

İNFLUENZA AŞILAMASI

İNFLUENZA VACCINATION

M. Bahadır BERKTAŞ*

Özet: İnfluenza virusları; dünya çapında epidemilerle seyredabilen, akciğer hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. İnfluenzadan korunmanın en iyi yolu kişileri her yıl influenza mevsiminden önce aşılamaktır. Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol Merkezleri her yıl influenza aktivitesini araştırarak aşının hangi virusları içermesi gerektiğini belirlerler. İnfluenza aşısının, influenza komplikasyon riskinin yüksek olduğu kişilere ve onlarla temas halinde olanlara her yıl yapılması önerilmektedir. Yaşlı ve yüksek riskli kişilerin büyük çoğunluğu aşıya karşı koruyucu düzeyde immün yanıt verebilmektedirler. Araştırmalar influenza aşısının mortalite, hastaneye yatış ve klinik hastalığı azalttığını göstermektedir. İnfluenza aşısı % 25 olguda hafif lokal yan etkiler ve % 1 olguda ateş gibi sistemik yan etkilere yol açabilen güvenilir bir aşıdır.

Summary: Influenza viruses are a major determinant of morbidity and mortality caused by respiratory disease, and outbreaks of infection sometimes occur in worldwide epidemics. The best protection for the individuals is vaccination each year, before the influenza season. In collaboration with the World Health Organization and Centers for Disease Control conducts surveillance to monitor influenza activity and make recommendations each year about which strains should be included in the vaccine. Influenza vaccination is recommended for person at increased risk for complications of influenza and individuals who may have contact with high-risk persons.

The great majority of older and high-risk persons maintain sufficient immunologic capacity to respond influenza vaccine. Studies of influenza vaccine suggest its efficacy in preventing mortality, hospitalization and clinical illness. The vaccine is safe. It may produce mild local side effects in about 25% of vaccinees and systemic effects, including fever, in about 1%.

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Ankara.

İnfluenza ve komplikasyonları nedeniyle her yıl 20.000-40.000 kişi ölmektedir (1). İnfluenza enfeksiyonlarından korunma ve etkileri azaltmakta en iyi yol olan influenza aşılması hedef gruplarda akciğer enfeksiyonlarına bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (2, 3).

Bilinen tüm orthomyxovirusler influenza viruslarıdır. Genellikle 80-120 nm çapında ve küresel yapıda olan influenza virusunun A, B ve C olarak adlandırılan üç immunolojik tipi bulunur. İnfluenza virusları A ve B tipinde 8, C tipinde 7 ayrı segment halinde bulunan tek zincir RNA genom içerirler (4, 5). Genomun bu parçalı yapısı nedeniyle bir hücre iki ayrı virus tarafından enfekte edildiğinde bu virusların genom parçaları yeni oluşan virusta toplanabilir ve bu olguya "genetik çeşitlenme" (genetic reassortment) adı verilir. Viral yüzey antijenlerinde ani değişikliklere yol açabilen bu olay influenza virusunun epidemiyolojik özelliklerini açıklayabilir (4). İki glikoprotein; hemaglutinin (hemagglutinin) (H) ve nöraminidaz (neuraminidase) (N), influenza virusunun antijenik varyasyonlarını oluşturan önemli antijenlerdir.

İnfluenza virusunda antijenik değişiklikler iki yolla oluşur. Antijenik birikim (antijenik drift), proteinde aminoasit değişikliklerine yol açacak şekilde, gende nokta mutasyonlarının birikimi ile olur. Bir kaç yılda bir olan epidemiyolojik dalgalanmaların bu olaya bağlı olduğuna inanılmaktadır. Antijenik kayma (antijenik shift) ise H ve N'de yada her ikisinde birden antijenik farklılıklar içeren yeni bir viral subtipin ortaya çıkmasıdır. Genetik çeşitlenme olayı sonucu oluşan bu durum sadece A tipinde görülür (4, 5).

İnfluenza virusunun standart isimlendirme sistemi sırasıyla tip, kaynak konakçı, coğrafik kaynak, soy numarası, izolasyon yılı ve A tipi için parantez içinde H ve N antijenik tanımlamasını içerir. Örneğin; A/Beijing/32/92 (H3N2).

EPİDEMİYOLOJİ

Üç influenza tipinin epidemiyolojik özellikleri birbirinden farklıdır. A tipi influenza yüksek oranda antijenik değişkenlik gösterir ve epidemik influenza olgularının büyük çoğunluğundan sorumludur. B tipi influenza da antijenik değişiklikler göstererek bazen epidemilere yol açabilir. C tipi ise antijenik olarak stabildir ve sadece hafif hastalık tablosu oluşturur (4).

İnfluenza insidansı kış aylarında artar. Buna hava kirliliğinin yoğun olduğu zamanlarda nitrojen dioksitin de katkısının olabileceği gösterilmiştir (6). A tipinde epidemiyolojik dalgalanmalar 2-3 yılda bir, B tipinde 3-6 yılda bir gözlenir. Her 10-40 yılda bir yeni bir A subtipi ortaya çıkarak pandemi oluşturur (4).

1918'de 20 milyondan fazla insanın öldüğü pandemi H1N1, 1957'deki pandemi H2N2 ile meydana gelmiştir. 1957 influenza pandemisi sırasında doğan çocuklarda, 2 yıl önce ve sonra doğan çocuklara göre % 88 daha fazla oranda şizofreni görüldüğü saptanmıştır (7). 1968'de H3N2 ile pandemi olmuştur. 1977'de yeniden ortaya çıkan

H1N1 subtipi o zamandan beri H3N2 ile birlikte ortamda bulunmaktadır (4).

İnfluenza görülme oranları yıldan yıla değişir. Virus tipi ve soyuna göre değişik yaş gruplarında farklı oranlarda görülmekle beraber hastalığın yayılmasında önemli rol oynayan okul çağı çocuklarında en sık rastlanır (8).

İnfluenza'dan korunmanın iki yolu vardır: Aşı yolu ile immünprofilaksi veya antiviral bir ilaç olan Amantadin kullanılarak kemoprofilaksi (veya kemoterapi).

AŞILAMA

İnaktif Aşıların Hazırlanması:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), onunla işbirliği yapan uluslararası laboratuvarlar, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ulusal ve yerel sağlık departmanları, Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC); taramalar yaparak influenza aktivitesini, halen ortamda bulunan influenza subtiplerindeki antijenik değişiklikleri sürekli gözetim altında bulundurmaktadır. Bu kuruluşlar her sene aşıda bulunması gerekli virus tiplerini bildirirler. İnfluenza aşısı o yıl hastalık etkeni olacağı tahmin edilen iki tip A tipi ve B tipi influenza virusu içerir.

1992-1993 yıllarında dünyada influenza aktivitesi genelde orta düzeyde gözlenmiştir. Salgınlar ve sporadik olgulardan izole edilen virüslere göre en çok aktivite B tipi influenza virüsleri ile meydana gelmekle birlikte A tipi (H3N2) virüsleri da 21 ülkede sporadik olgulardan izole edilmiştir. H1N1'e ise nadiren rastlanmıştır (9, 11).

Bu verilere göre 1993-1994 sezonu için aşının içeriği WHO tarafından A/Beijing/32/92 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1) ve B/Panama/45/90 ve benzerleri olarak belirlenmiştir (9, 12). ABD ise A/Singapore/6/86 yerine antijenik benzerlik taşıyan ve yerine kullanılabilceği bildirilen A/Texas/36/91'i aşılarında kullanmaktadır (13).

Belirlenen tohumluk virüsler embriyonlu yumurtada üretilir, saflaştırılır, santrifüj edilir ve formalinle inaktive edilir. İnaktive aşılar bütün virus halinde (whole), eterle parçalanmış subvirion partikülleri içeren aşı (split) ve saf N ve H içeren aşı (subunit) halinde kullanılır. Bütün virus içeren aşılar daha fazla yan etki yaptıklarından çocuklarda önerilmemektedir.

AŞI DOZAJI VE UYGULAMA ŞEKLİ

Bağışıklama işlemleri Danışma Komitesi (The Immunization Practices Advisory Committee-ACIP) 1992-1993 sezonu influenza aşısı için, 12 yaş altı çocuklarda yalnızca split aşı olmak üzere 6-35 aylık çocuklarda 0.25 ml, 3-8 yaşındakilere 0.5 ml dozda aşının İM yoldan yapılmasını önermiştir. 9 yaş altında ve ilk defa aşılanan çocuklara bir ay ara ile 2 kez uygulanması önerilmiştir. 9 yaşından büyük çocuklar ve erişkinlere, aşı yılda bir kez, 0.5 ml İM olarak uygulanır. Küçük çocuklarda baldırın anterolaterali, erişkinlerde deltoid kas içine İM enjeksiyon yapılır (14). Aşı dozunun arttırılmasının antikor yanıtını arttırmadığı gösterilmiştir (15).

KİMLER AŞILANMALI

Aşılınması önerilen kişiler Tablo 1'de belirtilmiştir. Bu gruplara ek olarak CDC, influenza enfeksiyonuna yakalanmanın getireceği sorunları azaltmak isteyen herkese aşı yapılması gerektiğini bildirilmiştir. Ancak finans problemlerinin olduğu, yeterli aşı stoğu bulunmadığı hallerde hedef gruplara öncelik verilmelidir (16).

Tablo 1
İnfluenza Aşısı Yapılması Gereken Kişiler

Hedef gruplar:

1. 65 yaş ve üstü yaşlılar.
2. Her yaşta kronik sağlık problemleri nedeniyle bakım evleri, rehabilitasyon merkezlerinde kalan kişiler.
3. Kronik kardiyovasküler ve pulmoner sistem hastalığı (astım dahil) bulunan çocuk ve erişkinler.
4. Kronik metabolik hastalıklar, böbrek yetmezliği, hemoglobinopatiler ve immun süpresif hastalık (ilaçlara bağlı immun süpresyon dahil) nedeniyle sürekli tıbbi gözetime ihtiyaç duyan yada bu hastalıklar nedeniyle son bir yılda hastaneye yatanlar.
5. 6 aydan 18 yaşına kadar, uzun süre aspirin tedavisi görmeleri nedeniyle influenzadan sonra Reye sendromu gelişmesi riski altında bulunanlar.

Diğer kişiler:

1. Doktor, hemşire, diğer sağlık personeli ve bakım evleri personeli gibi yüksek riskli kişilerle yakın temasta olanlar ve yüksek riskli kişilerin ev halkı.

Kaynak: "Influenza Prevention Guidelines-ACIP. Am Fam Physician 46: 965-8, 1992" den uyarlanmıştır.

Hamilelik tek başına aşı endikasyonu değildir. Ama yüksek riskli gruba dahil tıbbi problemi olan hamilelerin de aşılınması gereklidir. Teorik teratojenite riski nedeniyle aşının 2. yada 3. trimesterde uygulanması önerilmişse de influenza aktivitesinin yüksek olduğu yer ve zamanda 1. trimesterde bulunan yüksek riskli hamilelerin aşılınmasında gecikme istenmeyen bir durumdur (14, 17).

ACIP "influenza ciddi hastalık ve komplikasyonlara yol açabileceğinden HIV ile enfekte kişilere de aşı yapılması gereklidir" demektedir (14). Bazı otörlere bu hastalarda influenza aşısının sağlayacağı yararların masrafa değmeyeceğini savunmaktadır (18).

AŞILANMAMASI GEREKENLER

İnfluenza aşısı yumurta veya diğer aşı bileşenlerine karşı anaflaktik aşırı duyarlılığı olan kimselere uygulanmamalıdır. Bu kişilere Amantadin uygulanabilir. Amantadin ayrıca, epidemiler sırasında aşından sonra yeterli antikor düzeyi elde edilinceye kadar geçecek süre boyunca profilaksi amacıyla yada aşıya karşı yeterli antikor düzeyi oluşturamayan hastalarda da kullanılabilir (19-21).

Akut ateşli hastalık geçirenler semptomları kesilene dek aşılammamalıdır. Fakat aşı, hafif üst solunum yolları enfeksiyonu, rinit gibi rahatsızlığı olanlara kontrendike değildir (14).

DİĞER AŞILARLA BİRLİKTE UYGULAMA

Influenza ve pnömokok aşıları aynı anda, farklı yerlerden uygulanabilir. Birlikte uygulanması yan etkileri artırmaz. Çocuklarda influenza aşısı farklı yerden uygulanmak şartı ile kızamık, kabakulak, kızamıkçık, Hemophilus influenza, pnömokok ve oral polio aşıları ile aynı zamanda uygulanabilir. Boğmaca aşısının yapıldığı üç gün içinde uygulanmamalıdır (14).

İNFLUENZA AŞISININ ETKİNLİĞİ

İnsana verilen bir aşının etkinliğini tayin etmek için üç yol vardır (22):

1. Deneysel çalışmalar: Yaşlılara uygulanamayan bu tür çalışmalar sağlıklı çocuk ve genç erişkinlerde yapılmıştır.
2. Saha çalışmaları: Doğal çevredeki patojene maruziyet söz konusu olduğundan çalışılan grupların maruziyet oranları ve maruziyetin en yoğun olacağı zamanı tahmin etmek güçtür. Aşıdaki viruslar, doğal viruslardan farklı olabilir. Laboratuvar tanısı almamış influenza tanılarında yanlışlığı olabilir. Etik nedenlerle aşılammamış kontrol grubu kullanılmadığından daha ziyade bu tür çalışmalar retrospektif yapılır.
3. İmmün yanıt çalışmaları: Önceki aşılama öyküsü, aşı öncesi antikor düzeyleri, immün sistemi etkileyen ilaçlar ve sağlık sorunları bu çalışmanın sonuçlarını etkileyecektir (22).

Aşının uygun saklanıp uygulanmaması, çalışmanın yapıldığı epidemik dönemi ve mortalite tayinindeki yanlışlıklar da bu çalışmaları etkileyebilir (23). Aşı etkinliği çalışmalarını incelerken bu faktörler de akılda tutulmalıdır.

Genç, sağlıklı kişilerde aşı etkinliği % 70-% 90 civarındadır (23-25). Fakat bu sonuçları immün yeterlilik düzeyi farklı olan yaşlı ve kronik hastalara genellemek zordur. Genelde immün sistemdeki yaşa bağlı değişikliklere paralel olarak yaşlılıkta aşılar karşı yeterli antikor yanıtı oluşturma yeteneğinin azaldığı düşünülmektedir (22). Yaşlılarda malnütrisyondan influenza aşısına karşı immün yanıtı etkilemediği gösterilmiştir (26).

Beyer ve arkadaşları, 1968-1988 yıllarında aşı etkinliğini genç ve yaşlılarda karşılaştıran 17 çalışmayı gözden geçirmiş ve aşı bileşenlerini ayrı ayrı değerlendiren 30 olgudan 10'unda gençlerde daha iyi, 4'ünde yaşlılarda daha iyi immün yanıt alındığı belirtirlerken 16'sında bir fark olmadığını saptamışlardır (22). Strassburg ve arkadaşları, 16 çalışmanın ve kendi çalışmalarının sonuçlarını birlikte değerlendirerek influenza aşısının bakım evleri ve hastanelerde kalan yaşlılarda mortaliteyi % 74, klinik hastalığı % 33 oranında azalttığını, hastane dışındaki yaşlılarda ise bu oranların sırasıyla % 47 ve % 5 olduğunu bildirmişlerdir (23).

Yaşlılarda influenza aşısı, influenza aktivitesinin yüksek olduğu dönemlerde daha yüksek, düşük olduğu dönemlerde daha düşük etkinlik göstermektedir (27). Glathe ve arkadaşlarının çalışmasında ise, influenza aşısının koruyuculuğunun yaş gruplarına göre değişmediği bildirilmiştir (28).

Kistik fibrozisli hastalarda influenza aşısı ile aşı bileşenlerine karşı olguların % 61'inde yüksek antikor seviyesi elde edilmiştir (29).

Astımlı hastalarda influenza, semptomlarda artışa, kan teofilin düzeylerinde değişmeye yol açabilecek önlenmesi gereken bir çevresel tetikleyici faktördür. İnfluenza enfeksiyonunun komplikasyonlarına daha duyarlı olan astımlılarda influenza aşısının güvenle kullanılabilceği ve koruyucu düzeyde antikor oluşturduğu bildirilmiştir (30, 31).

Kronik bronşitli hastalarda ve sağlıklı kişilerde sigara içiminin influenza aşısına karşı antikor oluşturma yeteneğine etkisinin olmadığı ve kronik bronşitli hastaların da sağlıklı kişiler kadar antikor oluşturabildiği gösterilmiştir (32).

İnfluenza aşısı; diabetes mellitus hastalarında ketoasidoz ve sekonder bakteriyel enfeksiyona yol açarak morbidite ve mortaliteyi artırabildiğinden bu hastalar da her yıl aşılanmalıdır. Diepersloot ve arkadaşları, en azından tip 1 diabetiklerin aşıya karşı daha az immün yanıt verdiklerini belirterek diabetli hastalara 1 ay sonra ikinci kez aşı uygulanmasını önermişlerdir (33).

Neoplastik hastalıklı çocuk ve erişkinlerden kemoterapi alanlar, almayanlara göre aşıya karşı belirgin olarak daha az antikor üretebilmektedirler (34, 35). İnfluenza aşısına en düşük immün yanıt lenfomalı hastalarda bulunmuş ve bu hastalara aşının yanı sıra antiviral profilaksinin de verilmesi önerilmiştir (36).

Böbrek nakli uygulanan hastalarda aşıya karşı immün yanıt bazı çalışmalarda düşük (37), bazı çalışmalarda ise normal bulunmuştur (38).

Sistemik lupus eritematozus hastalarından klinik durumları stabil olanlarda da influenza aşısı güvenilir ve koruyucu bulunmuştur. Hastalığı aktif dönemde olan hastalarda ise aşıdan sonra lupus eritematozus aktivitesinde artış olabilmektedir (39-42).

Farley ve arkadaşları yatılı okul öğrencilerinde aşının etkinliğini % 50 bulmuş ve eğer mümkün olursa bu öğrencilerin aşılanarak okula devamsızlıklarının azaltılmasını önermişlerdir (43).

WHO'nun yürüttüğü bir çalışmada bütün virus, split ve subunit aşılardan üçünün de koruyuculuk oranları % 53-% 84 bulunmakla birlikte en yüksek immünojeniteyi split tip virus aşısının gösterdiği belirtilmiştir (44).

İNFLUENZA AŞISININ GÜVENİRLİĞİ

İnfluenza aşısı yan etkileri minimal olan güvenilir bir aşıdır. En sık rastlanan yan etki olguların 1/4'ünde aşı yerinde görülen lokal hassasiyettir. Ateş, baş ağrısı, miyalji,

halsizlik, bulantı ve baş dönmesi gibi sistemik yan etkiler aşı yapılmasından 6-12 saat sonra başlar ve olguların % 1-% 7'sinde görülür (4, 45).

Scheifele ve arkadaşları, aşılanan hastane personelinin % 86'sında aşı yerinde hassasiyet (% 22'sinde sürekli, % 46'sında hareketle, % 18'inde dokunmakla) görüldüğünü, % 9'unun analjezik ihtiyacı duyduğunu ve bu semptomun 1-2 gün sürdüğünü belirtmişlerdir. % 24 olguda bir yada birkaç sistemik yan etki gözlenmiştir (45). Plasebo kontrollü olmayan bu çalışmada, olgulardan en hafif yakınmaları bile bildirmelerinin istenmesi de yan etki oranının yüksek görünmesine yol açmış olabilir. Margolis ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmada lokal yan etkiler plaseboya göre daha fazla görülmeyle beraber; semptomların ciddiyeti, genel sağlık durumu, normal aktivitelerin kısıtlanması ve yan etki süresi bakımından plasebo ile aşı arasında fark görülmemiştir (46).

1976-1977 yıllarında kullanılan A/New Jersey (swine) influenza aşısının 100.000 aşından birinde Guillain-Barré sendromu riskini artırdığı tesbit edilmişse de o zamandan beri uygulanan diğer aşıların hiç birinde bu durum saptanmamıştır (47, 48).

İnfluenza aşısını takiben 13 olguda nöropati, akut nekrotik myelopati ve paresteziler gibi nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu olgularda aşı ile nörolojik hastalık arasında kronolojik ilişki olmakla beraber etiyolojik ilişki kurulamamıştır. Anormal immün yanıtın bu duruma yol açabileceği düşünülmüştür (49-52).

1976 yılında A.B.D.'de 45.651.193 kişiye influenza aşısı uygulanmıştır. Bu kişilerden 38'inde ensefalit, aseptik menenjit, transvers myelit ve ensefalopati gibi santral sinir sistemi inflamasyonu gözlenmiştir. Bu miktar normalde beklenen ensefalit ve aseptik menenjit görülme oranlarından fazla değildir. Ensefalomyelit kuduz, boğmaca, tetanoz, tifo ve kızamık aşılarından sonra da bildirilmiştir (53).

Ayrıca bir olguda influenza aşısından sonra akut fulminant poliarterit (54), bir olguda trombotik trombositopenik purpura bildirilmiştir (55).

Kronik bronşitli hastalarda influenza aşısına karşı reaksiyonlar genelde hafif ve tolere edilebilir olup ancak % 23 olguda solunum semptomlarında artış izlenmiştir (32).

Erişkin ve çocuk astım hastalarında influenza aşısından sonra yan etkilerde, astım krizi sıklığında ve bronşial duyarlılıkta artış izlenmemiş, solunum fonksiyon testlerinde bozulma görülmemiştir (30, 31, 56, 57). Bir olguda ise aşidan 8 gün sonra başlayan ciddi sistemik, vaskülitik sendrom bildirilmiştir (58).

1991 yılında influenza aşısı uygulanmış kan donörlerinin % 0.6-% 1.7'sinde multipl yalancı pozitif viral ELISA sonuçları gözlenmiştir. 1992'de Amerikan Kızılhaç Kan Servislerinin yürüttüğü çalışmada, influenza aşı kan donörlerinin % 1.7-% 4.9 unda HTLV-1'e karşı yalancı pozitif ELISA sonucu saptanmıştır (59, 60).

İnfluenza aşısının etkileşebildiği ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2

İnfluenza Aşısının İlaçlarla Etkileşimi

Etkilenen İlaç	Etki	Etki Mekanizması
Carbamazepine	Eliminasyon azalması t 1/2 artması	?
Chlorozepate	Eliminasyon azalması	P-450 inhibisyonu
Phenytoin	Serum düzeyinde artma veya azalma	P-450 inhibisyonu
Theophylline	Eliminasyon azalması t 1/2 artması	P-450 inhibisyonu
Warfarin	PT uzaması	Prokoagulan sentezinde azalma

Kaynak: "Grabenstein, D.J.: Drug interactions involving immunolojik agents part 1. vaccine-vaccine, vaccine-immunoglobulin, and vaccine-drug interactions. Ann Pharmacother 24: 67-80, 1990". dan uyarlanmıştır.

Teofilin metabolizması ile etkileşimi halen tartışmalıdır (38). Bazı çalışmalarda teofilin eliminasyonunu azalttığı belirtilmişken (61), diğer çalışmalarda bu etki gözlenmemiştir (62, 63).

AŞILAMA ÇALIŞMALARI

ACIP influenza aşısı endikasyonu olan toplumun en az % 80'inin aşılmasını amaçlamakla beraber bir kaç merkez dışında hedef grubun % 30-% 40'dan daha az oranda aşılandığı görülmüştür (1, 3, 64). Bunun nedenlerinin araştırıldığı çalışmalarda, daha güçlü ve detaylı ACIP önerilerinin pek faydasının olmadığı, eğitici konferanslar ve posterlerin bir miktar yararlı olduğu görülmüştür (64, 65). Yüksek riskli hastalarla sık temas ettikleri için aşılama önerilen sağlık personelinin ise % 1-% 16'sı aşılanmıştır (65, 66). Hekimlerin çok büyük kısmının aşısının gerekliliğine, etkinliğine inanmalarına ve yan etkilerinin az olduğunu düşünmelerine rağmen bu bilgilerini pratiğe pek fazla uygulayamadıkları anlaşılmıştır (64, 67).

Hastalarca aşının kabul edilmesindeki düşüklüğün nedenleri; yan etkilerinden çekinme, daha önceki aşılarla yan etkiye maruz kalma, aşının etkinliği ve gerekliliği hakkında az fikir sahibi olma, aşı olma gereğinin hekimlerce önerilmemesi yada hatırlatılmaması olabilir. Risk altındaki kişilerin daha iyi eğitilmesi, daha sık ziyaret edilmesi ve aşının sık sık hatırlatılması gerekmektedir (1, 3, 68, 69).

GELECEĞE YÖNELİK ÇALIŞMALAR

Hemaglutinin yada üzerindeki fonksiyonel oligopeptid zincirin rekombinant DNA tekniği ile elde edilmesi çalışmaları devam etmekte ancak henüz pratiğe uygulanamamaktadır (4). İnaktif virus aşısının tam koruma sağlamaması, lokal immün

yanıt oluşturmaması nedeniyle canlı attenué influenza aşılı elde edilmiştir (70). Nazal yada oral yoldan denenén bu aşılı etkili ve yan etkileri az bulunmuş, sağlıklı ve astmatik kişilerde solunum fonksiyonlarını etkilemedikleri gösterilmiştir. Henüz deneysel aşamada olan bu aşılı rutin kullanıma girmemişlerdir (71-72).

KAYNAKLAR

1. Nichol KL, Lofgren RP, Gapinski J: Influenza vaccination, knowledge, attitudes and behavior among high-risk outpatients. *Arch Intern Med*, 152: 106-10, 1992.
2. Williams WW, et al: Immunization policies and vaccine coverage among adults. *Ann Intern Med*, 108: 616-25, 1988.
3. Fiebach NH, Viscoli CM: Patient acceptance of influenza vaccination. *Am J Med*, 91: 393-400, 1991.
4. Jawetz E, et al: Orthomyxoviruses (Influenza Viruses). p. 467-79. In Jawetz, E, Melnick, JL, Adelberg EA, Brooks, GF, Butel JS, Ornston (eds), *LN. Medical Microbiology 1989*, 18th ed. Appleton and Lange, New Jersey.
5. Douglas RG, Edelson PJ: Respiratory viral infections. p. 1583-96. In Fishman AP. (ed): *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed, 1988. McGraw-Hill Book Company, New York.
6. Goings, SAJ, et al: Effect of nitrogen dioxide exposure on susceptibility to Influenza A virus infection in healthy adults. *Am Rev Respir Dis*, 139: 1075-81, 1989.
7. O'Callaghan E, et al: Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 337: 1248-50, 1991.
8. Slepshkin AN, et al: Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in school children in Russia: I. Safety and efficacy in two Moscow schools. 1987-1988. *Vaccine*, 11: 323-28, 1993.
9. Influenza activity-United States and worldwide, and composition of the 1993-1994 Influenza vaccine. Centers for Disease Control. *JAMA*, 269: 1778-9, 1993.
10. Influenza activity-United States, 1992-1993. Centers for Disease Control. *JAMA*, 269: 1090-92, 1993.
11. Marwich C, Gunby P: Looking ahead to next influenza season. *JAMA*, 269: 1353, 1993.
12. Fighting influenza: WHO announces vaccine formula for 1993. Press Release WHO/14, 16 February 1993.
13. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1992-1993 season. *WHO Wkly Epidem Rec*, 9: 57-60, 1992.
14. ACIP issues influenza prevention guidelines. The Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Am Fam Physician*, 46: 965-8, 1992.
15. Palache AM, et al: Antibody response after influenza immunization with various vaccine doses: a double-blind, placebo-controlled, multi-center, dose-response study in elderly nursing-home residents and young volunteers. *Vaccine* 11: 3-9, 1993.
16. Dorman JM, Schwartz AJ: WHO should get influenza vaccine?. *J Am Coll Health*, 41: 133, 1992.
17. Saballus MK, Lake KD, Wager GP: Immunizing the pregnant women. *Post-graduate Med*, 81: 103-13, 1987.
18. Rose DN, Schechter CB, Scaks HS: Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients, a policy analysis. *Am J Med*, 94: 160-8, 1993.
19. Moneret-Vautrin DA, Grilliat JP: Influenza vaccine and egg allergy. *Lancet*, 2: 666, 1977.
20. Nicholson KG, Wiselha, MJ: Amantadine for influenza A. *BMJ*, 302: 425-6, 1991.
21. Zucherman MA, Oxford, JS: Amantadine for influenza A. *BMJ*, 302: 1022, 1991.
22. Beyer WEP, Palache AM, Baljet M, Masurel N: Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: a review of the literature. *Vaccine*, 7: 385-94, 1989.

INFLUENZA AŞILAMASI

23. Strassburg MA, et al: Influenza in the elderly: report of an outbreak and a review of vaccine effectiveness report. *Vaccine* 4: 38-44, 1986.
24. Parkman PD, Galasso GJ, Top FH, Noble GR: Summary of clinical trials of influenza vaccine. *J Infect Dis*, 134: 100, 1976.
25. Wright PF, Dolan R, La Montagne JR: Summary of clinical trials of influenza vaccines. II. *J Infect Dis*, 134: 633, 1976.
26. Pozzetto B, et al: Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post-vaccinal antibody response to influenza viruses in the elderly? *J Med Vir*, 41: 39-43, 1993.
27. Foster DA, et al: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 136: 236-307, 1992.
28. Glathe H, Bigl S, Grosche A: Comparison of humoral immune responses to trivalent influenza split vaccine in young, middle-aged and elderly people. *Vaccine*, 11: 702-5, 1993.
29. Ong ELC, et al: Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *BMJ*, 303: 557, 1991.
30. Ghirga G, Ghirga P, Rodino P, Presh A: Safety of the subunit influenza vaccine in astmatic children. *Vaccine*, 9: 913-4, 1991.
31. Stenius-Aarniala B, et al: Lack of clinical exacerbations in adults with chronic asthma after immunization with killed influenza virus. *Chest*, 89: 786-8, 1986.
32. Knowles GK, Taylor P, Turner-Warwick M: A comparison of antibody responses to adjuvanted inactivated influenza vaccine in serum and respiratory secretions of healthy non-smokers, healthy cigarette-smokers and patients with chronic bronchitis. *Br J Dis Chest*, 75: 283-90, 1981.
33. Diepersloot RJA, et al: Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*, 30: 397-401, 1987.
34. Brown AE, et al: Immunization against influenza in children with cancer: result of a three-dose trial. *J Infect Dis*, 145: 126, 1982.
35. Gross PA, Gould AL, Brown AE: Effect of cancer chemotherapy on the immune response to influenza virus vaccine: review of published studies. *Rev Infect Dis*, 7: 613-618, 1985.
36. Schildt RA, et al: Antibody response to influenza immunization in adult patients with malignant disease. *Cancer*, 44: 1629-35, 1979.
37. Versluis DJ, et al: Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine A, but not by azathioprine. *Transplantation*, 42: 376-79, 1986.
38. Grabenstein DJ: Drug interactions involving immunologic agents part 1. vaccine-vaccine, vaccine-immunoglobulin, and vaccine-drug interactions. *Ann Pharmacother*, 24: 67-80, 1990.
39. Farley TA, St.Germain JM, Chamberlain LA, Krasser L: The impact of influenza vaccination on respiratory illness at a boarding school. *Coll Health*, 41: 127-30, 1992.
40. Beyer WEP, et al: Immunogenicity and reactogenicity of three commercially available influenza vaccine preparations for the winter season 1987-1988 in healthy, young adult volunteers. WHO Influenza Centre. Unpublished preliminary report. January, 1988.
41. Scheifele DW, Bjornson G, Johnston J: Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *Can Med Assoc J*, 142: 127-130, 1990.
42. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE: Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo controlled trial. *JAMA*, 264: 1139-41, 1990.
43. Roscelli FD, Bass JW, Pang L: Guillain-Barre Syndrome and influenza vaccination in the US Army. 1980-1988. *Am J Epidemiol*, 133: 952-5, 1991.
44. Ward DL, Re: "Gillain-Barre" syndrome and influenza vaccination in the US Army, 1980-1988, *Am J Epidemiol*, 136: 374-6, 1992.
45. Szilagyi PG, Rodewald LE: Missed opportunities for influenza vaccination among children with asthma. *Ped Infect Dis J*, 11: 705-8, 1992.

46. Albazzaz MK, et al: Subunit influenza vaccination in adults with asthma: effect on clinical states, airway reactivity, and antibody response. *BMJ*, 294: 1196-7, 1987.
47. Gavashan T, Webber GK: Severe systemic vasculitic syndrome post influenza vaccination. *Aust NZJ Med*, 23: 220, 1993.
48. MacKenzie WR, et al: Multipl false-positive serologic tests for HIV, HTLV-1, and Hepatitis C following influenza vaccination 1991. *JAMA*, 268: 1015-17, 1992.
49. Wells CEC: A Neurological note on vaccination against influenza. *BMJ*, 3: 755-6, 1971.
50. Graus F, et al: Acute necrotic myelopathy associated with influenza vaccination. *Lancet*, 1: 1311-2, 1987.
51. Hasselbacher P: Neuropathy after influenza vaccination. *Lancet*, 1: 551, 1977.
52. Furlow TW: Neuropathy after influenza vaccination. *Lancet*, 1: 253, 1977.
53. Guerrero IC, Retailiau HF, Brandling-Bennett AD, Hinman AR: Center for Disease Control: No increased meningoencephalitis after influenza vaccine. *New Engl J Med*, 300: 565, 1979.
54. Wharton CFP, Pietroni R: Polyarteritis after influenza vaccination. *BMJ*, 2: 331-2, 1974.
55. Brown RC, Blecker TE, French EA, Taghill PJ: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after influenza vaccination. *Br Med J*, 2: 303, 1973.
56. Zarvan BS, et al: False-positive serologic tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I among blood donors following influenza vaccination, 1992. *JAMA*, 269: 2076-8, 1993.
57. Renton KW, Gray: JD Hall, RI: Decreased elimination of theophylline after influenza vaccination. *CMA Journal*, 123: 288-290, 1980.
58. Winstanley PA, et al: Lack of effect of highly purified subunit influenza vaccination on theophylline metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 20: 47-53, 1985.
59. Hannan SE, et al: The effect of whole virus influenza vaccination on theophylline pharmacokinetics. *Am Rev Respir Dis*, 137: 903-6, 1988.
60. Fedson DS: Influenza and pneumococcal immunization strategies for physicians. *Chest*, 91: 436-43, 1987.
61. Tannenbaum TN, et al: Evaluation of an influenza vaccination program for nursing home staff. *Can J Public Health*, 84: 60-1. 1993.
62. Weingarten S, et al: Barriers to influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control*, 17: 202-7, 1989.
63. McKinney WP, Barnas GP: Influenza immunization in the elderly: Knowledge and attitudes do not explain physician behavior. *Am J Public Health*, 79: 1422-24, 1989.
64. Nicholson KG: Immunization against influenza among people aged over 65 living at home in Leicestershire during winter 1991-2. *BMJ*, 306: 974-6, 1993.
65. Meynaar IA, van'tWout JW, Wandenbroucke JP, van Furth R: Use of influenza vaccine in the Netherlands. *BMJ*, 303: 508, 1991.
66. Meitin CA, Bender BS, Small JR PA: Influenza immunization: intranasal live vaccine recombinant contrasted with parenteral inactivated vaccine. *Vaccine*, 9: 751-6, 1991.
67. Gruber WC, et al: Comparison of monovalent and trivalent live attenuated influenza vaccines in young children. *J Infect Dis*: 168: 53-60, 1993.
68. Newman RW et al: Immune response of human volunteers and animals to vaccination with egg-grown influenza A (H1N1) virus is influenced by three amino acid substitutions in the haemagglutinin molecule. *Vaccine*, 11: 400-6, 1993.
69. Bergman KC, Waldman RH: Oral immunization with influenza virus: experimental and clinical studies. *Curr Topics Microbiol Immunol* 146: 83-9, 1989.
70. Gorse GJ, Belshe RB, Munn NJ: Superiority of live attenuated compared with inactivated influenza A virus vaccines in older, chronically ill adults. *Chest*, 100: 977-84, 1991.

İNFLUENZA AŞILAMASI

71. Miyazaki C, et al: Immunization of institutionalized asthmatic children and patients with psychomotor reterdation using live attenuated cold-adapted reassortant influenza A H1N1, H3N2, and B vaccines, *Vaccine*, 11: 853-8, 1993.
72. Atmar RL, et al: Effect of live attenuated, cold recombinant (CR) influenza virus vaccines on pulmonary function in healthy and astmatic adults. *Vaccine*, 8: 217-24, 1990.