



Hastalıktan Korunma Konusunda, Güvenilir Bir Belirteç (İmmün Korunmanın Göstergesi) Var mıdır? Laboratuvar-Klinik Değerlendirme

Is There a Reliable Marker (Correlate of Immune Protection) for Disease Prevention? Laboratory-Clinical Evaluation

Zeynep Gizem Ergün Özdel¹ (iD), Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu² (iD)

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Soru: Aşı yapıldığı bildirilen bir çocukta hastalıktan korunma konusunda, güvenilir bir belirteç (immün korunmanın göstergesi) var mıdır? Laboratuvar-klinik değerlendirme nasıl yapılabilir? **Dr. Yasemin Alyay**

Makale atfı: Ergün Özdel ZG, Hacımustafaoğlu MK. Hastalıktan korunma konusunda, güvenilir bir belirteç (immün korunmanın göstergesi) var mıdır? laboratuvar-klinik değerlendirme. J Pediatr Inf 2024;18(3):185-188.

Yanıt

(Dr. Zeynep Gizem Ergün Özdel,
Dr. Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu)

Giriş ve yanıtta esas olacak genel bilgiler: Seroloji; enfeksiyon hastalıklarında gelişen antikorları tespit ederek, hastalıkların tanısında sıklıkla kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Tanının yanı sıra bazı geçirilmiş hastalıkların veya aşılanma sonrasında bağışıklığın göstergesi olarak da kullanılabilir. Aşılanma sonrasında konak bağışıklık sistemi tarafından antikorlar gelişir. Bu antikorlar serolojik yöntemlerle saptanabilir. Serolojik yanıtlar (antikor gelişimi); hem tanısal amaçlı (hastalık geçirmenin laboratuvar belirteci veya kanıtı olarak) hem de bazı durumlarda bağışıklık sistemi açısından koruyuculuğu gösterme amaçlı olarak kullanılabilir. Serolojik testin pozitif olması, hastalığın geçirilmiş veya geçirilmekte olduğunu destekleyebilir. Ancak her zaman bağışıklığın kanıtı olarak kabul

edilmeyebilir. Gelişen antikorların bağışıklık kanıtı olarak kabul edilebilmesi için; mikroorganizmayı bloke edici (nötralizasyon) veya patogenetik süreci engelleyecek özellikler taşıması (örneğin hücreye bağlanma, hücreye girme ve replikasyonun önlenmesi; opsonize antikorlarda olduğu gibi etkin fagositoz ve öldürmenin kolaylaştırılması gibi) gerekir.

Bağışıklamada korunmayla uyumluluk (immun correlate of protection; ICP veya correlate of protection; CoP) tanımı, belli bir hastalıktan korunma sağlayan bir bağışıklık belirteci/immün fonksiyon (immün korunmanın göstergesi) olarak tanımlanır (bu yazıda immün korunmanın göstergesi olarak CoP tanımı kullanılacaktır) (1-4). CoP, genellikle hastalıktan korunmayı sağlayan/garanti eden immünolojik antikor varlığını göstermek için kullanılan bir terimdir (örneğin standart koruyuculuk sağlayan eşiğin üzerindeki bakterisidal, nötralizan antikor veya ELISA ile bakılan koruyucu nitelikteki antikor konsantrasyonu gibi). Laboratuvar/serolojik yöntemlerle

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 03.08.2024

Kabul Tarihi: 21.08.2024

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 13.09.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

saptanan CoP varlığı, o hastalıktan korunma olduğu, hastalık geçirme riskinin pratik olarak olmadığı veya çok düşük olduğu anlamına gelir. Basit olarak CoP, hastalıktan klinik korunma sağlayan, bağışıklığı gösteren bir laboratuvar/seroloji sonucudur. İki tip CoP vardır; mCoP ve nCoP her ikisi de bağışıklıkta korunma ile uyumluluğu gösterir (2,3,5).

a) CoP, doğrudan ve nedensel olarak korunmayı gösteren standart bir yöntemle (örneğin virüsler için nötralizasyon yöntemi, bakteriler için bakterisidal ve/veya opsonizan antikor yöntemi gibi) bakılarak sağlandıysa mekanistik CoP (mCoP) olarak tanımlanır. Nötralizan veya bakterisidal etkiyi direkt olarak gösteren bu yöntemler; aşı immünojenite ve klinik-etkinlik araştırmalarında kullanılır. Fakat pahalı, zaman alıcı ve özel teknikler gerektirdiğinden dolayı rutin klinik uygulamalarda CoP'u belirlemek için kullanılmaz.

b) CoP, korunmayı dolaylı olarak gösterebilen standart bir yöntemle (örneğin ELISA ile bakılan toplam antikorları gösteren bir yöntem) bakılarak sağlandıysa non-mekanistik CoP (nCoP) olarak tanımlanır. Ancak, bu durumda; söz konusu ELISA yöntemiyle bakılan antikorların, önceki çalışmalarla nötralizasyon, bakterisidal ve/veya opsonizan antikorlarla benzer etkiyi göstermiş olması veya bu antikorları da içeren toplam antikorları gösteren bir yöntem olması gerekir. Örneğin, pnömokok, *Haemophilus influenzae* tip b, meningokok gibi bazı kapsüllü bakterilerde, CoP belli bir düzeyin üzerindeki koruyucu antikor eşiği olarak tanımlanır (1,4,5) (Tablo 1). Eğer hastada kapsüllü bakteri serogrupları için, kompleman (insan veya tavşan komplemanı) kullanarak yapılan, serum bakterisidal antikor ölçüm (serum bactericidal assay; SBA) titresi $\geq 1/8$ (veya $\geq 1/4$) ise, bu bağışıklık düzeyi hastalıktan korunmak için yeterli kabul edilir ve mCoP olarak düşünülür. Ancak ELISA ile bakılan antikorların tamamı bakterisidal nite-

likte değildir. Buna rağmen pnömokok serotiplerinde ELISA ile bakılan antikor düzeyi ≥ 0.35 mcg/mL ise (nCoP) (bu antikor düzeylerinin, bakterisidal $\geq 1/8$ titre ile paralel seyrettiği gösterildiğinden), invaziv pnömokok enfeksiyonlarından koruyucu yani CoP olduğu kabul edilir. Konjuge *H. influenzae* tip b aşısı sonrasında ≥ 0.1 mcg/mL antikor düzeylerinin CoP olduğu kabul edilir (1-3,5). Ancak mukozal enfeksiyonlardan (AOM, sinüzit gibi) korunmada daha yüksek titrelerin gerekebileceği ve bazı serotiplerde (örneğin pnömokok serotip 3 gibi) klinik korunma için daha yüksek titrelerin gerekebileceği de akılda tutulmalıdır (1,6,7). Ancak meningokok enfeksiyonlarında ELISA ile bakılan serolojik titrelerin, klinik hastalıktan koruyuculuğun göstergesi olarak kabul edilebileceğine yönelik halen güvenilir veriler olmadığı için aşılama/aşılama konusunda yol gösterici olarak kabul edilmez (8).

Viral enfeksiyonlarda koruyucu antikor yanıtı, nötralizan özellikli antikorlardır. Nötralizan antikorlar viral patogeneze önemli rolü olan viral antijen veya epitop bölgelerine spesifiktir. Mutasyon geçirme sonrası gelişen varyant virüslerde spesifik epitoplarda değişiklik olması durumunda, önceki enfeksiyon veya aşılama sonrası gelişen nötralizan antikorların koruyucu etkisi azalır veya kaybolabilir (1).

Bakteriyel enfeksiyonlarda gelişen koruyucu antikorların bakterisidal ve opsonizan nitelikli olması istenir. Bakterisidal antikorlar, genellikle rutinde bakılmayan farklı yöntemlerle (SBA veya opsonofagositik antikor; OPA gibi) değerlendirilir. Daha yaygın olarak kullanılan ELISA yöntemi ile bakılan antikorlar (genel olarak IgG, IgM, veya total antikorlar ölçülür); patojen veya enfeksiyonun tipine göre bakterisidal (opsonofagositik indeksi yüksek) ve koruyucu antikorları içerebilir veya yansıtabilir. Ama bazı durumlarda, gerçek anlamda koruyucu antikorları kapsamayabilir ve bu durumda koruyucu (protektif)

Tablo 1. Aşılama sonrası immün korunma göstergeleri (CoP) (referans 1 ve 5'ten değiştirilerek)

Aşı	İmmün Fonksiyonu	Koruyucu Düzey
Tetanoz	Toxin nötralizan Ab	$\geq 0.01-0.1$ IU/mL*
Difteri	Toxin nötralizan Ab	$\geq 0.01-0.1$ IU/mL*
Kızamık	Mikronötralizasyon	≥ 120 mIU/mL
Kızamıkçık	İmmünopresipitasyon	$\geq 10-15$ mIU/mL
Suçiçeği	FAMA, gpELISA	$\geq 1/64$, ≥ 5 IU/mL
Hepatit A	ELISA Ab	≥ 10 mIU/mL
Hepatit B	ELISA Ab	≥ 10 mIU/mL
Polio, inaktive	Nötralizan Ab	$\geq 1/8$
Kuduz	Nötralizan Ab	≥ 0.5 IU
Pneumokokal konjuge aşı	ELISA Ab	≥ 0.35 µg/mL
Meningokok	Bakterisidal Ab	$\geq 1/4$ (insan komplemanı ile)
Lyme	ELISA Ab	≥ 1400 U/mL

*: >0.1 mIU/mL daha kesin bir korunma ile ilişkilidir.

olarak kabul edilmez. Örneğin pnömokok veya meningokok aşısı sonrası antikorlar iki farklı yöntemle ölçülebilir: Bakterisidal antikorların ölçülmesi ve varlığı SBA veya OPA, direkt aşı etkinliğini CoP ve mCoP gösterir ve korunma ile ilişkilidir. ELISA ile ölçülen total antikorların hepsi doğrudan bakterisidal etkinliği göstermez ama genel olarak bakterisidal antikorlarla birlikte geliştikleri için dolaylı olarak korunma CoP ve nCoP olacağını destekleyebilir (2,3).

Fc ilişkili efektör işlev gösteren antikorlar, klinik iyileşmede (terapötik) ve korunmada etkin rolü olduğu kabul edilen antikorlardır. Bunların Fc ilişkili efektör fonksiyonları arasında antikor bağımlı hücrel toksisite (ADCC), antikor bağımlı hücrel fagositoz (ADCP) ve kompleman bağımlı sitotoksisite (CDC) sayılabilir. Dört IgG alt grubu arasında, IgG1 ve IgG3 en güçlü Fc efektör işlev gösteren IgG alt gruplarıdır. IgG1, IgG3'e göre daha uzun yarılanma ömürlü ve stabil olduğu için, daha etkili olarak kabul edilir. Enfeksiyon sonrası gelişen antikorlar, yüksek oranda güçlü Fc ilişkili IgG1 tipi antikorlarsa daha iyi bir klinik korunma olabileceği varsayılabilir (9).

Doğal enfeksiyon veya aşılama sonrasında hücrel nitelikte bir bağışıklık yanıtı da gelişebilir. Hücrel yanıt özellikle bazı enfeksiyonlarda (varisella, gibi) daha önemli olabilir. Ancak bu yanıtı ölçmek rutin yöntemlerle ve pratikte her zaman mümkün değildir. Bağışıklık sistemi iyi çalışan bir konakta, koruyucu serolojik/antikor yanıtının geliştiği durumlarda, geriplanda koruyucu hücrel bağışıklığın da geliştiği kabul edilebilir. Bu çerçevede bağışıklık sistemi iyi olan bir bireyde, genel olarak belirtmek gerekirse; kızamık, kızamıkçık, çiçek, suçiçeği, poliovirüs, hepatit A için; hastalık veya aşıya bağlı gelişen serolojik yanıtlar genel olarak CoP olarak kabul edilebilir. CoP'u gösteren serolojik belirteçler varsa, hastalık gelişme riskleri yok veya çok düşük kabul edilir (5,10).

Hepatit A'ya karşı yaklaşık ≥ 10 mIU/mL antikor düzeyleri klinik korunmayla uyumludur. Ayrıca, aşılama ile bunun çok daha üzerinde antikor düzeylerine ulaşılır. Hepatit B aşılması sonrası; ELISA ile bakılan ≥ 10 mIU/mL antikor düzeyi, CoP olarak kabul düşünülür ve klinik hastalıktan koruyucu olarak kabul edilir. Poliovirüs aşılması ile (oral aktif veya inaktif aşılama); her üç tip için de $\geq 1/8$ hatta $\geq 1/4$ nötralizasyon titresi koruyucudur ve rutin aşılama ile bu düzeyler (CoP) neredeyse ömür boyu sağlanır. Kızamık için mikro-nötralizasyon titresi $\geq 1/120$ ise klinik korunma sağlar. Rubella aşıları sonrası ve RIA veya ELISA ile bakılan ≥ 10 mIU/mL antikor değerleri CoP olarak kabul edilir ve $\geq 1/8$ serum nötralizasyon titresi ile paralel bulunmuştur. Suçiçeği aşısı sonrası $\geq 1/8$ nötralizasyon titresi klinik korunma sağlar ve bu düzey ELISA ile bakılan (VZV glikoprotein) antikor pozitifliği (≥ 5 IU/mL) ile paralel bulunmuştur. Ancak kabakulak için serolojik CoP değerleri net değildir. Kabakulakta T hücre yanıtları da tam belirlenememiştir. Bu

nedenle aşıya rağmen genç erişkinlerde kabakulak olguları görülebilir (5,10-12).

Yukarda belirtildiği üzere rutin olarak yapılan aşı şemaları tamamlanmış çocuklarda; polio, kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği aşıları sonrası gelişen antikorlar koruyucu niteliktedir. Bu antikorlar zaman içinde azalabilir, ancak bağışıklık sistemi normal olan bir çocukta, rutinde ölçmediğimiz adaptif hücrel bağışıklık desteğiyle klinik hastalıktan korunma sağlanabilir (5,10,12).

İnsan papilloma virüs (HPV) aşılması ile, HPV doğal enfeksiyonundan çok daha yüksek oranda antikor gelişir ve antikorlar uzun yıllar aşısındaki HPV tiplerinin yol açabileceği hastalıktan koruyucu niteliktedir. Bu korunma klinik etkililik ve etkinlik (efficacy ve effectiveness) çalışmaları ile gösterilmiştir. Ancak, HPV aşıları için henüz serolojik olarak belirlenen standart bir CoP değeri belirtilmemiştir (5).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ölçülen ELISA ile IgG tipi antikor titresi >500 BAU/mL veya virüs nötralizasyon titresi ≥ 1024 ise klinik korunma (CoP) ile ilişkili bulunmuştur (13).

Tetanoz ve difteri gibi toksoid aşılarda CoP değerleri daha nettir. Her ikisi için de ölçülen serum antitoksin değerinin; ≥ 0.01 mcg/mL anlamlı korunma, ≥ 0.1 mcg/mL ise tam korunma sağladığı kabul edilir (5). Aşı takvimleri tamamlanmış çocuklarda, uygun aşılama sonrası bu değerlere ulaşıldığı kabul edilir (Tablo 1).

Doğal enfeksiyon sonrası vücutta bir bağışıklık yanıtı gelişir ve çoğu zaman bu yanıt daha sonra gelişebilecek bu hastalıktan korunmayı sağlar. Aşılama ile hastalık riskine maruz bırakmadan bu korumanın sağlanması hedeflenir. Aşılamayla hedeflenen klinik son noktalar (end point); enfeksiyonun önlenmesi, bulaştırmanın önlenmesi ve hastalığın önlenmesi şeklinde olabilir. Aşılama sonrası hedeflenen öncelikli son nokta (primer endpoint) klinik hastalıktan korunmadır (hastalığın önlenmesi). Hastalıktan korunma, kısmi korunma (inkomplet, parsiyel) olabilir, yani hastalık geçirilir ancak hafif seyreder veya tam korunma (komplet) olabilir, yani aşılama sonrası hafif bile olsa hastalık gelişmez (14). Aşılama sonrasında, subklinik veya asemptomatik enfeksiyon gelişmemesi ve/veya bu enfeksiyon sırasında başkalarına bulaşma (transmisyon) olmaması da önemlidir. Bu durum aşının başarısını artırır ve toplumsal bağışıklık oluşturmaya katkıda bulunur. Aşılama sonrasında, alınan enfeksiyon etkeninin girdiği yerde enfeksiyon sürecini başlatmadan nötralize edilmesi/kontrol edilmesi sterilizan immünite olarak bilinir. Sterilizan immünite hem enfeksiyonu hem de bulaşmayı önleyici etkisiyle aşı ilişkili hastalık eradikasyonunda önemli rol oynar. Enfeksiyon oluşturacak patojen etkenin; etkin konak direnciyle ilk giriş yaptığı yerde, hücreleri enfekte edip replikasyon yapmadan eliminasyonu olarak kabul edilebilir (15). Oral canlı zayıflatılmış

poliovirüs aşılı sterilizan immüniteye örnek gösterilebilir. İnaktif poliovirüs aşılılarında, klinik hastalık etkin biçimde önlenir, ancak gastrointestinal sistemde; enfeksiyon ve sonrasında bulaşmayı önleme avantajı yeterli değildir. Aşıyla bağışıklama stratejilerinin başarısı sayesinde çiçek hastalığı edaife edilmiş olup, çiçek aşısı da rutin kullanımdan kalkmıştır. Günümüzde, aşı takvimlerinin etkin biçimde tamamlanması kaydıyla, kızamık aşısı, hepatit B aşısı, hepatit A aşısı gibi etkin aşılıların da hastalığın önlenmesinin yanı sıra ek olarak enfeksiyonu ve bulaş önleyici özelliklerinin olduğu söylenebilir.

Ancak enfeksiyon, bulaşma ve hastalık oluşması yönünden; etkenin maruz kalınan miktarı ile konak özellikleri (yaş, ek çevresel veya konak ilişkili faktörler, geçici veya sürekli immünsupresyon gibi) arasında, değişebilen ve zamansal olabilen dinamik bir ilişki olabilir. Bu durum, *durum-ilişkili korunma* olarak nitelendirilebilir (10,14). Bu nedenle bağışıklık sistemi iyi olan konakta bile hastalık ve hatta enfeksiyondan koruyuculuk sağlayan aşılama olsa bile vücuda aşırı dozda veya atipik yollardan patojenin girmesi veya farklı nedenlerden ötürü konak direncinin düşmesi (immün yetmezlik, kemoterapi alan kanser hastaları transplant, immünsupresif ilaç kullanımı gibi) gibi durumlarda beklenen CoP yanıtı olmayabileceği gibi CoP değeri hastalıktan korunmayı garanti de edemeyebilir.

Özetle, sorunun yanıtı olarak; bağışıklık sistemi normal bir çocukta, kurallara uygun olarak ve primer aşılmasını tamamlamak kaydıyla gereken dozda yapılmış ve belgelenmiş kızamık, kızamıkçık, polio, suçiçeği, hepatit A, hepatit B, HPV, tetanoz, difteri aşısı yapılmış bir kişide ilgili hastalığı geçirme riskinin beklenmediği söylenebilir. Serolojik olarak bakılan immün korunmanın göstergesi (CoP) değeri, bu durumu destekler. Aşılı eksik olan bir çocukta koruyuculuğun sağlanması için aşılı tamamlanmalıdır. Aşılama veya geçirilmiş hastalık öyküsü net olmadığı durumlarda yukarıda belirtildiği üzere uygun laboratuvar/serolojik değerlendirme yapılabilir. Hastalıktan korunma ile uyumlu değer varsa (CoP) hastalığa karşı korunma sağlandığı düşünülür.

Kaynaklar

1. Plotkin SA. Recent updates on correlates of vaccine-induced protection. *Front Immunol* 2023;13:1081107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1081107>
2. Britto C, Alter G. The next frontier in vaccine design: Blending immune correlates of protection into rational vaccine design. *Curr Opin Immunol* 2022;78:102234. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102234>
3. Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis* 2012;54:1615-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cis238>
4. King DF, Groves H, Weller C, Jones I, Cramer JP, Gilbert PB, et al. Realising the potential of correlates of protection for vaccine development, licensure and use: Short summary. *NPJ Vaccines* 2024;9:82. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00872-6>
5. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1055-65. <https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10>
6. Ojal J, Hammit LL, Gaitho J, Scott JAG, Goldblatt D. Pneumococcal conjugate vaccine induced IgG and nasopharyngeal carriage of pneumococci: Hyporesponsiveness and immune correlates of protection for carriage. *Vaccine* 2017;35:4652-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.088>
7. Zohar T, Hsiao JC, Mehta N, Das J, Devadhasan A, Karpinski W, et al. Upper and lower respiratory tract correlates of protection against respiratory syncytial virus following vaccination of nonhuman primates. *Cell Host Microbe* 2022;30:41-52. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.11.006>
8. Meningococcal ACWY Disease Issues. Erişim adresi: <https://www.immunize.org/ask-experts/topic/menacwy/> (Erişim tarihi: 25.08.2024).
9. Zhang A, Stacey HD, D'Agostino MR, Tugg Y, Marzok A, Miller MS. Beyond neutralization: Fc-dependent antibody effector functions in SARS-CoV-2 infection. *Nat Rev Immunol* 2023;23:381-96. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00813-1>
10. World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: Regulatory expectations, Annex 9, TRS No 1004, Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924, January 2017, Meeting report. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004> (Erişim tarihi: 25.08.2024).
11. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine* 2009;27:6186-95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.109>
12. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper-June 2022. *Wkly Epidemiol Rec* 2022;97:277-300.
13. Regev-Yochay G, Lustig Y, Joseph G, Gilboa M, Barda N, Gens I, et al. Correlates of protection against COVID-19 infection and intensity of symptomatic disease in vaccinated individuals exposed to SARS-CoV-2 in households in Israel: A prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2023;4(5):e309-e318. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00012-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00012-5)
14. World Health Organization. Correlates of vaccine-induced protection: Methods and implications. Geneva: World Health Organization; 2013 (No. WHO/IVB/13.01). Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/84288> (Erişim tarihi: 25.08.2024).
15. Wahl I, Wardemann H. Sterilizing immunity: Understanding COVID-19. *Immunity* 2022;55:2231-5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.10.017>