

Erişkin Bağışıklamasında Grip Aşısı *Flu Vaccine in Adult Immunization*

Özet

Epidemiler sırasında yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açmasının yanı sıra, olası bir pandemiye neden olabileceği de kabul edilen grip, tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Bu enfeksiyondan korunmada en etkili yaklaşım aşuların kullanımınıdır. Bu yazıda gripin önemi ve gripden korunmada kullanılan aşuların özelliklerine değinilecektir.

Abstract

Flu is a major public health issue because of its morbidity and increased mortality observed during epidemics, and because it may develop into a pandemic. Vaccines are the most effective tools for preventing the infection. In this article, the importance of flu and flu vaccines have been discussed.

Bu yazıda gerekliliği ve yararı çeşitli platformlarda tartışılan bir aşuyu, grip aşısını ele alacağız. Grip sorununu, bir bölüm bilim insanınca önemi ısrarla vurgulanırken, bir başka kesim tarafından yapay bir gündem olarak nitelendirilen; toplum genelinde ise ancak pandemi riskinden bahsedildiğinde ciddiye alınan bir konu olarak tanımlamak olasıdır. Nitekim genellikle sıradan bir solunum yolu enfeksiyonu olarak değerlendirilen, buna karşın hem bireysel hem de toplumsal açılardan ciddi olumsuzluklara yol açan grip, hastalık yükü iyi anlaşılmamış bir sağlık sorunudur. Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan geniş kapsamlı incelemeler, bu konuyu yadsımanın gerçekçi bir yaklaşım olmadığını ve söz konusu enfeksiyon hastalığının çeşitli açılardan önemsenmesi gereken bir patoloji olduğunu kanıtlamaktadır (1-3). Grip etkeni Influenza virüslerinin kolay bulaşmaları ve dış koşullara direnç göstermeleri nedeniyle, süratle geniş kitlelere yayılabildiği bilinmektedir. Örneğin sıradan bir grip mevsimi sürecinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre gelişmiş ülkelerde ortalama 3-5 milyon kişinin ağır seyreden gribe yakalanması ve 250.000-500.000 kişinin yaşamını gribe bağlı sorunlardan ötürü yitirmesi söz konusudur (4, 5). Öte yandan yüksek morbidite ve mortalite oranları ile karakterize gribal enfeksiyonların tıbbi ve sosyal olumsuzlukların yanı sıra ekonomik kayıplara da neden olduğu belirlenmiştir (4, 6). Bu bağlamda gripten sonra sıklıklar gözlenen komplikasyonlara bağlı olarak, bir salgın döneminde hastanelere başvuruların ciddi oranda arttığı; her ne kadar ölüm nedeninin grip olarak tanımlanması yaygın bir uygulama değilse de, bu süreçte en azından belli risk gruplarında ölüm oranlarının ciddi boyutlara ulaştığı hesaplanmıştır (7, 8). A.B.D.'den yapılan bildirimlerde, sıradan bir grip sezonunda hastalığın toplumdaki atak hızı %6 -12 olarak hesaplanmış ve 2005 yılı için grip

Prof. Dr. Selim BADUR
Gelişmekte Olan Ülkeler Aşı Bilimsel
Danışmanı, GSK

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
GSK Büyükdere Cad., No: 173, 1. Levent Plaza, B Blok, 1. Levent, 34394,
İstanbul

Tel/phone: +90 339 44 00
E-mail: selimbador2015@gmail.com
selim.x.badur@gsk.com

Anahtar Kelimeler:

Grip, Influenza, grip
aşısı

Keywords:

Flu, Influenza, flu
vaccines.

Geliş Tarihi - Received
05/11/2016
Kabul Tarihi - Accepted
09/11/2016

nedeniyle 36.000 kişinin yaşamını yitirdiği, 200.000 kişinin ise hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağır enfeksiyon geçirdikleri saptanmıştır (9). Buna göre söz konusu ülke için mortalite ve hastaneye yatış oranları, sırasıyla milyonda 120 ve 670 olarak hesaplanmıştır. Ekonomik kayıplar açısından bakıldığında ise, aynı ülkede bir sezon süresinde grip nedeniyle 31,4 milyon kişi polikliniklere başvurmuş, 3,1 milyon hastaneye yatış günü söz konusu olmuş, 10,4 milyar dolar direkt tıbbi harcama ve 87,1 milyar dolar toplam ekonomik kayıp ortaya çıkmıştır (10).

Grip Nasıl Seyreder?

Bir solunum yolları enfeksiyonu olan grip, etken virüsün özellikle alt solunum yolları epitel hücrelerine yerleşmesi ile başlar. Sonuçta kirpikli epitel hücreleri başta olmak üzere alveoler hücreler, mukozanın gland hücreleri ve makrofajlar enfekte olurlar. Bulaşı izleyen 4-6 saat sonra çoğalmaya başlayan virüsler, hedef aldıkları hücrelerin nekrozuna yol açarlar. Fiziopatolojik süreçte, önce viral replikasyon, sonra inflamasyon aşaması ve nihayet oluşan hasarın onarım dönemi söz konusudur. Bir yandan etkenin neden olduğu ve özellikle akciğerleri tutan doku hasarı meydana gelirken, bir yandan da inflamasyona bağlı sistemik lezyonlar ortaya çıkar.

Klinik tablonun şiddeti virüs miktarı ile ilintilidir ve replikasyonun yoğunluğu, patogenezin seyrini belirleyen en önemli etkidir. Hücrelerin yıkımından kısa bir süre önce etken virüs açığa çıkar ve enfeksiyon ile virüslerin serbest kalmaları arasında, inokulum miktarına bağlı olarak 18-72 saatlik bir süreç bulunur. Serbest kalan virüs partikülleri civardaki hücrelere dağılırlar ve birkaç replikasyon döngüsü sonunda, enfekte olan, virüs üreten ve sonuçta yıkıma uğrayan hücrelerin sayısı artmış olur. Proinflamatuvar reaksiyondan sorumlu olan moleküller sitokinler başta olmak üzere çeşitli mediatörlerdir. Etkenin reseptörlere bağlanması sonucunda transkripsiyon faktörü olan NF-kB aktive olarak, daha sonra gözlenecek olan ateş, miyalji ve baş ağrısı gibi semptomlardan sorumlu olan IL-1, IL-6, IL-8, TNF, interferonlar (IFN'ler) gibi sitokinlerin bol miktarda sentezi gerçekleşir. Ortalama 72 saat süren bu kısa replikasyon aşaması ateş ve solunum yolları inflamasyonuna özgü belirtilerle karakterizedir. Daha sonra, 7-10 gün süreli inflamatuvar faz başlar. Bu süreçte epitel hücrelerin nekrozu ve inflamatuvar lezyonlar ortaya çıkar ve söz konusu dönem öksürük ve bronşial hipersekresyon ile karakterizedir (11).

Bu kısa fiziopatolojik bilgilerden de anlaşılacağı gibi, Influenza virüslerinin neden olduğu grip, 200'den fazla etkenin yol açabileceği ve genel anlamda "soğuk algınlığı" olarak tanımlanan tablodan özellikle iki klinik bulgu ile ayrılır: ani başlangıç ve > 38.5°C de seyreden yüksek ateş.

Grip İçin Risk Faktörleri Nelerdir?

Doğrusunu isterseniz, grip için iki önemli risk faktörü söz konusudur: grip etkeni ile karşılaşmak ve hastalığın ağır hatta ölümcül seyretmesi!

Grip hastalığı dil, din, etnik grup, sınıf farkı ve sınır tanımaz. Sadece bir toplumdaki immünite oranı kısıtlayıcı faktördür. Bağışık olmayan genç popülasyon enfeksiyona daha duyarlıdır ve bu nedenle her yıl grip mevsimi süresince ülke genelinde erişkinlerin % 10'u, çocukların ise % 30'u gribe yakalanır. Bu durumda öncelikle çocuklarda görülen grip enfeksiyonlarının önemine değinmek uygun olacaktır.

Her şeyden önce çocukların virüsü daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süre (ortalama bir hafta) yaydıklarını unutmamak gerekir. Bu nedenle bir toplumda grip salgınlarının baş göstermesinde çocuk yaş grubunun hastalığın odağı olması ve bu yaş diliminden daha yaşlı bireylere hastalığın bulaşı söz konusudur. Özellikle gelişmekte olan ülke çocukları, ekonomik olanaksızlıklar, kalabalık ve zor koşullarda bir arada yaşama, ailenin eğitim eksikliği, beslenme yetersizliği gibi nedenlerden ötürü solunum yolları enfeksiyonlarına sıklıkla maruz kalırlar (12). Çocukluk yaş grubunda grip enfeksiyonunun, herhangi bir risk faktörü taşımayan, sağlıklı ancak bağışık olmayan çocuklarda sıklıkla görüldüğü; bu yaş grubunda gribal enfeksiyonların hastanede yatmalarını gerektirecek kadar ağır seyrettiği bildirilmiştir (13). Nitekim çeşitli çalışmalarda çocuklarda gribe bağlı hastaneye yatış oranlarının, ancak risk gruplarından olan erişkinlerde görülen oranda olduğu bildirilmiştir (15). Öte yandan hastaneye yatış gerektirmeyen, buna karşın polikliniklere başvuran pediatrik grip olguları, hospitalizasyon oranlarından 10-250 misli daha fazla olmaktadır. Pediatrik grip olgularının bir diğer önemi sıklıkla atipik ve doğru klinik tanıya olanak vermeyen tabloyla seyretmesidir; nitekim bir çalışmada laboratuvarında konfirme edilen olguların sadece %17-28'ine klinik açıdan grip tanısı konduğu bildirilmiştir (15). Ve nihayet pediatrik grip olgularının yüksek ateşle seyrettiği; orta kulak iltihabı, pnömoni, bronşiyolit ve hatta ensefalopatiler gibi komplikasyonlara neden olduğu unutulmamalıdır.

Çocuklara oranla erişkin grubu ele alındığında bazı risk faktörlerinin morbidite ve mortalite üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Örneğin 65 yaş üzerindeki yaşlı kesimde mortalite oranlarının yüksek olduğunu biliyoruz; ancak unutulmaması gereken nokta, hemen hiçbir ülkede gribin yol açtığı komplikasyonlar sonucu kaybedilen hastaların ölüm nedeni kayıtlara grip olarak geçmediği; bu nedenle gribe bağlı ölüm oranlarını net olarak söylemenin mümkün olmadığıdır (3). Ayrıca süregen kalp, akciğer, böbrek sorunu olanlar risk altındadır; nitekim akut kardiopülmoner rahatsızlık nedeniyle hastaneye kaldırılanlar arasında gribin neden olduğu mortalite oranının 10 misli arttığı (16); toplum genelinde yapılan bir incelemede ise, grip mevsiminde süregen hastalığı olan tüm yaş dilimlerinin ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğu bildirilmiştir (17).

Sonuç olarak bir salgın sırasında, Influenza enfeksiyonuna yakalanma olasılığını etkileyen bir dizi çevresel ve ko- nağa özgü parametrenin varlığından bahsetmek olasıdır (18):
1. Toplumdaki bağışıklık düzeyi: Influenza virüsleri ile temas eden bireylerde, enfeksiyona yakalanma ve klinik belirtilerin şiddeti, dolaşımdaki nötralizan antikorların

düzeyi ile ters orantılıdır. Etken ile temas öncesinde düşük titrede antikora sahip bireylerin enfeksiyona yakalanma olasılığı daha fazladır. Her ne kadar enfekte bireylerde hastalığı semptomlarla geçirme oranı % 70-80 düzeyinde ise de, bu belirtilerin şiddeti seronegatif veya düşük titrede antikör taşıyanlarda çok daha güçlü olmaktadır (19, 20).

2. **Süregen hastalıkların varlığı:** Özellikle bir pandemi sırasında, yaşlıların yanı sıra süregen hastalığı olan bireylerde mortalite oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu zaman içinde, Influenza salgınlarında bir dizi risk grubunun tanımlanmasına yol açmış; sonuçta astım, bronşit, amfizem, hatta tüberküloz gibi kronik akciğer hastalığı olanların yanısıra; iskemik kalp hastalığı olanlar, diyabet veya kronik nefrit hastaları; Parkinson veya multipl skleroz gibi nörolojik hastalıkları olanlar; sirozular, kanser hastaları, anemisi olanlar bu listede yer almıştır. ABD ve İngiltere’de yapılan prospektif çalışmalar, salgınlarda kaybedilen olguların %93-95’inde yukarıda belirtilen hastalıkların en azından birine rastlanıldığını göstermiştir. Benzer şekilde, salgınlar sırasında kronik alerjisi ve astımı olanlarda komplikasyonların çok daha sık ortaya çıktığı; kistik fibrozisli de ise akciğer sorunlarına daha fazla rastlanıldığı belirlenmiştir. 20.yüzyılın başındaki salgınlarda, Fransa’daki kayıtlar, kaybedilen hastalar arasında diyabetlilerin büyük çoğunluğu oluşturduğunu göstermektedir; 1957 yılında, Hollanda’da Asya suşu ile oluşan pandemi sürecinde diyabetliler arasındaki ölüm sıklığının % 25 oranında artmış olduğu kaydedilmiştir (19, 20).
3. **İmmün sistemin baskılanmasının etkisi:** Birçok çalışmada kanserliler veya transplantasyon yapılmış kişilerde, pnömoni ve gribe duyarlılığın artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı bireylerde 1/32 titrede seropozitifliğin koruyucu etkisi saptanırken, immünoşüpresif tedavi altındakilerde bu düzeydeki antikör varlığının yetersiz kaldığı kanıtlanmıştır. Benzer şekilde immün sistemi baskılanmış erişkinlerin %65’inde, çocukların ise %20’inde grip sonrası pnömoni geliştiği ve bu oranların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. HIV ile enfekte bireylerdeki duyarlılık durumunu izleyen çalışma sayısı çok azdır ve sadece hastalığın daha ağır seyrettiğine dair bazı bulgular mevcuttur. Bu arada, immünoşüprese hastaların, normal bireylere oranla daha uzun süre virüsü yaydıkları; HIV pozitif çocuklarda bu sürenin dokuz haftaya kadar uzayabildiği gösterilmiştir (19, 20).
4. **Enfekte olanların yaşları:** Her ne kadar, bir toplumdaki çocuk ve adolesan çağındakilerin gribe yakalanma oranları daha yüksek ise de, hastalığın özellikle yaşlılarda ölümcül seyrettiği görülmektedir. Ancak bu durumun sadece yaşam süreci ile ilgili mi olduğu, yoksa yaşlılarda kronik hastalıkların görülme sıklığının fazla olmasından mı kaynaklandığı tartışma konusudur. 1957 yılından başlayarak, ABD’de takip edilen üç ayrı salgında kaybedilen hastaların %90’dan fazlasını 65 yaş üstü

gruptan kişiler oluşturmaktadır; aynı ülkede mortalite oranlarına bakıldığında ise 1-4 yaşlarındaki çocuklarda 100.000’de 1,8 olan düzey, 45-64 yaş grubunda 7’ye; 65-74 yaş grubunda ise 25’e yükselmektedir (19, 20).

5. **Sigara içme alışkanlığı:** Bu alışkanlık gribe yakalanma açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilir. İsraili askerler arasında yapılan bir çalışmada, grip salgını sırasında, sigara içmeyenlere oranla içenlerin hastalığa yakalanma açısından daha büyük risk taşıdıkları belirlenmiştir (%47-%68); ayrıca sigara kullananlarda hastalık belirtileri daha şiddetli olmaktadır (19, 20).

Gripten Korunma

Grip aşısının klinik yararları ile ilgili çalışmalar genellikle gözlemsel, vaka kontrollü çalışmalara dayanmaktadır. Etik nedenlerden dolayı, özellikle aşı endikasyonu bulunan yüksek risk grubundaki hastaların dahil edildiği plasebo kontrollü randomize çalışmalar yapmak mümkün olmamaktadır. Çalışmalardaki heterojenlik de (kullanılan aşının tipi, sezondaki suş-aşı içeriği uyumu, grip tanımı, klinik sonlanım noktalarının tanımları, dahil edilen bireyler ve yaş grupları gibi) tüm çalışmaların verilerinin havuzlandığı meta-analizlerden sağlıklı sonuçların elde edilememesine neden olmaktadır. Bu durumda grip aşısının klinik sonuçlarını irdeleyen bir çok çalışma randomize kontrollü klinik araştırmalar olmamaları nedeniyle bilimsel kanıt kalitesi açısından eleştirilse de, uzun yıllardır yapılmakta olan bir çok gözlemsel çalışmadan grip aşısının klinik yararları üzerine elde edilen olumlu sonuçları göz ardı etmek mümkün değildir.

Her grip sezonunda grip aşısı uygulanması, hem kişiyi hem de onun gribe bulaştırma potansiyeli olan diğer kişileri koruyarak gribe önlemenin etkili yoludur. Günümüzde grip için hem inaktif hem de canlı attenüe aşılar mevcuttur. Bunları içeriklerine göre üç ana grupta ele almak mümkündür:

- tam virüs aşıları (inaktif ya da canlı attenüe aşılar)
- split virüs aşıları (parçalanmış virüsler)
- altünite (subvirion) aşılar (saflaştırılmış hemagglütinin - HA- ve nöraminidaz -NA- antijenleri)

Grip aşısından beklenen, aktif bağışıklama esasına göre uygun bir immünojen ile uyarı sonucunda aşılanan bireyde antiviral immünojenin oluşturulmasıdır. Influenza virüslerinin HA ve NA glikoproteinlerine karşı hümmoral yanıt ürünleri olan nötralizan antikörlerin sentezlenmesi yeterli ve uygun koruma sağlamaktadır. Dolaşımda bulunan antikörler transüstasyon uyarınca akciğerlere geçerek aşılanan kişiyi viral pnömonilerden koruyacaktır. Influenza virüslerinin değişkenlik özellikleri bilindiğinden, her grip sezonu için aşının içeriği DSÖ tarafından belirlenmekte ve o sezon dolaşımda olmaları beklenen etkenlere karşı güçlü savunma sağlayacak immünojen karışımı hazırlanmaktadır. Günümüzdeki uygulamada, DSÖ tarafından uygun bulunan suşlar, ya çoğunlukla olduğu gibi embriyonlu yumurtada ya da kimi üreticiler tarafından son yıllarda geliştirilen memeli hücrelerde (Vero ya da MDCK hücreleri) üretilerek çoğaltılırlar.

Günümüzde izlenen algoritmide, aşı içeriğinin belirlenmesi amacıyla hemagglütinasyon inhibisyon (HAI) ve antijenik kartografi yöntemlerini kullanarak izole edilen suşlar ve bağışıklanmış gelinciklerin antiserumları arasındaki çapraz reaksiyonlar saptanarak tahminlerde bulunulur. Uygun suşun belirlenmesini takiben, bu subtipler sanayi boyuttaki üretimi sağlamak için laboratuvar koşullarına adapte edilmiş ve bol üreme özelliğine sahip bir fenotiple (PR-8 adı verilen H1N1 suşudur: A/PR/8/34) birlikte embriyonlu yumurta allantoik kesesinde üretilirler. Elde edilen ve bol miktarda üreme özelliği kazanmış hibrid suşlar (reassortant'lar), virüs dışı proteinlerden arındırmak için saflaştırma işlemlerine tabi tutulurlar. Sonuçta oluşacak ürün A/PR/8/34 suşundan altı genin yanısıra, o yıl için DSÖ'ce önerilen suşa ait HA ve NA gen segmentlerini içerir (7).

İlk üretim yıllarında aşı olarak inaktive edilmiş tam virüs partikülleri kullanılır idi; ancak yeterli immünojeniteye sahip olmalarına karşın bu ürünlerin yan etkileri nedeniyle günümüzde en yaygın kullanım şekli olan ve tween 80 ya da triton N101 kullanılarak parçalanmış virüs partiküllerinden oluşan split aşılar geliştirilmiştir. İlk kez 1968 yılında piyasaya verilen split aşılar, üretilen virüs etil eter ya da sodyum dodesil sülfatla işlenerek inaktif hale geçirilmektedir. Split aşılar içinde dolaşımdaki virüsler ile uyum gösterecek aşı suşları bulunmalıdır ve bu nedenle her aşı, üç virüs suşu taşır: iki adet Influenza A (H1N1 ve H3N2) ve bir adet Influenza B suşu. Bu suşların seçiminde her yılın epidemiyolojik verilerinin matematik modeller uyarınca değerlendirilmesinden yararlanılır (21). İşte tüm bu süreç yaklaşık 8 aylık bir çalışma gerektirir. Kuzey yarımküre için şubat ayında, kullanılacak suşların DSÖ tarafından belirlenmesini ve bu durumun üreticilere bildirilmesini takiben, aşı içeriğine girecek 3 ayrı subtipin üretimi, bu 3 monovalan suşun (A/H3N2, A/H1N1 ve B) kontrollerinin yapılarak trivalan karışımın eldesi ve son kontrollerin yapılması aşamalarına geçilir. Söz konusu sürveyans ve "tahmin et, üret" yaklaşımı ile hazırlanan aşılar, genelde o yılın dolaşımdaki suşları ile tam bir uyum göstermektedir. Örneğin 1987-1997 yıllarını kapsayan 10 yıllık dönemin 5 yılında tam, geri kalan yıllarda kısmen örtüşme gözlenmiştir; buna karşın 2003/4 sezonunda ortaya çıkan ve aşı içeriğinden farklılık gösteren A/Fujian/411/2002-like H3N2 virüsünün söz konusu olması, başta Avustralya olmak üzere bazı ülkelerde, aşının "kısmen koruyucu" olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Ancak bu tip beklenmeyen durumların, grip aşısının önemini azaltmadığı, koruyuculuk oranının bir miktar düştüğünü ve genel anlamda aşının toplum sağlığı açısından yararını koruduğu kabul edilmektedir (9).

Canlı grip aşıları dendiğinde, soğuğa adapte edilmiş attenüe Influenza suşlarından hazırlanan aşılar kastedilmektedir. Seri pasajlar ile soğuğa adapte edilen virüslerin HA ve NA genleri dışındaki genlerinde meydana gelen mutasyonların virüsün attenüasyonuna neden olduğu saptanmış ve gelinciklerde yapılan deneysel çalışmalarda bu tip aşıların hastalık oluşumunu önlediği gözlenmiştir. Mevcut canlı attenüe aşılar intranazal spreyler şeklinde uygulanmakta-

dır ve enjeksiyon gerektirmemesi nedeniyle özellikle ciddi salgınlar sırasında kitlesel uygulamalar için kolaylık getirmektedir. Her ne kadar yapılan çalışmalarda bu aşıların yüksek koruyuculuk oranları gösterilmiş, ayrıca heterojen suşlara karşı çapraz koruma sağladığı saptanmış ise de, canlı attenüe suşların enfeksiyöz orijinal virüs tipine dönüşme olasılığı bulunmaktadır ve canlı virüs saçılımının yanısıra istenmeyen reaksiyonlara neden olabilmeleri söz konusudur (22). Ülkemizde bu tip aşılar kullanıma girmemiştir.

Grip Aşısının Yararı

Günümüzde çeşitli ülkelerde grip aşılama programları geliştirilmiş ve uygulamaya konmuştur. Nitekim DSÖ, özellikle risk grupları için grip aşısı kullanımının artırılması yönünde tavsiye kararları almakta ve 2000 yılından başlayarak bu önerisini yıllardan beri yinelemektedir (23). Güvenilir bir aşı olduğu kabul edilen grip aşısının etkinliği, uygulandığı çeşitli gruplara ait bulgularla ortaya konmaktadır. Genel anlamda grip aşılama: toplum genelinde grip olgularını ve hastaneye grip nedeniyle başvuruları, komplikasyonları, ayrıca yaşlılar ve risk grubu üyeleri arasında gribe bağlı ölümleri azalttığı kabul edilir. Ancak hemen belirtelim ki, aşılanan kişinin yaşı, immün sisteminin durumu ve daha önceden sahip olduğu bağışıklık düzeyi gibi parametreler, aşıya yanıt üzerine etki eden faktörlerdir (24). Her ne kadar sağlıklı bir bireyde aşının etkinliği % 70-90 oranında seyretmekte ise de, örneğin önemli bir hedef kitle olan 65 yaş üzeri kişilerde bu oran % 30-40'lara düşmektedir. Ancak buna rağmen yaşlı kesimde aşılama sayesinde Influenza benzeri hastalık (IBH; Influenza like illness-ILI) görülme oranı %33, serolojik olarak kanıtlanmış hastalığa yakalanma oranı ise %56 oranında azalmıştır (25). Benzer bir durum immün sistemleri yeterince gelişmemiş ve daha önceden etken ile karşılaşmamış küçük çocuklar için de geçerlidir.

Grip aşısının etkinliği belirlemek konusunda uluslararası kabul edilmiş bir standardizasyon henüz geliştirilmemiştir. Kullanımdaki split aşı içinde her 3 aşı suşuna ait 15'er µg HA bulunmaktadır; bu durumda aşılananlarda anti-HA antikor titrelerini ölçmek bir kriter olarak düşünülse de, koruyucu titrenin ne olduğunun kesinlik kazanmamış olması bu tip yaklaşımları etkisiz kılmaktadır. Bu durumda aşı etkinliği için hastalığa yakalanmama, komplikasyon oranlarının azalması gibi parametreler dikkate alınmaktadır. Ancak bu kez de, böyle bir yaklaşım için "hastalık" tanımının neye göre ve nasıl yapıldığı önem kazanır. Nitekim bazı derlemelerde farklı çalışmaların bulguları karşılaştırılırken, "grip" tanımının standardize edilmemiş olmasının ve yine bazı yayınlarda laboratuvar bulguları ile kanıtlanmamış grip olgularının değerlendirilmeye alınmış olmasının, kıyaslamaları geçersiz kıldığı ileri sürülmüştür (26).

Bu bölümde farklı gruplarda grip aşısının etkinliğini konu alan bazı çalışmalardan örneklere bakmak uygun olacaktır: **1. Yaşlılarda grip aşısı uygulaması:** Genel anlamda dolaşımda olan suşlar ile aşı içeriğinin uyumlu olduğu dönemlerde, yaşlılara uygulanan grip aşısının yararının or-

talama %60 dolaylarında olduğu kabul edilir. A.B.D.'de 1998-2000 yıllarını kapsayan 2 yıllık bir dönemde 65 yaş üstü grup için aşı etkinliği % 55,5-59,7 olarak saptanmış; bu grupta gözlenen pnömoni, kardiyak sorunlar ve serebrovasküler hastalıkların %16-32 oranında azaldığı bildirilmiştir (27). Bir meta analizde grip aşısının bakım evlerinde yaşayan yaşlılar arasında hastaneye yatışı (%27-33 oranında) ve ölüm oranlarını (%50 kadar) azalttığı hesaplanmıştır (28). Benzer şekilde yaşlı kesimde grip aşısının etkinliğini farklı parametreler uyarınca hesaplayan ve aşının yararını gösteren bulgular mevcuttur (29, 30).

2. Risk gruplarında grip aşısı uygulaması: Bazı süregen hastalığı olan kişilerde Influenza enfeksiyonlarının ciddi sorunlar yarattığı; bu gruptakilerde hastaneye yatış oranlarını ve ölümleri arttırdığı bilinmektedir. Süregen kalp, solunum, dolaşım, böbrek hastalığı olanlar, astım ve diyabet hastaları, nörolojik sorunu olanlar, immün sistemi baskılanmış bireyler ve nihayet gebelerin, grip için risk grupları olarak tanımlandığını biliyoruz. Nitekim sıradan bir grip mevsiminde toplum genelinde bireylerin ortalama %10'unu tutan Influenza enfeksiyonları, aynı toplumda risk gruplarındaki bireylerin % 40-50'sinde ortaya çıkmakta ve bu kişilerde süregen hastalıklarının dekompanseyonunun yanı sıra bir dizi komplikasyon sorunu oluşmaktadır. Bu durumda DSÖ ve çeşitli ülkelerin sağlık otoriteleri risk grubu üyelerinin aşılınmaları konusunda tavsiye kararları almıştır. Bu öneri doğrultusunda aşılama sonuçlarına bakıldığında: astım hastalarında grip aşılması ile hastaneye yatışlarda %59-78 oranında azalma sağlanmış ve bu grupta grip aşılmasının yararı vurgulanmıştır (31, 32). Kardiyovasküler yakınmaları olan hasta grubu, grip aşısı önerilen bir diğer risk grubudur ve gribe yakalandıklarında miyokard sorunu ve koroner hastalıkların oluşumuna bağlı olarak hastaneye yatış ve ölüm riski taşırlar (33). Bu gruptan hastaların grip aşısı ile, sorunlarının %50-70 oranında azaltılması mümkün olmuş (34); görülen yarar üzerine bir çok ülkede söz konusu risk grubu için grip aşılması rutin uygulamaya konmuştur (35). Risk grupları içinde, grip mevsimlerinde çeşitli komplikasyonlara bağlı olarak hastaneye yatış ve ölüm oranlarında net bir artış görülen diyabet hastalarını da ele almak uygun olacaktır. Bu grupta grip aşılması sayesinde söz konusu olumsuzlukların %54-79 gibi yüksek oranlarda azaldığı bildirilmiştir (36). Özellikle ilk trimestreden sonraki dönemlerinde, gebeler açısından da grip tablosunun düşük gibi olumsuzluklara neden olabileceği ve risk grupları içinde gebelerin de yer alması gerektiği vurgulanarak aşılınmaları önerilmektedir (37).

3. Çocuklarda grip aşısı uygulaması: Birçok ülkede sağlıklı çocuklar, grip aşısı hedef grupları arasında henüz yer almamaktadır. Sadece kendileri için değil, toplumda etken virüsün yayılımında önemli rolleri olan çocukları bağışıklaştırarak genel toplum sağlığına katkıda bulunulacağı görüşü ise gittikçe ağır basmaktadır (38). Öte yandan küçük çocukların gribe bağlı komplikasyonlara sıklık-

la maruz kalmalarının yanı sıra, gribe yakalandıklarında kendilerinin bakımlarını sağlamak için evde kalmak zorunda kalan anne ya da babalarının iş gücü kaybı dikkate alınarak, A.B.D.'de 6-23 aylık çocukların rutin aşılanması gündeme gelmiştir (39). Çocuklarda hem inaktif, hem de canlı-attenüe grip aşısının etkinliği birçok kontrollü çalışmada ortaya konmuştur; ancak elde edilen bulgular bir yaşından büyüklerde aşı etkinliğinin yeterli düzeyde olduğunu (%90 kadar) kanıtlarken, daha küçük yaşta olanlarda koruyuculuğun istenen düzeyde olmadığını göstermiştir. Bu durum büyük olasılıkla söz konusu yaş dilimindeki çocukların önceden etken virüs ile karşılaşmadıkları için tamamen seronegatif olmalarından kaynaklanmaktadır ve bu nedenle kendilerine çift doz aşı uygulaması gereği doğmuştur (40, 41). Çocukluk çağındakilere uygulanan grip aşısı, örneğin Finlandiya'da, orta kulak iltihabı riskini % 36 oranında azaltmış (41); ayrıca bağışıklanan çocukların aile bireylerinde grip olgularının görülme olasılığı belirgin biçimde azalmıştır (42, 43). Japonya'da gerçekleştirilen bir incelemede ise çocuklara grip aşısı uygulamasının her yıl 37.000-49.000 ölümü engellediği, aşılanan 420 çocuk ile bir ölüm vaka-sının önlendiği, okul çağı çocuklarının aşılınması ile toplumdaki yaşlıların da korunabileceği savunulmuştur (44).

4. Sağlık personelinde grip aşısı uygulaması: Influenza virüslerinin ne denli kolay bulaştıklarını ve özellikle kapalı ortamlarda etkenin süratle yayılarak kısa sürede çok sayıda bireyi enfekte ettiğini görmüştük. Bu özelliği nedeniyle Influenza virüsleri hastane ortamında da sorun yaratan etkenlerin başında gelmektedir. Grip hastalarının izolasyonu, kendileri ve bakıcılarının maske kullanımı gibi önlemler dışında, etkenin dağılımında önemli bir paya sahip olan sağlık personelinin aşılınarak bulaş zincirinin kırılması önemlidir. Bu uygulama ile, sağlık çalışanlarına özellikle gerek duyulan salgın dönemlerinde işe gelmemelerini önlemek ve sağlık hizmetlerinin aksamaya uğramasını engellemek de olasıdır (45, 46). Ancak birçok ülkede sağlık çalışanlarının aşılınma oranları beklenenin çok altındadır ve aşağıda değineceğimiz gibi bu durumun çeşitli nedenleri bulunmaktadır.

5. Sağlık, çalışan, aktif kişilerde grip aşısı uygulaması: Buraya kadar çeşitli risk gruplarının grip aşısı ile bağışıklanmalarının gereğini ve yararını ele aldık. Ancak herhangi bir risk grubundan olmayan, toplumun aktif, çalışan bireylerinin de grip aşısı ile bağışıklanmalarında yarar görülmektedir. Bu konudaki ilk çalışmalarda aşılınmayanlara oranla, aşılanan sağlıklı bireyler arasında üst solunum yolları enfeksiyonlarına %25 oranında daha az rastlandığı, işe devamsızlık oranlarında %43, iş yeri hekimlerine başvurma oranlarında ise %44 oranında azalma olduğu saptanmıştır (47).

6. Gebelerde grip aşısı uygulaması: Gebeler de mevsimsel veya pandemik gribe yakalandıklarında yüksek morbidite ve mortalite geliştirecek riskli grupta yer almaktadırlar. Örneğin, 2009 H1N1 grip pandemisinde hastaneye yatırılan ve ölen hastaların %6'sını gebeler oluştur-

muştur. Gebelik sırasında gribe karşı aşılama randomize kontrollü bir çalışmada ateşli solunum yolu hastalığı riskini %36 azaltırken, bir vaka kontrol çalışmasında laboratuvar tanısı konmuş gribe %50'ye yakın azalttığı rapor edilmiştir. Gebe iken aşılama annelerin 6 aydan küçük bebeklerinde grip nedeniyle hastaneye yatışlarda aşının etkinliği evde yaşayan birey sayısı ve prematürite gibi etkenleri için düzeltildiğinde %90.7 olarak bulunmuştur.

Günümüzde A.B.D.'de grip ve pnömoni nedeniyle 18-64 yaş grubundan bireyler arasında yılda 6.000-7.000 ölüm olgusuna rastlanmaktadır. Fransa'da, 50-65 yaş grubundan çalışan bireylerin %50'si grip için risk olarak değerlendirilen patolojilerden birine sahiptir; aynı durum A.B.D.'de %34 olarak hesaplanmıştır ve sonuçta çalışan bu kesimin de aşılama yararlanması gereği ortaya konmuştur (37, 48). Bu arada yukarıda değindiğimiz risk faktörlerinin (astım, diyabet, kalp hastalıkları vs) 35-64 yaş grubundan bireylerde de bulunması ve bu yaş grubunun toplumdaki aktif çalışan kesimi oluşturmaları, grip aşısı uygulamalarında yeni bir hedef kitlenin gündeme gelmesini tartışmaya açmıştır. İşyerlerinde grip sorununu önemli kılan bir dizi faktör bulunmaktadır: enfekte bireylerin, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmadan bir gün, belirtileri takip eden beş gün süreyle virüsü etraflarına yaymaları; etken virüsün hapşırma, aksırma, öksürme sırasında havadan ya da enfekte bireyle direkt temas sonucu (gripli kişinin örneğin hapşırırken ağızını eli ile kapatmasını takiben, o kişi ile el sıkışma sonucu ya da tutacağı kapı tokmağı ile temas sonrası) bulaşabilmesi; virüsün kapalı ortamlar olan iş yerlerinde, seyahat araçlarında, alışveriş merkezlerinde kolayca yayılması; bu yayılmanın çalışanlar arasında veya onlardan müşterilere bulaşması söz konusudur. Sonuçta çalışanların gribe yakalanmaları, ayakta geçirilemeyecek bu enfeksiyon nedeniyle işe devamsızlıklarına, böylece iş yerindeki rutin çalışma programının hatta üretimin aksamasına neden olur (49). Grip, işe gitmeme nedenleri arasında %10-12'lik önemli bir yere sahiptir; ortalama 3-4 günlük rapor almayı gerektiren bu hastalık, etken suşun özelliklerine ve kişinin immün sistemine bağlı olarak bazen 10 günlük istirahati zorunlu kılar (50). 1995 yılında A.B.D.'de grip salgını, 75 milyon kişinin işe gitmemesine ve toplam 100 milyon iş günü kaybına neden olmuştur (51). Bazı durumlarda hastalandıkları halde çalışmaya devam eden kişiler, hem virüsü etrafa yoğun biçimde yaymakta, hem de üretim sırasında dikkatsizliğe bağlı hatalara hatta kazalara neden olabilmektedirler. Tüm bu olumsuzluklar dikkate alındığında işverenler için çalışanlarının aşılama yararlarını sağlamanın yararlı ve gerekli bir yaklaşım olduğu vurgulanmakta (52); ayrıca farmakoekonomistler tarafından üretim azalması düzeyinde maliyet-etkinlik ve maliyet-yarar analizleri yapılarak bu uygulamanın getirileri hesaplanmaktadır (53).

Grip Aşısını Uygulama Oranları ve Aşısı Ret Gereçleri

Günümüzde DSÖ önerileri doğrultusunda grip aşısı uygulanması gereken "risk grupları" listesi hazırlanmış ve birçok ülke bu gruplar için aşılama programları geliştirmiştir. Peki kimler bu listede yer almaktadır?

Doğrusunu isterseniz gripten korunmak isteyen herkes grip aşısından yararlanabilir. Ancak her yıl özellikle aşılama önerilen gruplar şunlardır:

- 65 yaş ve üzerindeki kişiler (bu yaş sınırı A.B.D. gibi bazı ülkelerde 50 yaş ve üzeri olarak değiştirilmiştir);
- Süregen hastalığı olan ve uzun süreli bakım evlerinde kalanlar;
- 6 aylıktan büyük tüm: kalp ve/veya akciğer hastalığı olanlar, astım, böbrek hastalıkları, diyabet gibi metabolik hastalığı olanlar, anemi ve diğer kan hastalıkları gibi uzun süreli sağlık sorunu yaşayanlar;
- Uzun süreli aspirin tedavisi alması gerekenler;
- Grip sezonunda gebeliklerinin 4. ay ve sonrasında olanlar;
- Gribin komplikasyonları açısından risk taşıyan kişilerle aynı evde yaşayanlar, bu kişilerin bakıcıları, sağlık çalışanları.

Bu grupların dışında:

- Acil servis çalışanları, emniyet kuvvetleri;
- Nisan-eylül döneminde güney yarımküreye seyahat edecek olanlar (Kuzey yarımkürede yaşayanlar için); ya da yılın her hangi bir döneminde tropikal bölgelere gidecek olanlar;
- Özellikle sınav dönemlerinde hastalanmamaları için korunmaları gereken öğrenciler;
- Toplumda önemli görevler üstlenmiş ve gribe bağlı olarak işten alıkonmak istemeyenler (iş adamları, politikacılar, sanatçılar, sporcular...);
- Toplu halde kalabalık ortamlarda bulunmaları söz konusu olduğundan gribe yakalanma riski bulunan hacı adayları; -nitekim bazı ülkeler bu uygulamaya geçmişlerdir- (54, 55);
- Ve nihayet: GRİP OLMAK İSTEMEYEN HERKES.

Durum böyleyken, acaba grip aşılama oranları karşı yukarıda belirtilen risk gruplarının tutumu nasıl olmaktadır ve aşılama oranları nedir? Bu konuda, toplum genelinde "Grip Aşısı Uygulama Oranlarını Araştıran Çalışma Grubunun" düzenli aralıklarla yayınlanan raporlarında, 2003 yılı için en yüksek aşılama oranlarının Kanada (344/1.000), Kore Cumhuriyeti (311/1.000), A.B.D. (286/1.000) ve Japonya (230/1.000)'da gözlendiği; ülkemizde ise bu oranın 19/1.000'lik oran ile oldukça düşük düzeyde olduğu görülmektedir (56). Avrupa ülkelerinde aşılama oranlarına bakıldığında, genelde % 26 olan aşılama oranı, 65 yaş üstü grupta % 68, sağlık çalışanlarında ise % 20'ler civarındadır (57). Hem kendileri, hem de ilgilendikleri hastalar açısından grip aşısı olmaları önerilen sağlık personelinin aşılama oranla-

rı hemen tüm ülkelerde istenen düzeyin çok altındadır; örneğin A.B.D.'de bu kesimde aşılama oranı % 38,4 (58), Kanada'da ise < %30 (59) kadardır.

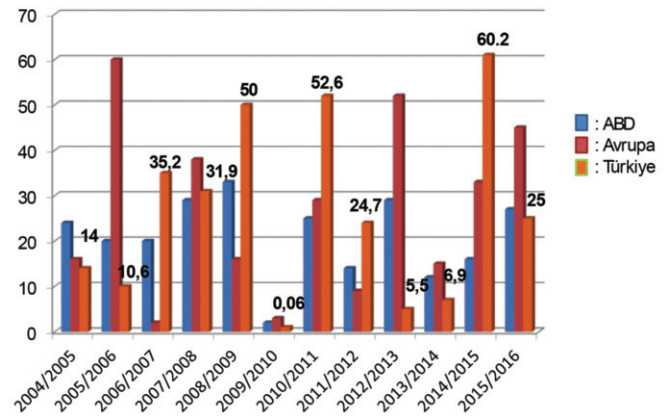
Sağlık çalışanları arasında grip aşısı olmama gerekçesi olarak öne sürülen nedenler aslında toplum geneli için de geçerlidir. Bu gerekçelerin başında gripin önemli bir hastalık olarak algılanmaması, aşının koruyuculuğuna güvenilmemesi, aşının bazı yakınmalara neden olması (hatta gribe yol açtığı düşünülmesi), aşı bölgesinde ağrı gibi nedenler gelmektedir (59). Ayrıca aşıya erişimde güçlük, pahalı olması ve nihayet iş yeri hekiminin önermemiş olması, genel anlamda aşılama gerekçeleri olarak öne sürülmektedir (36, 60). Risk gruplarına ait bir örnek vermek gerekirse, örneğin A.B.D.'de astım hastalarında aşılama oranı % 36,2 (61); 18-64 yaş diliminden ve grip için risk taşıyan kesimde ise bu oran % 35 olarak bildirilmiştir (62). Ülkemizde yapılan çalışmalarda KOAH'lılar arasında aşılama oranı %34,7 olarak saptanmış (63); yine ülkemizde sağlık çalışanlarından aşığı reddedenlerin gerekçeleri olarak gripin riskli bir hastalık olarak görülmediğinin, aşının etkili olmadığı düşüncesinin ve diğer korunma yollarının yeğlenmesinin belirtildiği bildirilmiştir (64).

Grip Aşısı Konusunda Son Söz ve Yeni Gelişmeler

Gribin önemini, yaygınlığını, aşı ile korunma olasılığını ve aşının yararlarını gördük. Ancak ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde yaygın olarak kullanımda olan inaktif aşının immünojenitesini artırarak, özellikle hedef kitlelerden olan ancak humoral yanıtları güçlü çalışmayan yaşlılar ya da immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış bireylerde aşı verimliliğini artırma çalışmaları sürmektedir. Bu amaçla, farklı adjuvanlar (yeni alüminyum türevleri, MF59, virozomların kullanımı gibi), alternatif uygulama yolları (nazal uygulama gibi), DNA aşıları, farklı subünit aşılı (M2 aşısı) konularında arayışlar sürmekte (65); bir grup araştırmacı canlı-attenüe aşılı (66, 67); bir diğer grup ise yumurta yerine çeşitli hücre kültürü sistemlerinde virüsü üretme yolları (68) alanlarında çalışmalarını devam ettirmektedirler. Bu alandaki en somut gelişme intradermal (ID) aşılıların kullanıma girmesi ile gerçekleştirilmiştir (69). Özellikle dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerce zengin olan dermis tabakasına uygulanacak aşının, düşük antijen miktarı ile güçlü bir immün yanıt sağlayacağı; ayrıca mikroenjeksiyon tekniği kullanımının pratik açıdan da yarar sağlayacağı belirtilmiştir (70).

Konu ile ilgili son gelişme, yıllar içinde artan Influenza B enfeksiyonlarının önemi ve bu virüsün iki farklı soyu arasında çapraz koruma bulunmaması gibi nedenlere dayanarak, 2013-2014 sezonundan başlayarak dörtlü aşının (iki Influenza A suşu ve iki Influenza B suşu içeren kvadrivalan aşı) gündeme gelmesidir (71). Konu ile ilgili olarak ülkemize ait verilerden hareketle konuyu irdelemek daha uygun olacaktır. Nitekim İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal Influenza Referans Laboratuvarının verilerine göre 2004-2016 sürecini kapsayan son 12 sezonda, pandemi dönemini dışarda bırakırsak, sezon içinde Influenza B izolasyon oranı: %5,5 (2012-2013 sezonu) ile %60,2 (2014-2015 sezonu) oranları arasında değişkenlik göstermiştir. Benzer şekilde ABD ve Avrupa genelinde de Influenza B izolasyon oranları sezondan sezona büyük değişiklik göstermekte ve klasik bir dalgalanma göstermektedir (Şekil 1).

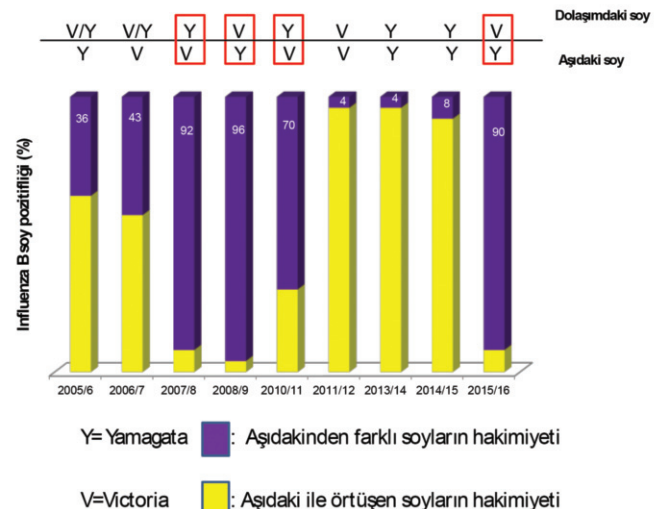
enza Referans Laboratuvarının verilerine göre 2004-2016 sürecini kapsayan son 12 sezonda, pandemi dönemini dışarda bırakırsak, sezon içinde Influenza B izolasyon oranı: %5,5 (2012-2013 sezonu) ile %60,2 (2014-2015 sezonu) oranları arasında değişkenlik göstermiştir. Benzer şekilde ABD ve Avrupa genelinde de Influenza B izolasyon oranları sezondan sezona büyük değişiklik göstermekte ve klasik bir dalgalanma göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Yıllara göre, ABD, Avrupa ülkeleri ve Türkiye de Influenza B virüs saptama oranları.

Öte yandan her yıl izole edilen Influenza B suşlarının soy tip tayini yapıldığında üçlü aşı içindeki Influenza B soyu ile uyumlu olan ve olmayan sezonların varlığı gözlenmektedir. Nitekim İstanbul Tıp Fakültesi bünyesinde yer alan merkezin soy tip tayini çalışmalarına göre 2005-2016 dönemini kapsayan dokuz yıllık dönemin dördünde (2007/8, 2008/9, 2010/11 ve 2015/16 yıllarında) dolaşımdaki Influenza B suşları >%50 oranında aşı içeriğindeki suşların antijenik tipleri ile uyumsuzluk göstermiştir. Bu yıllarda üçlü aşı ile aşılanan ve Influenza B suşu ile enfekte olan kişilerin aşıdan yararlanması beklenmemelidir.

Belirtilen bu son iki şekil verilerine baktığımızda, dörtlü aşı: a)- Influenza B saptama oranlarının yüksek olduğu; b)- Üçlü aşı içinde yer alan Influenza B soyu ile dolaşım-



Şekil 2. Ülkemizde aşı içeriğinde yer alan ve dolaşımda saptanan Influenza B suşlarının soyları ve uyum oranları.

daki Influenza B suşlarının soy özellikleri örtüşmediği sezonlarda önem kazanmaktadır. Nitekim Influenza B suşlarının soyu, üçlü aşı içindeki soy ile örtüşür ise, ya da o ülkede sezon boyunca çok az oranda Influenza B virüsü dolaşıma girer ise, dörtlü aşının getirisi fazla olmayacaktır. Buna karşın söz konusu virüs yüksek oranda ve üçlü aşı içeriği ile örtüşmeyecek antijenik özellikte dolaşıma girer ise, dörtlü aşının yadsınmaz yararı görülecektir.

Kaynaklar

1. Glaser CA, Gilliam S, Thompson WW et al. Medical care capacity for influenza outbreaks, Los Angeles. *Emerg Infect Dis* 2002;8: 569.
2. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181: 831.
3. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. Mortality associated with influenza and RSV. *JAMA* 2003;289: 179.
4. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362: 1733.
5. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12: 9.
6. Szucs T. The socio-economic burden of influenza. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44, Topic B:11.
7. Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. "Vaccines, Eds: S Plotkin, W Orenstein, P Offit" kitabında, s. 259, 5. baskı, Saunders Elsevier, Çin, 2008.
8. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The under-recognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355: 31.
9. Nguyen-Van-Tam JS. Epidemiology of influenza. "Textbook of Influenza, Eds. KG Nicholson, RG Webster, AJ Hay" kitabında, s.181, Blackwell Science, Oxford, 1998.
10. Molinari NAM, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25: 5086.
11. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 718.
12. Cashat-Cruz M, Morales-Aguirre JJ, Mendoza-Azpiri M. Respiratory tract infections in children in developing countries. *Sem Pediatr Infect Dis* 2005, 16: 84.
13. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232.
14. Neuzil KM, Melen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342:225.
15. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The under-recognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355: 31.
16. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999; 281: 901.
17. Kynel J, Prochazka B, Goddard NL et al. A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982-2000. *Euro J Epidemiol* 2005; 20: 365.
18. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nature Rev Microbiol* 2005; 3: 591.
19. Nicholson KG. Human influenza. "Textbook of Influenza, Eds. KG Nicholson, RG Webster, AJ Hay" kitabında, s.219, Blackwell Science, Oxford, 1998.
20. Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ, Miller MA. The epidemiology of influenza and its control. "Influenza vaccines for the future, Eds. R Rappuoli, G Del Giudice" kitabında, s. 65, Birkhauser, Verlag, Basel, 2008.
21. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC et al: Mapping the antigenic and genetic evolution of Influenza virus. *Science* 2004; 305: 371.
22. Belshe RB, Walker R, Stoddard JJ, Kemble G, Maassab HF, Mendelman PM. Influenza vaccine-live. "Vaccines, Eds: S Plotkin, W Orenstein, P Offit" kitabında, s. 291, 5. baskı, Saunders Elsevier, Çin, 2008.
23. WHO: Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;77: 230.
24. Hannoun C, Megas F, Piercy J: Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Research* 2004;103: 133.
25. Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA: The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272: 1661.
26. Beyer WEP: Heterogeneity of case-definitions used in vaccine effectiveness studies and its impact on meta-analysis. *Vaccine* 2006;24: 6602.
27. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al: Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322.
28. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H: A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20: 1831.
29. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ: Influenza vaccination. Health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *Am J Prev Med* 2006;31: 72.
30. Hara M, Sakamoto T, Tanaka K: Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. *Vaccine* 2006;24: 5546.
31. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138: 306.
32. Hanania NA, Atmar RL, Castro M: Influenza vaccine in patients with asthma. *Expert Rev Vaccines* 2006;5: 111.
33. Yap FH, Ho PL, Lam KF, et al: Excess hospital admissions for pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure during influenza seasons in Hong Kong. *J Med Virol* 2004;73: 617.
34. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S et al: Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102: 3039.
35. Jimenez-Garcia R, Hernandez-Barrera V, Garrido PC, del Pozo SVF, de Miguel AG: Influenza vaccination among cardiovascular disease sufferers in Spain: related factors and trend, 1993-2003. *Vaccine* 2006;24: 5073.

36. Van den Akker L, Verheij TJM, Buskens E: Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adults and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29: 1771.
37. Centre for Diseases Control and Prevention: Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008;57: 1.
38. Jordan R, Connock M, Albon E et al. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006;24: 1047.
39. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(RR-8):1.
40. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C: Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005;23: 2851.
41. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145: 445.
42. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003;21: 3162.
43. Principi N, Esposito s, Gasparini R et al. Burden of influenza in healthy children and their households. *Arch Dis Child* 2004;89: 1002.
44. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344: 889.
45. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA: Influenza vaccination of health-care personel. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55: 1.
46. Thomas RE, Jefferson TO, Demicheli V, Rivetti D: Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6: 273.
47. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al: The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333: 889.
48. Aballea S, Martin M, Chancellor J, Carrat F, Weinstein M: Cost-effectiveness analysis of influenza vaccination among people aged 50 to 64 in France. *J Econ Med* 2006;24: 267.
49. Keech M, scott AJ, Ryan PJJ: The impact of influenza and influenza-like illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occup Med* 1998;48: 85.
50. O'Reilly FW, Stevens AB: Sickness absence due to influenza. *Occup Med* 2002;52: 265.
51. Nichol KL: Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Inter Med* 2001;161: 749.
52. Campbell DS, Rumley MH: Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39: 408.
53. Postma MJ, Jansema P, van Genugten ML et al: Pharmacoeconomics of vaccinating healthy working adults against influenza: reviewing the available evidence. *Drugs* 2002;62: 1013.
54. Mustafa AN, Gessner BD, Ismail R et al: A case-control study of influenza vaccine effectiveness among Malaysian pilgrims attending the Hajj in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2003;7: 210.
55. Gatrad AR, Shafi S, Memish ZA, Sheikh A: Hajj and the risk of influenza. *Brit Med J* 2006;333: 1182.
56. The macroepidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997-2003. *Vaccine* 2005;23: 5133.
57. Szucs T, Auzanneau N, Lamerain E et al: Influenza vaccination coverage rate in Europe during the winter of 2005-2006. 2nd International conference on Influenza Vaccines for the world, 18-20 Ekim 2006, Viyana.
58. Walker FJ, singleton JA, Lu P et al. Influenza vaccination of healthcare workers in the United States, 1989-2002. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27: 257.
59. Norton SP, Scheifele DW, Bettinger JA, West RM: Influenza vaccination in paediatric nurses: cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. *Vaccine* 2008;26: 2942.
60. Szucs T, Müller D: Influenza vaccination coverage rates in five European countries-a population based cross-sectional analysis of two consecutive influenza seasons. *Vaccine* 2005;23: 5055.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination coverage among persons with asthma-United States, 2005-06 influenza season. *MMWR* 2008;57: 653.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination levels among person aged > 65 years and among persons aged 18-64 years with high-risk conditions-United States, 2003. *MMWR* 2005;54: 1045.
63. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi H, Taşbakan MI: Kronik obstruktif akciğer hastalığı olgularında influenza aşılama oranları ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2007;21: 89.
64. Naz H, Aykın N, Çevik FÇ, Uğur M, Yaşer Z: Hastane personelinde influenza aşılması: yan etkiler ve aşılama yaklaşım. *ANKEM Derg* 2007;21 (Ek 1): 8.
65. Kemble G, Greenberg H: Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine* 2003;21: 1789.
66. Piedra PA, Gaglani MJ, KOzinetz CA et al: Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23: 1540.
67. Belshe RB: Current status of live attenuated influenza virus vaccine in the US. *Virus Research* 2004;103: 177.
68. Romanova J, Katinger D, Ferko B et al: Live cold-adapted influenza A vaccine produced in Vero cell lien. *Virus Research* 2004;103: 187.
69. La Montagne JR, Fauci AS. Intradermal influenza vaccination-Can less be more? *N Engl J Med* 2004;351: 2330.
70. Holland D, Booy R, De Looze F et al. Intradermal Influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008;198: 650.
71. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8:81.