



Rapel Dozlar

Ne zaman, kime, ne kadar gerekli?

H. Barbaros ORAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İmmünoloji Ana Bilim Dalı

oralb@uludag.edu.tr

Birbirine karıştırılan beş farklı kavram

1

Primer seri

Naif kişide ilk bellek havuzunu kurar

Hepatit B 0-1-6 ay

2

Rapel

Kurulu belleği yeniden uyarır; antikor düzeyi ve afinite artar

*Td/Tdap,
MenACWY*

3

Ek doz

Primer yanıtın yetersiz olacağı kişide seriyi tamamlar

*İmmün yetersizlikte
3. mRNA*

4

Güncelleme dozu

Değişen antijene karşı yeni yanıt

*İnfluenza,
COVID-19*

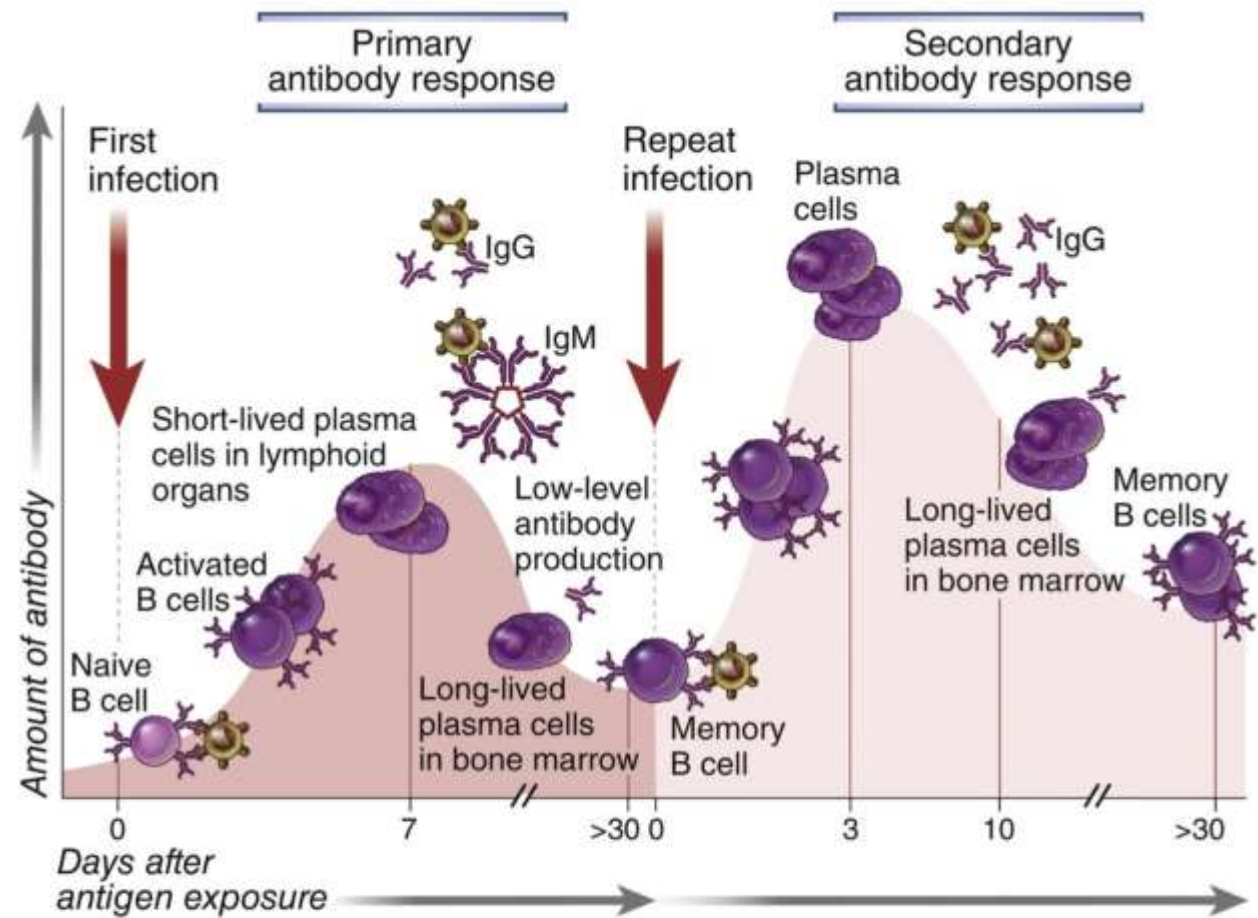
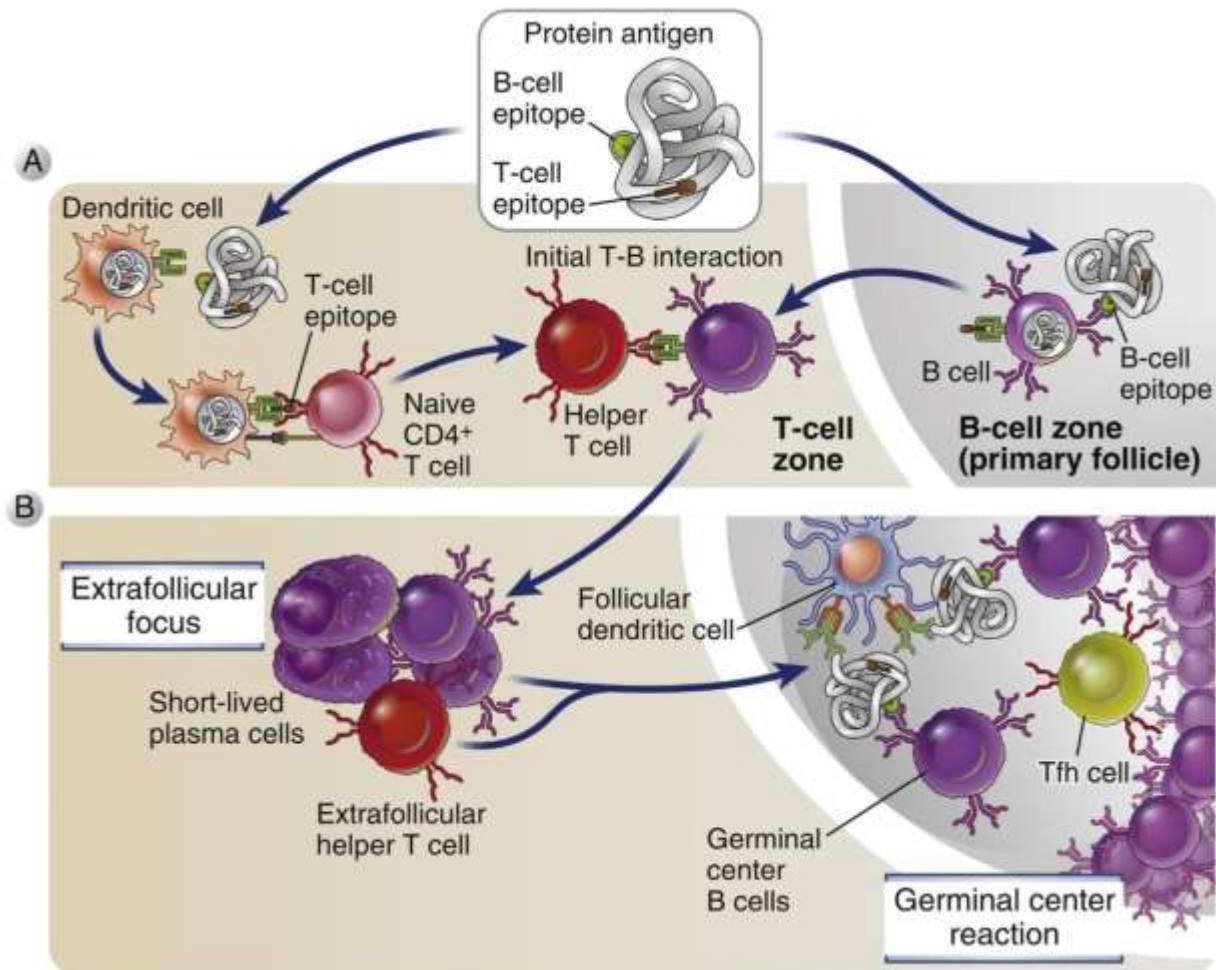
5

Yeniden aşılama

Silinen belleğin baştan kurulması

*HKHT,
CAR-T sonrası*

İmmünolojik Temel



Feature	Primary response	Secondary response
Magnitude	Smaller	Larger
Antibody class (isotype)	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All antigens	Only protein antigens

İmmünolojik Temel

Protein antijen
+ Tfh yardımı

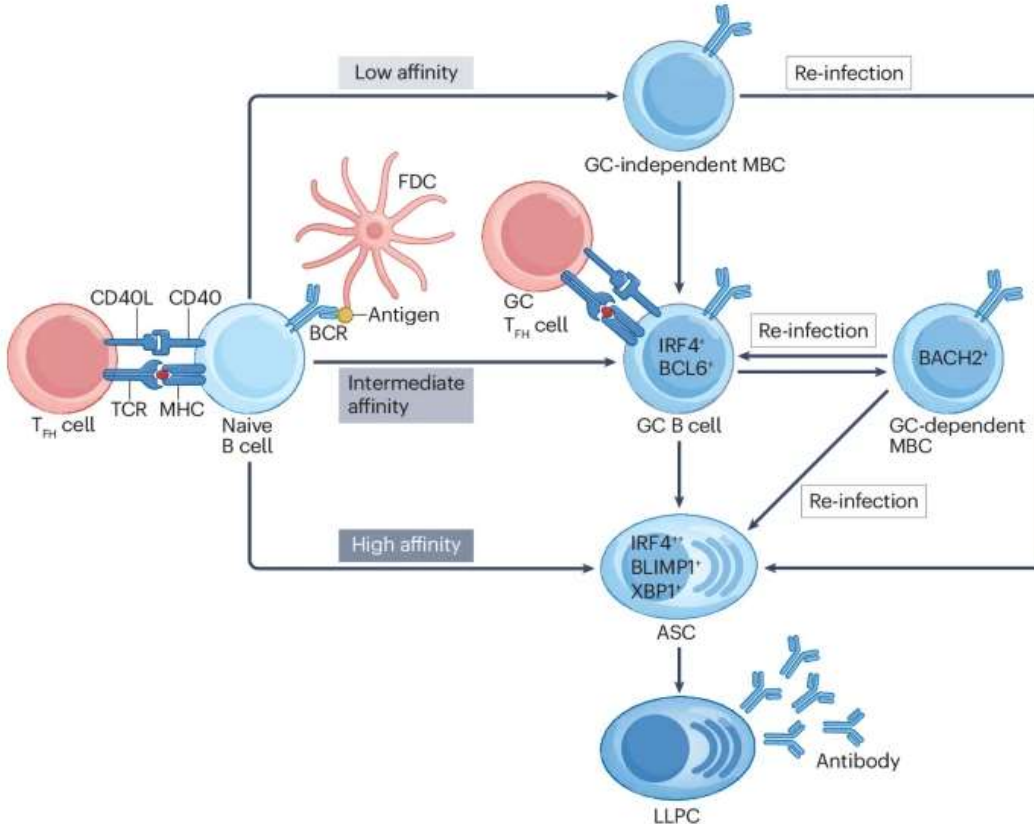
Germinal Merkez:
sınıf değişimi,
afinite olgunlaşması

Uzun ömürlü plazma hücresi (LLPC)

Kemik iliği nişinde yerleşik, sürekli antikor üretir
→ serum antikor. Hızlı hastalıklarda korumanın taşıyıcısı.

Bellek B / T hücresi

Yeniden karşılaşmada 3–5 günde yanıt. Uzun kuluçkalı hastalıklarda tek başına yeterli.



Aralık etkisi: beklemek daha iyi rapel üretir

- Uzun aralık → uzamış germinal merkez etkinliği → daha fazla somatik hipermutasyon → daha geniş ve yüksek afiniteli yanıt.
- İkinci dozdan altı ay veya daha uzun süre sonra verilen üçüncü mRNA dozları, immünojende bulunmayan varyantlara karşı nötralizan genişlik üretti (Muecksch, Nature 2022).
 - Bu, titrenin yeniden yükselmesi değil, süregelen afinite olgunlaşmasının kanıtıdır.
- Kısa aralık → antikor aracılı geri besleme inhibisyonu: önceden var olan antikor epitopları maskeler, yeni B hücresi gelişimini baskılar.

Pratik çıkarım

Çoğu immünkompetan popülasyonda beklemek daha iyi bir yanıt üretir.

Aralığı kısaltmak, yalnızca yanıtın baştan yetersiz olduğu gruplarda söz konusu olabilir.

Polisakkarit mi, konjuge mi?

T-bağımsız (saf polisakkarit)

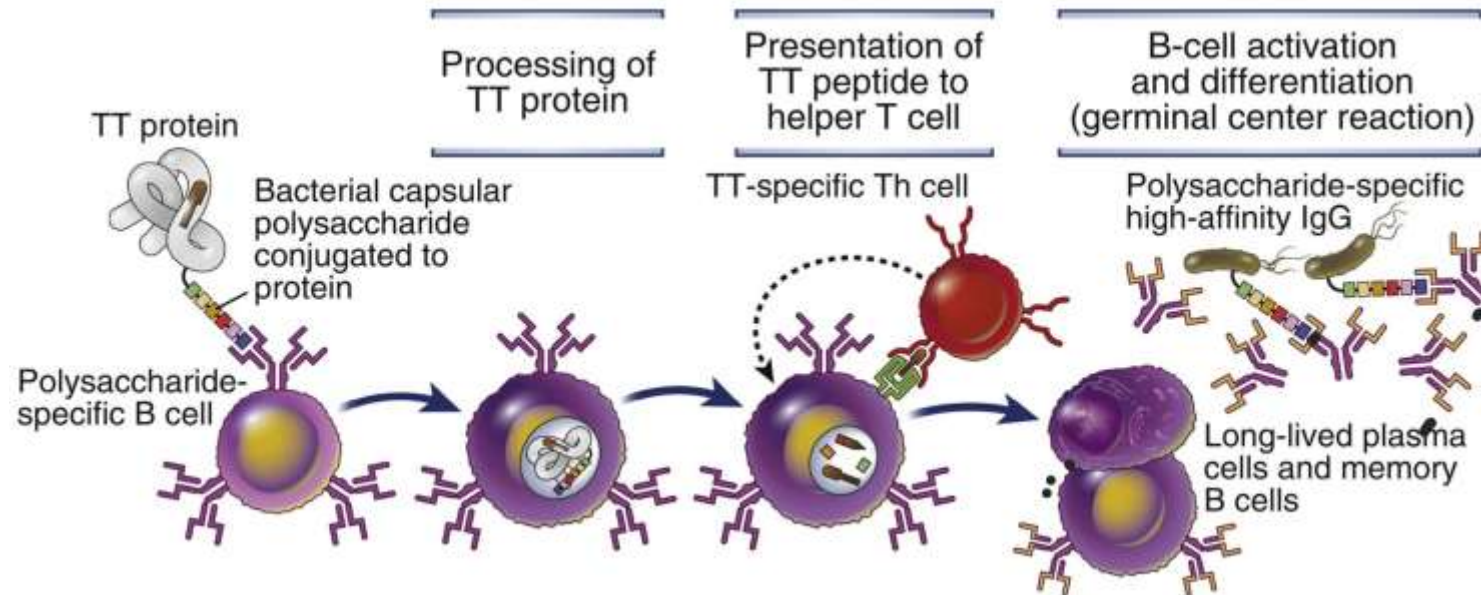
PPSV23 · Vi tifo · MPSV4

- Tfh desteği yok, germinal merkez yok
- Bellek oluşmaz; antikor 3–5 yılda düşer
- Tekrarlı dozlar hiporesponsiviteye yol açabilir

T-bağımlı (konjuge / protein)

PCV15/20/21 · MenACWY · Hib

- Taşıyıcı protein Tfh yanıtını getirir
- GM reaksiyonu, bellek ve afinite olgunlaşması
- Yine de erişkinde hızlı hastalıkta koruma dolaşan antikora bağlı



Kuluçka süresi ve Bellek

UZUN KULUÇKA – RAPEL GEREKMEZ

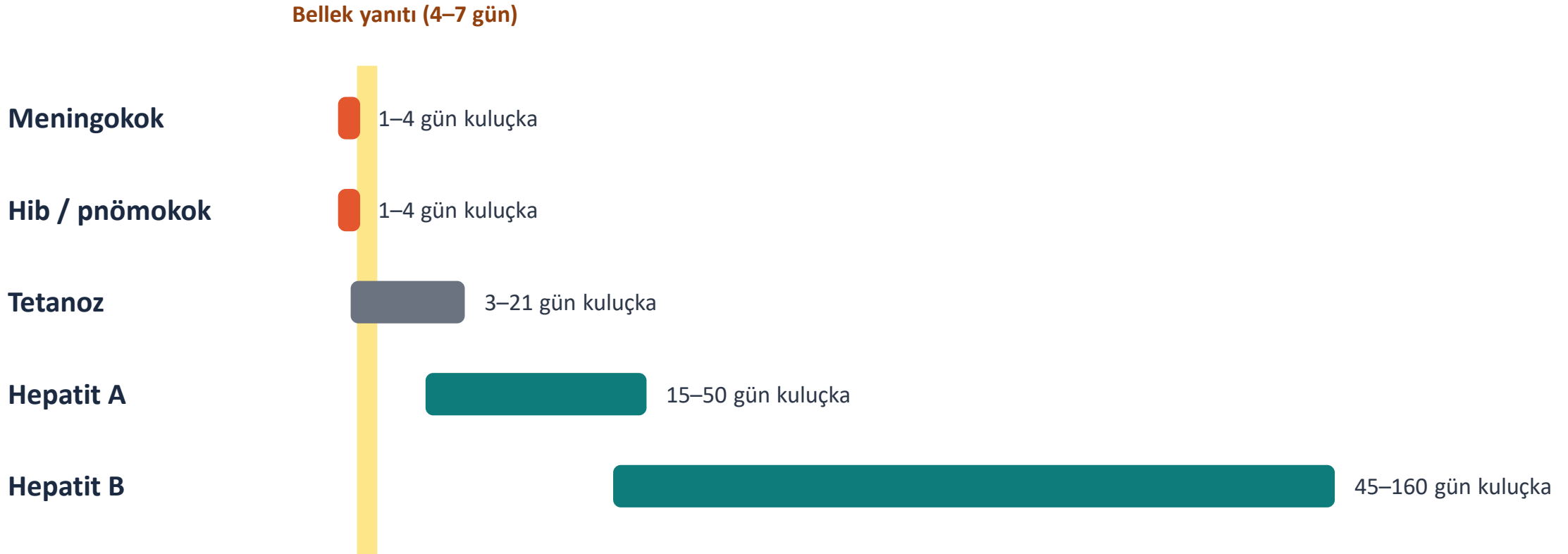
- Hepatit B: 60-90 gün
- Anamnestik yanıtın devreye girmek için bolca zamanı var
- İmmünkompetan yanıt vericilerde rapel gereksiz
- Antikor ölçülemez düzeye inse bile koruma sürer
- 30 yıllık izlem verisi bu yaklaşımı destekliyor

KISA KULUÇKA + MUKOZAL GİRİŞ – AZALMA ÖNEMLİ

- SARS-CoV-2, boğmaca, influenza
- Anamnestik yanıt enfeksiyonu önlemek için çok geç kalır
- Önceden var olan dolaşan ve mukozal antikor belirleyici

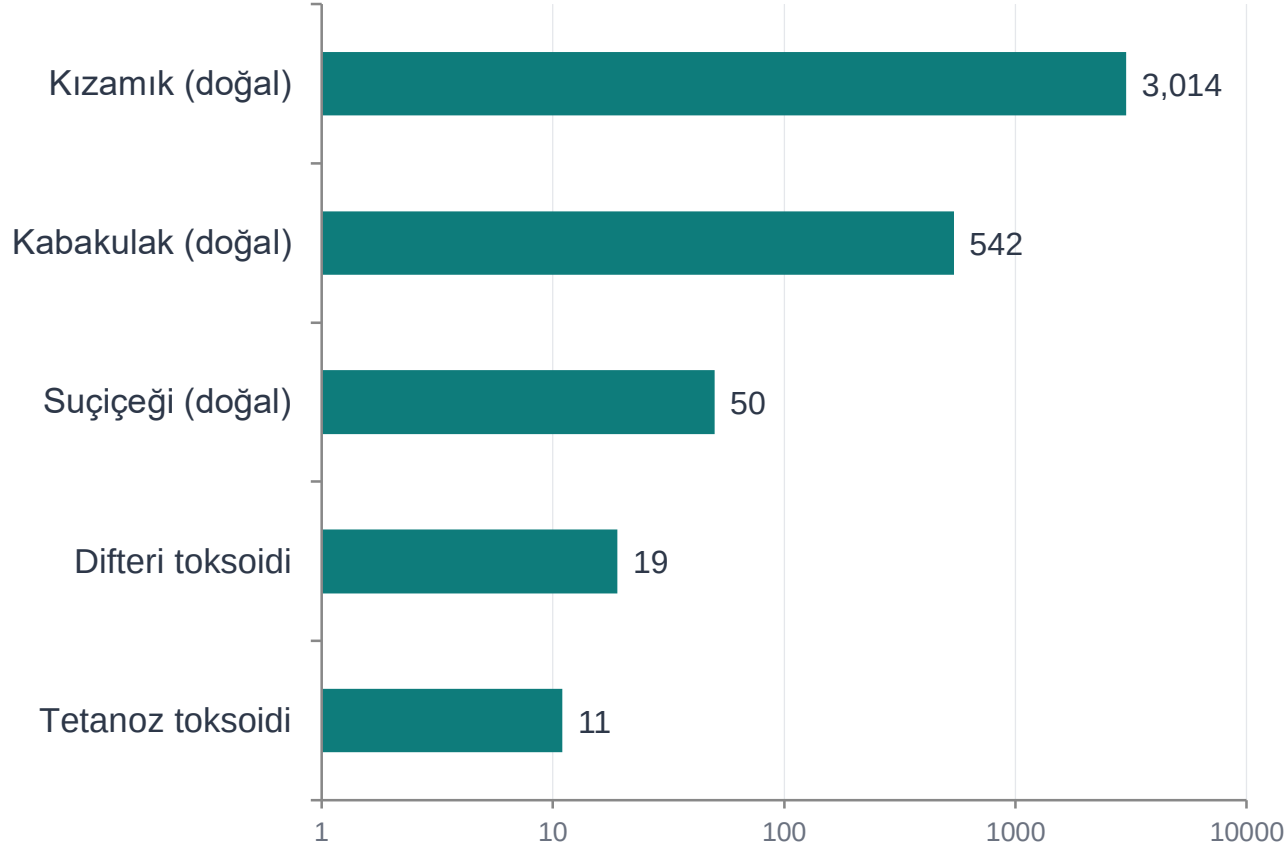
Bellek yetiřebilir mi?

Bellek yanıtı 4–7 gün; kuluçka süresi bundan kısaysa önceden antikor bulunması şart



Tetanoz özel durum: toksin çok küçük dozda etkili ve hastalık doğal bağışıklık bırakmaz; hazır antitoksin gerekir.

Antijene özgü antikor yarı ömürleri



- Canlı, replikatif antijenler inaktif proteinlerden çok daha kalıcı LLPC havuzu kurar.
- Zirve düzeyi, yarı ömür kadar önemli: tetanozda yüksek başlangıç titresi kısa yarı ömrü telafi eder; 546 erişkinde nüfusun %95'i ≥ 30 yıl korunuyor.

Table 2. Duration of Antigen-Specific Serum Antibody Production.*						
Antigen	Protective Titer	Subjects Protected†	Antibody Half-Life‡			P Value
			Total Population	Men	Women	
				year (95 percent confidence interval)§		
Tetanus¶	0.01	42 (93)	11 (10–14)	12 (10–16)	10 (8–14)	0.23
Diphtheria¶	0.01	40 (89)	19 (14–33)	26 (17–51)	14 (8–42)	0.11
VZV	NA	NA	50 (30–153)	63 (28–∞)	41 (23–212)	0.51
Vaccinia	3.8	28 (62)	92 (46–∞)	99 (48–∞)	85 (31–∞)	0.91
Rubella	10.0	39 (87)	114 (48–∞)	85 (43–∞)	190 (35–∞)	0.60
EBV	NA	NA	11,552 (63–∞)	No decay (84–∞)	3648 (35–∞)	0.99
Mumps	NA	NA	542 (90–∞)	124 (53–∞)	No decay (89–∞)	0.16
Measles	0.2	41 (91)	3014 (104–∞)	369 (67–∞)	No decay (74–∞)	0.56

Enfeksiyonu mu yoksa hastalığı/ölümü mü önlemeliyiz?

ENFEKSİYONU ÖNLEMENE AYARLI POLİTİKA

- Yüksek titre gerekir
- Koruma hızla azalır
- Sonuç: herkesin sık sık rapellenmesi
- Omicron sonrası sürdürülemez olduğu görüldü

HASTANEYE YATIŞ VE ÖLÜMÜ ÖNLEMENE AYARLI POLİTİKA

- Düşük titre yeterlidir
- Koruma belirgin biçimde kalıcıdır
- Sonuç: dar bir grubun seyrek rapellenmesi
- Bugünkü çoğu ulusal önerinin dayandığı konum

Koruma korelatı varsa karar kolaylaşır

Aşı	Kabul gören korelat	Rapel kararına etkisi
Tetanoz / difteri	Antitoksin $\geq 0,1$ IU/mL (ELISA)	Çoğu kişide on yıllarca eşik üstü
Hepatit B	Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL (seri sonrası 1–2 ay)	Yanıtlı sağlıklı erişkinde düşüş = koruma kaybı değil
Kuduz	RFFIT $\geq 0,5$ IU/mL	Mesleki riskte titre ile rapel
Meningokok	rSBA $\geq 1:8$	Titre birkaç yılda düşer → periyodik rapel
Pnömonokok, influenza, COVID-19, zona, RSV, boğmaca	Kesin korelat yok	Klinik etkinlik ve epidemiyoloji belirleyici

Beş soruda rapel kararı



Sağlıklı erişkin: Bir çok aşıda tam seri yeterli

Düzenli rapel

- Td/Tdap: 10 yılda bir; en az biri Tdap
- İnfluenza: her yıl
- Gebelik: her gebelikte Tdap

Rutin rapel yok

- Hepatit A ve B
- KKK, suçiçeği
- HPV
- Polio (tam seri)
- Zona (2 doz RZV)

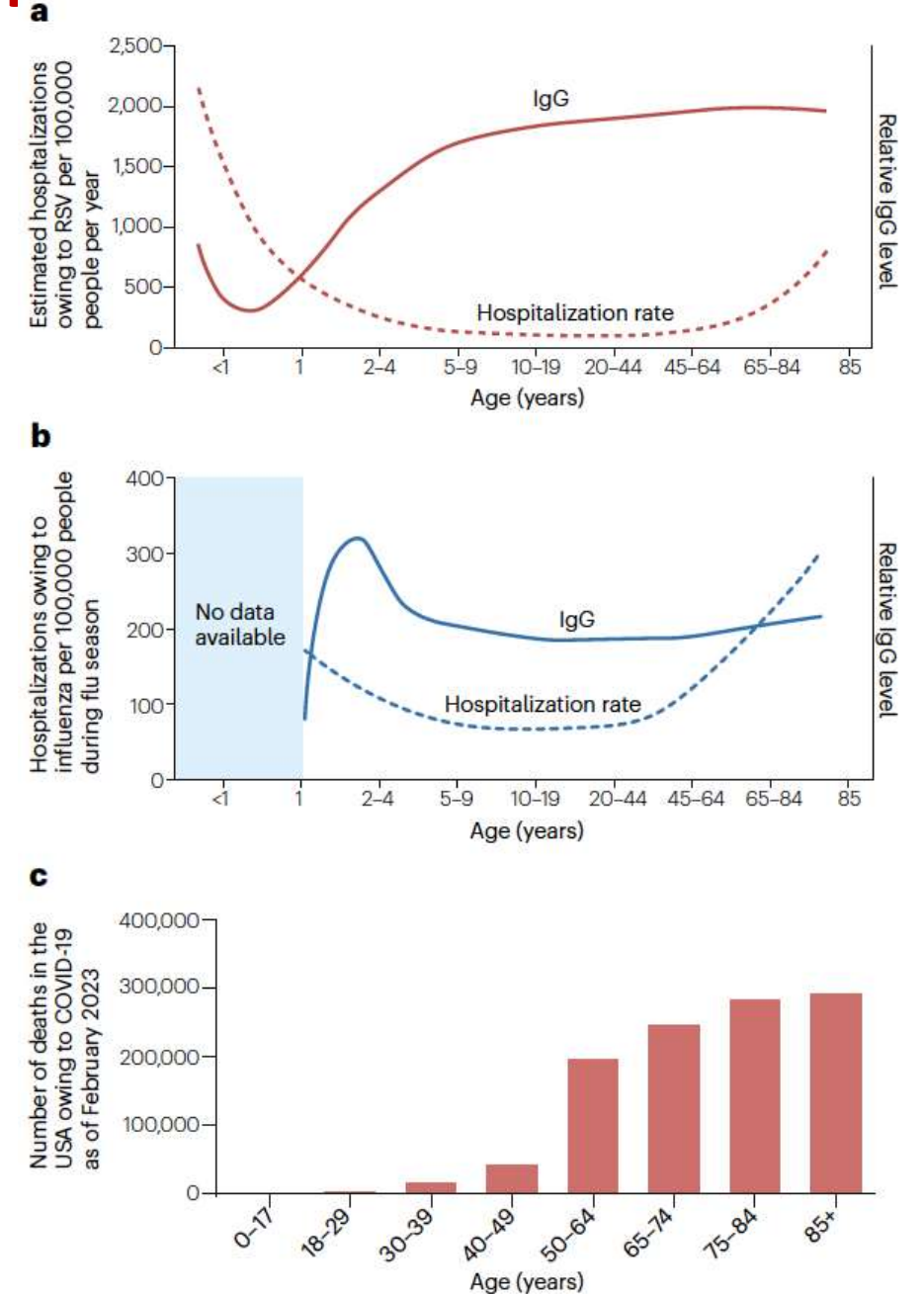
Riske / duruma bağlı

- KKK 3. doz: kabakulak salgını
- IPV: yüksek riskli bölge, yaşamda 1 kez
- MenACWY / MenB: risk sürdükçe
- COVID-19: WHO rutin önermiyor

Yaşlı: bellek değil, yanıt kapasitesi azalıyor

Çözüm daha sık doz değil, daha güçlü formülasyon ve doğru zamanlama

- **Timik involüsyon**
Naif T hücre çıkışı ve TCR repertuarı azalır
- **Tfh işlevi ve GM zayıflar**
Düşük afinite, kısa süreli antikor
- **LLPC nişleri azalır**
Antikor zirvesi düşük, düşüş hızlı
- **"Inflammaging"**
Antijen sunumu ve doğal bağışıklık sinyali bozulur



Yaşlıda aşı bazında rapel

Aşı	Güncel öneri	Rapel?	Gerekçe
İnfluenza	≥65: yıllık; yüksek doz / adjuvanlı / rekombinant	Her yıl	Drift + mevsim içinde hızlı azalma
Zona (RZV)	≥50 yaş, 2 doz (2–6 ay ara)	Önerilmiyor	11. yılda etkinlik %82
Pnömonokok	PCV20 veya PCV21 tek doz (ABD: ≥50 yaş)	Konjugae aşı sonrası yok	T-bağımlı bellek; PPSV23 tekrarından kaçın
RSV	Tek doz: ≥75 tümü, 50–74 risk grubu (ABD)	Önerilmiyor	Etkinlik azalıyor; 1 yıl sonraki doz ek fayda sağlamadı
COVID-19	Çok yaşlılarda yılda ≥1, tercihen 6 ay arayla 2 doz (WHO)	Evet	Ağır hastalığa karşı koruma 6. ayda azalıyor
Td/Tdap	Sağlıklı erişkinle aynı	10 yıl	Eksik primer seri yaşlıda sık

Yandaş hastalık: iki farklı rapel mantığı



Yanıt zayıf → seroloji izlemi

Hemodiyaliz: yüksek doz (40 µg) veya CpG-1018 adjuvanlı hepatit B; yıllık anti-HBs, <10 mIU/mL ise rapel. Bellek güvenilirmez, maruziyet sürekli.



Seyir fulminan → sürekli antikor

Asplenia / kompleman eksikliği: kapsüllü bakterilerin eradikasyonu tamamen opsonize antikora dayanır; saatler içinde sepsis.

Grup	Aşı	Rapel
Asplenia, HIV, kompleman eksikliği	MenACWY	2 doz (8 hf ara), sonra 5 yılda bir
Asplenia, kompleman eksikliği	MenB	1 yıl sonra, sonra 2–3 yılda bir
Asplenia	PCV20/21, Hib	Tek doz; rutin rapel yok
HIV, siroz	Hepatit B	Seri sonrası anti-HBs; yanıtızda ikinci seri

İmmün yetersizlik: üç senaryo, üç strateji



Bellek silinmiş

HKHT, CAR-T

Tüm takvimi baştan uygula
(yeniden aşılama)



Yeni yanıt oluşmıyor

*Anti-CD20, yoğun
kemoterapi*

Tedaviden ≥ 2 hf önce aşıla;
anti-CD20 sonrası ≥ 6 ay ve B
hücre dönüşü



Yanıt zayıf ve kısa

*SOT, TNFi/JAK, metotreksat,
HIV*

Nakil öncesi seriyi tamamla;
ek dozlar ve seroloji

"Aşıla, sonra baskıla": inaktif aşılar tedaviden ≥ 2 hafta, canlı aşılar ≥ 4 hafta önce

Özel durumlar



Gebelik

- Her gebelikte Tdap (27–36. hf)
- Amaç transplasental IgG: FcRn ile aktif taşınma
- Maternal Tdap etkinliği ~%90 (İngiltere)
- Aynı mantık: influenza, COVID-19, RSV (32–36. hf)



Sağlık çalışanı

- Anti-HBs seri sonrası 1–2. ay; ≥ 10 ise ömür boyu yeterli
- $< 10 \rightarrow$ ikinci seri;
- İnfluenza her yıl
- Laboratuvar: MenACWY 5 yıl, MenB 2–3 yıl



Seyahat

- Sarı humma: tek doz ömür boyu (bazı gruplarda tekrar)
- Kuduz PrEP: rutin rapel yok; mesleki risk $\rightarrow$ RFFIT
- Vi tifo: 2–3 yılda bir
- IPV: yaşamda 1 kez; MenACWY: Hac/Umre

Seroloji ne zaman işe yarar?

İyi tanımlanmış korelat + sonucu değiştirecek bir karar



Anlamlı

- Anti-HBs: sağlık çalışanı, hemodiyaliz, HIV, immün yetersiz, HBsAg pozitif kişinin partneri
- Kuduz RFFIT: mesleki sürekli risk
- Kızamık / suçiçeği IgG: öyküsü belgesiz sağlık çalışanı, immünsüpresyon öncesi
- Tetanoz antitoksini: öyküsü bilinmeyen yaşlı, primer immün yetmezlik tanısı



Gereksiz / yanıltıcı

- Yanıtı belgelenmiş sağlıklı erişkinde yıllar sonra anti-HBs
- Rutin pnömokok serotip antikorları
- Zona, influenza, COVID-19, RSV antikorları (korelat yok)
- Aşı sonrası rutin "yanıt kontrolü"

Rapel, antikor düzeyi düştüğü için değil, bellek yanıtı hastalığın kuluçka süresinden daha yavaş kaldığında ya da antijen değiştiğinde gereklidir.

Canlı / güçlü T-bağımlı aşılar

KKK, suçiçeği, sarı humma, hepatit A-B, HPV: tam seri sonrası rutin rapel yok

Toksin aracılı hastalıklar

Tetanoz, difteri: antitoksin kalıcı; kanıt 20–30 yıllık aralıkları destekliyor

Hızlı invaziv bakteriler

Meningokok: bellek yetişemez; risk sürdükçe dolaşan antikor gerekir

Antijen değişikliği

İnfluenza, COVID-19: "rapel" aslında güncelleme dozu

Zayıflamış konak

Yaşlı, immün yetersiz: güçlü formülasyon, seroloji, yeniden aşılama

Akılda kalacaklar!!

- 1 Rapel kararını "süre" değil patogeneze hızı, antijen değişkenliği, korelat ve konak belirler
- 2 Sağlıklı erişkinde çoğu aşının tam serisi yeterli; düzenli olanlar Td/Tdap ve influenza
- 3 Yaşlıda daha güçlü formülasyon; daha sık doz DEĞİL
- 4 Yandaş hastalıkta hedefli rapel ve seroloji; asplenide periyodik meningokok
- 5 İmmün yetersizlikte zamanlama ve yeniden aşılama; "aşıla, sonra baskıla"

<https://asi.klimik.org.tr/asi-takvimi/at-1>



Teşekkürler