

# İnfluenza Aşısı Kimlere Yapılır?



Prof.Dr. Demet Can

Balıkesir Üniversitesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

# İnfluenza

---

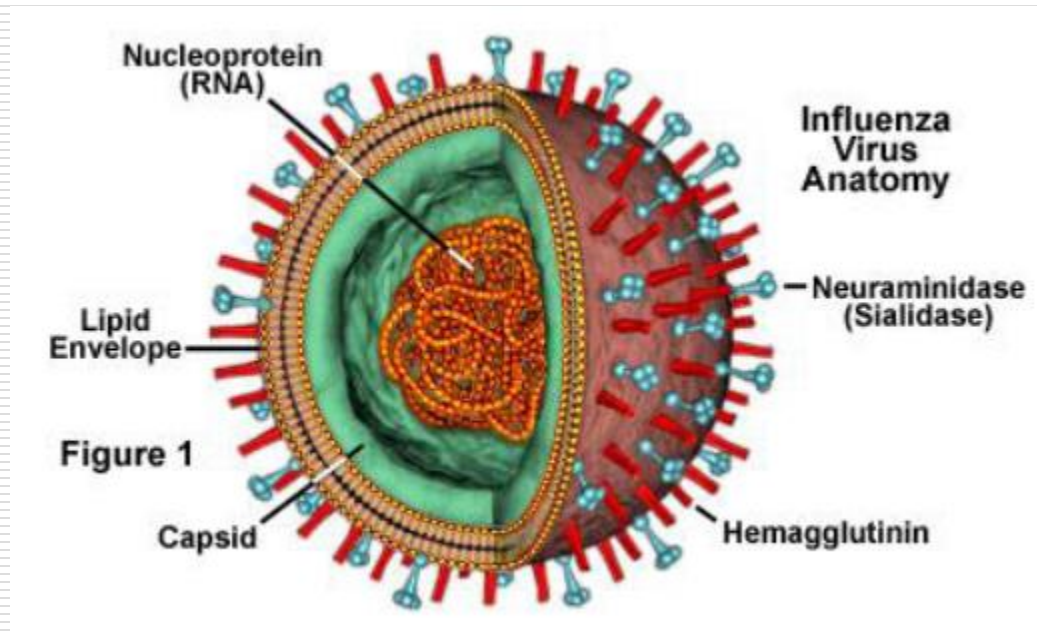
- İnfluenza virusuna bağlı
- Çok bulaşıcı
- Akut
- Febril
- Solunum yolu hastalığı



# Influenza virusu

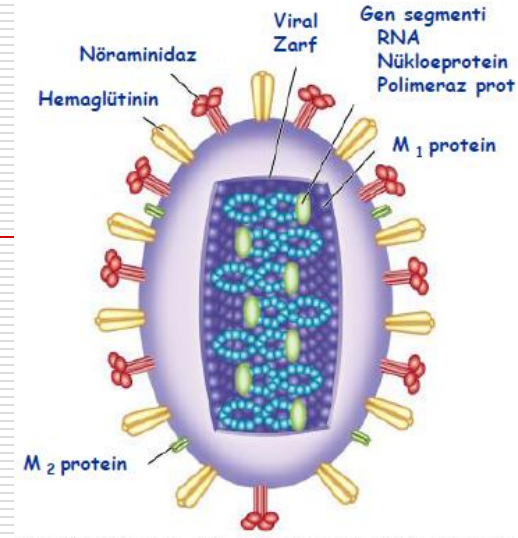
---

□ 1933 yılında izole edilmiş



# reassortment

- ❑ Orthomyxovirus
- ❑ 8 segmentli RNA genomu var
- ❑ Bu sayede yeniden sıralanma (reassortment) yapabilir
- ❑ Bu da genomda çok sık rekombinasyonlar oluşmasına neden olur.
- ❑ Bu rekombinasyonlar da zarfların üzerindeki hemagglutinin ve nöraminidaz proteinlerinin değişmesiyle dolayısıyla yeni antijenik tiplerin ortaya çıkmasına neden olur.
- ❑ 16 H proteini, 9 N proteini
- ❑ H1N1,H3N2



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

# Epidemi-Pandemi

---

## □ Antijen sapması (Antigenic Drift)

Antijen sapması durumunda virüsün antijenik yapısında küçük değişiklikler olur. Yeni suş eski suşun yerini alır. Var olan antikolar yeni suşu tanımaz ve bu durum epidemilere neden olur. Bir hayvan türünde salgın yapan suş bir başka hayvan türüne geçer mesela kuştan insana

## □ Antijen kayması (Antigenic Shift)

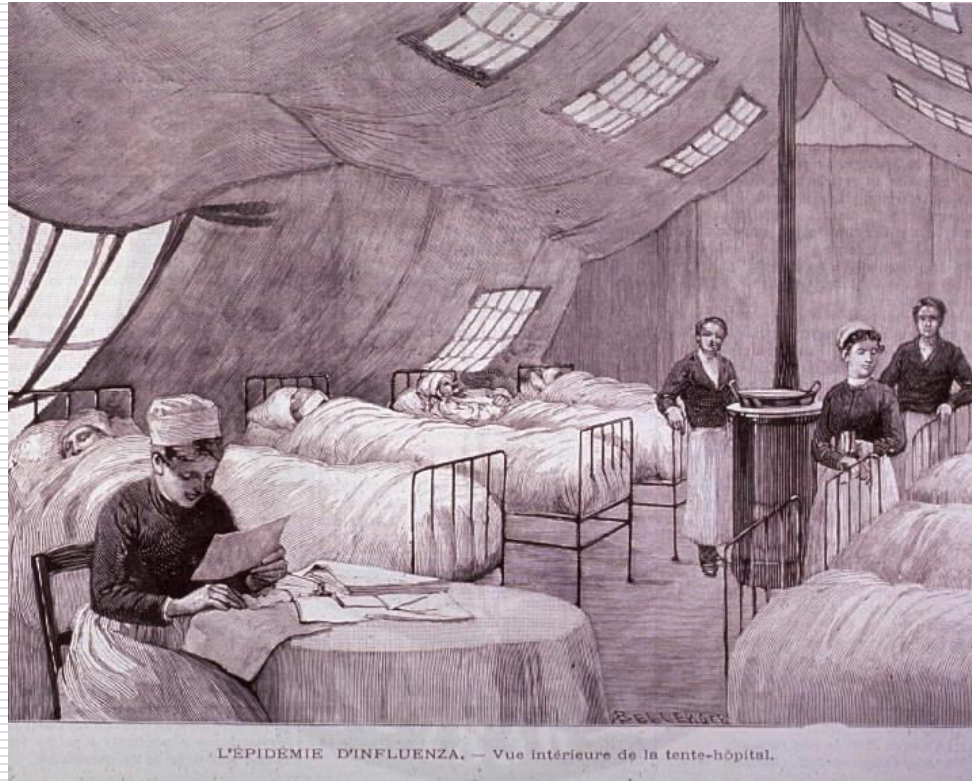
Antijen kayması durumunda virüsün antijenik yapısı tamamen değişir. Adeta yeni bir yüzey glikoproteini oluşur. Toplumda hiç bağışıklık olmadığı için pandemilere neden olur.

---

# Pandemi

---

- İlk pandemi 1580 yılında



# En büyük pandemi

---

- 1918-1919 yılları arasında 20 milyon insanın ölümüne yol açan ispanyol gribi



## 20 yüzyılda 4 pandemi

**Table 1.** Pandemic influenza during the last 100 years and its characteristics [6-8]

Years	Common name	Area of emergence	Subtype	Estimated reproductive number	Estimated CFR	Estimated attributable excess mortality worldwide	Age groups most affected	GDP loss (% change)
1918-1919	Spanish flu	Unclear	H1N1	1.5-1.8	2-3%	20-50 million	Young adults	-16.9 to 2.4
1957-1958	Asian flu	Southern China	H2N2	1.5	0.1-0.2%	1-4 million	Children	-3.5 to 0.4
1968-1969	Hong Kong flu	Southern China	H3N2	1.3-1.6	0.2-0.4%	1-4 million	All age groups	-0.4 to (-1.5)
2009-2010	Swine flu	Mexico	H1N1	1.4-1.6	<0.025%	151,700-575,500	Children (5-14), young adults and pregnant women	-0.03 to (-0.05)





World Health Organization

- 2009 grip pandemisinin etkeninin yeni tür domuz-kökenli H1N1 virüsü olduğunu bildirmiş ve pandeminin, kıtalararası salgını ifade eden evre 6 düzeyinde olduğunu açıklamış
- 17,700 ölüm





World Health Organization

- İnfluenza enfeksiyonu yılda 3 ile 5 milyon civarında kişinin ağır şekilde hastalanmasına ve 250000 ve 500000 kişinin ölümüne yol açıyor.





- 
- ❑ 100 milyon insan
  - ❑ %5-20'si enfekte olacak (5-20 milyon)
  - ❑ Bunların yarısı semptomatik geçirecek (3-10 milyon)
  - ❑ 3.8 gün okula, 3.7 gün işe gidemeyecek
  - ❑ 70000 den fazlası hastaneye yatacak
  - ❑ 12000 ölüm

*"Vaccination is the best available preventive measure we have against influenza."*

---

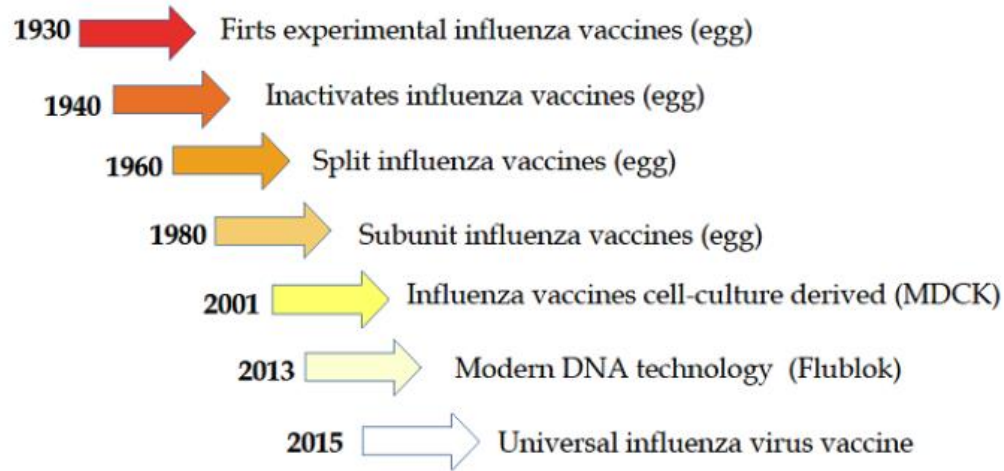


---

*Henry Bernstein, MD, MHCM, FAAP, co-author of the recommendations  
AAP Issues Flu Vaccine Recommendations for 2017-2018*

# Aşıların tarihsel gelişimi

---



Canlı atenüe aşı (2003)

---

# Aşıların özellikleri

---

İnaktif aşı (6 aydan itibaren)

- IM ya da ID
- Trivalan ya da tetravalan
- Standart (15 µg) ve yüksek doz (60 µg)
- Yumurta bazlı, hücre kültürü bazlı, rekombinan
- whole virus, split-virion, subunit ya da rekombinan
- 0.25-mL pediatrik, 0.5-mL adult
- Adjuvan (MF59) var ve ya yok

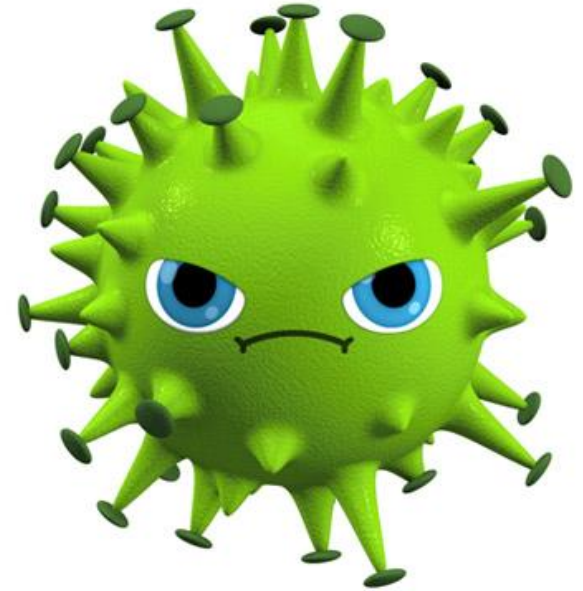
Canlı atenüe (2 yaşından itibaren)

- İntranazal
  - Trivalan ya da tetravalan
-

# İnfluenza aşısı

---

- Genetik reassortment ve antijenik drift nedeniyle virusun yüzey glikoproteinlerine karşı gelişen immunité yeterli değil
- Virusun sık antijenik mutasyona uğraması nedeniyle aşı kompozisyonununun her yıl değişmesi gerekiyor.



# Influenza aşısı

---





# İnfluenza aşısı

---

## 2014-2015 yılında aşı içeriği

- ❑ İnfluenza A/California /7/2009 (H1N1)pdm09
- ❑ İnfluenza A(H3N2) a /Victoria/361/2011
- ❑ İnfluenza B/Massachusetts/2 /2012

## 2017-2018 yılında aşı içeriği

- ❑ İnfluenza A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
  - ❑ İnfluenza A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
  - ❑ İnfluenza B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)
-

# Kimler aşı olmalı?

---

- ❑ 6 aydan büyük, 5 yaştan küçük tüm çocuklar
- ❑ 50 yaş üstü kişiler
- ❑ Kronik hastalığı olanlar (KOAH, kanser, organ nakli, KBY, steroid kullanımı, kalp hastalığı, diabet, vs)
- ❑ Sağlık çalışanları
- ❑ Gebeler
- ❑ 6 aydan küçük bebeğe bakanlar
- ❑ İmmunsuprese hastalar
- ❑ Aspirin kullanan 6 ay-18 yaş arası hastalar
- ❑ Morbid obez olanlar

# 5 yaş altı

---

- 5 yaş altı çocuklarda influenza enfeksiyonu çok ağır seyrediyor, otit ve stafilokoksik pnömoni gibi komplikasyonlar daha sık görülüyor.
- Yaş ne kadar küçükse hospitalizasyon oranı o kadar yüksek
- ABD de yapılmış bir araştırmaya göre 6 aydan küçüklerde hospitalizasyona göre poliklinik başvurusu 10 kat fazla iken, 6-23 ay arası 100 kat fazla ,23-69 ay arası ise 250 kat fazla

# 5 yaş altı

---

- İnfluenza yakınmaları subjektif ağırlıklı olduğu için 5 yaş altı çocuklarda tam olarak tarif edilemiyor. Laboratuvar ile doğrulanması da pratik ve yaygın değil
- ABD de populasyon bazlı bir çalışmada laboratuvar ile konfirme edilmiş İnfluenzalı 5 yaş altı çocuklar değerlendirilmiş.
- Hospitalize edilenlerin sadece %28'inde, poliklinik hastalarının sadece %17 sinde İnfluenza klinisyenlerce önceden teşhis edilmiş.

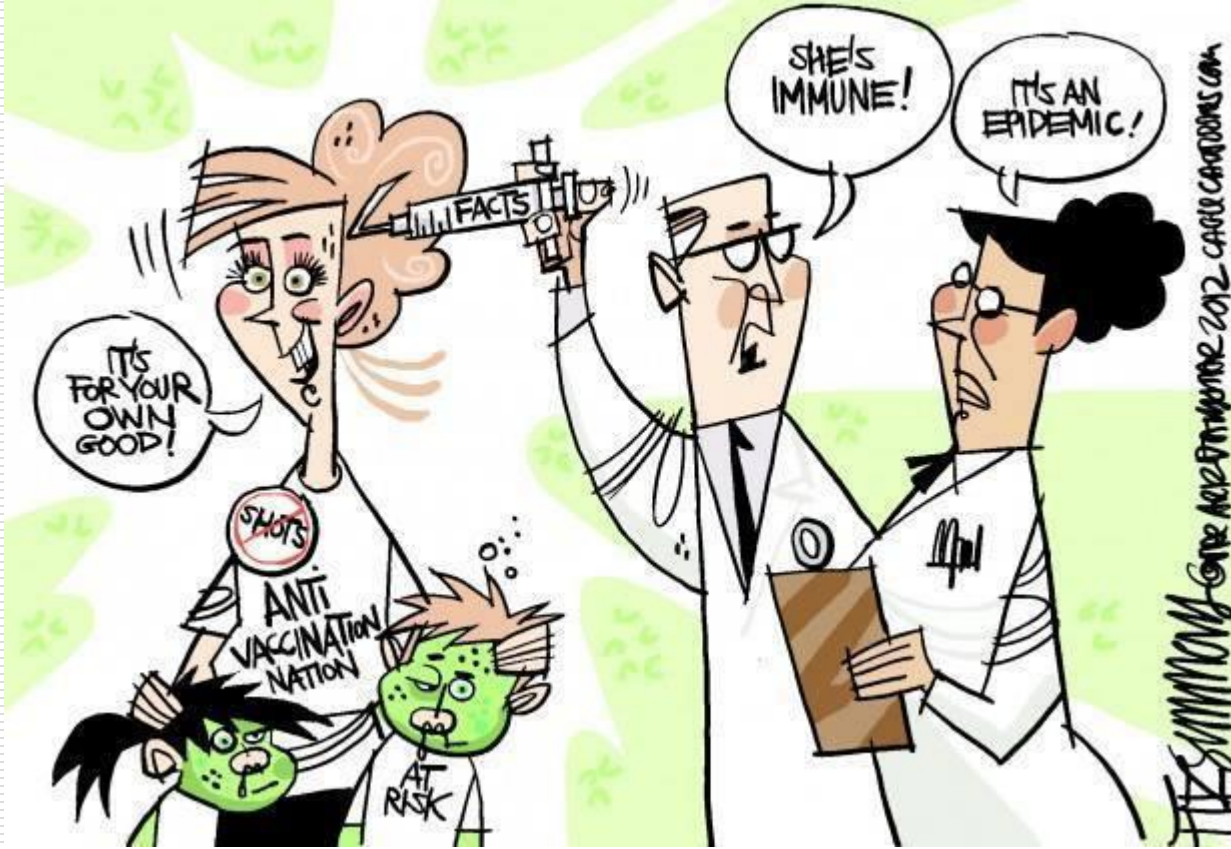
# Obez çocuklar

---



- ❑ LA, ABD
- ❑ 8 ilkokul
- ❑ 2010-2011
- ❑ 4260 öğrenci(%28 i obez)
- ❑ Aşılammışlar aşılammışlara göre 3 kez daha fazla PCR(+)
- ❑ Okula gitmedikleri gün sayısı daha fazla (4.6 ya 3.2)
- ❑ Daha çok öksürükle prezente klinik tablo gözleniyor.
- ❑ Aşılammış obez ve obez olmayanlar arasında fark yok.

# Neden aşı olmuyoruz?



# Çünkü etkisiz

---

- ❑ Viral solunum yolu enfeksiyonları çok yaygın
  - ❑ Klinik bulgularla İnfluenza hastalığının tanınması zor, laboratuvar olarak konfirme edilmesi de pratik değil
  - ❑ Ailelerin tüm ÜSYE lerden korunma beklentisi karşılamıyor.
  - ❑ İmmun sistemi normal olan bir çocuğun bu hafif hastalıkla başa çıkabileceğini düşünüyorlar.
-





# Etkinlik

Table 2  
(continued)

Study Years	Study Location	Age Group	Influenza Vaccine	Vaccine Strains	Number of Doses of Vaccine	Control Vaccine	Clinical Outcome Measure	Laboratory Outcome Measure	N	Circulating Strain	Vaccine Efficacy (95% CI)	Attack Rate of Control Group (%)
1996–1997 <sup>26</sup>	United States	15–71 mo	LAIV (Aviron, Mountain View, California)	A/Texas/36/91-like (H1N1), A/Wuhan/359/95-like (H3N2), B/Harbin/7/94-like	1 or 2 IN doses; 2 doses given 60 d apart	Placebo	Symptomatic fever, runny nose or nasal congestion, sore throat, cough, headache, muscle aches, chills, vomiting, otitis media	Culture	LAIV: 189	One-dose regimen All strains	89 (65–96)	14.1
									Control: 99		H3N2 B	87 (47–97) 91 (46–99)
1996–1998 <sup>25</sup>	United States	26–85 mo	LAIV (Aviron, Mountain View, California)	A/Shenzhen/227/95-like (H1N1), A/Wuhan/359/95 (H3N2), B/Harbin/7/94-like	1 IM dose	Placebo	Lower respiratory tract disease and/or otitis media with or without fever	Culture	Study y 1 LAIV: 1070	Study y 1 All strains	93 (87–96)	17.7
									Control: 532		H3N2 B	95 (88–97) 91 (79–96)
									Study y 2 LAIV: 917	Study y 2 All strains	87 (78–93)	12.7
									Control: 441		H3N2 (matched) H3N2 (unmatched) B	100 (54–100) 86 (75–92) 100 (79–100)
1999–2001 <sup>27</sup>	United States (Pittsburgh)	6–24 mo	IIV (Fluzone, Aventis Pasteur, Swiftwater, Pennsylvania)	Study y 1: A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/15/97 (H3N2), B/Yamanashi/166/98 Study y 2: A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), B/Yamanashi/166/98	2 IM injections, 4 wk apart	Placebo	Upper respiratory tract infection accompanied by fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) and/or AOM	Culture	Study y 1 IIV: 273 Control: 138 Study y 2 IIV: 252 Control: 123	Against influenza All strains Against AOM All strains	Study y 1: 66 (34–82) Study y 2: –7 (–247–67) Study y 1: –0.28 Study y 2: –19.5	15.9 3.3 35.8 59.5

Rotrosen ET, Neuzil KM. Influenza: A Global Perspective. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(4):911–936.

# Etkinlik

---

## Çocuklarda yapılmış meta analiz yok

- ❑ Tennessee, H1N1 için %91,4, H3N2 için %77,3
- ❑ 6-23 ay için etkinlik %66
- ❑ Avrupa çalışması IIV %43, adjuvanlı aşı %86
- ❑ 3-8 yaşta dört valanlı aşı %55,9
- ❑ Aşı olan okullardaki çocukların aşı olmasalar da influenza olma olasılığı diğer okullardan %30.8 daha az (koza etkisi)
- ❑ Olgu kontrol çalışması 6 ay-17 yaş ölüme karşı koruyuculuğu %65

# Etkinlik

---

- İngiltere
- Ulusal mevsimsel influenza aşılması
- Quadrivalan aşılar (QLAIV) (QIIV)
- 2 influenza A, 2 influenza B
- İnfluenza B önemli salgınlara yol açıyor
- Özellikle hedef popülasyonda cost efektif olduğu saptanmış.

# Etkinlik

Table 2  
(continued)

Study Years	Study Location	Age Group	Influenza Vaccine	Vaccine Strains	Number of Doses of Vaccine	Control Vaccine	Clinical Outcome Measure	Laboratory Outcome Measure	N	Circulating Strain	Vaccine Efficacy (95% CI)	Attack Rate of Control Group (%)
2013 <sup>24</sup>	Senegal	2 to <5 y	LAIV (Nasovac-STM, SII, Pune, India; lot 167E20Q)	A/California/7/2009 (H1N1)-like, A/Victoria/361/2001 (H3N2)-like, B/Wisconsin/1/2010 (Yamagata lineage)-like	1 IN dose	Placebo	Fever (>37.5°C), cough, sore throat	rRT-PCR	LAIV: 1174 Control: 587	All strains All vaccine-matched strains H1N1 H3N2 B (matched) B (unmatched)	0.0 (-26.4-20.9) -6.1 (-50.0-25.0) -9.7 (-62.6-26.1) — 9.5 (-88.9-56.6) 7.3 (-26.3, 31.9)	18.0 8.0 6.2 0.0 1.7 10.6

# Çünkü yan etkileri var

---

- ❑ **Ateş ve febril konvülsiyon**
- ❑ **Yumurta alerjisi**
- ❑ **Wheezing ya da astım atağına neden olma**
- ❑ ADEM, MS, Guillain-Barre Sendromu
- ❑ Narkolepsi (HLA-subtype DQB1\*602)
- ❑ Bell paralizi, parestezi, ansefalit
- ❑ Bursit, artrit
- ❑ ITP
- ❑ Perikardit
- ❑ Hipersensitivite
- ❑ Derin ven trombozu
- ❑ Myalji
- ❑ Sellülit

---

Global advisory committee on vaccine safety, 11-12 December 2013. Wkly Epidemiol Rec 2014;89(7):53–60.

Halsey NA, et al. Vaccine 2015; 30;33 Suppl 5:F1-F67.

# Çünkü yan etkileri var

---

- Adjuvanlı aşı
  - Aşı içeriğinde bulunan skualen bazlı MF59 ve bir civa bileşiği olan tiomersalin sebep olabileceği yan etkiler konusundaki spekülasyonlar aşının etkinliğini gölgelemiş ve tartışmalara neden olmuş.
-

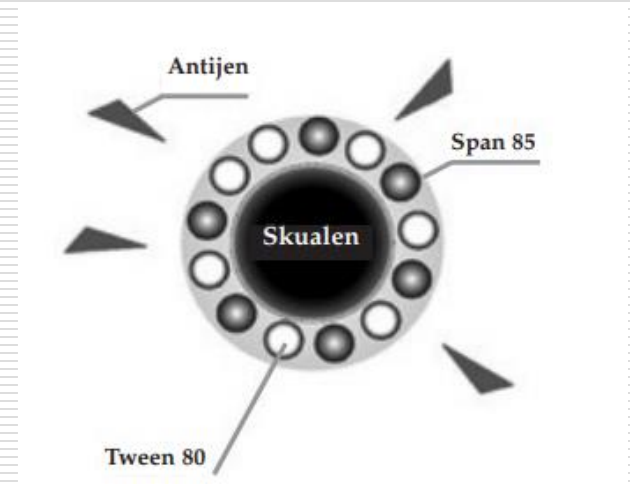
# Neden korkuyoruz?

---

- Körfez savaşı harekâtına katılan askerlerde görülen kronik multisemptomatik hastalık (Körfez savaşı sendromu) etiyolojisinde o dönem yapılan aşuların adjuvan olarak **skualen** içermesi suçlanmış.
  - Grip aşısından sonra ortaya çıkan Guillain Barre sendromu ve çeşitli otoimmün hastalıklar bildirilmeye başlanmış.
-

# SKUALEN

- ❑ Terpenoidler içinde triterpen sınıfında yer alan doğal organik bir lipid
- ❑ Biyolojik kökenli ve yıkılabilir bir yağ ve besin takviyesi olarak sıkça kullanılıyor.
- ❑ İnfluenza aşı adjuvanı olarak skualenin tween 80 ve span 85 ile formülasyonu (MF59) kullanılıyor.
- ❑ MF59, güçlü hümmoral yanıt dışında, hüccresel tipte bağışıklık yanıtı da uyarıyor.





# SKUALEN

---

- Son dönemde onaylanmış yöntemler ve kontrol grupları kullanılarak yapılan yayınlar sonucunda, skualen antikörleri ve hastalık arasında var olduğu iddia edilen bu ilişki doğrulanamamıştır.
-

# Yan etkilerin aşılarla göre dağılımı

	Riskli yaş	Risk sıklığı	Aşı tipi	Yorum
Lokal reaksiyon	Tüm yaşlar	Yaygın	Tüm IVV	Adjuvanlılarda daha sık
Myalji	Tüm yaşlar	Yaygın	Hepsi	
Ateş Febril konvülsiyon	Çocuklarda	Yaygın	+PCV ile daha sık	
Hipersensitivite	Tüm yaşlar	Çok nadir	Hepsi	
Okulorespiratuvar sendrom	Tüm yaşlar	Çok nadir	Bazı IIV	
Guillain Barre Sendromu	Erişkin	Çok nadir	H1N1 IIV	Yaşla risk artıyor
Narkolepsi	Tüm yaşlar	?	IIV	Genetik predispozisyon var
Rinore, konjesyon	Çocuklar	Yaygın	LAIV	
Wheezing	Çocuklar	Yaygın	LAIV	

# Çünkü hafif bir hastalık

---

- 2010-2014
- Ölen çocukların sadece %26'sı aşı.
- Ölen hastaların yarısından fazlası ise aslında riskli grupta olmasına rağmen aşı yapılmayan hastalar

# Neden aşı olmak istemiyoruz?

---

- ❑ 2013 de İngiltere'de çocuklara influenza yapılması önerildiği halde aşılama oranı %53
- ❑ Neden aşı yaptırmıyorlar?
- ❑ Anket çalışması
- ❑ İnfluenzaya aşısı olma konusunda ikna olmadıklarını söylemişler Hem etkili değil hem de yan etkileri var
- ❑ Domuz jelatini



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

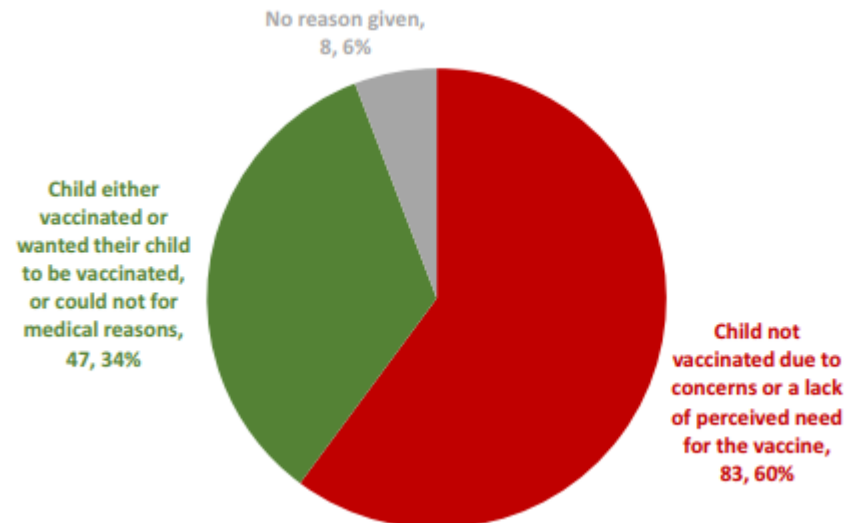
# Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



## Reasons for non-vaccination: Parental vaccine hesitancy and the childhood influenza vaccination school pilot programme in England

Pauline Paterson<sup>a,\*</sup>, Tracey Chantler<sup>a</sup>, Heidi J. Larson<sup>a,b</sup>



# Neden aşı olmak istemiyoruz?



□ *Aşıdan sonra grip olmasından korkuyorum hem de bu asıl gripden ağır seyrediyor*

□ *Aşı olduğu halde grip nedeniyle okula gelemeyenler var benim kızım aşı olmadığı halde hiç devamsızlığı yok*



□ *Annem aşının çocuğu giderek hastalıklara dirençsiz hale getireceğini söylüyor*

# Neden aşı olmak istemiyoruz?

---

- 1990-2016
- ABD
- Okulda İnfluenza aşılması
- 11 çalışmayı değerlendiren meta analiz
- Aşıya eğilimi kolaylaştıran faktörler;  
aşının ücretsiz ya da ucuz olması, etkili olması, hastalığın ağır seyretmesi, okulda yapılması
- Aşıya direnç gösterilmesine neden olan faktörler;  
aşının güvenliği, okulda yapılması, sterilitesi, negatif klinisyenler, yan etkileri





## Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017-2018

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES

- Term ya da preterm kronolojik yaşı 6 aydan büyük olan tüm çocukların ve adolesanların 2017-2018 yılında mevsimsel İnfluenza aşısını yaptırmaları önerilmektedir.
- 2017-2018 mevsimi için QIIV ya da TIIV farketmez İnfluenza A (H1N1) 2016-2017 den farklı, ama İnfluenza A (H3N2) ve İnfluenza B geçen yıl ile aynı
- Quadrivalan LAIV4 önerilmiyor

**Trivalent** A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus, B/Brisbane/60/2008-like virus (B/Victoria lineage)

**Quadrivalan** ek olarak (B/Phuket/3073/2013-like virus [B/Yamagata lineage])



# Özel Gruplar

---

İnfluenzaya bağlı komplikasyon riski yüksek olan kronik hasta grupları

- ❖ Astım gibi pulmoner hastalığı olanlar
- ❖ Diabet gibi metabolik hastalığı olanlar
- ❖ Orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatili hastalar
- ❖ Hemodinamik bozukluğu olan kardiopatili hastalar
- ❖ İmmünsüprese hastalar
- ❖ Nörolojik ya da nörogelişimsel bozukluğu olan hastalar

# Özel Gruplar

---

- 5 yaş altı çocuklar
- Yüksek riskli hastalar ya da 5 yaşından küçük bilhassa 6 aydan küçük çocukları olan aile üyeleri ve veya bu çocukların bakımını üstlenenler



www.shutterstock.com - 458659594

# Özel Gruplar

---

- ❑ Salisilat tedavisi gören 6 ay-18 yaş grubu çocuklar (İnfluenza hastalığı sonrası Reye Sendromu olmamaları için)
- ❑ Amerika'da Kızılderili ve Eskimo çocukları gibi alt solunum yolu enfeksiyonları açısından riskli etnik gruplar
- ❑ Sağlık personeline mutlaka uygulanmalı çünkü sağlık kurumlarındaki bulaşlarda İnfluenza ile ilişkili komplikasyon daha fazla

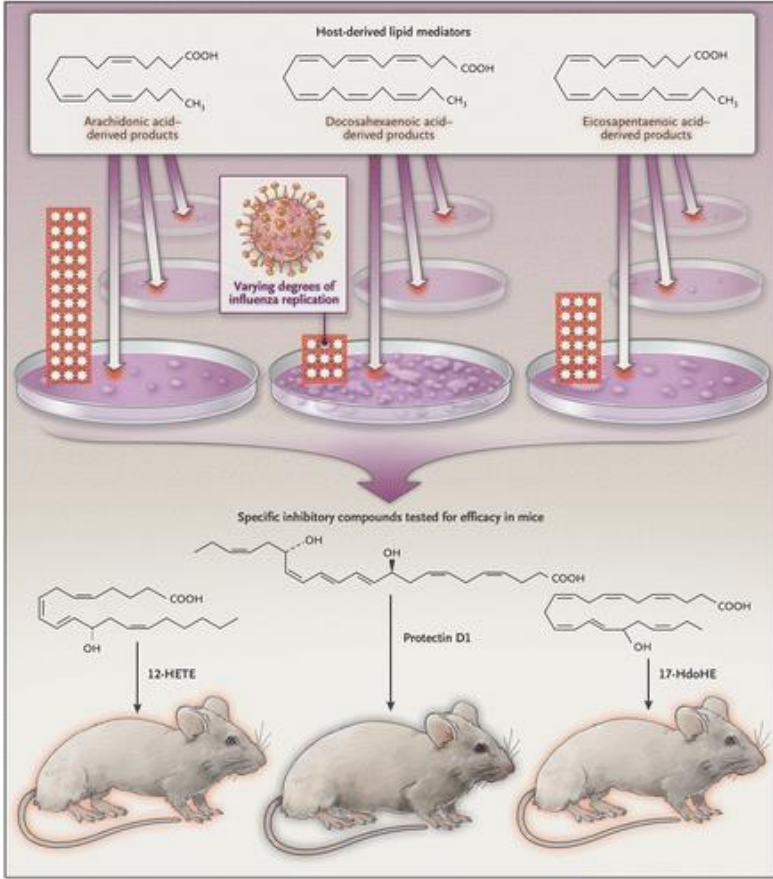
# Amerikan Pediatri Akademisi

---



- ✓ Yumurta alerjisi ne şiddette olursa olsun eğer diğer aşılar yapılabilirse grip aşısı da yapılabilir.
- ✓ Yumurta içeren inaktif aşıdan sonra görülen anafilaktik reaksiyonlar araştırıldığında yumurta alerjisi olanlarla olmayanlar arasında fark yok
- ✓ Ama aile yaptırmamak konusunda ısrar ederse hücre bazlı ya da rekombinan aşı yapılabilir.

# Yeni aşılar



- ❑ Madem ki virus sabit değil ama insan hücresi sabit öyleyse insan hücresini hedefleyen aşılar geliştirelim
- ❑ Farelere viral replikasyonu önleyen hücresel lipidlerden Protectin D1 verilmiş
- ❑ Virus inokülasyonundan sonra tedavi grubunda farelerin yaşam oranı daha yüksek bulunmuş

# Sözün özü

---

- İnfluenza çocuklarda sık görülür, bilhassa 5 yaş altında komplikasyonlarla birlikte ve ağır seyreder.
- Aşılama en etkili korunma yöntemidir.
- Şu anda Türkiye'de uyguladığımız aşuların yan etkisi minimaldir ancak hepsi yumurta içermektedir.

