

# Aşı İmmünitesi ve Yanıtını Etkileyen Faktörler

## Vaccine Immunity and Factors Associated with Response to Vaccines

Sevtap Velipaşaoğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Özet:** Aşılama en etkin ve güvenilir tıbbi uygulamalardan birisidir, her yıl milyonlarca yaşamı kurtarır. Aşılar karşı oluşturduğumuz yanıt aşıya, aşılanan bireye ve sağlık sistemine ait faktörlerden etkilenir. Aşılar nasıl yanıt verdiğimizi ve bu yanıtı etkileyecek, sık karşılaşılan durumları bilmek bireylerin aşı yanıtlarındaki farklılıkları değerlendirmemize yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Aşı; bağışıklama; yanıt; bağışıklık; immünite

**Abstract:** Vaccination is one of the most effective and safe medical interventions that saves millions of lives each year. The immune response to vaccines is influenced by the factors such as the properties of the vaccine, the recipient of the vaccine, and the health care system. Knowing how we respond to vaccines and the factors that influence this response may help us in evaluating individual differences in vaccine immunity.

**Keywords:** Vaccine; immunization; response; immunity

**ORCID ID of the author:** S.V. 0000-0002-0200-8079

**Received** 17.01.2020

**Accepted** 29.01.2020

**Online published** 23.03.2020

**Correspondence :** Sevtap VELİPAŞAOĞLU - Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Antalya, Türkiye  
**e-mail:** [sevtapgune@gmail.com](mailto:sevtapgune@gmail.com)

## 1. Giriş

Bağışıklama programlarının amacı, aşı ile önlenebilir hastalıkların sıklığını ve bu hastalıklara bağlı komplikasyon, engellilik, ölüm gibi durumları azaltmaktır. Bu genel amaca ulaşabilmek için aşıların, hastalığın bulaş riskinin yüksek olduğu yaş grubunda etkin olması, tüm yaş gruplarında yan etki sıklığının kabul edilebilir düzeyde düşük olması, hastalık etkeni ile karşılaşıldığında bağışıklık sisteminin yeterince hızlı, özgün ve etkili bir yanıt oluşturabilmesini sağlaması beklenir. Aşılar; aşının, hastalık etkeninin, hastalığın, aşılanan bireyin ve toplumun özelliklerine göre değişen oranlarda bulaş, hastalığı, komplikasyonu ya da ölümü engelleyebilir. Birey temelinde bakıldığında aşı immünolojisi aslında immünoloji biliminin tüm temel bileşenlerini içeren bir modeldir.

## Aşı İmmünolojisine Genel Bakış

Aşılar karşı oluşan bağışık yanıtı kısaca gözden geçirebilmek için bağışıklık sisteminin iki temel kolunu hatırlamak gerekir. Bunlardan birincisi etkene özgül olmayan doğal bağışıklık, diğeri ise etkene özgül olan edinsel (kazanılmış) bağışıklıktır.

### 1. Doğal bağışıklık

Bir aşıya yanıt oluşabilmesi için herşeyden önce aşı antijeninin bağışıklık sistemi tarafından “yabancı” olarak algılanması gerekir. Aşı antijeni ilk kez vücuda girdiğinde önce doğal bağışıklık sistemini harekete geçirir ve bağışıklık sisteminin “tehlikeli” saydığı yapıyı algılamasına yarayan reseptörler (algaçlar) aracılığıyla tanınır. 1-4

**Cite this article as:**

Velipaşaoğlu S, Aşı İmmünitesi ve Yanıtını Etkileyen Faktörler, Sosyal Pediatri Özel Sayısı Mart 2020;1-5

**Doi:** 10.20515/otd.676787

## 1. Giriş

Bu algaçlar (pathogen recognition receptors; PRR) patojenlerin özgün moleküler yapılarını (pathogen associated molecular patterns; PAMPS) algılayacak şekilde gelişmişlerdir.2 Bunlara örnek olarak toll-benzeri algaçlar, lektin benzeri algaçlar, NOD-protein benzeri algaçlar, vb sayılabilir. Aşı antijenleri bu geniş algaç dağarcığı aracılığıyla ya da endositoz/pinositozla fagositik hücrelerce alınır. Örneğin dendritik hücreler yalnızca reseptörlerine bağlanan antijenleri değil, pinositik etkinlikleriyle çözünebilir (solubl) antijenleri de alabilme özelliğine sahiptirler. Fagositik hücrelerin etkinleşmesi (aktivasyon) ile ortaya çıkan mediatörler (sitokinler, kemokinler) bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinin inflamasyon bölgesine çekilmesini sağlar. Antijeni parçalayıp yüzeyinde sunma yetisine sahip hücreler (antijen sunan hücreler; dendritik hücreler, makrofajlar, B lenfositler) bağışıklık sisteminin yanıtının yönlendirilmesinde de etkili olurlar.1-3,5

Hücrenin içinde oluşan antijenler (örneğin canlı viral aşuların alınması ile oluşan antijenler) proteazomlar tarafından parçalanır ve ortaya çıkan peptidler endositoloplazmik retikulum aracılığıyla MHC I moleküllerine yüklenerek hücre yüzeyine taşınır. Yalnızca bağışıklık sistemi hücreleri değil, enfekte olan başka hücreler de kendi içlerinde oluşan antijenleri MHC I ile hücre yüzeyinde gösterebilirler.2 Endositozla alınan antijenler ise lizozomal veziküllerde parçalanır ve MHC II (major histocompatibility class II) molekülleriyle hücre yüzeyine iletilir.2,5

Antijenin dendritik hücre tarafından alınmasını antijenin işlenmesi, dendritik hücrenin lenf bezine göçü ve bu sırada olgunlaşması izler. Mukozal yolla alınan antijenler ise emici (absorptive) epitelyal hücreler ve M hücreleri (membran hücreleri, microfold hücreleri) aracılığıyla alttaki antijen sunan hücrelere ulaştırılabildiği gibi doğrudan epitel içine yerleşmiş dendritik hücreler tarafından da alınabilirler.1,2,5

Antijenik yüklerini alan dendritik hücreler kemokinler ve algaçları aracılığıyla

yönlendirilerek lenfoid dokuya göçlerine başlarlar. Lenf bezinin T hücre bölgesine doğru yönlendirilen dendritik hücreler MHC II ile sunmakta oldukları antijene ek olarak T hücreler için eş-uyaranları (kostimulatörler) üretmeye başlarlar. Bu yandaş uyarıcılar arasında CD40, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2) sayılabilir.2,5

## 2. Edinsel Bağışıklık

Doğal bağışıklık öğeleri vücudu karşılaşıcağı tehditlere karşı ilk kale olarak savunma ve daha sonra oluşacak yanıtı yönlendirme görevine sahiptir. Bu yanıtın iyi tarafı hazırda olması ve tehditleri genel olarak gruplandırıp yanıt oluşturmalarıdır. Edinsel bağışıklık yanıtı ise özgül, bellek özelliği sayesinde yineleyen karşılaşılarda giderek daha hızlı ve daha güçlü yanıt verme becerisine sahip olan bağışıklık yanıtıdır. Bu yanıtta görev alan hücreler ise T ve B lenfositlerdir.

### 2.a. T Hücrelerin Uyarılması

CD8+ sitotoksik T lenfositler herhangi bir enfekte hücrenin MHC-I aracılığıyla kendilerine sunduğu antijenik uyarı ile harekete geçerek bu enfekte hücreyi yok ederler. CD4+ yardımcı T hücreleri ise MHCII molekülleri ile sunulan antijenleri eş uyarıcı (kostimulatör) varlığında algılar ve Th1 ya da Th2 yanıtına yönlendirilir. Örneğin interlökin (IL)-12 Th1 yanıtına yönlendirilmede önemli iken IL-4 ve IL-10 Th2 yanıtının gelişiminde önemlidir. Yanıt Th1 yönünde olduğunda Th1 efektör hücreleri tarafından IL-2, IFN- $\gamma$  üretimi başlar. IFN- $\gamma$  makrofaj ve doğal katil (natural killer; NK) hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunurken IL-2 CD8+ T hücrelerinin aktivasyonuna yardımcı olur. Yani ağırlıklı olarak “hücresele” bağışıklık yanıtının oluşumunu destekler. Yanıt Th2 yönünde olduğunda ise IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 üretimi artar ve sistem T hücre aracılı B hücre uyarımına hazırlanır. 1-3,5

### 2.b. B Hücrelerinin Uyarılması

Antijenle daha önce tanışmış ve MHC-II ile sunmuş olan B hücreleri CD40 eksprese eder. MHC-II ile sunulan antijen ve CD40

varlığında T hücresi CD40 ligandını eksprese etmeye başlar. T hücrelerinin B hücre ligandına bağlanmasıyla birlikte bazı sitokinlerin (örneğin IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) yapımındaki artış B hücresinin IgM üretiminden IgG üretimine geçmesini sağlar. Ayrıca CD40, bellek hücrelerinin oluşumuna da katkıda bulunur. İnsanda kullanım onayı bulunan iki adjuvan (alüminyum ve MF-59) bağışıklık yanıtının Th2'ye doğru kaymasına neden olur.<sup>6</sup>

Bazı antijenler T hücresi yardımı olmadan B hücrelerini uyarır. Lipopolisakkaridler gibi poliklonal B hücre aktivatörleri veya B hücresi üzerindeki reseptörlerin çapraz bağlanmasına neden olan kapsüller polisakkaridler gibi polimerik yapılar B hücrelerini doğrudan uyarır.<sup>2</sup> Ancak T hücresinden bağımsız gelişen bu yanıt belleğin gelişmesini desteklemez ve IgM üretiminden IgG üretimine geçişi sağlamaz. Üstelik bu yanıt ilk 2 yaşta yetersizdir. Bu nedenle polisakkarid yapıdaki aşılarda ilk 2 yaşta kullanılamamaktadır. Polisakkarid meningokok ve polisakkarid pnömokok aşılı buna örnek olarak gösterilebilir. Ancak polisakkarid yapıdaki antijenlerin protein taşıyıcılarla konjuge edilmesi T hücresinden bağımsız olan bu antijenleri T hücreye bağımlı hale getirir. Böylece konjuge aşının süt çocuklarında etkin olması, belleğe kayıt edilmesi ve IgG yanıtını uyarması sağlanır (örneğin Hib aşısı, konjuge pnömokok aşısı).

T hücresi bağımlı antijenlerle ilk kez karşılaşmada 7-14 gün içinde ortaya çıkan IgM yanıtı (birincil bağışıklık yanıtı) daha sonraki karşılaşmalarda çok hızlı bir IgG yanıtına dönüşür (ikincil bağışıklık yanıtı). Bunu sağlayan bellekli B hücreleri ve uzun ömürlü plazma hücreleridir. Oluşan IgG yanıtı hastalık etkeninin nötralizasyonunu, opsonizasyonunu veya antikor bağımlı hücrel öldürülmesini sağlayarak etkili olur.<sup>2,5</sup>

Hem enjeksiyonla hem de mukozal yolla verilen aşılarda mukozal bağışıklığı da uyarması istenir. Sistemik yoldan verilen aşılarda hepsi bunu sağlayamazken mukozal yoldan verilen aşılarda (örneğin oral polio aşısı, rota virus aşısı) mukozal bağışıklığı

uyardığı bilinmektedir. Mukozal yüzeylerde patojenlere ve solubl protein antijenlere karşı IgA yanıtı ağırlıklı olarak yardımcı T hücreleri aracılığıyla yönlendirilir.<sup>7</sup> Mukozal T hücrelerinin ürettiği IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )'ya ek olarak mukozal epitel hücreleri tarafından üretilen sitokinler B lenfositlerin izotip dönüşümü ve IgA üretimini tetikler.<sup>7</sup>

Özetlemek gerekirse bağışıklık sisteminin farklı kollarından burada söz edilmiş olsa da görüldüğü gibi bunlar tek başlarına değil, bir bütünün parçaları olarak işlev görürler. Aşılarda aracılığıyla edinsel bağışıklık sisteminin T hücre ve B hücre yanıtları uyarılır. CD8+ sitotoksik T hücre yanıtı enfeksiyonu önlemezken enfekte olmuş hücrenin ve hücre içi patojenlerin temizlenmesinde önemlidir. CD4+ T hücreler (T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>2, T<sub>h</sub>9, T<sub>h</sub>17) ise doğrudan koruma sağlamaz. Sitokinler aracılığı ile diğer hücrelerin etkinleşmesini sağlayarak sistemi yönlendirir. B hücreleri tarafından üretilen antikorlar hücre dışı nötralizasyon, opsonizasyon, kompleman sistemi aktivasyonu, toksinlere bağlanma ve yayılımını önleme, antikor bağımlı sitotoksikite gibi mekanizmaları enfeksiyonu önlemede etkilidir.

### **Aşı Yanıtını Etkileyen Faktörler**

Aşıya, aşılana bireye ve sağlık sistemine ait etmenler aşılarda oluşturduğu yanıtı etkiler. Aşıya ait etmenler arasında aşının türü (canlı, inaktif, protein, polisakkarid, konjuge), uygulanma yolu (enjeksiyonla, mukozal yolla), dozu, adjuvan içeriğini saymak mümkündür. Bireye ait etmenler içinde ise yaş, genetik etmenler, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, beslenme durumu, hastalık etkeni ile karşılaşım gibi faktörleri saymak mümkündür. Sağlık sistemine ait etmenlerin başlıcaları ise soğuk zincir, aşılama şeması, aşı uygulayıcısının aşığı hazırlama ve uygulama konusundaki yetkinliğidir.

### **1. Aşıya Ait Etmenler**

Aşının türü. Aşılarda temel olarak canlı ve ölü aşılarda diye ayırmak mümkündür. Canlı aşılarda vücuda az bir dozda verilir ve vücutta replike olur. Canlı aşının vücutta replikasyonunu önleyen süreçler (bireyin kendi oluşturduğu

ya da pasif bağışıklama aracılığıyla edindiği antikörlerin varlığı ya da soğuk zincir kırılmaları gibi) canlı aşıya oluşan immun yanıtı azaltabilir.

Polisakkarid antijenler T hücre bağımsız yanıt oluşturdukları için bağışıklık sisteminde bellek hücrelerinin gelişimini, pekiştirme etkisi ve antikörlerde izotip geçisi oluşmasını sağlayamazlar. Protein ya da proteinle konjuge polisakkarid yapıdaki aşılarla ise böyle bir sorun yoktur.<sup>8</sup>

Aşının uygulanma yolu ve dozu. Farklı aşılar farklı yollarla uygulanırlar (intradermal, subkutan, peruktan, intramuskuler, oral, intranasal yol gibi). Lisans sonrası çalışmalar alternatif yol ve şemalara katkıda bulunabilse de bir aşının hangi yolla, hangi dozda, hangi şema ile uygulanacağı temel olarak lisans öncesi çalışmalarla belirlenir. Önerilenden farklı uygulama yolu kullanımı bazı aşıların etkinliğini azaltır. Örneğin, mukozal aşılar (oral, intranasal), uygulama kolaylığının yanı sıra artmış mukozal yanıt da sunarlar. Mukozal verilmesi gereken bir aşının parenteral uygulanması yalnızca yan etki potansiyelini artırmaz, aynı zamanda aşının etkinliği ile ilgili de sorun çıkarır. Nitekim oral verilmesi gereken rotavirus aşıları parenteral verildiğinde verilen doz geçersiz sayılarak yinelenir.<sup>9</sup> Benzer şekilde kas içine uygulanması gereken hepatit b aşısının intradermal yolla ya da gluteal bölgeye uygulanması aşı yanıtını olumsuz etkilemektedir.<sup>10,11</sup>

Aşının adjuvan içeriği. Bugün insan aşılarında kullanılan adjuvanlar alüminyum, MF-59 ve AS01, AS03 ve AS04'tür.<sup>12,13</sup> Bunlardan en yaygın kullanılan alüminyum tuzları ağırlıklı olarak Th2 uyarımı yaparlar. Daha güçlü Th1 uyarımı için IL- 12, QS-21 (kolesterol / saponin karışımı Quil 1 derivesi), GM-CSF (graanülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) gibi maddelerin adjuvan olarak kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir.<sup>6</sup>

Tek bir tip adjuvanın bağışıklık yanıtına katkısı yerine farklı adjuvanları bir arada içeren ve bağışık yanıtın çeşitliliğini artıran adjuvan sistemleri (AS) kullanıma girmiştir. Hem sitotoksik T lenfosit hem de B hücre

yanıtını uyaran aday adjuvanlar arasında bağışıklık sistemini uyaran kompleksler (immune-stimulating complexes: ISCOMs), liposomlar ve metile olmamış CpG motifleri sayılabilir.<sup>14</sup>

## **2.Bireye Ait Etmenler**

Yaş. Her aşının etkin olduğu en küçük yaş tanımlanmıştır. Pek çok aşının etkinliği yenidoğanlar ya da yaşlılar gibi yaş dağılımının uç noktasındaki bireylerde daha azdır. Yaşlılarda naive lenfosit üretimi, lenfosit dağarcığının çeşitliliği, efektör lenfositlerin işlevleri ve çoğalma kapasiteleri ile ilgili sorun olduğu bilinmektedir.<sup>15</sup> Yenidoğanlarda ise bağışıklık sistemi bebeği sayısız zararlı mikroorganizmaya karşı korurken yararlıların kolonizasyonuna izin vermesini sağlamak durumundadır. Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve bağışıklık sisteminin Th1 yanıtına yönlendirilmesi daha azdır. Ayrıca maternal antikörlerin kimi aşı yanıtlarını (örneğin kızamık, suçiçeği) baskılayıcı etkisi bulunmaktadır.<sup>16</sup> Bu nedenle günümüzde yenidoğan bebeklere uygulanabilen 3 aşı (BCG, hepatit B, oral çocuk felci) bulunmaktadır.

Eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar. Aşı yanıtını baskıladığı iyi bilinen hastalıklar bağışıklık sisteminin primer hastalıkları (örneğin hipogamaglobulinemi, ağır kombine immun yetmezlik, vb) ve ikincil olarak baskılanmasına neden olan hastalıklardır (örneğin HIV, kanser, nefrotik sendrom, aspleni/hipospleni, kemoterapi, radyoterapi, immun modülatuar tedavi vb). Bu hastalıklar sırasında aşı yanıtının baskılanması kaçınılmazdır. Bunlar dışındaki bazı kronik hastalıklarda da (örneğin kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, şeker hastalığı, Çölyak hastalığı) bazı aşı yanıtlarında değişiklikler olabilir.<sup>17</sup> Bunlardan en iyi bilineni kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hepatit b aşısı, kronik karaciğer yetersizliği olan hastalarda ise azalmış hepatit A ve B aşısı yanıtlarıdır.

Beslenme durumu. Obez bireylerde inflamasyon yanıtının daha düşük olduğu bu nedenle influenza, pnömokok enfeksiyonları

gibi enfeksiyonlara daha yatkın oldukları saptanmıştır. Obezlerde bu etkiden yağ dokusunun ürettiği sitokin ve adipokinlerin sorumlu olduğu, bu moleküllerin T ve B hücre üzerindeki reseptörlerle etkileştiği gösterilmiştir.<sup>18</sup> Bunun sonucu olarak obez bireylerde örneğin hepatit B aşısı yanıtı düşük saptanmıştır.<sup>19</sup> Malnutrisyonda aşısı yanıtının daha düşük, aynı ya da yüksek olduğunu gösteren çalışmalar nedeniyle sonuçlar daha kafa karıştırıcıdır. Ancak bilinmesi gereken malnutrisyonda aşılarda ertelenmeden yapılması ve enfeksiyon-malnutrisyon kısır döngüsünün kırılması gerektirir.

### 3. Sağlık Sistemine Ait Etmenler

Standard olmayan aşısı uygulamaları aşının oluşturacağı yanıtı azaltma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle aşılarda uluslararası standartlara uygun üretim yapan üretici tarafından üretilmiş, uygun soğuk zincir koşullarında taşınmış ve saklanmış, doğru şekilde sulandırılmış, birey için gerekli şema ile doğru bölgeden, doğru dozda uygulanmış olması gereklidir.

## 2. Sonuç

Aşısı immünitesi aslında immünolojinin tüm temel düzeneklerini bir arada içeren bir modeldir. Aşısı ile oluşan yanıt aşısıya, bireye ve sağlık sistemine ait etmenlerden etkilenir.

## KAYNAKLAR

1. Furman D, Davis MM. New approaches into understanding the immune response to infection and immunization. *Vaccine*. 2015;33:5271-81
2. Claire Anne Sieglis. Vaccine immunology. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds) In Plotkin's Vaccines; 6th ed; 2013, Elsevier Saunders: Pp 16-34.
3. Pulendran B. Systems vaccinology: probing humanity's diverse immune systems with vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:12300-306
4. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. 2018;50:110-20.
5. Sánchez-Ramón S, Conejero L, Netea MG, Sancho D, Palomares Ó, Subiza JL. Trained immunity-based vaccines: a new paradigm for the development of broad-spectrum anti-infectious formulations. *Front Immunol*. 2018;9:2936.
6. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)* 2015;3:320-43
7. Bunker JJ, Bundelac A. IgA responses to microbiota. *Immunity*. 2018;49:211-24.
8. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011;12:509-17.
9. Hibbs BF, Miller ER, Shimabukuro T. Notes from the Field: Rotavirus Vaccine Administration Errors — United States, 2006–2013. *MMWR* 2014;63:81-81
10. CDC. Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. *MMWR* 1985;34:105-8.
11. Shaw FE, Jr., Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7:425-30.
12. Laupèze B, Hervé C, Di Pasquale A, Tavares Da Silva F. Adjuvant Systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood. *Vaccine*. 2019;37:5670-80.
13. Garçon N, Di Pasquale A. From discovery to licensure, the Adjuvant System story. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:19-33.
14. Reed SG, Bertholet S, Coler RN, Friede M. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends Immunol*. 2009;30:23-32.
15. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16:25.
16. Whittaker E, Goldblatt D, McIntyre P, Levy O. Neonatal immunization: rationale, current state, and future prospects. *Front Immunol*. 2018;9:532.
17. Zimmerman P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00084-18.
18. Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A. Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:239-43.
19. Young KM, Gray CM, Bekker LG. Is obesity a risk factor for vaccine non-responsiveness? *PLoS One* 2013;8:e82779