

GRİP AŞISI

Yasemin Akın EKMEKÇIOĞLU *

İnsanlığın eski sorunlarından biri olan influenza, çağdaş toplumlarda hala epidemiler yapmaya devam etmektedir. Diğer sık görülen bir çok enfeksiyöz hastalığın, hijyenik şartların düzelmesi ve yaşam standartlarının yükselmesine bağlı olarak azalma göstermesine rağmen, influenza epidemileri muntazam aralarla görülmeye devam etmekte ve bazan çok ağır epidemiler yaparak yaygın mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir. Ayrıca bu epidemiler ayırımı yapmaksızın tüm yaş ve popülasyon gruplarını etkileyebilmektedir (8, 14, 20).

1989'dan beri en azından beş büyük epidemi bildirilmiştir. ABD'de 1990 sonbaharında influenza nederi ile ölüm sayısı 500.000 olarak saptanmış, bunun 187.000'nin yalnızca Ekim ayında görüldüğü belirtilmiştir (6, 10).

Bu masif epidemilerden sorumlu olan virüsler bilindiği gibi orthomyxovirüs ailesi üyeleridir. Bu tip virüslerin önemli bir özelliği genomlarının segmentli olması ve negatif uçlu polarite göstermeleridir. Genom'un segmente yapıda olması ise orthomyxovirüslerin genetik değişim göstermelerini mümkün kılmaktadır. Genetik değişim, influenza virüslerinin evolüsyonu için önemlidir. Çünkü bu antijenik değişimden sorumlu mekanizmadır. Antijenik değişim ve kayma tip A'nın en önemli özellikleridir. Tip B'de ise yalnızca antijenik kayma bildirilmiştir (4, 10, 14).

Bilindiği gibi insanda influenza virüsünün üç major antijenik tipinin hastalık yaptığı saptanmıştır (Tip A, B, C). Influenza D olarak tanımlanmış dördüncü bir viral tip te bildirilmiş, fakat bunun insanların hastalıklarında rol oynamadığı gösterilmiştir. İnsanda görülebilen her üç tip hava yolu ile nakledilir ve ani başlayan solunum yolu hastalığına neden olur (6, 10, 19).

Epidemiler ve pandemilerde en sık influenza A tipinin görülmesinin nedeni, bu tipin, insanlarda enfeksiyon yapabilme kapasitesinin yanı sıra insanlar ile teması olan domuz, at göçmen kuşlar gibi çok çeşitli hayvanlarda da hastalığa sebep olabilmesi olarak açıklanmaktadır (2, 10, 14, 18).

Influenza epidemilerinde tüm popülasyon gruplarının eşit olarak etkilenmediği anlaşılmış, influenza için yüksek risk gruplarını, kronik akciğer (astım dahil olmak üzere) veya kronik kardiyak hastaların, diabetlilerin veya 65 yaş ve üstü sağlıklı kişilerin oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca, influenza, özellikle son trimesterde gebe kadında ve infantlarda ciddi sorunlara yol açmaktadır. Örneğin, 1957'deki asya gribi gebe kadınlarda mortalite ve morbidite de önemli bir artışa yol açmıştır. Yine influenza enfeksiyonlarının, kış aylarında infantların %25'nin hospitalizasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu iki grupta ak-

tif olarak immünize edilmelidir (20).

Genellikle yetkinde influenza enfeksiyonu, ateşin hızla ani olarak başlaması, çeşitli nazal semptomlar, prodüktif olmayan öksürük, myalji ve baş ağrısı ile seyrederek ve 3-5 günde iyileşir. Çocuklarda rinit ve gastroenterit sıklıkla bildirilmiştir ve ateş daha uzun sürmektedir (20).

Influenza komplikasyonlarından en sık olarak görülen primer viral veya sekonder bakteriyel pnömonidir. Bu, büyük olasılıkla ölümlerin ana nedenidir. Normalde iyileşme tamdır. Enfeksiyon astmatiklerde ve bozuk akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlu kişilerde oldukça ağırdır. Yine influenza nadir fakat çok önemli bir komplikasyonu olan Reye sendromu (özellikle influenza B) 18 yaşına kadar olan çocuklarda görülür ve enfeksiyonun akut fazında ateşi kontrol etmek için aspirin veya diğer salisilat içeren ilaçların kullanımını takiben ortaya çıkar. Patogenez bilinmemektedir (11, 14, 19).

Birçok çalışmada, influenza'nın kuvvetli bir tipe-spesifik immünite uyardığı gösterilmiştir. Bu immünite öncelikle yüzey glikoproteinlerine ve virüsün HA'sına karşı oluşmaktadır (4).

Influenzaya karşı immünizasyon için iki ana yaklaşım öne sürülmüştür.

1. İnaktive (*whole*) virüs preparatları ve
2. Canlı, attenue virüslerin kullanımı (subvirion veya *split virüs* aşısı) (3, 10).

Şu anda ABD'de yalnızca inaktive edilmiş veya ölü virüs partiküllerinden hazırlanmış aşılardan kullanımına müsaade edilmektedir. Bu ölü inaktive aşı ilk kez II. Dünya Savaşında denenmiştir ve halen virüsün embriyonik tavuk yumurtalarının allantoik kesesinde geliştirilip, allantoik sıvıdan virüsü purifiye ederek hazırlanmakta ve genellikle formalin gibi kimyasal bir ajanla inaktive edilmektedir. Bu işleme daha sonraki senelerde pek çok ilave prosedür eklenmiştir. Ama halen influenza aşısı, hazırlanması zor bir aşıdır. Çünkü preparat her sene değişikliğe uğramaktadır. Çeşitli çalışmalar inaktive aşının koruyuculuğunun %70 olduğunu göstermiştir. Etkinlik direkt olarak aşı türünün epidemik tür ile uyumluluğu ile ilgilidir (12, 17).

Son senelerde influenza virüslerinden A'nın iki tipi ve B için aşı geliştirilmiştir. A tipi virüslerin *Filipin, Şili, Viktoria, Bangkok ve Brezilya suşları*, B tipi virüslerin ise *Rusya, Singapur ve Hong Kong* gibi sub tipleri vardır (6, 16, 20). ABD'de kullanılan aşılardan ölü aşılardır. Geliştirilmiş olan canlı influenza aşısı ise Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. Ülkemizde de kullanılmakta olan bu tip aşıdır. 12 yaşın altındaki çocuklarda yalnızca bu split-virüs aşısı kullanılabilir, 12 yaş üzerinde ve yetkinlerde gerek *whole-virüs* gerekse *split-virüs* aşısı kullanılabilir. Viral antijende sık antijenik

* Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği Şef Muavini

kaymalar ve bazen görülen değişimler influenza A'nın sıklıkla değişimine neden olmaktadır. Antijenik varyasyondan dolayı influenza virüs aşısı içeriği, seneden seneye beklenen türün prevalansına uyumluluk gösterecek şekilde değiştirilmektedir. Her sene yeniden hazırlanma nedeninde, influenzanın her sene antijenik değişim göstermesi yanında, aşının yaptığı immünitenin bir yıl sonunda azalması da rol oynamaktadır (4, 7, 10).

Aşı intramuskuler ve subcutan olarak yapılmaktadır ve influenza mevsimi başlamadan önce sonbaharda verilmelidir. Doz, çocuğun yaşına göre değişmektedir. Altı ayın altındaki çocuklarda aşı yapılmamalıdır. İnfluenza aşısının altı ayın altındaki çocuklarda emniyeti, reaktivitesi veya immünojenitesi hakkında yeterli bilgi yoktur (1, 20).

göstermektedirler. Bu nedenle, çocukta yapım kolaylığı, yan etkinin azlığı, uzun süreli immünojeniteye ve daha yüksek oranda korunmaya yol açması açısından attenuue virüs aşısı tercih edilmektedir (3, 9, 13, 15).

ÖZEL AŞILAMA PROGRAMINA DAHİL EDİLMESİ GEREKEN GRUPLAR

A-İnflenzaya bağlı komplikasyonlar nedeni ile risk altında olan gruplar:

1. 65 yaş ya da üstündeki insanlar,
2. Kronik hastalığı olan ve bakım evlerinde veya rehabilitasyon merkezlerinde uzun süre kalacak insanlar,

Tablo I. Yaşlara Göre İnfluenza Aşısının Dozu

Yaş	Aşı tipi	Aşı dozu (ml)	Sayı	Veriliş yolu
6-35 ay	Split-Virüs	0.25	2 doz *	IM, SC
3-12 ay	Split-Virüs	0.50	2 doz	IM, SC
>12 yaş	Whole veya Split-Virüs	1	1 doz	IM, SC

* İki doz arası 4 haftadan uzun olmamalıdır.

Çeşitli kaynaklarda Tablo I'de belirtilen yaş-doza verileri ortaya konduğu halde, örneğin ülkemizde en sık kullanılan Vaccigrip aşısının prospektüsünde 10 yaş altı çocuklara bir ay ara ile uygulanan 0.25 ml'lik 2 doz ve 10 yaş üstü çocuklar ile erişkinlere 0.5 ml'lik tek doz aşı uygulaması önerilmektedir. Yapılan görüşmeler sonucunda Pasteur tarafından hazırlanan bu aşının uygulanmasının aşının içindeki prospektüse göre olması gerekliliği vurgulanmıştır. Bu durum, değişik firmalar tarafından hazırlanan değişik aşılardan her birinin firma önerisine göre uygulanması gerekliliğini göstermektedir. Özellikle 12 yaşın altındaki çocuklarda febril reaksiyon potansiyelinin çok düşük olması nedeniyle yalnızca canlı "attenuue" virüs aşılarının kullanılması uygundur. Bunlar "Split", "Subvirion" veya "Prufiye yüzey antijen" aşısı olarak da adlandırılmaktadırlar. Yetkinler için ise, inaktive aşı ile attenuue-virüs aşısının uygun dozda kullanıldığında immünojenitesi ve yan etkileri aynıdır. İnfant ve küçük çocuklar için baldırın anterolateral yüzeyi, yetkin ve büyük çocuk ise deltoid kas kullanılmalıdır (1, 5, 12, 13, 15).

İnaktive aşı yapılanlarda serum IgG seviyelerinde artış görülürken, attenuue aşılarında nazal IgA antikorlarının seviyesi çok daha yüksek bulunmuştur. İnaktive aşının immünite süresi altı ay olarak saptanmıştır. Bu aşının etkisi yetkinlerde attenuue aşı ile önemli farklılık göstermemektedir. Fakat, çocuklarda attenuue aşının oldukça etkin olduğu saptanmıştır. Hastalığın dağılımında çocuklar ana faktördür ve epidemilerde gereksiz yere yüksek derecelerde morbidite

3. Astma, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve kanser gibi kronik pulmoner veya kardiyak hastalığı olan yetişkin ve çocuklar,

4. Kronik metabolik hastalıklar (Diabetes mellitus), renal disfonksiyon, hemoglobinopatiler veya immünosupresyon gibi nedenler ile hastaneye yatmış veya devamlı takipte olan çocuk ve yetişkinler,

5. Uzun süreli aspirin tedavisi programlanmış olup bu nedenle influenzaya yakalanma sonucu Reye sendromu geliştirme riskinde olan 6 ay-18 yaş arası çocuk ve erişkinler.

B-Yüksek riskli kişilere influenzayı bulaştırabilecek gruplar:

1. Süt çocukları dahil olmak üzere hastaneye veya dışarda çalışan ve yüksek riskli gruplara virüsü bulaştırma olasılığı olan doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli,

2. Bakım evleri veya rehabilitasyon merkezlerinde çalışıp hastalar ile teması olan işçiler ve personel,

3. Yüksek riskli kişilere ev ziyaretleri yapan görevliler (dolaşan hemşireler, görevliler),

4. Yüksek riskli kişilerin (çocuklar dahil) evlerinde yaşayanlar (9, 10, 20).

DİĞER GRUPLARIN AŞILANMASI

Doktorlar influenzaya yakalanmak istemeyen herkese aşı yapabilirler. Kalabalık toplumlarda görev yapan (okul, üniversiteler) insanların aşılanmasının hem büyük salgınları önlemek hem de iş gücü kaybına mani olmak açısından yarar vardır.

Gebe kadın: Aşı gebe kadın için emniyetli kabul

edilmektedir. İnfluenzaya yakalanma nedeni ile komplikasyon risklerinin artabileceği başka medikal sorunları olan hamileler aşılanmalıdır. Yine de, aşığı 1. trimesterden sonra yapmak teorik olarak olası bir teratojenite riskini minimize etmek açısından mantıklı bir önlemdir. Ama yüksek riskli sorunları olan gebelerde influenza sezonu başladığında 1. trimesterin içinde ise dahi aşılamayı geciktirmek doğru değildir (20).

HIV ile Enfekte Kişiler: HIV taşıyan kişilerde, influenzanın şiddeti ve sıklığı hakkında çok az bilgi olsa da, son bildiriler HIV'li kişilerde semptomların uzadığı ve komplikasyon şiddetinin arttığı şeklindedir. İnfluenza ağır seyredebileceğinden ve ağır komplikasyonlar görülebileceğinden aşılama şarttır ve birçok aşıli kişide yeterli koruyucu antikor cevabı oluşturur. Yine de HIV enfeksiyonunun ilerlemiş dönemlerinde aşığı karşı antikor cevabı düşük olur ve kişilerde aşının bir doz tekrar yapılması dahi bu immün cevabı arttıramaz (20).

Yabancı Ülkelere Seyahat: Yaşlılar ve hatta yüksek riskli tıbbi sorunları olan kişiler gittikçe artan bir oranda ülkeler arası seyahate çıkmaktadır. Bu dönemde influenzaya yakalanma riski mevsim ve kadere bağlıdır. Tropik ülkelerde, influenza tüm yıl boyunca görülebilir. Güney yarım kürede ise en sık görülüm Nisan-Eylül arasındadır. Kısa enkübasyon süresi nedeniyle seyahat esnasında virüsü alma sonucunda özellikle yüksek riskli kişilerin komplikasyona maruz kalması ve belirgin bir hayati tehlike ile karşılaşması büyük olasılıktır. Tropikal ülkelere veya güney yarım küreye gitmeye hazırlanan insanların aşı programlarını gözden geçirmeleri ve eğer o sene aşı olmamışlarsa yaptırımları gereklidir (12, 20).

AŞILANMAMASI GEREKLİ İNSANLAR

1. Yumurtaya karşı anflaktik reaksiyonu olan kişiler,
2. Semptomları geçene kadar akut ateşli bir hastalığı olan kişiler (20).

YAN ETKİLER

İnfluenza aşığı noninfeksiyöz virüs içerdiğinden, influenzaya neden olamaz. Aşılamadan sonra görülen akciğer enfeksiyonları aşı ile ilgisi olmayan tesadüfi durumlardır. En sık görülen yan etki iki gün sürebilen aşı yerindeki acı hissidir. Bu 1/3 oranından da az olarak bildirilmiştir. Ayrıca iki tip sistemik reaksiyon oluşur.

1. Nadiren görülen ateş, kırıklık, miyalji ve diğer sistemik semptomlar. Bunlar en çok aşının içindeki influenza virüs antijenleri ile hiç karşılaşmamış olanlarda görülür. Bu reaksiyonlar aşılamadan 6-12 saat sonra başlar 1-2 gün sürer.

2. Aşılama sonrası nadiren hemen başlayan erken allerjik reaksiyonlar (anjioödem, allerjik astım veya sitemik anafilaksi) görülebilir. Bunlar büyük olasılıkla yumurta proteinine karşı allerjik reaksiyondan oluşur. Aslında yeni aşılarda yalnızca çok az bir miktarda yumurta proteini varsa da bu kadarı bile yumurtaya karşı şiddetle allerjik bir kişide

bu reaksiyonları yapabilir (1, 5, 20).

Ayrıca influenza aşığı warfarin ve teofilin klirensini düşürebilir (20).

DİĞER AŞILAR İLE ETKİLEŞİMLER

İnfluenza ve pnömokok aşıları benzer risk gruplarına verilmektedirler ve her iki aşı yan etki olmaksızın aynı anda farklı yerlere yapılabilir.

İnfluenza aşığı her yıl yapılmalıdır; fakat pnömokok aşığı yalnız bir kere yapılır.

İnfluenzaya bağlı komplikasyonlar için yüksek riskli olan çocuklara bu aşı, MMR, heamophilus b, pnömokok ve oral polio aşığı ile aynı zamanda yapılabilir. Aşılar farklı bölgelere yapılmalıdır. İnfluenza aşığı boğmaca aşığı ile aynı zamanda yapılmalıdır en az üç gün geçmesi beklenmelidir (1, 5).

AŞI ZAMANI

Sezonun yeni aşığı çıkar çıkmaz her Eylülde, hastanede yatan ve bakım altında olan yüksek riskliler hemen aşılanmalıdır. Pandemik influenza dönemleri haricinde Aralıktan önce önemli derecede influenza aktivitesi görülmez. Böylece Kasım ayı aşılama programları için uygundur (1, 5).

Muayenehaneler, poliklinikler ve özel kliniklerde ve sağlık merkezlerinde çalışan personel, aşı yapılan kişilerin kayıtlarını tutmalıdır. Aşı Eylül'den başlayarak, influenza sezonu boyunca görülen hastalara önerilmelidir (1, 5, 12). Tıbbi kayıtlarda aşı önerimi ve kabul veya red edildiği yazılmalıdır. Yüksek risk grubunda olup da sonbahar aylarında kontrole gelmeyen hastalara aşı gereksinimi mektup veya telefon ile bildirilmelidir. Eylül ve Mart ayları arasında hastaneye yatmış, 65 yaş ve üstü tüm kişiler ile çocuklar dahil olmak üzere yüksek riskli tüm hastalara, taburcu olmadan önce aşı yaptırımları için ısrar edilmelidir (9, 20).

Sağlık elemanları: İnfluenza sezonu başlamadan önce tüm sağlık personeline grip aşığı yapılmalıdır. Özellikle, yoğun bakım üniteleri, yeni doğan servisleri, medikal/cerrahi ünitelerde çalışan personel ve kronik hasta yatıran bölümler ile bakım evlerindeki personel görevleri gereği yüksek riskli hasta gurupları ile temasta olduklarından mutlaka öncelikle influenza aşığı yaptırımlıdır (20).

KAYNAKLAR

1. Advisory committee on immunisation practices (A-CIP). The use of influenza vaccine. MMWR. 40:1-15, 1991.
2. Beare AS, Craig JW. Virulence for man of a human influenza A virus antigenically similar to "classical" swine viruses. Lancet. 2:4, 1960.
3. Clements ML, Murphy BR. Development and persistence of local and systemic antibody responses in adults given live attenuated or inactivated influenza A virus vaccine. J Clin Microbiol. 23:66-72, 1986.
4. Cox NJ, Bai JS, Kendal AP. Laboratory based surveillance of influenza A (H1N1) and A (H3N2) viruses in 1980-81: Antigenic and genomic analyses. Bul WHO. 61:143-62, 1983.
5. Douglas RG. Prophylaxis and treatment of influenza. N Engl J Med. 322:443-50, 1990.

6. Fincher J. America's deadly rendezvous with the "Spanish lady". *Smithsonian Magazine*. 130-145, Jan 1989.
7. Francis T. Factors conditioning resistance to epidemic influenza. *Harvey Lect*. 37:39, 1942.
8. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev*. 4:25-44, 1982.
9. Gorse GJ, Belshe RB, Munn NJ. Safety of and serum antibody response to cold-recombinant influenza A and inactivated trivalent influenza virus vaccines in older adults with chronic diseases. *J Clin Microbiol*. 24:336-42, 1986.
10. Heilman C, Montagne JR. Influenza. Status and prospects for its prevention therapy and control. In: *Pediatric vaccinations: Update 1990*. *Ped Clin North Am*. 35(3): 669-87, 1990.
11. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public health service study of Reye's syndrome and medications. *JAMA*. 257(14):1905-11, 1987.
12. Immunization practises of Advisory Committee. Prevention and control of influenza. Part I. Vaccines. *MMWR*. 38:296-311, 1989.
13. Johnson PR, Sandor F, Thompson JM, et al. Immunity to influenza A virus infection in young children. A comparison of natural infection, live, cold-adapted vaccine and inactivated vaccine. *J Infect Dis*. 154:121-7, 1986.
14. Kilbourne ED. *Influenza*. New York: Plenum Medical Book Company, 1987.
15. King JC, Gross PA, Denning CR, et al. Comparison of live and inactivated influenza vaccine in high risk children. *Vaccine*. 5:234-8, 1987.
16. Lindsay MR, et al. Hong Kong influenza. Clinical microbiologic and pathologic features in 127 cases. *JAMA*. 214:1825, 1970.
17. Monto A, Miller F, Maassab H. Evaluation of an attenuated cold-recombinant influenza B virus vaccine. *J Infect Dis*. 145:57-64, 1982.
18. Shope RE. The influenza of swine and man. *Harvey Lect*. 31:183, 1955.
19. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PO. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*. 2:66, 1933.
20. Walter EB, Shurin PA. Acute respiratory infections. In: *Krugman S, Katz SL, et al. eds. Infectious diseases of children*. Missouri: Mosby-Year book Inc. 1992; 361-7.