

SONBAHARA HAZIR OLMAK

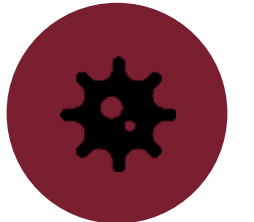
# İnfluenza ve COVID-19: Her Sezon Aynı Virusler, Yeni Stratejiler

*2025–2026 sezonu verileri ve aşı geliştirmede yeni stratejiler*

Ceren Atasoy

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eylül 2026, Viral İnfeksiyonlar Simpozyumu



# Bugün Neleri Ele Alacağız?



Aşılar

Risk Grupları

Aşı Uygulamaları

Sık Sorulan Sorular

Kütüphane

Aşı Kartları

Blog

## Klimik Derneği Aşı Platformu

Erişkin Bağışıklaması Çalışma  
Grubu tarafından hazırlanmıştır.



# Neden Yeni Aşılama Stratejilerine İhtiyaç Var?



## 1 · Virusun Sürekli Evrimi ve Bağışıklıktan Kaçış

- SARS-CoV-2 ve influenza virusleri antijenik drift yoluyla sürekli mutasyona uğruyor; dalgalar bağışıklıktan kaçan varyantlarla tetikleniyor.
- JN.1 soyu ile antijenik olarak ayrışan BA.3.2 gibi paralel kümelerin eş zamanlı dolaşımı, tek bir antijenin yetersiz kalabileceğini gösteriyor.

## 2 · Bağışıklığın Zamanla Azalması (Waning Immunity)

- COVID-19 aşısı etkinliği yaklaşık 6 ayda belirgin azalıyor; influenzada yıllık güncelleme gerekliliği de aynı sorundan kaynaklanıyor.
- Tek seferlik bağışıklama yeterli değil; tekrarlayan, iyi zamanlanmış stratejilere ihtiyaç var.

## 3 · İmmün Baskılama (Immune Imprinting/Seniority)

- Önceki antijenlere karşı oluşan bağışık bellek, sonraki güncellenmiş aşılarla verilen yanıtı sınırlandırabiliyor (original antigenic sin/ orijinal antijenik günah)
- Bivalan güçlendiricilerin beklenen üstünlüğü göstermemesi, bunun klinik pratikte gerçek bir sorun olduğunu ortaya koydu.

## 4 · Mevcut Aşıların Sınırlı / Değişken Etkinliği

- Güncel sezon aşıları dolaşımdaki varyantlara karşı yalnızca orta düzeyde ek koruma sağlıyor.
- Yüksek doz influenza aşılarında sonuçlar tutarsız — karşılaştırmalı kanıta duyulan ihtiyacı artırıyor.

# Neden Yeni Aşılama Stratejilerine İhtiyaç Var?



## 5 · Yüksek Riskli Gruplarda Süregelen Hastalık Yükü

- ABD’de 2024–2025 influenza sezonunda hastane yatışlarının büyük kısmı yaşlı erişkinlerden kaynaklandı; aşı kapsayıcılığı hedeflerin altında kaldı.
- Bu bulgular, aşılama önceliğinin yüksek riskli gruplara kaydırılması stratejisinin (WHO SAGE, Mart 2026) temel gerekçesini oluşturuyor.

## 6 · Düşük Aşılanma Oranları ve Kapsayıcılık Sorunu

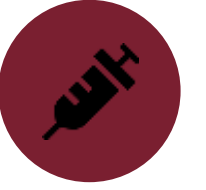
- COVID-19 güçlendirici oranları influenzaya kıyasla sistematik olarak daha düşük; düşük/yüksek gelirli ülkeler arasında ciddi eşitsizlik var.
- Bu açık, hem kombine aşı hem eş zamanlı uygulama stratejilerinin motivasyonunu oluşturuyor.

## 7 · Solunum viruslerinin Eş Zamanlı (Sendemik) Dolaşımı

- COVID-19 artık influenza ile aynı sezonda, örtüşen zirve dönemlerinde dolaşıyor.
- Bu bağlam, senkronize aşılama takviminin ve kombine ürünlerin (mCombriax gibi) neden gündeme geldiğini açıklıyor.

## 8 · Geleneksel Platformların Güncelleme Hızındaki Kısıtlar

- Yumurta bazlı üretim, suş seçiminden piyasaya çıkışa kadar geçen sürede virusün evrilmesine yol açabiliyor.
- mRNA platformları bu gecikmeyi azaltma potansiyeli taşıyor — MFLUSIVA ve mRNA-1083’ün geliştirilme mantığının merkezinde bu var.

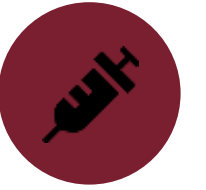


# Virusun Sürekli Evrimi ve Bağışıklıktan Kaçış

Antijenik drift / varyant evrimi / dinamik antijen seçimi

---

***FDA, EMA, WHO***



# İnfluenza; dolaşan viruslar ve Kuzey Yarımküre aşı antijenleri

| Sezon   | Epidemiyolojik zemin    | WHO egg-based antijenleri                                         | Ana değişiklik           |
|---------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 2020–21 | Dolaşım çok düşük       | Guangdong-Maonan H1N1   Hong Kong H3N2   Washington B/Vic + B/Yam | Yıllık update            |
| 2021–22 | H3N2 yeniden belirgin   | Victoria H1N1   Cambodia H3N2   Washington B/Vic + B/Yam          | H1N1/H3N2 update         |
| 2022–23 | H3N2 + H1N1             | Victoria H1N1   Darwin H3N2   Austria B/Vic + B/Yam               | H3N2 + B/Vic update      |
| 2023–24 | H1N1/H3N2/B-Vic         | Victoria/4897 H1N1   Darwin H3N2   Austria B/Vic + B/Yam          | H1N1 update              |
| 2024–25 | H1N1/H3N2/B-Vic         | Victoria/4897 H1N1   Thailand H3N2   Austria B/Vic                | Trivalan modele geçiş    |
| 2025–26 | Erken H3N2 yükü         | Victoria/4897 H1N1   Croatia H3N2   Austria B/Vic                 | H3N2 update              |
| 2026–27 | H3N2 J.2.4.1/subclade K | Missouri H1N1   Darwin H3N2   Tokyo B/Vic                         | Üç komponent güncellendi |

**İnfluenza: onlarca yıldır süreyans-temelli antigenic matching modeli**

# Bu Sezonun Hikayesi: Subklad K



*Viruslar her sezon aynı isimle geliyor — ama aynı virus değil. Aşı stratejimiz de statik değil, dinamik olmak zorunda.*

**457.906**

Avustralya'da 2025 rekor  
yıllık grip vaka sayısı

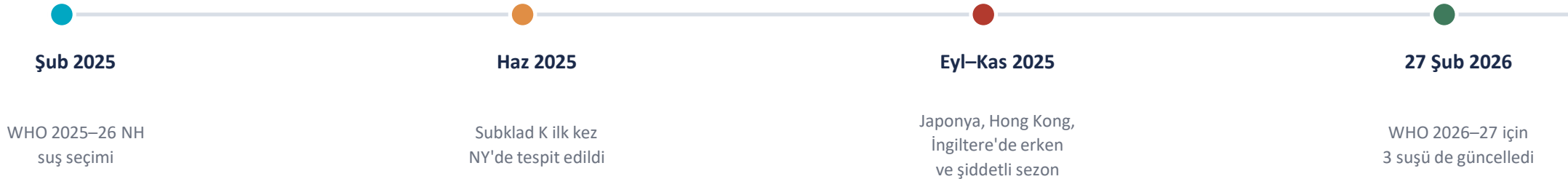
**34+**

Subklad K'nin yayıldığı  
ülke sayısı

**%23,5–73,5**

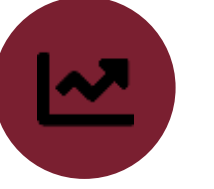
Aşı etkinliği aralığı  
(Pekin – İngiltere çocuk)

- Şubat 2025'te WHO suş seçimi kilitlendikten sonra, Haziran–Temmuz 2025'te yeni bir H3N2 varyantı — subklad K — saptandı; HA proteinindeki mutasyonlar bağışıklık kaçışına katkıda bulundu.
- virus kısa sürede 34'ten fazla ülkeye yayılarak küresel baskın hale geldi; Avustralya'da sezon olağan dışı şekilde Mayıs–Kasım'a uzadı.
- Aşı etkinliği azaldı ama sıfırlanmadı: İngiltere'de çocukta %73,5 / erişkinde %35,5, Pekin'de %23,5 — antijenik uyumsuzluğa rağmen koruma sürdü.
- WHO, 27 Şubat 2026'da 2026–2027 sezonu için üç influenza bileşenini de güncelleyerek yanıt verdi



BU SEZON NE OLDU?

# Bir Tahminin Altı Aylık Yarışı



WHO Global İnfluenza Sürveyans ve Yanıt Sistemi (GISRS), yılda iki kez toplanarak bir sonraki sezonun aşı bileşimini belirler. Üretim ve dağıtım süresi nedeniyle bu karar, sezon başlamadan en az 6 ay önce kilitlenmek zorundadır.

1

## Sürveyans

Küresel GISRS ağı örnekleri toplar, antijenik karakterizasyon yapar.

2

## Karar

WHO danışma toplantısı — 4 günlük değerlendirme sonrası suş önerisi.

3

## Üretim

Üreticiler 6+ ay süren üretim sürecini başlatır.

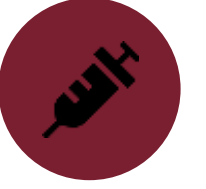
4

## Sezon

Aşı sahaya iner — ama virus evrilmeye devam etmiş olabilir.

*2025–26 sezonunda bu pencere, subklad K'nin kaçmasına yetecek kadar açıldı.*

# 2026–2027 KH Sezonu İnfluenza Aşı Bileşimi



## Yumurta Bazlı Aşılar

- A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-benzeri
- A/Darwin/1454/2025 (H3N2)-benzeri
- B/Tokyo/EIS13-175/2025 (B/Victoria hattı)-benzeri

## Hücre Kültürü / Rekombinant / Nükleik Asit Bazlı Aşılar

- A/Missouri/11/2025 (H1N1)pdm09-benzeri
- A/Darwin/1415/2025 (H3N2)-benzeri
- B/Pennsylvania/14/2025 (B/Victoria hattı)-benzeri

- **Tetikleyici gelişme:** Ağustos 2025'te ortaya çıkan A(H3N2) "subclade K" (J.2.4.1) hızla küresel baskın hale geldi ve sezonun daha erken başlamasına katkıda bulundu.
- B/Yamagata hattına ait vaka Mart 2020'den bu yana bildirilmedi; düşük düzeyde B/Victoria hattı saptandı.
- Aynı toplantıda pandemik hazırlık için yeni bir A(H9N2) aday aşı virusü (CVV) geliştirilmesi önerildi.

# Yapay Zekâ Suş Seçiminde WHO'yu Geride Bırakabiliyor mu?



Shi W, Wohlwend J, Wu M, Barzilay R. Influenza Vaccine Strain Selection with an AI-Based Evolutionary and Antigenicity Model (VaxSeer). Nat Med. 2025;31:3862–3870.

9/10

A/H3N2 sezonunda WHO'den daha yüksek uyum skoru

%70 vs %30

"En iyi suşu" seçme oranı (VaxSeer vs WHO, A/H1N1)

$r=0,86$

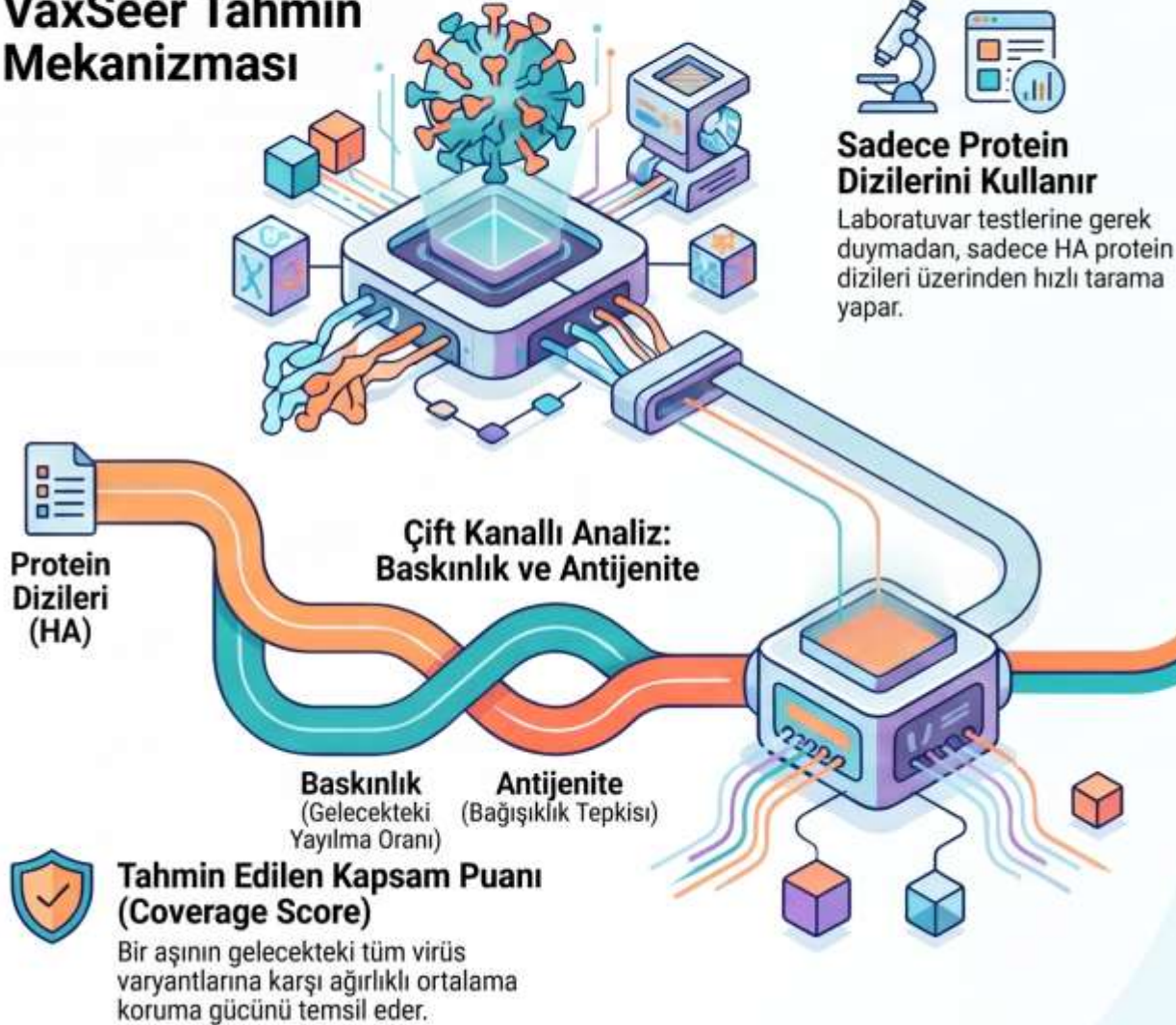
Öngörülen skor ile gerçek aşı etkinliği korelasyonu

- VaxSeer iki modeli birleştiriyor: hangi suşun gelecek sezonda baskın olacağını tahmin eden bir "dominans" modeli ve aşı-virus çiftinin antijenik uyumunu öngören bir "antijenisite" modeli — ikisi birlikte bir "uyum skoru" (coverage score) oluşturuyor.
- 2012–2021 arası 10 kış sezonunu kapsayan retrospektif değerlendirmede, VaxSeer'in önerdiği suşlar A/H3N2'de 9/10 ve A/H1N1'de 6/10 sezonda WHO'nun seçtiği suşlardan daha yüksek empirical uyum skoruna sahipti (tek yönlü Wilcoxon,  $P=4,1 \times 10^{-5}$ ).
- Öngörülen uyum skoru, CDC'nin ABD'deki gerçek aşı etkinliği verileriyle güçlü korelasyon gösterdi (Pearson  $r=0,86$ ;  $P=0,0014$ ) — model sadece akademik değil, klinik olarak anlamlı bir sinyal yakalıyor.
- Önemli sınırlılık: VaxSeer henüz WHO'nun resmi karar sürecine entegre değil ve prospektif olarak sahada test edilmedi — Bölüm A'daki subklad K örneğinin gösterdiği "6 aylık kör pencere" sorununa gelecek vadeden ama henüz kanıtlanmamış bir aday.

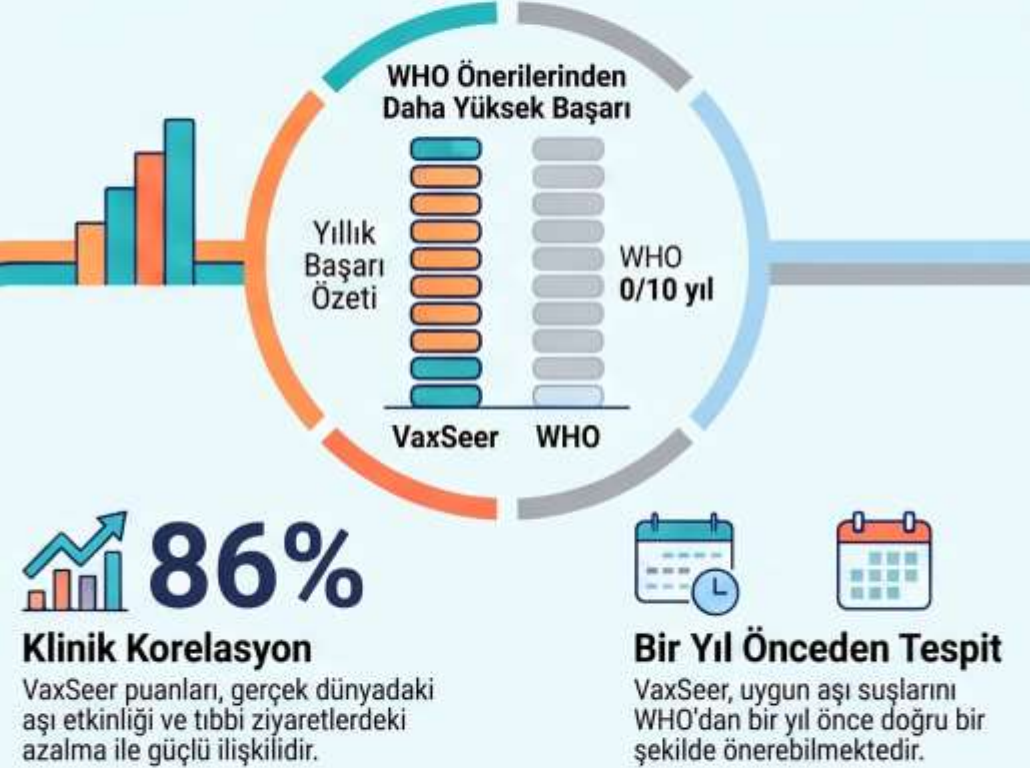
# VaxSeer: Yapay Zeka ile Daha Etkili Grip Aşıları

Grip virüslerinin evrimini ve antijenik eşleşmesini tahmin ederek aşı seçimini iyileştiren yapay zeka modeli.

## VaxSeer Tahmin Mekanizması



## Kanıtlanmış Performans ve Sonuçlar



### VaxSeer vs. WHO Geçmiş Performansı (Yıl/10 Başarısı)

| Subtype (Alt Tip) | VaxSeer Başarısı | WHO Başarısı |
|-------------------|------------------|--------------|
| A/H3N2            | 9/10             | 0/10         |
| A/H1N1            | 6/10             | 3/10         |

# COVID-19: dolaşan varyantlar ve aşı antijeninin evrimi

| Dönem   | Dolaşımda öne çıkan soylar | Aşı antijeni / formül       | Stratejik dönüşüm                  |
|---------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 2020    | Wuhan / ancestral          | Wuhan-Hu-1 spike            | İlk jenerasyon                     |
| 2021    | Alpha → Delta              | Wuhan-Hu-1                  | Virus değişti, antijen sabit kaldı |
| 2022    | BA.1 → BA.2 → BA.4/5       | Wuhan + BA.4/5 bivalent     | İlk büyük antijen güncellemesi     |
| 2023–24 | XBB.1.5 / EG.5 → JN.1      | Monovalan XBB.1.5           | Ancestral komponent çıkarıldı      |
| 2024–25 | JN.1 → KP.2/KP.3 → XEC     | JN.1 veya KP.2              | JN.1-lineage yaklaşımı             |
| 2025–26 | LP.8.1 → NB.1.8.1 → XFG    | LP.8.1; bazı ürünlerde JN.1 | Daha yakın antijenik eşleşme       |
| 2026–27 | XFG / NB.1.8.1 / PQ.16.1.1 | WHO: LP.8.1; FDA/EMA: XFG   | Antigenic matching                 |

Variant chasing → antigenic matching

# Varyant Dinamikleri ve Antijenik Manzara (2026)



## Küresel Dağılım

- XFG hâlâ baskın ama azalıyor; Batı Pasifik'te NB.1.8.1 baskın.
- BA.3.2 artıyor ve JN.1 soyundan antijenik olarak belirgin şekilde ayrışıyor.

## Bölgesel Heterojenlik

- Avrupa'da XFG ağırlıklı; Amerika'da azalıyor, dağılım daha heterojen.
- Afrika/D. Akdeniz'de sekans sayısı düşük — küresel baskınlık bölgesel baskınlığa eşit değil.

## Antijenik Kartografi

- LP.8.1 aşılması sonrası BA.3.2'ye karşı nötralizan titreler belirgin şekilde daha düşük kalıyor.
- Bu yüzden BA.3.2 ayrı bir izlem gerektiriyor.

- BA.3.2, JN.1 soyu ile antijenik olarak paralel ama ayrışan bir küme oluşturuyor — antijen seçiminde bu ayrımın izlenmesi gerekiyor.

# FDA, EMA ve WHO: 2026–2027 Antijen Önerileri



| Otorite                                                              | Önerilen Antijen                                       | Temel Gerekçe                                                                                                                            | Öncelikli / Onaylı Hasta Grubu                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FDA</b><br>(VRBPAC, 28 Mayıs 2026;<br>onaylar 27–28 Ağustos 2026) | XFG<br>(JN.1 soyu, monovalan)                          | XFG, Ağustos 2026'da ABD vakalarının ~%79'unu oluşturan baskın varyant (halk arasında "Stratus"); onay sonrası aynı gün sevkiyat başladı | SADECE ≥65 yaş VE yüksek riskli 6 ay–64 yaş bireyler (ürüne göre alt yaş sınırı 5/6 ay/12); düşük riskli sağlıklı bireyler için üreticinin ayrı klinik veri sunması gerekiyor |
| <b>EMA</b><br>(ETF, 29 Mayıs 2026)                                   | XFG<br>(tercih edilen); LP.8.1<br>halen kullanılabilir | JN.1 alt varyantlarına ve BA.3.2'ye karşı en iyi korumayı XFG'nin sağlayabileceği değerlendirmesi; antijenik kartografi verileri         | AB düzeyinde sabit bir yaş/risk kısıtlaması yok; hedef grup seçimi ve kampanya kararı üye ülkelere bırakılıyor                                                                |
| <b>WHO</b><br>(TAG-CO-VAC, 16 Mayıs 2026)                            | LP.8.1<br>(birincil); XFG / NB.1.8.1<br>alternatif     | LP.8.1, Aralık 2025'ten beri önerilen antijen; JN.1 soyu içinde yakın antijenik ilişki; üretim sürekliliği                               | Yüksek riskli gruplar önceliklendirilir (yaşlılar, immünsüprese, kronik hastalığı olanlar, sağlık çalışanları, gebeler); SAGE: aşılama geciktirilmemeli                       |

- Ana ayırım antijende değil kapsamda: FDA ve EMA aynı antijeni (XFG) önerirken WHO LP.8.1'i öncelikli tutuyor. Asıl fark, FDA'nın ABD'de erişimi yaş/risk temelinde sıkı biçimde sınırlaması — EMA ve WHO ise daha geniş, risk-öncelikli ama zorunlu olmayan bir çerçeveye sunuyor.

# Neden Antijen Kompozisyonu Güncellenir?



## TAG-CO-VAC Süreci

- WHO Teknik Danışma Grubu (TAG-CO-VAC) yılda iki kez toplanır
- SARS-CoV-2'nin genetik/antijenik evrimi, aşı etkinliği ve nötralizasyon verileri değerlendirilir
- TAG-VE ve CoViNet ağlarından ek destek alınır
- Her toplantı sonunda mevcut kompozisyonun korunması ya da güncellenmesi yönünde öneri yayınlanır

## Güncellemenin Amacı

- Aşı kaynaklı bağışık yanıtı dolaşımdaki varyantlara karşı güçlendirmek
- Sürveyansta bildirim gecikmeleri ve kapsam boşlukları küresel yorumlamayı sınırlandırıyor
- 2026'da tüm WHO bölgelerinde test pozitiflik oranları önceki yıllara göre daha düşük
- Buna karşın SARS-CoV-2 halen ciddi hastalık, post-COVID durum ve ölüme yol açabiliyor

# FDA Onayları: 2026–2027 Sezonu COVID-19 Aşıları



## Önemli Mesaj

**Mar 2026 SAGE önerisi doğrultusunda, yüksek riskli gruplarda rutin aşılama, güncellenmiş antijen beklenmeden sürdürülmeli. Yani antijen tartışması asla aşılamayı geciktirmek için bir bahane olmamalı.**

- FDA, 27 Ağustos 2026'da Pfizer-BioNTech, Moderna ve Novavax-Sanofi'nin mRNA hedefli 2026–2027 sezonu aşışını onayladı; güncellenmiş aşılar ilgili seviyeye başlandı.
- XFG ("Stratus"), onay tarihinde ABD'deki COVID-19 vakalarının yaklaşık %72'sini kapsayan yakın varyantı — geçen sezonun LP.8.1 hedefli formülasyonuna göre daha belirgin bir kompozisyon değişikliği.

| Üretici / Ürün                   | Platform                      | Onaylı Yaş / Risk Grubu                                                       |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Pfizer-BioNTech<br>Comirnaty XFG | mRNA                          | ≥65 yaş (tümü) + 5–64 yaş arası en az bir yüksek riskli komorbiditesi olanlar |
| Moderna<br>Spikevax (güncel)     | mRNA                          | ≥65 yaş (tümü) + 6 ay–64 yaş arası yüksek riskli komorbiditesi olanlar        |
| Moderna<br>mNEXSPIKE             | mRNA (yeni nesil)             | ≥65 yaş (tümü) + 12–64 yaş arası yüksek riskli komorbiditesi olanlar          |
| Novavax-Sanofi<br>Nuvaxovid      | Protein bazlı<br>(mRNA değil) | ≥65 yaş (tümü) + 12–64 yaş arası yüksek riskli komorbiditesi olanlar          |

- Novavax-Sanofi'nin protein bazlı Nuvaxovid'i, mRNA aşılarını ilke olarak reddeden veya reaksiyon geçirmiş bireyler için tek alternatif seçenek olmaya devam ediyor.
- CDC onay tarihinde henüz resmi öneri yayımlamamıştı; ancak sigorta şirketleri kapsamı sürdüreceklerini belirtti.
- Yüksek riskli komorbidite tanımı (CDC): astım, kalp/böbrek/karaciğer/akciğer hastalığı, diyabet, obezite, gebelik.**

**Sorun: Başışıklığın Zamanla Azalması (Waning Immunity)/ Mevcut Aşıların Sınırlı / Değişken Etkinliği**

## **Antijen Güncellemesi Gerçek Dünyada İşe Yarıyor mu?**

Antijen güncellemesi tek başına yeterli değil — güncellenmiş aşıların gerçek dünyada, mevcut başışıklığın üzerine ne kadar ek koruma sağladığı ayrıca kanıtlanmalı. Sezon aşılarının etkinliği zamanla azaldığı için her sezon güncel etkinlik verisine ihtiyaç duyulur.

---

***VISION Ağı — 2025–2026 Sezonu COVID-19 Aşı Etkinliği (Wiegand RE, et al. JAMA Netw Open. 2026)***

# 2025–2026 Sezonu COVID-19 Aşı Etkinliği



Wiegand RE, ve ark. Interim Estimated Effectiveness of 2025–2026 COVID-19 Vaccines in Adults Using a Test-Negative Design. JAMA Netw Open. 2026;9(6):e2625152.

85.725

Acil başvurusu  
analize dahil edildi

~%50

Acil başvurularına  
karşı ek koruma (rVE)

~%55

COVID-19 ile ilişkili  
hastane yatışına karşı ek koruma (rVE)

- VISION ağı verileri; test-negatif, vaka-kontrol tasarımıyla immünkompetan erişkinlerde değerlendirildi.
- Eylül–Aralık 2025 döneminde 5 sağlık sistemi / 7 eyaletten elektronik sağlık kaydı verileri kullanıldı.
- 2025–2026 aşıları (Moderna, Pfizer-BioNTech, Novavax) JN.1 ve JN.1 soyu varyantlarını hedefliyordu.
- **Klinik mesaj: Güncel aşılama, mevcut bağışıklığın üzerine ölçülebilir ek koruma sağlıyor — aşılama önerisi güçleniyor.**

# Doz Saymaktan Risk-Temelli Mevsimsel Aşılamaya



## Eski Soru

- "Kaç doz COVID aşısı oldu?"
- Geçmiş doz sayısı, 2026 sonbaharındaki güncel korumayı tek başına göstermiyor.
- Hibrit immünite ve waning immunity nedeniyle bu sayının biyolojik anlamı giderek sınırlanıyor.

## Yeni Soru

- "Son güncel antijen ne zaman uygulandı?" ve "Hasta bugün ağır hastalık açısından ne kadar riskli?"
- Yaş, komorbidite, immünsüpresyon durumu ve son maruziyet ya da aşılama zamanı birlikte değerlendiriliyor.
- Bu yaklaşım, WHO SAGE'in yüksek riskli gruplarda periyodik yeniden aşılama önerisiyle uyumlu.

- Geçmiş aşılama, güncel korumaya eşit değildir — soru artık "kaç doz" değil, "ne zaman ve kim için güncel."

# 2025–2026 Sezonu İnfluenza Aşı Etkinliği



Maloney P, ve ark. Interim Estimates of 2025–26 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, September 2025–February 2026. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2026;75(9):116–123.

**%41**

Çocuk/adolesan  
hastane yatışı VE

**%30**

Erişkin (≥18 yaş)  
hastane yatışı VE

**%45–71**

İnfluenza B'ye karşı VE  
(çocuk/adolesan)

- **Dört ABD aşı etkinliği ağının (test-negatif tasarım) ortak analizi; Eylül 2025–Şubat 2026 dönemini kapsıyor.**
- Çocuk/adolesanda ayakta tedavi VE'si %38–41; erişkinde ise %22–34 arasında değişti — her iki grupta da geçmiş sezonlara göre daha düşük.
- A(H3N2)-spesifik VE çocuklarda ayakta tedavide %35, hastane yatışında %38 — subklad K uyumsuzluğunun doğrudan yansıması.
- **İnfluenza B'ye karşı VE çok daha yüksek kaldı (çocukta %45–71, erişkinde %63) — B suşu antijenik olarak daha iyi eşleşti. H3N2 sezona hakim oldu, H1N1 için yeterli veri toplanamadı.**

**SORUN: Geleneksel Platformların Güncelleme Hızındaki Kısıtlar**

## Üretim Hızı Aşı-Varyant Uyumunu Etkiliyor mu?

Yumurta bazlı üretim, suş seçiminden aşının piyasaya çıkışına kadar geçen sürede virusün evrilmesine yol açabiliyor. mRNA platformları, antijen dizisini hızla güncelleyebilme kapasitesiyle bu gecikmeyi azaltma potansiyeli taşıyor — influenzada bu yaklaşımın klinik karşılığı test edildi.

---

***FLUENT Çalışması (mRNA-1010) ve MFLUSIVA — İlk mRNA Tabanlı İnfluenza Aşısı***

# mRNA Tabanlı İnfluenza Aşısı: mRNA-1010



Leroux-Roels I, ve ark. Efficacy and Safety of an mRNA Seasonal Influenza Vaccine in Adults. N Engl J Med. 2026;394(18):1803–1813.

**40.703**

≥50 yaş katılımcı, 11 ülke, faz 3  
çift kör, aktif kontrollü çalışma

**%2,0 vs %2,8**

RT-PCR doğrulamalı influenza benzeri  
hastalık (411/20.179 vs 557/20.124)

**%26,6**

Rölatif aşı etkinliği  
(95% CI: 16,7 – 35,4)

- mRNA-1010 grubu (**20.350** kişi) ve standart doz karşılaştırıcı grubu (**20.353** kişi).
- **İzlem Süresi:** Katılımcılar için medyan takip süresi **181 gün** (aralık: **1 - 227**) olarak gerçekleşmiştir.
  - Aşılamadan en az 14 gün sonra ortaya çıkan, RT-PCR ile doğrulanmış İnfluenza A veya B kaynaklı protokol tanımlı influenza benzeri hastalık
- **Noninferiority, superiority ve daha yüksek düzey superiority kriterlerinin tümü karşılandı.**
- mRNA-1010, WHO'nun önerdiği suşların hemagglutinin glikoproteinlerini kodluyor; 37,5 µg trivalan formülasyon.
- Reaktojenite standart doza göre daha yüksek: enjeksiyon yeri ağrısı %65,8 vs %29,8; yorgunluk %45,1 vs %20,3.
- Reaksiyonların çoğu hafif–orta şiddette ve geçiciydi.

# MFLUSIVA: İlk mRNA Tabanlı İnfluenza Aşısı Onayı



## 50–64 Yaş: Tam Onay

- FLUENT faz 3 çalışması temel alındı (40.805 katılımcı, 11 ülke)
- Standart doz karşılaştırıcıya göre %26,6 rölatif aşı etkinliği
- Yumurta bazlı üretime gerek duymuyor — suş güncellemesinde potansiyel hız avantajı

## ≥65 Yaş: Hızlandırılmış Onay

- Yüksek doz aşıya karşı immünojenisite verisine dayanıyor (~2.992 katılımcı)
- Devam eden onay, konfirmatuar postmarketing çalışmasının sonuçlarına bağlı
- 2026–2027 sezonu öncesi ABD’de sınırlı perakende erişimi bekleniyor

**Sorun: Yüksek Riskli Gruplarda Süregelen Hastalık Yükü**

## Yaşlı Erişkinlerde Standart Doz Yeterli mi?

Yaşlı erişkinler influenza kaynaklı hastane yatışlarının büyük çoğunluğunu oluşturmaya devam ediyor. Standart doz aşının bu grupta yeterli koruma sağlayıp sağlamadığı sorusu, yüksek doz formülasyonların büyük ölçekli randomize çalışmalarla test edilmesini gerektirdi.

---

***DANFLU-2 (Danimarka) ve GALFLU (İspanya) — Yüksek Doz İnfluenza Aşısı Çalışmaları***

# Yüksek Doz İnfluenza Aşısı: DANFLU-2



Johansen ND, ve ark. High-Dose Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Older Adults. *N Engl J Med.* 2025;393(23):2291–2302.

**332.438**

≥65 yaş katılımcı randomize edildi  
(2022–23, 2023–24, 2024–25 sezonları)

**%0,68 vs %0,73**

Primer sonlanım: influenza/pnömoni  
hastane yatışı (yüksek doz vs standart doz)

**%5,9**

Rölatif aşı etkinliği  
(95,2% CI: –2,1 – 13,4; p=0,14)

- Pragmatik, açık etiketli, bireysel randomize çalışma; kayıt tabanlı ulusal idari sağlık verileri kullanıldı.
- Primer sonlanım için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Sekonder sonlanımlar (formal hipotez testi yapılmadı): influenza yatışı rVE %43,6 (95,2% CI 27,5–56,3); kardiyorespiratuar yatış rVE %5,7 (1,4–9,9); tüm nedenli yatış rVE %2,1 (–0,1–4,3).
- Sonlanım ne kadar hastalığa özgü tanımlanırsa (influenza-spesifik gibi), etkinlik sinyali o kadar güçleniyor — geniş kompozit sonlanım bu sinyali dilüe edebiliyor.

# Yüksek Doz İnfluenza Aşısı: GALFLU



Pardo-Seco J, ve ark. High-Dose Influenza Vaccine to Reduce Hospitalizations. *N Engl J Med.* 2025;393(23):2303–2312.

134.476

65–79 yaş katılımcı randomize edildi  
(2023–24 ve 2024–25 sezonları)

%23,7

Primer sonlanım (influenza/pnömoni  
hastane yatışı) rölatif etkinlik  
(95% CI: 6,6 – 37,7)

%31,8

Laboratuvar doğrulamalı influenza  
hastane yatışı rölatif etkinliği  
(95% CI: 5,0 – 51,3)

## Ortak Sonuç

- Farklı örneklem büyüklüğü, sonlanım tanımı ve olay sıklığına rağmen her iki çalışma da yüksek doz influenza aşısının ciddi klinik sonuçlarda olası ek yarar sinyali verdiğini destekliyor.
- Bireysel çalışmaların sınırlı olay sayıları nedeniyle hedeflenen istatistiksel güce ulaşamaması, bu çalışmaların meta-analiz boyutundaki önemini azaltmamaktadır. DANFLU-2 ve GALFLU verilerini birleştiren **FLUNITY-HD havuzlanmış analizi (n=466.320)**, influenza ve pnömoni yatışları ile kardiyorespiratuar olaylarda anlamlı azalma göstererek HD aşının klinik değerini perçinlemiştir.

**SORUN: Düşük Aşılama Oranları ve Kapsayıcılık Sorunu/ Solunum viruslerinin Eş Zamanlı (Sendemik) Dolaşımı**

## Tek Ziyarete İki Aşı Mümkün mü?

COVID-19 ve influenza aşıları arasındaki kapsayıcılık farkı ile iki virusün aynı sezonda örtüşen zirveler yapması, ayrı ayrı aşılama modelinin yetersiz kalabileceğini gösteriyor. Tek dozda iki etkeni hedefleyen kombine platformlar, bu iki sorunu birlikte çözmeyi hedefliyor.

---

***mRNA-1083 İmmünojenisite Çalışması ve mCombrax — Kombine COVID-19 + İnfluenza Aşısı***

# Kombine Aşı Platformu: mRNA-1083



Rudman Spergel AK, ve ark. Immunogenicity and Safety of Influenza and COVID-19 Multicomponent Vaccine in Adults ≥50 Years. JAMA. 2025.

**8.015**

≥50 yaş katılımcı, 146 merkez  
(ABD, faz 3, gözlemci-kör)

**4 / 3**

İncelenen influenza suşu sayısı  
(50–64 yaş / ≥65 yaş grubu)

**Noninferior + Süperior**

Tüm influenza ve SARS-CoV-2  
suşlarına karşı immün yanıt

- mRNA-1083, mRNA-1010 (influenza) ile ikinci nesil SARS-CoV-2 aşısının bileşenlerini tek dozda birleştiriyor.
- Standart bakım karşılaştırıcılarına (standart/yüksek doz influenza + COVID-19 aşısı) göre noninferior, çoğu suşta üstün immün yanıt elde edildi.
- Tek doz kombine yaklaşımın aşı kapsayıcılığını ve önerilere uyumu artırma potansiyeli vurgulanıyor.



# mCombiax: AB'de İlk Kombine COVID-19 + İnfluenza Aşısı

- mRNA-1083'ün AB'deki ticari adı; 50 yaş ve üzeri erişkinlerde COVID-19 ve mevsimsel influenzaya karşı koruma için ruhsatlandırıldı.
- İçerik: SARS-CoV-2 spike proteini ile üç influenza suşuna (H1N1, H3N2, B/Victoria) ait hemaglutinin glikoproteinlerini kodlayan mRNA'lar.
- Tek kas içi enjeksiyon şeklinde uygulanır; önceki COVID-19 aşısından en az 3 ay sonra verilmesi öneriliyor.
- Moderna'nın AB'de onaylanan dördüncü ürünü; onay, ~8.000 kişilik pivotal faz 3 çalışmasının noninferiorite verilerine dayanıyor.

- Klinik önem: Tek enjeksiyonla iki sezonluk solunum yolu virusüne karşı bağışıklama, ziyaret sayısını azaltarak kapsayıcılığı artırabilir.

# Ayrı Aşılar Aynı Ziyarete Güvenle Verilebilir mi?

Kombine aşı ürünleri her ülkede henüz erişilebilir değil; bu nedenle mevcut ayrı aşıların aynı ziyarette birlikte uygulanması, kısa vadede kapsayıcılığı artırmanın en pratik yolu olarak öne çıkıyor. Bu yaklaşımın güvenlik ve etkinlik açısından desteklenmesi gerekiyor.

---

*Boikos C, et al. — COVID-19 ve İnfluenza Aşılarının Eş Zamanlı Uygulanması (Sistematik Derleme)*

# COVID-19 ve İnfluenza Aşılarının Eş Zamanlı Uygulanması



Boikos C, ve ark. Co-Administration of BNT162b2 COVID-19 and Influenza Vaccines in Adults: A Global Systematic Review. Vaccines. 2025;13(4):381.

20

Çalışma dahil edildi  
(15 gözlemsel + 5 klinik çalışma)

%2,7 → %34,1

Eş zamanlı uygulama oranı  
(2021 → 2023)

7

Ülke (Avrupa ve  
Kuzey Amerika ağırlıklı)

- Aynı gün eş zamanlı uygulamanın immünojeniteyi olumsuz etkilediğine dair tutarlı bir bulgu saptanmadı.
- BNT162b2'nin etkinliği, mevsimsel influenza aşısıyla birlikte uygulandığında değişmedi.
- Sistemik ve lokal advers olay sıklığı, ayrı uygulamaya kıyasla benzer bulundu.
- Sonuç: Eş zamanlı uygulama güvenli ve etkili görünüyor; ziyaret sayısını azaltarak aşı kapsayıcılığını artırabilir.

# Mukozal / İntranazal Aşılar



Chen J, ve ark. *Vaccines*. 2025;13(8):825. 65 çalışma, 229.614 katılımcı (19 COVID-19, 32 influenza).

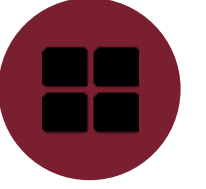
## Bağışıklık Yanıtı ve Etkinlik

- COVID-19’da mukozal aşılar IM aşılarla göre belirgin şekilde daha yüksek nötralizan antikor yanıtı oluşturdu (SMD=2,48 yabancı tip).
- İnfluenzada sistemik antikor yanıtı IM’ye göre daha düşük kaldı, ama plaseboya göre üstünlük korundu.
- Gerçek dünya VE: COVID-19’da havuzlanmış %35 (inhalasyon %47, sprey %17); influenzada %27 (çocuk %62, erişkin %12).

## Güvenlik ve Klinik Konumlandırma

- Güvenlik profili genel olarak IM aşılarla benzer bulundu.
- Sınırlılıklar: yüksek heterojenite, özel popülasyonlarda (immünsüprese, gebe) kısıtlı veri.
- Klinik konumlandırma: mevcut IM aşıların yerine değil, özellikle çocuklarda ve kitlesel kampanyalarda tamamlayıcı bir seçenek.

# Mikroiğne Yaması (Microneedle Patch) Aşılar



**40°C / 12 ay**

COVID-19 HD-MAP yaması  
termostabilite verisi

**%85**

İnfluenza (VX-103):  
H1N1 serokonversiyon

**1 yıl**

İlk-insan çalışması:  
soğuk zincirsiz stabilite

- **COVID-19 (McMillan, Vaccines 2026):** Vaxxas'ın HD-MAP platformu ile HexaPro spike güçlendirici; XBB varyantlarına çapraz nötralizasyon gösterdi, 40°C'de 12 ay stabil kaldı — soğuk zincir gerektirmiyor.
- **İnfluenza (VX-103/MIMIX, PLoS ONE 2024):** H1N1'de serokonversiyon %85'e ulaştı, FDA'nın hızlandırılmış lisans kriterlerini aştı.
- **İlk-insan çalışması (Rouphael, Lancet 2017):** katılımcılar yamayı iğne/şırıngaya kıyasla belirgin şekilde tercih etti; yamalar oda sıcaklığında 1 yıl stabil kaldı.
- **Stratejik önem: iğnesiz uygulama ve oda sıcaklığında saklanabilme, düşük/orta gelirli ülkelerde erişimi artırma potansiyeli taşıyor — BARDA'nın 50 milyon dolarlık "Patch Forward Prize" girişimi bunu destekliyor.**

# IDSA 2026–27: İmmünpromize Hastada Solunum Virüsü Aşılması

Yeni rehber mesajı: tek tip yıllık aşılamadan → risk, zamanlama ve platform-temelli kişiselleştirmeye

## COVID-19

≥6 ay tüm immünpromize bireyler  
→ 2026–27 sezon COVID aşısı



**Ek doz bazı hastalarda  
korumayı uzatabilir**

Karar: bireysel risk + lokal COVID-19 aktivitesi  
→ klinisyenle ortak karar

## INFLUENZA

Yıllık influenza aşılması



High-dose / adjuvan aşılar  
→ daha güçlü immün yanıt

**YENİ: mRNA influenza  
rehbere girdi**

İmmünpromize grupta veri hâlâ sınırlı

## EŞ ZAMANLI AŞILAMA

COVID-19 + Influenza + RSV



**AYNI ZİYARETTE  
UYGULANABİLİR**

Rutin olarak ayrı günlere bölmeyi  
gerektiren bir güvenlik gerekçesi yok

### Zamanlama pearls

SOT: mümkünse transplant öncesi • HCT/CAR-T: ≥3 ay sonra • Anti-CD20: tercihen 3–6 ay sonra • HIV: CD4/VL'den bağımsız aşıla

**IDSA 2026–27 → SEZON AŞISI + BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ EK DOZ KARARI + PLATFORM/ZAMANLAMA OPTİMİZASYONU**

# Türkiye’de Bugün Neyi, Nasıl Uygulayabiliriz?



## Bugün Uygulanabilir

- ≥65 yaş ve immünsüpresif hasta grubunda (HIV dahil), erişilebiliyorsa adjuvanlı/yüksek doz influenza aşısını tercih önceliği hâline getirmek.
- İnfluenza ve COVID-19 aşılarını rutin olarak aynı vizitte, farklı kollardan önermek.
- Ulusal rehberlerin güncel önerileri doğrultusunda risk grubunu en geç Ekim ortasına kadar aşılama.
- Sağlık personeli eğitimini bir "aşı stratejisi" olarak görmek — sağlayıcının nasıl önerdiği de bir müdahale.

## İzlemeye Değer, Henüz Değil

- AI destekli suş tahmini: WHO karar sürecine henüz resmî olarak entegre değil.
- Mukozal ve mikroiğne yama aşılar: uluslararası onay ve tedarik zinciri Türkiye’ye ulaşmadan önce birkaç yıl var.
- mFlusiva (mRNA grip) ve mCombriax (kombinasyon): şu an sadece ABD/AB’de — ulusal erişim ve geri ödeme süreçleri henüz gündemde değil.
- Ulusal programda erişkin için yalnızca influenza ve COVID-19 ücretsiz; diğerleri bireysel/kurumsal.

# Teşekkürler...

cerenatasoy.i@gmail.com



‘Bilim aşırı geliştirir, ancak o aşının kime, ne zaman ve nasıl ulaştırılacağına politika karar verir’