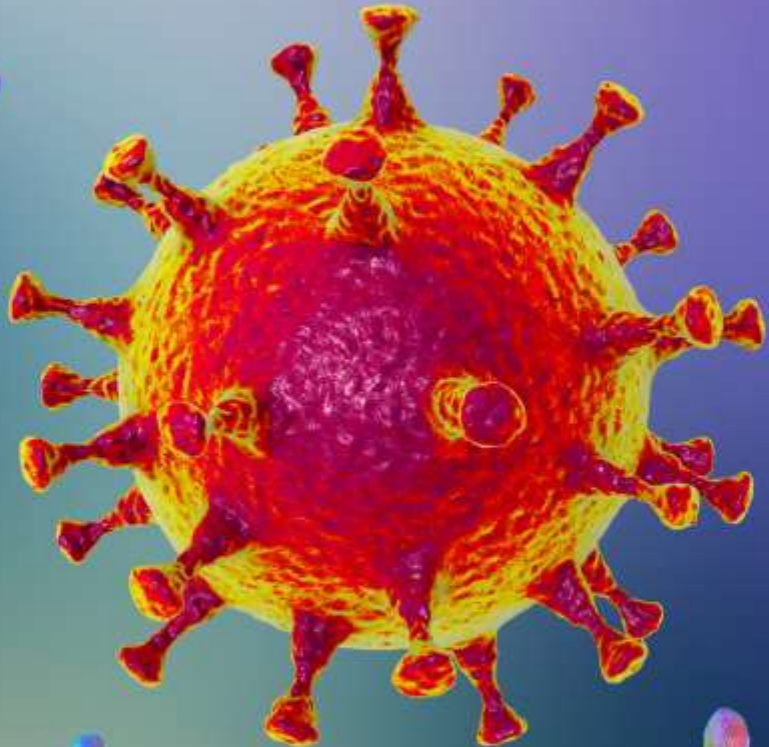


AŞI YANITINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER AŞIDAN KAÇIŞ MEKANZMALARI

Dr.Taliha Karakök

KLİMİK
2025

talihapala@hotmail.com



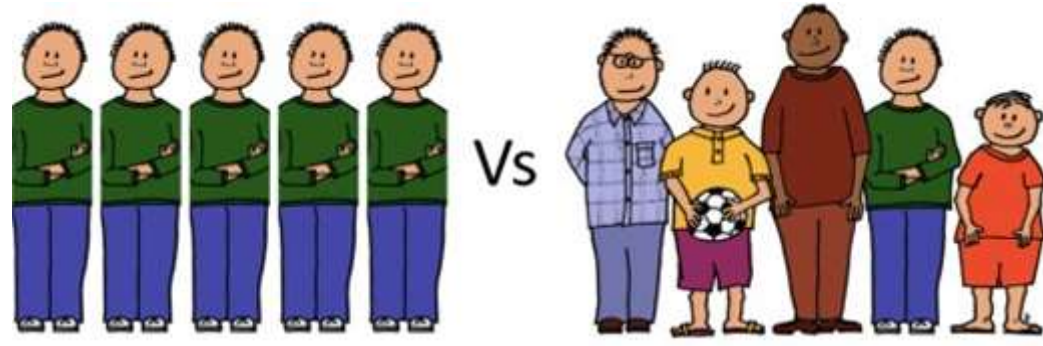


01 Tanımlar

02 Aşı Yanıtı Nasıl Ölçülür

03 Aşı Yanıtını Etkileyen Faktörler

04 Aşıdan Kaçış



Özellik	Aşı Etkinliği (Efficacy)	Aşı Etkililiği (Effectiveness)
Ölçüm Yeri	Klinik araştırmalar (RCT)	Gerçek yaşam, saha çalışmaları
Koşullar	Kontrollü, ideal	Günlük yaşam koşulları
Katılımcı Grubu	Seçilmiş gönüllüler	Genel nüfus
Amacı	Biyolojik başarıyı ölçer	Toplumsal başarıyı ölçer
Karıştırıcı Etkiler	Minimal	Olabilir (yaş, komorbidite, erişim vb.)

Özellik	Aşı Başarısızlığı (Vaccine Failure)	Aşıdan Kaçış (Immune Escape)
Tanım	Aşı uygulanmasına rağmen bireyde yeterli koruyuculuk gelişmemesi.	Patojenin, bağışıklık sistemi tarafından tanınmaktan kaçınması.
Nedeni	Bozulmuş bağışıklık	- Patojenin antijenik değişim geçirmesi (mutasyon)
Aşıyla İlgili mi?	Evet, aşının kişide yeterince etkili olamaması.	Hayır, patojenin kendini değiştirmesiyle ilgilidir.
Çözüm	-Rapel doz - Alternatif aşı rejimi - Bağışıklık değerlendirmesi	- Aşı güncellenmesi - Yeni antijen hedeflerinin geliştirilmesi

Aşı yanıtı nasıl ölçülür?

- Geometrik ortalama antikor titresi (GMT),
- Serokonversiyon oranı (SCR),
- Seroproteksiyon oranı (SPR),
- Fonksiyonel antikor düzeyleri (akış sitometrisi ile opsonofagositoz testleri aracılığıyla)
- Antikor afinitesi,
- B ve T hücre aktivasyonu,
- Lenfoproliferasyon ve sitokin yanıtları

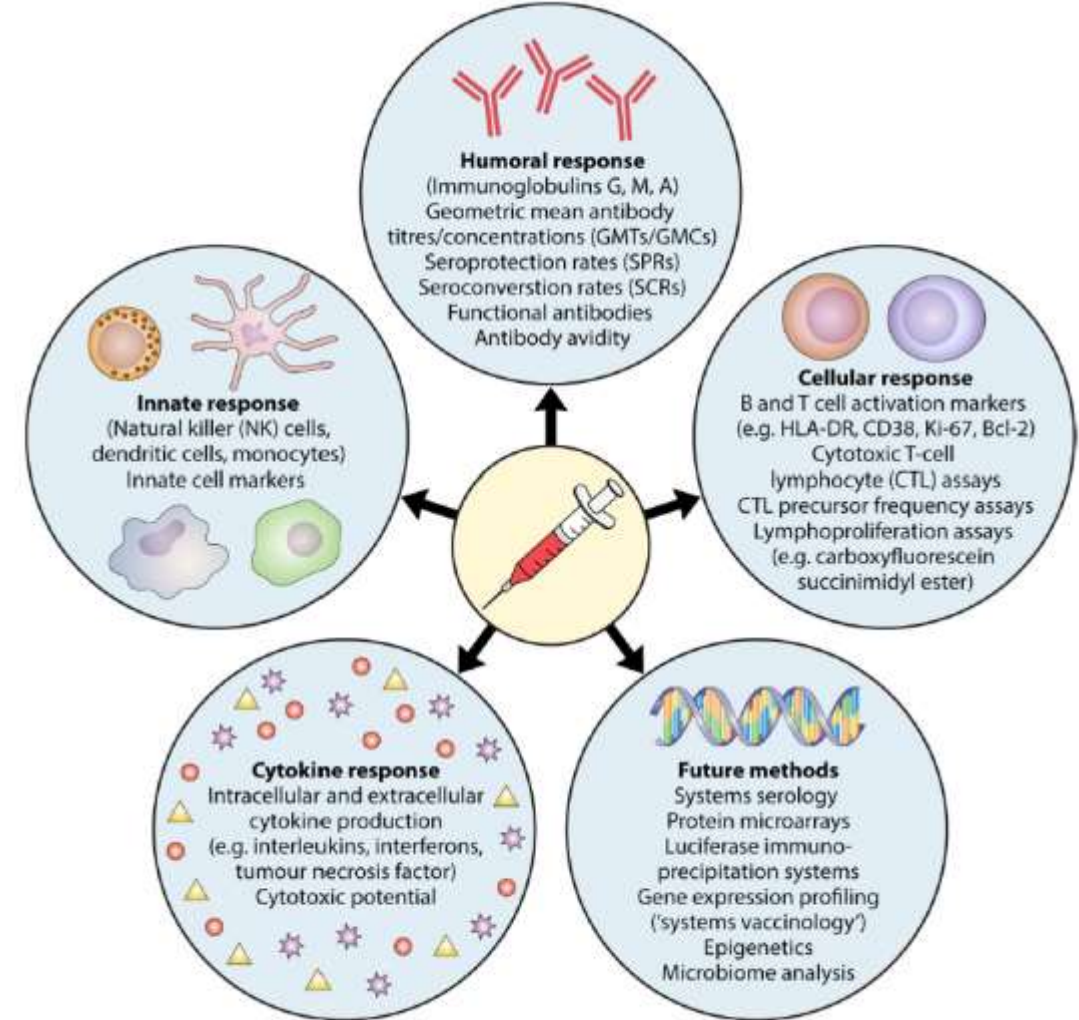
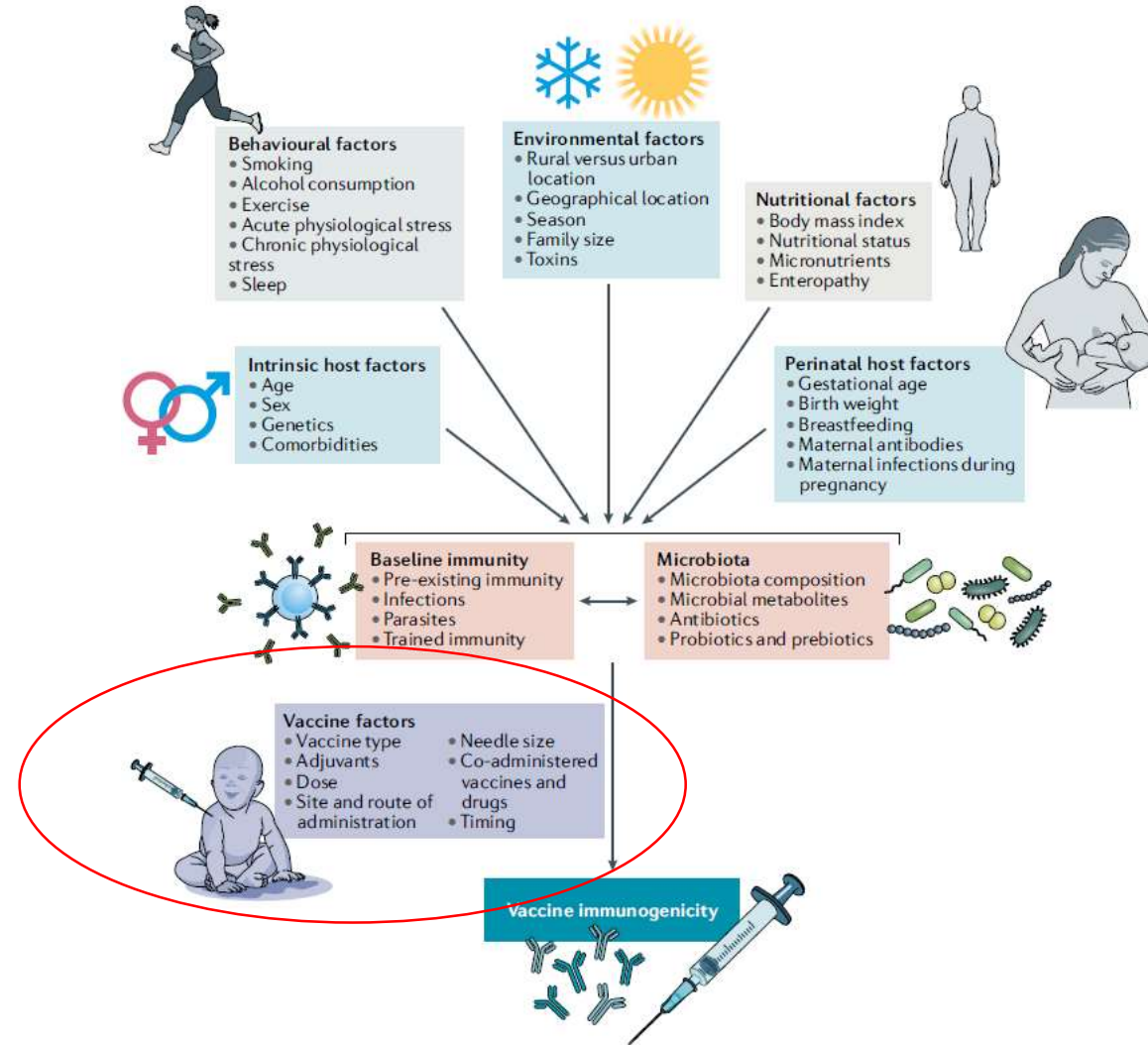


FIG 2 Methods for quantifying vaccine responses.

Klinik anlamlılık

- İnaktif mevsimsel **grip** aşısı ile oluşan antikor titreleri bireyler arasında yaklaşık **100 kat** farklılık
- Konjuge **pnömokok** aşısı ve **Haemophilus influenzae** tip b aşısına karşı oluşan antikor yanıtları **40 kata** kadar
- **BCG** aşısı yapılan bebeklerde ise sitokin geri çağırma yanıtları **10 log** katına kadar değişebilir
- Bu farklılıklar yalnızca zayıf bağışıklık yanıtı olan bireylerde önem taşıyabilir
- Sadece bağışıklığın süresi üzerinde etkili olabilir.

Aşı Yanıtını Etkileyen Faktörler



Aşı ilişkili faktörler

- Aşının türü
- Ürün ya da suş farkı
- Adjuvan
- Soğuk zincir (antijen stabilitesi veya adjuvan yapısı bozulabilir)

Aşı Türü	Bağışıklık Yanıtı
Canlı zayıflatılmış aşılar	🔥 Çok güçlü ve uzun süreli
Canlı vektör aşılar (örn. adenovirüs taşıyıcı)	🔥 Güçlü
İnaktive (öldürülmüş) aşılar	💪 Orta düzeyde
Protein alt birim (subunit) aşılar	🧐 Orta-zayıf
Toksoid aşılar	🧐 Zayıf-orta
mRNA aşıları	💪 Güçlü (kisa vadede)
DNA aşıları	🔄 Değişken (klinikte sınırlı)

Aşı dozu

- Bazı aşılar için yanıtta önemli
- >65 yaş İnfluenza aşısı
- Hemodiyaliz hastalarında Hepatit B aşısı

Aşının uygulanması

- Aşı takvimi
 - Daha uzun aralıklarla uygulanan aşı takvimleri, genellikle daha yüksek bağışıklık yanıtları
 - HepB aşılamasında, 1. ve 2. dozlar ya da 2. ve 3. dozlar arasındaki sürenin uzaması, daha yüksek GMT ve seroproteksiyon oranları (SPR) ile ilişkilidir
 - Halk sağlığı hedeflerine uygunluk!

Uygulanma yolu

- İntramüsküler aşılama → T hücresi aracılı bağışıklığa
- İntradermal aşılama → Dendritik hücre aracılı bağışıklığa
 - Daha az antijenle yeterli bağışıklık sağlanabilir
 - İM HepB aşısına yanıt vermeyen bireyler, intradermal uygulamaya yanıt verebilir
- Erişkinlerde, HepB aşısının gluteal bölge uygulanması, deltoid kasa uygulanmasına kıyasla daha düşük antikor yanıtıyla ilişkili

Saat

- Sabah aşılamada cevap daha yüksek



Vaccine

Volume 34, Issue 24, 23 May 2016, Pages 2679-2685



Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial

Joanna E. Long^a, Mark T. Drayson^b, Angela E. Taylor^d, Kai M. Toellner^b, Janet M. Lord^{c 1}, Anna C. Phillips^{a 1}  

Aşı yanıtında kişiye ait faktörler

- Yaş
 - Uç yaşlarda aşı yanıtı düşük
- Cinsiyet
 - Bazı aşılar da yanıtın kadınlarda daha yüksek olduğu görülmüş
- Genetik
 - Bazı HLA alleleri bozulmuş aşı yanıtı ile ilişkili olabilir



- Davranışsal faktörler
 - Sigara,alkol,beslenme,stres,egzersiz
 - Sonuçlar yetersiz
- Kronik hastalıklar
 - İmmünsüpresif hastalıklar, KBH
 - Çocuklarda DM ve Çölyak hastalığı bozulmuş aşı yanıtı ile ilişkili
- Beden kitle indeksi (BMI)
 - BMI artışının, Hepatit A ve Hepatit B aşılara karşı antikor yanıtlarıyla ters orantılı

Latent enfeksiyonlar

- CMV immunosenesens
- Yayın yanlılığı
- Kanıt net değil

Medical Microbiology and Immunology (2019) 208:305–321
<https://doi.org/10.1007/s00430-019-00602-z>

ORIGINAL INVESTIGATION

Effect of latent cytomegalovirus infection on the antibody response to influenza vaccination: a systematic review and meta-analysis

S. P. H. van den Berg^{1,2}  · K. Warmink¹ · J. A. M. Borghans² · M. J. Knol³ · D. van Baarle^{1,2}



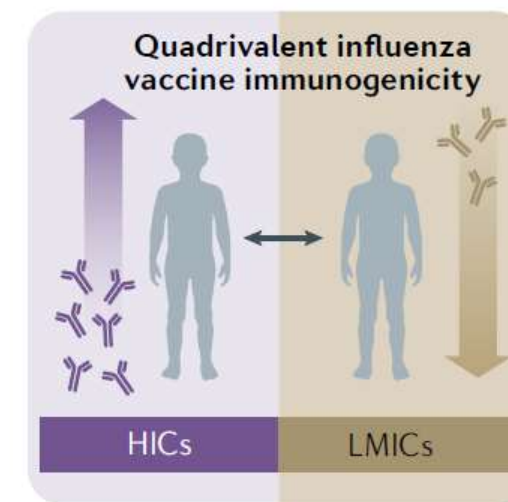
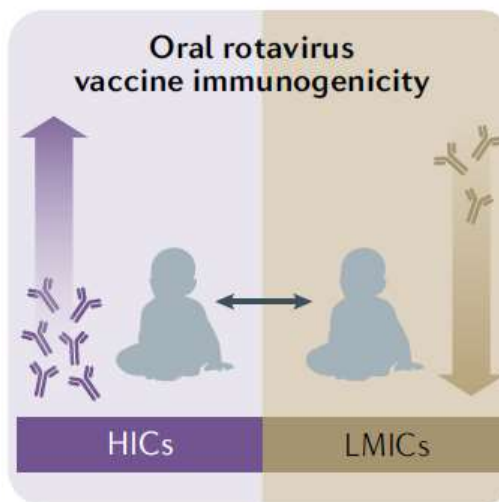
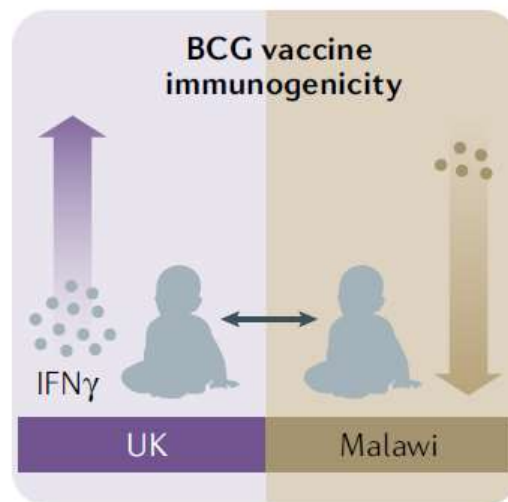
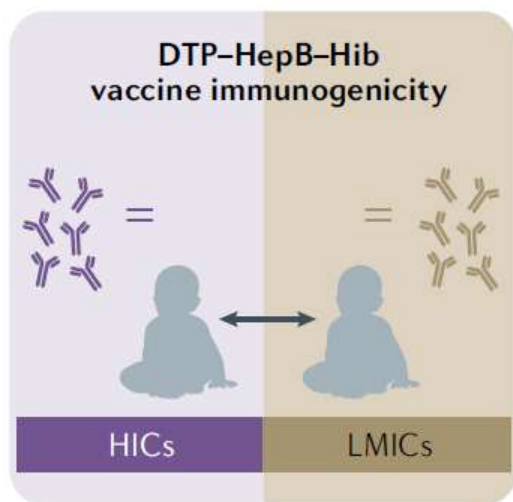
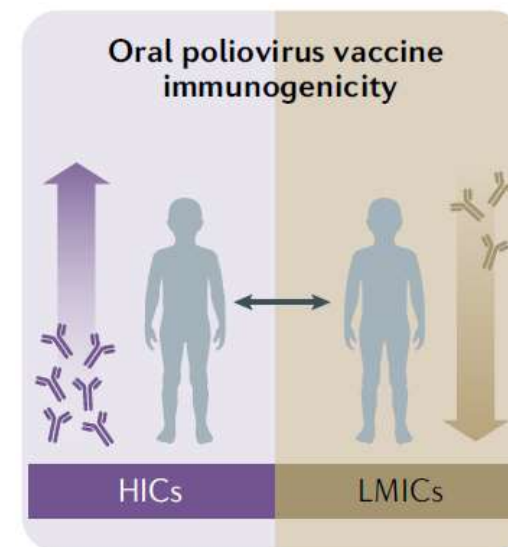
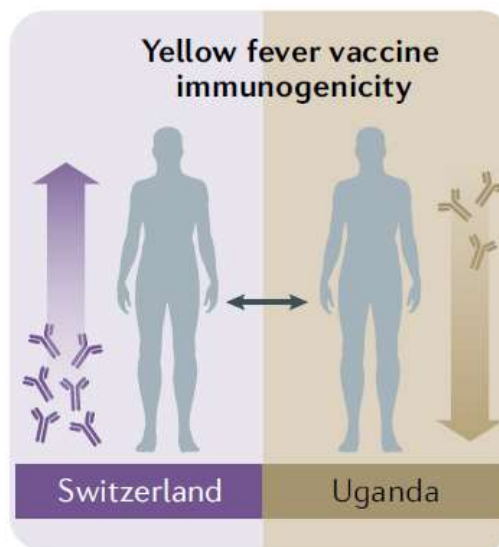
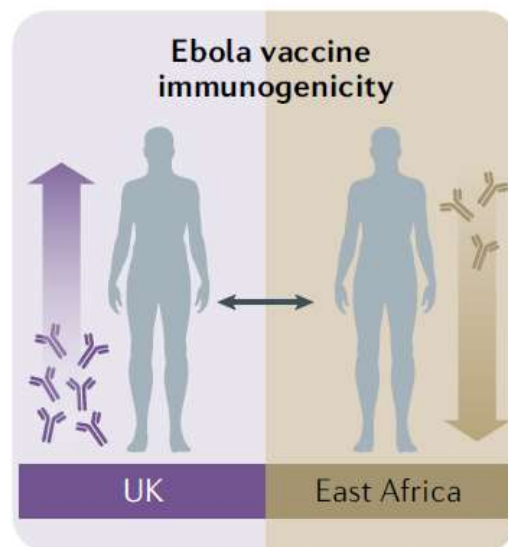
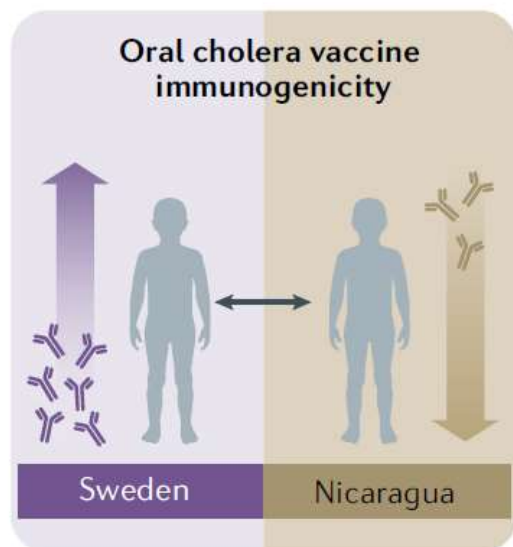
Mikrobiyota

REVIEWS

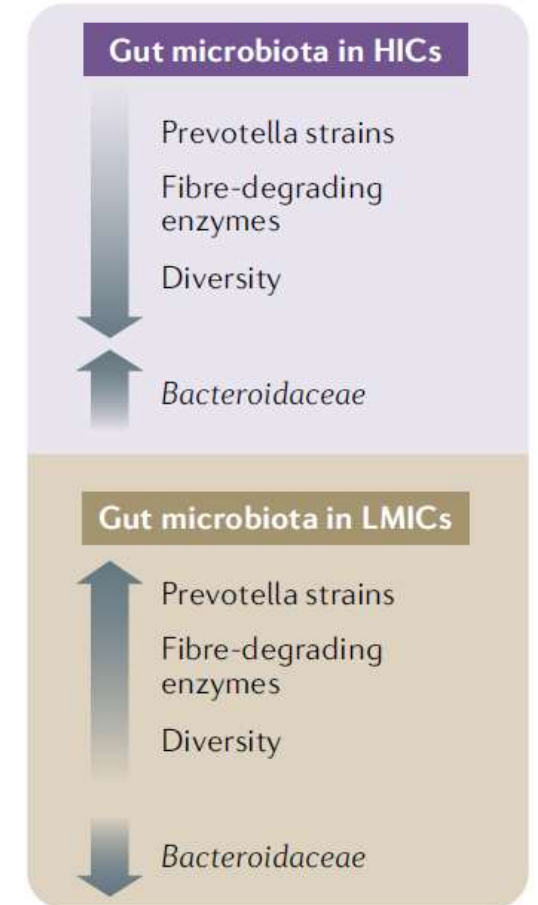


Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms

David J. Lynn^{1,2}  , Saoirse C. Benson^{1,2} , Miriam A. Lynn¹  and Bali Pulendran³ 



- Özellikle oral aşılaraya yanıt düşük gelirli ülkelerde daha düşük
- Rotavirüs aşılarını kapsayan randomize kontrollü çalışmaları değerlendirilen bir metaanalizde
 - Yüksek gelirli ülke → 2 hafta sonra yanıt %94-98
 - Düşük gelirli ülke → 2 hafta sonra yanıt %66-44



Mikrobiyata-Aşı ilişkisi

- Mekanizma net değil
- Doğal adjuvan
- Mikrobiyota tarafından üretilen immünomodülatör metabolitler

Prebiyotik-Probiyotik

- 26 RCT'nin %50 sinde probiyotik kullanımının aşı yanıtını etkileyebileceğine dair sonuç
- Çalışmalar heterojen



Vaccine

Volume 36, Issue 2, 4 January 2018, Pages 207-213



Review

The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review

Petra Zimmermann  , Nigel Curtis

Aşı yanıtında perinatal faktörler

- Yenidoğanlarda
 - Preterm doğum
 - Düşük doğum ağırlığı
 - Gebelikte steroid kullanımı
 - Formül mama ile beslenme



Düşük aşı yanıtı
ile ilişkili olabilir!



Maternal etkiler

- Maternal antikorlar
 - Maternal antikorların Kızamık aşısı yanıtına etkisini inceleyen bir metaanalizde anneden geçen antikorların serokonversiyon oranlarını ortalama %33,2 oranında azalttığını gösterilmiştir
- Annenin Beden Kitle İndeksi
 - Bebeklerde BCG aşısına verilen sitokin yanıtları annenin BKİ ile ters orantılı
- Annenin gebelikte bazı parazitik enfeksiyonları
 - Sıtma, strongiloides gibi bazı enfeksiyonların yenidoğanda aşısı yanıtını etkileyebilir

Aşı yanıtında çevresel faktörler

- Antibiyotik kullanımı
 - Mikrobiyota üzerinden aşı yanıtını bozabilir
 - Özellikle çocuk yaş grubunda antibiyotik kullanımı azalmış aşı yanıtı ile ilişkili
- Antipiretik kullanımı
 - Net değil
 - Aşıdan aşıya ve zamana göre değişiyor
 - Primer aşılama ile booster arasında farklılık

Senoterapi-Senomorfikler

- Hücresel yaşlanmaya çözüm üretmeyi hedefleyen terapiler
- Senomorfikler yaşlanmış hücrelerin inflamatuvar yanıtlarını baskılar
- Örn: metformin, JAK inhibitörleri

Martin et al. *Immunity & Ageing* (2023) 20:18
<https://doi.org/10.1186/s12979-023-00343-x>

Immunity & Ageing

RESEARCH

Open Access

The effect of metformin on influenza vaccine responses in nondiabetic older adults: a pilot trial



Dominique E. Martin^{1,2}, Andreia N. Cadar^{1,2}, Hunter Panier^{1,3}, Blake L. Torrance^{1,2}, George A. Kuchel¹ and Jenna M. Bartley^{1,2*} 

Vaccinomics

- **Vaccinomics**, bireylerin **genetik farklılıklarının** aşuya verdikleri **bağışıklık yanıtları** üzerindeki etkilerini inceleyen bir alan

Personalized vaccines: the emerging field of vaccinomics

Gregory A Poland, MD^{†,1,3}, Inna G Ovsyannikova, PhD^{2,3}, and Robert M Jacobson, MD^{2,4}

[†]Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Vaccine Research Group, Program in Translational Immunovirology and Biodefense, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Kişiselleştirilmiş aşı

► Clin Exp Vaccine Res. 2024 Apr 30;13(2):105–120. doi: [10.7774/cevr.2024.13.2.105](https://doi.org/10.7774/cevr.2024.13.2.105) 

Vaccinomics and adversomics: key elements for a personalized vaccinology

[Antonio Laganà](#)^{1,2}, [Giuseppa Visalli](#)¹, [Angela Di Pietro](#)¹, [Alessio Facciola](#)¹, 

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)



Vaccine

Volume 36, Issue 36, 28 August 2018, Pages 5350–5357



Personalized vaccinology: A review

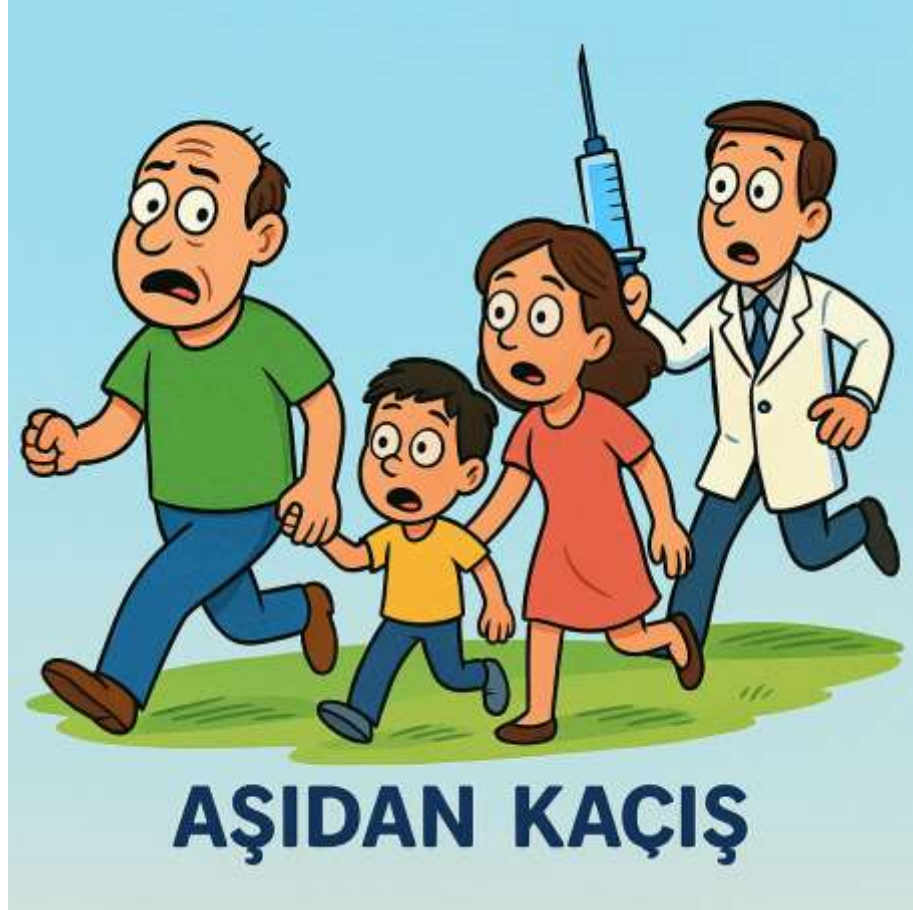
[G.A. Poland](#)  , [I.G. Ovsyannikova](#), [R.B. Kennedy](#)

[Show more](#) 

 [Add to Mendeley](#)  [Share](#)  [Cite](#)

Towards personalized vaccines

[Davide Montin](#)^{1*}, [Veronica Santilli](#)², [Alessandra Beni](#)³,
[Giorgio Costagliola](#)⁴, [Baldassarre Martire](#)⁵,
[Maria Felicia Mastrototaro](#)⁵, [Giorgio Ottaviano](#)⁶,
[Caterina Rizzo](#)⁷, [Mayla Sgrulletti](#)^{8,9},
[Michele Miraglia Del Giudice](#)¹⁰ and [Viviana Moschese](#)⁸
for the Italian Society of Pediatric Allergology Immunology
(SIAIP) Vaccine Committee



Mekanizmalar

- Antijenik mutasyonlar/değişiklikler
- Glikozilasyon değişiklikleri
- Antijen kaybı
- Epitope değişimi
- T hücresi epitop kaçışı
- İmmün baskı veya tolerans indüksiyonu

Mikroorganizmanın yapısal stabilitesi

Mikroorganizma	Aşıdan Kaçış Yeteneği	Açıklama
Influenza virüsü	🔥 Çok yüksek	Antijenik drift ve shift ile sürekli değişir, her yıl yeni aşı gerekir.
HIV	🔥 Çok yüksek	Hızla mutasyona uğrar, aşı geliştirilememesinin temel nedenlerinden biridir.
SARS-CoV-2 (COVID-19)	🔥 Yüksek	Spike proteininde mutasyonlarla varyantlar (Omicron gibi) bağışıklık yanıtından kaçabilir.
HBV (Hepatit B virüsü)	⚠️ Orta-yüksek	Yüzey antijeninde (HBsAg) “escape mutants” oluşabilir, bağışıklık testlerinden kaçır.

Mikroorganizma	Aşıdan Kaçış Yeteneği	Açıklama
Streptococcus pneumoniae (Pnömonokok)	⚠️ Düşük-Orta	Serotip değişimi ile bağışıklıktan kaçabilir; bu nedenle yeni nesil çok valanlı aşılar (PCV20 gibi) geliştirilmiştir.
Mycobacterium tuberculosis	⚠️ Düşük	BCG aşısı tam koruyuculuk sağlamaz ama kaçış değil, zayıf bağışıklık yanıtı söz konusudur.
Kızamık virüsü (Measles)	⊘ Çok Düşük	Antijenik yapısı çok stabildir; bağışıklıktan kaçış gözlenmemiştir. Aşı %95+ etkilidir.
Difteri ve Tetanoz bakterileri (Toksoid bazlı)	⊘ Yok	Toksin yapıları sabittir; antijenik değişim yapmazlar. Aşı sonrası bağışıklık uzun sürelidir.

Aşıdan kaçış mutasyonları

- Patojene özel

TABLE 2 | Significant mutations are noted in different regions of the SARS-CoV-2 variants, which helps in immune escape.

Region	Protein	Mutation	Remark	Reference
Spike	Spike	D614G	Increase the infectivity and viral load	(154, 155)
Spike (Furin cleavage site)	glycoprotein	P681R	Augments the viral infectivity	(156, 157)
Spike (RBD region)		N439K	Increase viral infectivity and the binding affinity to human ACE2 receptor	(158)
		L452R	Increase the infectivity and transmission ability	(159)
		Y453F	Augment the binding affinity to ACE2-receptor protein.	(160)
		E484K	Bind with monoclonal antibodies for reduction in antibody neutralization	(161)
		N501Y	Show more high transmission (cross species), binding interaction	(162, 163)
ORF1ab	NSP1	K444R	Alteration of the virus binding affinity to ACE2 receptor	(164)
	NSP3	Deletions	Excess mutation and immune evasion	(165, 166)
	NSP6	Synonymous mutations	Probable impact to the fitness of the virus	(167)
		L37F	Controls autophagy by weakening the innate immune defense system	(168)
ORF3	ORF3	Q57H, Q57H + A99V, V13L, G252V, T85I and G196V.	Cellular release of virus, change in viral function and variability	(169)
ORF8	ORF8	Deletions	Causing for milder viral infection	(170)

Epistaz

- **Epistaz**
 - bir gen mutasyonunun etkisinin, **bir veya daha fazla başka gendeki mutasyonların varlığına veya yokluğuna bağlı olması durumu**
- Bu diğer genler genellikle **“düzenleyici genler”** olarak adlandırılır.
- Genler arası etkileşimler, mutasyonlar arası uyum
- Epistaz katsayısı
 - Pozitif
 - Negatif

Epistaz

Article | Published: 18 April 2022

Effects of epistasis and recombination between vaccine-escape and virulence alleles on the dynamics of pathogen adaptation

[David V. McLeod](#)  & [Sylvain Gandon](#) 

[Nature Ecology & Evolution](#) **6**, 786–793 (2022) | [Cite this article](#)

- **Enfeksiyonu önleyen, bulaşmayı azaltan aşılar,**
 - Aşıdan kaçış ve virülansla ilgili aleller arasında **pozitif epistaza** yol açar.
 - Bu da her iki mutasyonu taşıyan suşların seçilmesini avantajlı hâle getirir.
- **Hastalığa bağlı ölümleri azaltan aşılar,**
 - Bu iki adaptasyon arasında **negatif epistaza** neden olur.
 - Bu durumda, yalnızca bir mutasyonu taşıyan suşlar (ya kaçış ya da virülans), her ikisini birden taşıyanlara kıyasla avantajlıdır.

Aşıdan kaçışı artıran faktörler

- Yüksek Viral Replikasyon Oranı
 - Virüs ne kadar çok çoğalırsa, mutasyon oluşma ihtimali o kadar artar
- Kısmi Bağışıklık
 - Dozlar arası süreyi uzatmak?
- Yüksek Toplum İçi Bulaş
 - Virüse daha fazla konak ve çoğalma fırsatı tanır
- Antijenik Tek Epitopa Odaklı Aşılar
 - Tek bir mutasyonla kaçış olabilir
- Uzun Süreli Kronik Enfeksiyonlar
 - Birden çok mutasyon bir arada evrimleşebilir

Sonuç

- Aşı yanıtını etkileyen çok faktör var
- Aşı yanıtı ölçümü her zaman gerçeği yansıtmaz
- Aşıdan kaçış kompleks bir süreç
- Kişiselleştirilmiş aşılama başarıyı artırabilir

AŞI KORUMASI

