumab (n=108; 699±223 AU/mL) ve fingolimod (n=55; 1315±413 AU/mL) hastalarına kıyasla farklı değildi (Şekil 2). Bununla birlikte, sigara kullanan; tedavisiz PwMS (n=22; 5205±884 AU/mL), interferonlar (n=15; 6022±1089 AU/mL), dimetil fumarat (n=16; 5418±766 AU/mL) ve teriflunomid (n=14; 5857±1591 AU/mL) kullanan hastaların antikor titreleri sigara kullanmayan tedavisiz PwMS (n=23; 9863±2194 AU/mL), interferon (n=37; 10967±1140 AU/mL), dimetil fumarat (n=36; 10803±1669 AU/mL) ve teriflunomid (n=23; 11779±2482 AU/mL) hastalara kıyasla daha düşük antikor titrelerine sahipti (sırasıyla; p=0,037, p=0,011, p=0,042, p=0,047) (Şekil 2).

Sigara kullanan ve inaktif aşı alt gruplarının hiçbirinde sigara içmeyenlere kıyasla anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Şekil 3). Sigara içen inaktif aşı alt gruplarındaki antikor seviyeleri şöyledir; tedavisiz PwMS (n=12; 559±119 AU/mL), ocrelizumab (n=33; 125±45 AU/mL), fingolimod (n=36; 142±54), interferonlar (n=18; 886±200 AU/mL), dimetil fumarat (n=21; 413±66 AU/mL) ve teriflunomid (n=16; 721±251 AU/mL). Sigara içmeyen inaktif aşı alt gruplarındaki antikor seviyeleri şöyledir; tedavisiz PwMS (n=11; 712±184 AU/mL), ocrelizumab (n=108; 201±48 AU/mL), fingolimod (n=58; 142±61), interferonlar (n=37; 831±252 AU/mL), dimetil fumarat (n=33; 568±101 AU/mL) ve teriflunomid (n=23; 768±189 AU/mL) (Şekil 3).

TARTIŞMA

COVID-19 aşıları MS hastalarında ve sağlıklı kişilerde güvenli ve etkili bir şekilde uygulanmıştır. mRNA aşısının hem MS hem de sağlıklı kişilerde inaktif aşıdan daha yüksek antikor yanıtları ürettiği gösterilmiştir (13–15). Çalışmamızda, bu sonuçlara benzer şekilde, mRNA aşısı uygulanan

MS hastalarının inaktif aşıya göre daha yüksek antikor yanıtları ürettiği sonucuna vardık. Uygulanan aşının türü dışında antikor yanıtını etkileyen bazı dış etkiler de vardır. Bunların başında sigara kullanımı gelmektedir (6,12). Ayrıca ileri yaş ve aşırı kilolu olmak da aşının hümmoral yanıtını etkileyebilir (3). Çalışmamızda, aşının hümmoral yanıtında aşırı kilolu olma ile ilgili bir fark bulamadık. Bunun nedeni, kohortumuzda vücut kitle endeksi yüksek olan hasta sayısının az olması olabilir. Bu durum nedeniyle, fazla kilolu olmanın antikor yanıtı üzerindeki etkisini ortaya koyamadık. Ancak sigara kullanımı ile antikor yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirebildik. Sigara kullanımı özellikle mRNA aşısına karşı antikor yanıtı ile ilişkilidir (6,12). İnaktif aşı yanıtı sigara kullanımı ile ilişkili değildir. Multipl skleroz hastalarında COVID-19 aşısının hümmoral yanıtları ile sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve bu durumu mRNA ve inaktif aşılarla karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu durumu yüksek sayıda hastada ortaya koyan veriler sunmaktadır. mRNA aşısı yapılan MS hastalarında sigara içimi ile aşı antikor yanıtı anlamlı olarak azalırken, inaktif aşı yapılanlarda bu durum ortaya çıkmamıştır.

İmmün modülatör tedaviler MS tedavisinde etkinlik ve güvenlik verileri göz önünde bulundurularak kullanılmaktadır. Özellikle anti-CD 20 tüketen tedavileri (ocrelizumab ve rituximab) kullanan hastaların daha şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarına sahip olduğu bilinmektedir (16,17). Ayrıca, bu tedavileri alan ve fingolimod kullanan hastalarda aşının COVID-19 hümmoral yanıtı da daha düşük bulunmuştur (14,15). Çalışmamızda hastalar kullandıkları İMT'lere göre gruplandırılmıştır. Grupların aşı antikor yanıtları aşı tipi, sigara kullanımı ve İMT'lere göre ayrıntılı olarak incelenmiştir. Çalışmamızda, fingolimod ve ocrelizumab kullanan hastaların antikor titreleri, diğer İMT'leri kullanan veya tedavisiz PwMS'den daha düşük

bulunmuştur. Bu tedavilerin kullanımı, sigara içme durumundan bağımsız olarak aşı antikor yanıtı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu gruptaki antikor yanıtları çok düşük olduğu için sigaranın etkisini görmemiş olmamız mümkündür. Öte yandan interferon, teriflunamid ve dimetil fumarat kullanımı antikor yanıtı açısından bir dezavantaj değildir (16,17). Tedavi PwMS'lerin antikor titreleri ile interferon, teriflunamid ve dimetil fumarat kullanan hastaların antikor titreleri arasında bir fark olmadığını gözlemleyerek bu sonuca varabiliriz. Öte yandan, sigara içmek bağımsız bir risk faktörüdür; sigara içen ancak herhangi bir İMT kullanmayan MS hastalarının antikor yanıtının düşük olması da bunu göstermektedir. Bu etkinin inaktif aşı grubunda görülmemesi, sigara içmenin aşının mRNA hümorale yanıtı için bir belirleyici olduğunu ancak aşının inaktif hümorale yanıtı için bir risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, aşı antikor yanıtı için etkili olabilecek sigara dışındaki diğer risk faktörlerini yeterince ortaya koyamamış olmamızdır. Ayrıca antikor yanıtının tek başına COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için yeterli bilgi sağlayan bir parametre olup olmadığı da tartışmalıdır. Bu nedenle çalışmamıza dâhil edilen hastaların uzun süre takip edilmesi ve COVID-19 ile enfekte olup olmadıklarının veya enfeksiyonun şiddetinin bilinmesi önemlidir.

SONUÇ

Genel olarak, sigara içmek mRNA aşısının hümorale yanıtını azaltırken, inaktif aşının hümorale yanıtı değişmemektedir. Ocrelizumab ve fingolimod ile tedavi edilen PwMS'ler, sigara kullanımından bağımsız olarak düşük antikor titrelerine sahip olduklarından COVID-19 için risk altında olabilirler. Sigara kullanımı interferon, teriflunamid ve dimetil fumarat kullanan hastalarda mRNA aşısının antikor titrelerini azaltmıştır. İnaktif aşının hümorale yanıtı, tedavi edilmemiş veya İMT'leri almış MS hastalarında sigara kullanımı ile ilişkili değildir.

Etik Komite Onayı: Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı 10,09,2021-162329 tarihli kararı uyarınca izin alınmıştır.

Hasta Onamı: Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- SŞ, AS, MT, GA, SD; Tasarım- SŞ, MT, GA, SD; Denetleme- SŞ, MT, AS, GA, HE, SD; Kaynaklar- AS, MT, SD, SŞ; Malzemeler- SŞ, MT, SD, OG, BK, AS; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi- Bütün yazarlar; Analiz ve/veya Yorum- SŞ, GA, MT, SD, AS, UB; Literatür Taraması- SŞ, MT, GA, AS; Yazıyı Yazan- SŞ, GA, AS; Eleştirel İnceleme- SŞ, AS, HE, UB, RK.

Çıkar Çatışması: S. Şen, M. Tütüncü, S. Demir, T. Gündüz, C. Uzunköprü, H. Gümüş; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Teva, Biogen Idec/Gen Pharma.

Aslı Tuncer, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis'ten danışma kurullarına katılım, eğitim dersleri verme ve/veya bilimsel kongre veya sempozyumlara katılım karşılığında seyahat ve kayıt teminatı karşılığında ücret veya danışmanlık ücreti almıştır; Teva, Biogen Idec/Gen Pharma.

Serkan Özakbaş, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Teva'dan danışma kurullarına katılım, eğitim dersleri verme ve/veya bilimsel kongre veya sempozyumlara katılım için seyahat ve kayıt teminatı karşılığında ücret veya danışmanlık ücreti almıştır; Biogen Idec/Gen Pharma.

H. Efendi, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono'dan danışma kurullarına katılım, eğitim dersleri verme ve/veya bilimsel kongre veya sempozyumlara katılım karşılığında seyahat ve kayıt teminatı karşılığında ücret veya danışmanlık ücreti almıştır; Novartis, Teva, Biogen Idec/Gen Pharma of Turkey ve Abdi İbrahim.

Rana Karabudak, Roche, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Teva, Biogen Idec/Gen Pharma of Turkey'den eğitim konferansları, katılımcı danışma kurulları için danışmanlık ücretleri ve bilimsel kongre veya sempozyumlara katılım için seyahat bursu almıştır; Abdi İbrahim İlaç, Deva ve ARIS.

Aksel Siva, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis'ten danışma kurullarına katılım, eğitim dersleri verme ve/veya bilimsel kongre veya sempozyumlara katılım karşılığında seyahat ve kayıt teminatı karşılığında ücret veya danışmanlık ücreti almıştır; Teva, Biogen Idec/Gen Pharma of Turkey ve Abdi İbrahim İlaç.

Yazarların geri kalanı, çalışma projesiyle ilgili herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek: Yazar (lar) araştırma, yazarlık ve/veya bu makalenin yayımlanması için herhangi bir finansal destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- Sen S, Karabudak R, Schiavetti I, Demir S, Ozakbas S, Tutuncu M, et al. The outcome of a national MS-COVID-19 study: what the Turkish MS cohort reveals? *Mult Scler Relat Disord*. 2022;52:102968. [Crossref]
- Sormani MP, Schiavetti I, Landi D, Carmisciano L, De Rossi N, Cordioli C, et al. SARS-CoV-2 serology after COVID-19 in multiple sclerosis: an international cohort study. *Mult Scler*. 2022;28:1034–40. [Crossref]
- Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesi C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77:1079–88. [Crossref]
- Laroni A, Schiavetti I, Sormani MP, Uccelli A. COVID-19 in patients with multiple sclerosis undergoing disease-modifying treatments. *Mult Scler*. 2021;27:2126–36. [Crossref]
- World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>
- Ferrara P, Gianfredi V, Tomaselli V, Polosa R. The effect of smoking on humoral response to COVID-19 vaccines: a systematic review of epidemiological studies. *Vaccines (Basel)*. 2022;16:10:303. [Crossref]
- Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, et al. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38:e3465. [Crossref]
- O'Rourke K. Age and smoking predict antibody titers after the BNT162b2 COVID-19 vaccine. *Cancer*. 2022;128:431. [Crossref]
- Ponticelli D, Losa L, Campagna D, Magliuolo R, Vitale A, Cacciapuoli D, et al. Smoking habits predict adverse effects after mRNA COVID-19 vaccine: empirical evidence from a pilot study. *Public Health*. 2023;21:19:18–21. [Crossref]
- Ferrara P, Ponticelli D, Agüero F, Caci G, Vitale D, Borrelli M, et al. Does smoking have an impact on the immunological response to COVID-19 vaccines? Evidence from the VASCO study and need for further studies. *Public Health*. 2022;203:97–9. [Crossref]
- Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, Kurihara M, Koike R, Katsube O, et al. Age and smoking predict antibody titres at 3 Months after the second dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2021;18:9:1042. [Crossref]
- Pitzalis M, Idda ML, Lodde V, Loizedda A, Lobina M, Zoledziewska M, et al. Effect of different disease-modifying therapies on humoral response to BNT162b2 Vaccine in Sardinian multiple sclerosis patients. *Front Immunol*. 2021;12:781843. [Crossref]
- Schiavetti I, Inglese M, Frau J, Signoriello E, Caleri F, Stromillo ML, et al. Antibody response elicited by the SARS-CoV-2 vaccine booster in patients with multiple sclerosis: who gains from it? *Eur J Neurol*. 2023;30:2357–64. [Crossref]
- Tütüncü M, Demir S, Arslan G, Dinç O, Şen S, Gündüz T, et al. mRNA versus inactivated virus COVID-19 vaccines in multiple sclerosis: humoral responses and protectivity –does it matter? *Mult Scler Relat Disord*. 2023;75:104761. [Crossref]
- Stefanou M-I, Palaiodimos L, Theodorou A, Christodoulou MV, Tzartos JS, Tzanetakos D, et al. Safety of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2023;29:585–94. [Crossref]
- Simpson-Yap S, De Brouwer E, Kalincik T, Rijke N, Hillert JA, Walton C, et al. Associations of disease-modifying therapies with COVID-19 severity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;97:e1870–85. [Crossref]
- Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Muiola L, et al.; Musc-19 Study Group. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021;89:780–9. [Crossref]