

# İnfluenza Aşısı Son Karar: Yaptıralım mı? Yaptırmayalım mı?

## Influenza Vaccine Last Decision: Is It Necessary or Not?

**Dr. Evrim Eylem AKPINAR**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

İnfluenza tipik olarak epidemik ve pandemik salgınlar şeklinde seyreden, oldukça bulaşıcı bir akut viral hastalıktır. İnfluenza komplikasyonları; bronşit, pnömoni, otitis media, transplant alıcılarında rejeksiyon, miyokardit, perikardit, miyozit, glomerülonefrit ve altta yatan astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkların alevlenmesini içerir. Bu komplikasyonlar sağlıklı popülasyonda görülebilir. Kronik kalp, akciğer hastalıkları gibi bazı klinik durumlar influenzanın daha ağır seyretmesine ve komplikasyon riskinin artmasına zemin hazırlar. İnfluenza aşısına bağlı olduğu bildirilen hipersensitivite reaksiyonu, febril konvülsiyon gibi yan etkiler ve aşının etkinliği ile ilgili yetersiz bilgiler riskli gruplarda dahi aşılama oranlarının istenilen düzeye ulaşmasını engellemektedir. Bu derlemede, influenza aşısının özellikle riskli gruplardaki etkinliği ve yan etkileri güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İnfluenza aşısı, etkinlik, yan etkiler.

### SUMMARY

Influenza is an acute contagious viral disease which typically courses as epidemic and pandemic outbreaks. Complications of the disease are bronchitis, pneumonia, otitis media, rejection in recipients of transplantation, myocarditis, pericarditis, myositis, glomerulonephritis and exacerbation of underlying disease such as asthma, chronic obstructive lung disease, chronic renal failure. These complications can be seen in previously healthy population, but underlying clinical conditions like chronic heart, lung diseases may increase the risk of development of complications and worsen clinical course. Previously reported side effects of the influenza vaccine such as hypersensitivity reactions, febrile convulsion and inadequate knowledge of the clinicians about its efficacy prevent the targeted rates of vaccination. In this report, the efficacy, especially in risk groups and side effects of the influenza vaccine is reviewed in light of the current literature.

**Key Words:** Influenza vaccine, efficacy, side effects.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yard. Doç. Dr. Evrim Eylem AKPINAR  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
e-posta: drevrimeylem@gmail.com

## İNFLUENZA VİRÜSLERİ VE İNFLUENZA AŞISI

İnfluenza tipik olarak epidemik ve pandemik salgınlar şeklinde seyreden, oldukça bulaşıcı bir akut viral hastalıktır. Yirminci yüzyıl boyunca üç ana influenza pandemisi (1918, 1957, 1968) milyonlarca kişinin ölümüne yol açmıştır. Asya'da 1990'larda kuşlara ait H5N1 suşu yeni bir pandemi korkusu yaratmıştır, ancak insanlar arasında yayılma yeteneği kazanmamıştır. İki bin dokuz yılında "domuz gribi" olarak adlandırılan, yeni bir H1N1 suşunun neden olduğu bir pandemi yaşanmıştır. Mart 2013'te Dünya Sağlık Örgütü, kuşlara ait yeni bir influenza suşu (A/H7N9) ile enfekte üç olgu bildirmiştir<sup>(1)</sup>. İnfluenza A subtipleri genetik materyalin yeniden düzenlenmesiyle (antijenik şiftle) oluşur<sup>(2)</sup>. Epidemiyolojik çalışmalar H1N1 pandemisinde, 19-64 yaş arası erişkinlerde komplikasyon riskinin mevsimsel influenzadan daha fazla olduğunu göstermiştir<sup>(3)</sup>. İnfluenza virüslerinde nokta mutasyonları ve viral replikasyon sırasında gelişen rekombinasyonlar (antijenik farklılaşma) da sık antijenik değişikliklere yol açar. Bu nedenle influenza aşılı ömür boyu koruma sağlamazlar ve etkinliklerinin sürdürülebilmesi için her yıl yenilenmelidirler.

İnfluenza enfeksiyonunun erken döneminde doğal immün yanıt, virüs replikasyonunu ve yayılımını sınırlar ama tamamen durduramaz. Hümorale ve hücre aracılı immün yanıt gereklidir. B-lenfositler, T-helper (CD4+) lenfositler ve sitotoksik (CD8+) T-lenfositler immün yanıtta rol oynar<sup>(4)</sup>. İnfluenza komplikasyonları; bronşit, pnömoni, astım atağı, otitis media, transplant alıcılarında rejeksiyon, miyokardit, perikardit, miyozit, glomerülonefrit ve altta yatan hastalığın alevlenmesini (örn; kronik böbrek hastalığı) içerir. Bu komplikasyonlar sağlıklı popülasyonda görülebilir. Fakat bazı hastalıklar influenzanın daha ağır seyretmesine ve komplikasyon riskinin artmasına zemin hazırlarlar<sup>(5)</sup>. İnfluenza aşısının öncelikle yapılması gereken popülasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir<sup>(4)</sup>.

Önemli bir hastalık yüküne sahip mevsimsel influenzayı önlemek için en etkili strateji yıllık aşılamadır. İmmünizasyon Uygulama Öneri Komitesi'nin (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 2010-2011 influenza sezonu aşılama önerileri 19-49 yaş arası erişkinleri kapsamazken<sup>(6)</sup>, 2012-2013 sezonunda herhangi bir kontrendikasyonu olmayan, 6 aydan büyük her bireyin mevsimsel influenzaya karşı aşılanması önerilmiştir<sup>(7)</sup>.

Mevsimsel influenza aşılarının çoğu her yıl yaklaşan influenza sezonu için seçilmiş H1N1, H3N2 ve B virüs suşlarının proteinlerini içeren trivalan aşılardır<sup>(6)</sup>. Yakın zamana kadar mevsimsel influenza aşılı embriyone edilmiş tavuk yumurtaları kullanılarak hazırlanmaktaydı, son yıllarda influenza aşı üretiminde rekombinant proteinler kullanılmaya başlanmıştır<sup>(8)</sup>. Konvansiyonel aşılar, üç tip trivalan inaktive aşıdan oluşur: Tamamen inaktive virionlar, split-viral kılıf ve pürifiye hemaglutinin-nöraminidaz subünite yüzey

**Tablo 1. İnfluenza aşısının öncelikle uygulanması gereken popülasyonlar.**

1. 6 ay- 4 yaş arası tüm çocuklar
2. İnfluenza sezonunda gebe olanlar
3. Kronik kalp, akciğer hastalığı, metabolik hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik nörolojik hastalık ve immün yetmezliği olan hastalar
4. Yaşlılar (≥50 yaş)
5. 6 ay-18 yaş arası ve uzun süreli aspirin tedavisi alan ve bu nedenle influenza sonrası Reye sendromu gelişme riski olan çocuklar
6. Obezler (Vücut kitle indeksi ≥40)
7. Sağlık çalışanları
8. Evde <5 yaş veya yaşlılara (≥50 yaş) bakım veren bireyler
9. Evde influenza komplikasyonu için yüksek riskli kişilerle teması olan bireyler

antijenleri. Trivalan aşıların çoğu split-virüs aşısıdır. Tablo 2'de US Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanmış influenza aşılı izlenmektedir<sup>(1)</sup>. Trivalan inaktive influenza aşılı ≥6 ay tüm bireylere, yüksek riskli koşulları olanlar dâhil uygulanabilir. Canlı attenüe influenza aşısı, 2-49 yaş arası gebe olmayan bireylere yapılabilir. Aşı, derin subkutan veya intramusküler yoldan enjekte edilir<sup>(9)</sup>.

Trivalan aşılar yalnızca bir influenza B neslini içermektedir. Son yıllarda, her iki influenza B neslinin de (Victoria veya Yamagata) yaygın olarak hastalığa yol açtığı görülmüştür. Gelecek influenza sezonunda hangi influenza B neslinin toplumda baskın olacağı tahmin edilememektedir. Bu nedenle kuadrivalan influenza aşılı üretilmeye başlanmıştır. Bunlardan biri olan Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline, Germany), inaktive split-virüs bir aşıdır ve influenza A alt tiplerinin yanı sıra, her iki influenza B nesline karşı koruyucudur. Geniş randomize-kontrollü çalışmalarda bu aşının tüm yaş gruplarında iyi tolere edildiği, influenza A'ya karşı koruyuculuğunun trivalan aşıardan az olmadığı, ancak influenza B'ye karşı daha üstün koruyuculuğa sahip olduğu bildirilmiştir<sup>(9)</sup>.

## Özel Durumlarda İnfluenza Aşısı

### Kronik akciğer hastalıklarında influenza aşısı:

İnfluenza virüsü, trakeobronşiyal enfeksiyonlara ve pnömونيye yol açabilir. Ayrıca, bakteriyel pnömöniler influenza enfeksiyonlarının majör komplikasyonlarından biridir. İki bin dokuz pandemisinde, hastaneye yatış gereken ağır influenza olgularının %25-30'unda ve küçük otopsi serilerinde %50 oranında bakteriyel

**Tablo 2. FDA ve EMA tarafından onaylanmış adjuvan içermeyen influenza aşılıları<sup>(1)</sup>.**

Vaxigrip ve Fluzone	Sanofi Pasteur	i.m.	A.B.D. ve Avrupa
Fluvirin	Novartis		
Fluarix ve FluLaval	GSK		
Fluvax	CSL		
Yumurta bazlı split-virüs			
FluMist	AstraZeneca	i.n.	A.B.D. ve Avrupa
Canlı attenüe virüs	MedImmune		
Intanza	Sanofi Pasteur	i.d.	A.B.D. ve Avrupa
Yumurta bazlı split-virüs			
Optafu	Novartis	i.m.	A.B.D. ve Avrupa
MDKB hücre kültür derivesi			
split-virüs			
Preflucel	Baxter	i.m.	A.B.D. ve Avrupa
Vero hücre kültür derivesi			
split-virüs			

FDA: food and drug administration; EMA: European medicines agency; i.d.: intradermal; i.m.: intramusküler; i.n.: intranasal; MDCK: Madin Darby köpek böbreği

pnömoni tespit edilmiştir<sup>(10)</sup>. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve bronşektazi hastalarından oluşan 105 hastalık bir seride, influenza ve pnömokok aşısının bakteriyel solunumsal enfeksiyonlar açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. KOAH ataklarının en sık nedeni solunum yolu enfeksiyonlarıdır. İnfluenza aşısı, KOAH'ın tüm evrelerinde önerilmektedir<sup>(12)</sup>.

Astım, 2009 influenza pandemisinde hastaneye yatırılan hastalarda en sık altta yatan hastalıktır. ACIP, 1964-2010 yılları arasında astımlı tüm erişkinlere ve 6 aydan büyük astımlı tüm çocuklara yıllık influenza aşısı önermekteydi. ACIP tarafından önerilen aşılama kapsamı 2010-2011 sezonundan itibaren genişletilmiştir. İnfluenza ilişkili komplikasyonlar açısından riskli gruplar özellikle vurgulanarak, altı aydan büyük tüm bireylere yıllık influenza aşısı önerilmiştir<sup>(7)</sup>.

Solunumsal enfeksiyonlar bronşektazili hastalarda yaşam kalitesi ile pulmoner fonksiyonlarda azalmaya, hastaneye yatış ve mortalite oranlarında artışa yol açar. Bronşektazili hastalarda rutin influenza aşısı uygulanması için veya buna karşı olan yeterli kanıt yoktur. Ancak KOAH ve bronşektazinin anlamlı birlikteliği, bronşektazili hastalarda yıllık influenza aşılama hakkı çıkarmaktadır<sup>(13)</sup>.

**Yaşlılarda influenza aşısı:** Yaşlılar arasında influenza önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Huzurevinde yaşayan yaşlılarda enfeksiyona bağlı hastaneye yatış ve mortalite oranları yüksektir. Bu popülasyonda aşılama kapsamının geniş tutulması önemlidir. Altmış

beş yaşından büyük sağlıklı bireylerde inaktif influenza aşısının etkinliği %70-90 olarak bildirilmiştir. Bu hasta grubunda aşılama komplikasyon gelişimini ve hastalığın ağırlığını %60 oranında azaltırken, mortalite oranında da %80 azalma sağlandı<sup>(14, 15)</sup>.

Huzurevinde yaşayan yaşlıları içeren çalışmaların meta-analizinde, influenza aşısının bu popülasyonda pnömoni görülme sıklığında ve pnömoni veya influenzaya bağlı ölüm oranında belirgin azalma sağladığı izlenmiştir<sup>(16)</sup>.

**Kardiyovasküler hastalıklar ve influenza aşısı:** Mevsimsel influenza stabil koroner arter hastalığı ve sebrovasküler hastalığı olan bireylerde akut trombotik vasküler olayların gelişimi için temel belirteçlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda influenza aşısı ile fatal ve nonfatal kardiyovasküler olaylar arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir<sup>(17, 18)</sup>. Akut influenza enfeksiyonu fatal ve nonfatal kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörüdür, ancak bu riskin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. İnfluenza enfeksiyonu hassas bir plağın rüptürüne, sıvı yüküne bağlı kalp yetmezliğine, miyokardit ve aritmiye yol açabilir. Yüksek kardiyovasküler riske sahip hastaları kapsayan global bir metaanalizde, influenza aşısının 1 yıl içindeki majör istenmeyen kardiyovasküler olayların riskini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle yakın zamanda akut koroner sendrom geçirmiş hastalarda, influenza aşısı kardiyovasküler olaylardan korunmada etkili bulunmuştur<sup>(19)</sup>.

**Hemodiyaliz hastalarında influenza aşısı:** Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyonlar ikinci önemli ölüm nedenidir. Kronik böbrek hastalarındaki immün yet-

mezlik, enfeksiyonlara immün yanıtı azaltır, enfeksiyonların daha ağır seyretmesine, komplikasyon ve mortalite oranlarında artışa yol açar. İmmün yetmezliğin derecesi üremiyle paraleldir. Tek doz trivalan influenza aşısının hemodiyaliz hastalarındaki etkinliğin araştırıldığı çalışmalar, bu hastalarda aşıya yanıtın sağlıklı kontrollerden daha düşük olsa da etkili olduğunu göstermiştir. Hemodiyaliz hastalarının üçte birinde influenza aşısının etkinliğinin 6 ay sonra bile devam ettiği gösterilmiştir<sup>(5)</sup>. Bu grup hastalarda influenza aşısının etkinliği sağlıklı kontrollerden düşük bulunsa da anlamlı sayıda hastada immüniteyi indüklediği, aşılınmayan hemodiyaliz hastalarına göre hastaneye yatış riski ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir<sup>(20)</sup>.

**Kollajen doku hastalarında influenza aşısı:** Sistemik lupus eritematozus (SLE), kronik immün aracılı ve multisistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın alevlenmesine yol açar, otoimmün süreci güçlendirir, morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. SLE hastalarında influenza aşısı uygulanması yıllardır tartışılan bir konudur. Çünkü aşının hastalığın alevlenmesine yol açtığı olgular bildirilmiştir. İnfluenza aşısı sonrasında hastalık kötüye gitmese bile, %10-15 hastada otoantikör düzeylerinde geçici bir artış izlenmiştir. Ancak remisyonda olan SLE'li hastaların çoğunun klinik ve laboratuvar bulgularında influenza aşısı sonrası bir kötüleşme izlenmez, bu hastalarda aşı güvenle uygulanabilir. Özellikle, yaşlı ve yüksek doz immünsüpresif tedavi alan hastalara influenza aşısı önerilmelidir. Adjuvanla indüklenen otoimmün sendromun önlenmesi için, adjuvan içermeyen aşılardan tercih edilmesi önerilmektedir<sup>(4)</sup>.

Romatoid artritli (RA) hastalarda enfeksiyon riski, sağlıklı bireylere göre artmıştır. Bu risk, hastalığın kendisinden ve immünsüpresif tedaviden kaynaklanır. Bu hasta grubunda influenza aşısı önerilmektedir, ancak RA hastalarının ancak %25-30'u aşılacaktır. Bu durum, sağlık görevlilerinin ihmali veya aşının etkinlik ve güvenilirliğine inanmamalarından kaynaklanıyor olabilir<sup>(21)</sup>. Bu hastaların tedavisinde kullanılan metotreksatın influenza aşısına immün yanıtı zayıflatabileceği, rituksimabın bu yanıtı azalttığı, ancak anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin aşıya yanıtı etkilemediği bildirilmiştir<sup>(22)</sup>.

**Gebelikte influenza aşısı:** Gebelik sırasında yapılan aşılamada enfeksiyöz hastalıkların morbidite ve mortalitesinden sadece anneyi değil, plasenta aracılığı ile geçen maternal antikörler yoluyla çocuğunu da korur. Ayrıca, gebelikte aşılınan annelerin doğum sonrasında çocuklarına enfeksiyon bulaştırma ihtimali de azalır<sup>(23)</sup>. ACIP tarafından gebelere önerilen inaktive aşılarından biri de influenza aşısıdır. Anneden geçen antikörler yaşamlarının erken döneminde çocuklar için koruyucudur. Gebelerin hamilelik sırasında immün, solunum, kardiyovasküler sistem ve diğer sistemlerinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle mevsimsel ve pandemik influenza komplikasyonlarının riski

artmıştır. Altı aydan küçük bebeklerde de influenza ilişkili komplikasyon riski artmıştır. İnfluenza nedeniyle ağır hasta olan annelerden doğan bebekler için düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş ve erken doğum riski de artmıştır<sup>(24)</sup>. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, inaktive influenza aşısı uygulanmış olan annelerden doğan bebeklerde doğum komplikasyonlarının aşılınmayanlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir<sup>(25)</sup>. Gebelerin influenza ilişkili komplikasyonlar için yüksek riske sahip olduğu 2009'da yaşanan H1N1 pandemisinde bir kez daha görülmüştür. H1N1 pandemisi sırasında yürütülen gözlemsel çalışmalarda, inaktive influenza aşısının anne ve bebek için herhangi bir risk taşımadığı bildirilmiştir. Ancak ilk trimestere ait veri sınırlıdır. Buna rağmen trimester göz önünde bulundurulmaksızın, influenza sezonunda gebe olan tüm annelere inaktive influenza aşısı önerilmektedir. Canlı attenué influenza aşısının gebelerde kontrendike olduğu unutulmamalıdır<sup>(24)</sup>.

**Sağlık çalışanlarında influenza aşısı:** Sağlık çalışanları, hastalardan enfeksiyonları alma ve diğer hastalara yayma riskine sahiptir. Enfeksiyonlar çoğunlukla subklinik, semptomlar gelişmeden geçirilebilir, böylece sağlık çalışanı çalışmaya ve hastalığı yaymaya devam eder. Aşılamaya sağlık çalışanının kendisini korur, meslektaşlarına ve duyarlı hastalara enfeksiyonun geçişini önler. Buna rağmen, sağlık çalışanlarında aşılamaya oranları istenilenden düşüktür. Aşılamaya sağlık çalışanları için zorunlu olması gerekliliği tartışma konusudur. Tüm Avrupa'da sağlık çalışanlarına aşı önerileri yapılmaktadır ve tüm ülkelerde de pandemik influenza (H1N1) aşısı genel bir öneridir. Sağlık çalışanlarına zorunlu aşılamaya politikaları henüz yaygın değildir. Tüm sağlık çalışanları yerine, duyarlı hastalara hizmet verenlere aşılamaya zorunlu hale getirilmesinin pratikte daha kolay uygulanabileceği belirtilmiştir<sup>(26)</sup>. Birçok çalışmada, sağlık çalışanları arasında influenza aşısı yaptırma isteğinin yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir<sup>(27)</sup>. Erkek sağlık çalışanlarının aşılamayı kabul etme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilse de, İngiltere'de bir aşılamaya programında kadın sağlık çalışanlarının daha yüksek oranda aşılandığı gösterilmiştir<sup>(28)</sup>. Sağlık çalışanları içinde aşılanma isteğinin ve oranının en yüksek olduğu grubun doktorlar olduğu bildirilmiştir. Daha önce influenza aşısı yaptırmış olan sağlık çalışanlarının mevsimsel ve pandemik influenza aşılamaya yaptırmaya daha istekli olduğu, mevsimsel veya pandemik influenzayı hafif bir hastalık olarak algılayanlarda ise aşılanma isteğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yanlış hastalık algısı dışında da, sağlık çalışanlarının sıklıkla kendi immün sistemlerinin "güçlü" olduğunu düşündükleri için aşı yaptırmak istemedikleri belirtilmektedir. Aşının kendisinde influenzaya yol açabileceği veya potansiyel yan etkilerin yarattığı korku da sağlık çalışanlarının aşılanmaya yönelik davranışlarını negatif yönde etkilemektedir. Bazı yazarlar, daha önce kendisi veya bir meslektaş H1N1 enfeksiyonu geçirmiş olan sağlık çalışanlarının aşılamaya daha olumlu baktığını bildirirse de Hong

Kong'da yaşayan, daha önce şiddetli akut solunum yolu sendromu ile (SARS) ilgili tecrübeleri olan hemşirelerde influenza aşısı yaptırma konusunda talep artışı izlenmemiştir. Sağlık çalışanlarını bilgilendirici ve aşılannmaya teşvik edici sağlık politikaları da sağlık çalışanlarının aşılanna oranlarına etki etmektedir<sup>(29)</sup>.

## İNFLUENZA AŞISI YAN ETKİLERİ

### Erken Hipersensitivite Reaksiyonları

Aşılama sonrası hipersensitivite reaksiyonu aşıya ve yaşa göre değişkenlik göstermekle birlikte, anafilaksi milyonda bir görülmektedir<sup>(30)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde monovalan 2009 pandemik influenza A (H1N1) aşılması sonrası anafilaksi sayısı 111 olarak bildirilmiştir. Daha hafif hipersensitivite reaksiyonları, anafilaksiden daha sık bildirilmiştir. Erken hipersensitivite reaksiyonları kadınlarda daha sık izlenmiştir. Etkilenen bireylerin çoğunda sorumlu antijen tespit edilememiştir. İki bin dokuz yılı influenza aşılarının hepsi yumurtada üretilmiştir ve az miktarda yumurta proteini kalıntıları ile polimiksin, neomisin veya gentamisin ve bazıları polisorbata 80 gibi potansiyel alerjenler içermektedir. Daha önce yumurta alerjisi olan kişilerde ağır erken hipersensitivite reaksiyonu riskinin çok düşük olduğu ve yumurta alerjisi olan bireylerin çoğunun bu aşıları güvenle yaptırabileceği bildirilmiştir. Ancak 2009'da bildirilen olgularda ağır hipersensitivite reaksiyonları da olduğu için, ağır yumurta alerjisi öyküsü olan hastaların ek doz aşı gerekliliğinin bir uzman tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>(31)</sup>.

### Febril Konvülsiyon

Çocukta kullanımı onay alındıktan sonra, trivalan influenza aşıları güvenle kullanılmaktaydı. Ancak, 2010 yılında Avustralya'da 5 yaşından küçük çocuklarda bir trivalan influenza aşısı (Fluvax® ve Fluvax® junior CSL, Australia) sonrası ilk 12 saatte ateş ve febril konvülsiyon sayısında artış rapor edilmiştir. Avustralya'da tüm influenza aşılarının çocuklara uygulanması geçici olarak durdurulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde de, Fluvax® ve Fluvax® junior adlı aşıların 6 ay-8 yaş arası çocuklarda uygulanmaması önerilmiştir. Aynı antijenik özellikteki diğer aşılar da görülmeyen bu reaksiyondan, Fluvax'ın yapımında diğer aşılar da bulunan formaldehit yerine kullanılan β-propiolakton sorumlu tutulmuştur. İnfluvac® (Abbott, Australia) sonrasında febril konvülsiyon görülmesi de, diğer aşılar da daha fazla oranda febril reaksiyonlar bildirilmiştir<sup>(32)</sup>. Trivalan aşıya bağlı febril konvülsiyonun orijini ve etkilerinin beyine spesifik olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Trivalan aşıların erken etkilerini açığa kavuşturmak için çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalara, ateş ve istenmeyen nörolojik etkileri çok düşük olan canlı attenüe influenza aşısı da dâhil edilmelidir<sup>(33)</sup>.

### Narkolepsi

Biyolojik olarak yıkılabilir bir yağ olan skualen bazı AS03 ve MF59 gibi adjuvanlar pandemik influenza aşılarında kullanılmıştır. H1N1-AS03-P aşısı ile ilgili üzerinde durulan bir diğer nokta da, içinde civa içeren bir koruyucu olan tiomersal bulunmasıdır. H1N1-AS03-P ile ilgili ilk narkolepsi olguları, aşılamadan 2 ay sonra İsveç'ten bildirilmiştir. Takiben başka Avrupa ülkelerinden de aşıyla ilintili olabilecek narkolepsi olguları bildirilince, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC), ve Aşı Yan Etki Araştırma ve İletişim konsorsiyumu, influenza aşısı ile narkolepsi ilgisini araştırmaya başlamıştır. Farklı Avrupa ülkelerinden elde edilen veriler ışığında, H1N1-AS03-P sonrası gelişmiş 904 narkolepsi olgusu tespit edilmiştir. Fakat bu ilişkide rol oynayan moleküler mekanizma bilinmemektedir<sup>(34)</sup>.

## SONUÇ

İnfluenza epidemik ve pandemik salgınlar şeklinde seyreden, pnömoni, otitis media, transplant alıcılarında rejeksiyon, miyokardit, perikardit, miyozit, glomerülonefrit gibi önemli komplikasyonları olan, oldukça bulaşıcı akut viral bir hastalıktır. Riskli gruplarda influenza daha ağır seyreder ve komplikasyonları daha sık görülür. Aşının potansiyel yan etkileri çok sık görülmemektedir, narkolepsi gibi bazı yan etkilerin mekanizması aydınlatılamamıştır. İnfluenza ilişkili komplikasyonlar açısından riskli gruplar başta olmak üzere, altı aydan büyük tüm bireylere yıllık influenza aşısı önerilmektedir. Canlı attenüe influenza aşısının gebelerde kontrendike olduğu unutulmamalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Even-Or O, Samira S, Ellis R, Kedar E, Barenholz Y. Adjuvanted influenza vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2013; 12: 1095-108.
2. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277-82.
3. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(A/H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872-9.
4. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Puppo F, Durando P, Icardi G, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: Current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 75-84.
5. Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis- a review. *Med Sci Monit* 2013; 19: 1013-8.
6. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-62.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)- United States, 2012-13 influenza season. *Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 613-8.
8. Yang LPH. Recombinant trivalent Influenza vaccine: A Review of its use in the prevention of seasonal influenza in adults. *Drugs* 2013; 73: 1357-66.
9. McKeage K. Inactivated Qadivalent split- virus seasonal vaccine (Fluarix quadrivalent): A review of its use in the prevention of disease caused by influenza A and B. *Drugs* 2013; 73: 1587-94.
10. Deng JC. Viral- bacterial interactions therapeutic implications. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2013; 7: 24-35.
11. Sumitani M, Tochino Y, Kamimori T, Fujiwara H, Fujiwara T. Additive Inoculation of Influenza Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine to Prevent Lower Respiratory Tract Infections in Chronic Respiratory Disease Patients. *Inter Med* 2008; 47: 1189-97.
12. As recommended by the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2014. Available online: <http://www.goldcopd.org/>, Accessed February 22, 2014.
13. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; 18: CD006218
14. Hoelscher M, Gangappa S, Zhong W, Jayashankar L, Sambhara S, et al. Vaccines against epidemic and pandemic influenza. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5: 1139-57.
15. Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, Gross P, Munk G, Dran S, et al. Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol* 2002; 37: 427-39.
16. Chan TC, Hung IFN, Luk JK, Chu LW, Chan FH. Effectiveness of Influenza vaccination in institutionalized older adults: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 226 1-6.
17. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-45.
18. Macintyre CR, Heywood AE, Kovoov P, Ridda I, Seale H, Tan T, et al. Ischaemic heart disease, influenza, and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart* 2013; 201-7.
19. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Goughran F, Phrommintikul A, et al. Association between Influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients. *JAMA* 2013; 310: 1711-20.
20. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493-504.
21. Glück T. Vaccinate your immunocompromised patients! *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 9-10.
22. Charlotte H, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNF $\alpha$  and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 Dec 10.1002/acr.222246.
23. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effect of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: S3-8.
24. Rasmussen SA, Watson AK, Kennedy ED, Broder KR, Jamieson DJ. Vaccines and pregnancy: Past, present, and future. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 16: doi: 10.1016.
25. Steinhoff MC, Omer SB. A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 21-7.
26. Galanakis E, D'Ancona F, Jansen A, Lopalco PL; VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) National Gatekeepers, Contact Points. et al. The issue of mandatory vaccination for healthcare workers in Europe. *Expert Rev. Vaccines* 2014; 13: 277-83.
27. Nowalk MP, Lin CJ, Zimmerman RK, Fox DE, Raymund M, Tanis MD, Harper JD, et al. Self-reported influenza vaccination rates among health care workers in a large health system. *Am J Infect Control* 2008; 36: 574-81.
28. Qureshi AM. Factors influencing uptake of influenza vaccination among hospital-based health care workers. *Occup Med* 2004; 54: 197-201.
29. Bellia C, Setbon M, Zylberman P, Flahault A. Health worker compliance with seasonal and pandemic influenza vaccination. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2013; 7: 97-104.
30. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT et al. Anaphylaxis as an adverse event following immunization in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2012; 93(1): 974-5.
31. Halsey NA, Griffioen M, Dreskin SC, Dekker CL, Wood R, Sharma D, et al. Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: Reports to VAERS. *Vaccine* 2013; 31: 6107-12.
32. Principi N, Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12: 885-92.
33. Masuyama T, Matsuo M, Ichimaru T, Ishii K, Tsuchiya K, Hamasaki Y. Possible contribution of interferon-alpha to febrile seizures in influenza. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 289-92.
34. Barker CI, Snape MD. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 227-38.