

İNFLUENZADAN KORUNMA

Yıldız CAMCIOĞLU

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İSTANBUL
camciy@yahoo.com

ÖZET

İnfluenza virüsleri, her yaş grubunda hastalıklara yol açar. Enfeksiyon oranı, küçük çocuklar, gebeler, tıbbi sorunları olan her yaşdan bireyler ve 65 yaşın üstündekilerde çok yüksektir. İnfluenza aşısı, influenzadan korunmak için tek yöntemdir, mevcut aşılar üçlü inaktif influenza aşısı (TIV) ve canlı attenüe influenza aşısıdır (LAIV). 2004–2005 sezonunda yaşanan aşı kısıtlılığı nedeniyle Hastalık Denetim ve Koruma Merkezi (CDC), aşının belirlenen topluluklara yapılmasını önermektedir. Bu makalede yıllık aşılamaların birincil hedef grubu, aşının etkinliği, dozları, yan etkileri ayrıntıları ile tartışılacaktır. İnfluenza enfeksiyonu denetiminde ikinci anahtar komponent kemoprofilaksidir. Kemoprofilaksiye, influenza enfeksiyonu kanıtlanmış veya şüphe edilen olgularda virüsün saçılmasını önlemek için mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Kemoprofilaksi sırasında, virüsün ilaca direnci göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: influenza aşısı, influenzadan korunma, kemoprofilaksi

SUMMARY

Prevention of Influenza

Influenza viruses cause disease among all age groups. Rates of infection are highest among young children, pregnant women, persons of any age who have medical conditions and persons aged >65 years. Influenza vaccination is the primary method for preventing influenza, trivalent inactivated influenza (TIV) and live attenuated influenza vaccines (LAIV) are available vaccines. Due to recent vaccine shortage (in the 2004–2005 season), the Centers for Disease Control and Prevention has recommended vaccination only for the indicated populations. Primary target groups recommended for annual vaccination, effectiveness, doses, adverse reactions of the vaccines will be discussed in details. The second key component of control of influenza is chemoprophylaxis. Chemoprophylaxis should be started for confirmed or suspected influenza cases as early as possible to reduce the spread of the virus. Drug-resistant virus should be considered during chemoprophylaxis.

Keywords: chemoprophylaxis, influenza vaccine, prevention from influenza

İnfluenza virüsü, *Orthomyxoviridae* ailesinden bir virüs olup genel olarak A, B, C olarak sınıflandırılır. Değişik niteliklerde olan bu virüslerden B ve C tipi, insanda grip enfeksiyonuna neden olurken; A tipinin kanatlı hayvanlarda Avian adı verilen bir çeşit gribe neden olduğu bilinmektedir. Virüsün hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) antijenlerine göre 16 H proteini (1-16) ve 9 N tipi (1-9) bulunmaktadır. İnsanların üst solunum yolu mukozasında en sık rastlanan etkenlerden biridir. Mevsimsel olarak genel popülasyonun % 10–20'sini infekte ederek epidemilere yol açar^(13,32,38,47,52).

Ancak virüs, 1918–1919 yıllarında dünyada 20–40 milyon kişinin ölümüne neden olan pandemide olduğu gibi ölümcül de olabilir. Dünya, son 300 yılda en az 10 grip pandemisi yaşamıştır. En kayda değer olanı 1918-1920 yılları arasında H1N1 suşu ile ortaya çıkan pandemidir^(15,26). Bu pandemi sırasında 200 milyon - 1 milyar kişi hastalanmış, 50 000 000-100 000 000 kişi hayatını kaybetmiştir. Çocuklarda yapılan araştırmalarda da influenza virüsünün önemi vurgulanmıştır^(39,44). Turku, Finlandiya'da 1980-1999 yılları arasında hastahaneye yatırılan 15,420 çocuğun 683'ünün nazofarengeal

sıvısında, influenza A ortalama 2.0 yaşında (n=544), influenza B ortalama 4.2 yaşında (n=139) (p< 0.001) bulunmuştur. Çocukların % 24'ünde akut otitis media ve % 9'unda pnömoni geliştiği bildirilmiştir⁽³⁹⁾. İnfluenza virüsü, domuz, at, vizon, su samuru ve balinalarda da solunum yolu hastalıklarına yol açabilir^(13,15,32,38,47,52). Bazı kuş türlerinde ise virüs gastrointestinal sisteme yerleşebilir. Kuş gribi (Avian influenza), influenza A virüs tarafından kanatlı hayvanlarda hastalık oluşturan tipidir. İlk kez 1955 yılında tanımlanmış ancak 2000 ve 2003 yılları arasında 50 milyon kuşta hastalık oluşturup global krize yol açmıştır⁽²³⁾.

İnfluenza enfeksiyonlarından korunma, diğer enfeksiyonlar gibi temel sağlık kurallarını uygulamakla başlar:

- Sık el yıkamak
- Grip olan kişilerden belirli bir uzaklıkta durnak, yaklaşmamak
- Başkasına ait tabak, çanak, çatal, kaşık, sigara gibi özel eşyaları ortak kullanmamak
- Sağlıklı beslenme, yeterli miktarda gündelik su içilmesi
- Stresden mümkün olduğu kadar uzak durma
- Düzenli uyku uyuma.

İnfluenza enfeksiyonlarından korunmada aşılama en önemli korunma aracıdır ancak antiviral ilaçlardan da belirli koşullarda yararlanılır.

Aşılar

Virüsün antijenik niteliğini değiştirebilme yetisi ve toplumda her yıl yeniden farklı suşlar ile yeni epidemilere yol açma olasılığı virüsü önemli kıldığı kadar, toplumu enfeksiyondan korunmayı da gündemde tutmaktadır^(2,4-11,37,48). Virüs enfeksiyonlarından korunmak amacıyla iki tip aşı geliştirilmiştir. İlk grip aşısı 6 ayıktan büyük herkese uygulanan inaktif üçlü influenza virus aşısıdır (ölü virus içeren aşı)^(4,5,48). İkinci aşı, 2003 yılında farklı bir şekilde nazal spray olarak uygulanan canlı attenüe influenza (LAIV; Live Attenuated Influenza Vaccine) aşısıdır ve 5 - 49 yaşlarında uygulanmak üzere onay almıştır⁽²⁾. Her yıl hazırlanan aşı, bir A H3N2, bir A H1N1 ve bir B virüsü içerir. Aşı üretiminde 'standard' aşı teknolojisi kullanılmaktadır. 1950'lerin teknolojisi ile virüs tavuk tumurtasında üretilmekte, üretim 6 ayda tamamlanmaktadır. Dünyada, yılda 300 milyon trivalan,

900 milyon monovalan grip aşısı sadece 9 ülkede üretilmektedir. Üretim dünya nüfusunun % 12'sini karşılamaktadır. Yani üretim kapasitesi sınırlıdır ve gelecek yıllarda üretimde artış beklenmemektedir. Acilen yeni ve hızlı aşı geliştirme yöntemlerine gereksinim vardır. Prototip aşı virusunun yeni teknoloji "ters genetik" yöntemi ile üretilmesi öngörülmektedir.

Her yıl dünyada birçok laboratuvar influenza virüslerini toplayıp Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 4 referans laboratuvarından birine yollar. Bu laboratuvarlardan biri Atlanta'da 'Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]'ndedir. Bu laboratuvarıdaki eski ve yeni geliştirilen aşılar karşı oluşan antikor düzeyleri de ölçülür. Yapılan araştırmalar ve sonuçlar Gıda ve İlaç Yönetimi [Food and Drug Administration (FDA)] ve WHO toplantılarında tartışılarak, bir sonraki kış sezonunda aşıda kullanılacak 2 influenza A virüs alt grubu ve bir influenza B virüsü seçimi yapılır. CDC'den verilen bilgilere göre, ABD'de son 5 influenza sezonunun 3'ünde influenza aşısının 2005-6 yılında olduğu gibi dağıtımı gecikmiş ve aşı temininde kısıtlamalar olmuştur^(6,7,11). Bu nedenle aşılamada sınırlamalar getirilmiş ve influenza enfeksiyonunun komplikasyonlarının gelişebileceği risk grupları belirlenerek, aşının yapılması gerekenlere ulaşması sağlanmıştır^(2,8,9). 2005-06 influenza sezonunda ABD'de Sanofi Pasteur 60 milyon doz TIV, Chiron şirketi 18-26 milyon doz TIV, GlaxoSmithKline 8 milyon doz TIV (31 Ağustos 2005'de FDA onayı aldı), MedImmune Vaccines grubu 3 milyon doz canlı attenüe influenza aşısı (LAIV) temin etmiştir (Tablo1)^(2,8,9).

Aşıların içinde inaktif tüm virüsü içeren aşılar olduğu gibi, virüsün lipid içeren membranını parçalayarak virus alt ürünlerinden, saflaştırılmış yüzey-antijeninden oluşan aşılar da geliştirilmiştir. İnfluenza virüsü ile deneyimi henüz olmayan dokuz yaşından küçük çocuklarda virüs aşısına karşı yüksek düzeyde yeterli antikor oluşması için 1 ay arayla 2 doz yapılmalıdır. 2003-2004'de 6-36 aylık çocuklara inaktif split virion influenza aşısı 2-doz uygulandığında, olguların % 94'ünde en az bir antijene karşı koruyucu antikor titresinin (>1/40) yükseldiği görülmüştür⁽³¹⁾. 6 ay - 15 yaş arasındaki çocuklara yapılan aşının etkinliği influenza A için % 31- % 91 arasında, influenza B için % 45 olarak saptanmıştır.

Tablo 1: 2005-6 influenza sezonunda aşı üreten firmalar ve aşıların nitelikleri.

Firma	Aşı	İçerik	Thimerosal	Yaş	Doz sayısı
Sanofi Pasteur	Fluzone (TIV)	Çok dozlu Tek doz 0.5 ml 0.25 ml	Var Yok Yok	>6 ay >36 ay 6-35 ay	60 milyon
Chiron	Fluvirin (TIV)	Çok dozlu Tek doz 0.5 ml	Var Yok	>4 yaş >4 yaş	18-26 milyon
GlaxoSmithKline	Fluarix (TIV)	Tek doz 0.5 ml	Yok	18 yaş	8 milyon
MedImmune Vaccines	Flumist (LAIV)	Tek doz nazal spray	Yok	Sağlıklı, gebe olmayan 5-49 yaş arasındaki bireyler	3 milyon

Kreşe giden çocuklarda akut otit oranını % 32-% 36 düşürdüğü, antibiyotik kullanımını, kronik akciğer hastalıklarını ve hastahaneye yatış oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir (12,17,18,22,25,33,34,43).

6 aylıktan küçük çocuklarda aşının etkinliği araştırılmamıştır. Aşının koruyuculuğu iki etmene bağlıdır, birincisi konağın yaşı ve sağlık durumu, ikincisi ise aşısındaki virus suşları ile toplumda dolanan virüs antijeninin benzerliğidir. Aşı ile üst solunum yolu enfeksiyonlarından korunma erişkinlerde küçük çocuklara göre daha etkilidir. Sağlıklı kişilerde genellikle ortalama korunma oranı % 70-80 (dağılımı % 50-95) arasında değişmektedir. Koruyuculuk süresinin genellikle bir yıldan daha kısa olduğu düşünülmektedir^(4,10,48).

İnfluenza aşılması, sonbaharda 6 ay ve 6 aydan büyük risk taşıyan çocuklara ve adolesanlara uygulanır. CDC ve Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi [Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP)], influenza aşısının 24 Ekim 2005 tarihine kadar öncelikle belirli bireylere yapılmasını önermektedir^(8,9,17,18,41):

- 65 yaşın üstünde, eşlik eden bir hastalığı olanlara
- Uzun süre bakım evlerinde, yatılı okulda kalanlara
- Alta yatan hastalığı olan 2-64 yaşındaki bireylere:
 - Astım veya kistik fibroz gibi kronik akciğer hastaları
 - Hemodinamik kalp hastaları
 - İmmüsupresif hastalıklar ve tedavi sırasında HIV enfeksiyonu
 - Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler
 - Romatoid artrit, Kawasaki hastalığı gibi uzun süreli aspirin tedavisi alanlar (Reye sendromu riski)
 - Kronik böbrek yetersizliği
 - Kronik metabolik hastalıklar, diabetes mellitus gibi.
- 65 yaş üstü hastalığı olmayanlara
- 6-23 aylık çocuklara
- Gebelere
- Hastalar ile yakın ilişkide olan sağlık hizmeti veren sağlık çalışanlarına
- <6 ay bebekler ile ev içi temas edenler ve ev-dışında bakım verenlere.

İnfluenza aşısının çok özel koşullarda yapılması gerekir:

1-Tavuk yumurtasına anfilaktik yanıt veren hastalara⁽⁵⁵⁾

2- İnfluenza aşısından 6 hafta sonra Guillain-Barré sendromu olan bireylere^(19,28).

Canlı aşı (LAIV), öncelikli grupta önerilmemektedir. LAIV, gebe, astım, kronik akciğer ve kalp hastalığı, diabet, hemoglobinopati, immün yetersizliği, yumurta alerjisi olmayan, aspirin tedavisi almayan, 5-49 yaş arasındaki bireylere yapılabilir^(2,3,54).

Her aşılamadan sonra antijene karşı immün yanıt giderek azalacağı ve aşı ile dolanan influenza virüsü arasındaki ortak antijenlerden en az biri değişeceği için her yıl aşılamak gerekir.

İnfluenza aşısı, çocukluk çağında diğer rutin aşılar ile ayrı bölge ve ayrı enjektör içinde yapmak koşuluyla yapılabilir. İnfluenza enfeksiyonu, Aralık ayında en yüksek orana yükselip Mart ortasına doğru azalmaya başlar. Bu nedenle aşı Eylül ayından başlayarak Kasım ayı sonuna kadar yapılmalıdır.

Gebelik

Gebelik sırasında geçirilen influenza düşük gibi komplikasyonlara yol açıp hastahaneye yatma nedeni olacağından eğer gebe kadın influenza sezonu sırasında ikinci ve üçüncü trimesterde ise aşı önerilir. Mevcut aşı, canlı aşı olmadığından ve nadiren major sistemik reaksiyona neden olduğundan gebelere uygulanması sakıncalı değildir. İlk trimesterde aşı yapılmasına çoğu bilim adamı karşı koyar iken bazıları sakıncalı bulmamaktadır. Gebe kadının aşılması ile doğan bebekte transplasental olarak virüse karşı antikorları anneden alarak influenzadan korunacaktır.

Süt veren annelerin aşılmasında sakınca yoktur^(16,53).

Seyahat edenler

Seyahat edilecek bölgenin mevsimi, influenza salgını veya olasılığının yanısıra diğer etkenler göz önünde tutularak o bölgeye seyahat eden bireylere aşı yapılmalıdır. Kuzey ve güney yarımkürenin ılıman iklimlerinde yazın da virüse maruz kalınabilir^(30,50).

Yan etkiler

İnaktif influenza aşısı enfeksiyöz olmayan virüsleri içerdiğinden influenza enfeksiyonuna neden olmaz. 24 aylıktan küçük çocuklarda aşılamadan 6-24 saat sonra ateş çıkabilir^(4,29,48). Lokal tepkiler 13 yaşın altındaki çocuklarda ender görülür iken 13 yaşın üstünde % 10 oranında olur. Yumurtaya karşı anafilaktik yanıt veren bireylere aşı, bu tür şiddetli yanıt olasılığı nedeniyle yapılmaz. Alerji şüphesi olanlara deri testi uygulandıktan sonra desensitizasyon uygulanabilir^(2,8,29).

İnfluenzaya karşı kemoprofilaksi

Halen iki farklı antiviral ilaçlar kullanılmaktadır: M2 iyon kanal inhibitörleri (adamantan, amantadin ve rimantadin) ve nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir)^(21,27,35,49,51). Nöraminidaz inhibitörleri influenza A ve B virüs enfeksiyonlarından korunma ve enfeksiyonların tedavisinde etkilidir. Amantadin ve rimantadin ise influenza A virüs enfeksiyonlarından korunmak ve enfeksiyonların tedavisinde erişkinler ve 1 yaşından büyük çocuklarda kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Virüs direnci, tedavi sırasında M2 proteininin 26, 27, 30, 31 veya 34.cü amino asit pozisyonunda nokta mutasyonu ile amantadine ve rimantadine karşı hızla gelişebilmektedir^(20,24,45). Son 3 yılda adamantana dirençli influenza virüslerinin prevalansı

(% 1.9'dan % 12.3'e) yükselmiştir. 2005-06 sezonunda ABD'de 23 eyaletten izole edilen 120 influenza A (H3N2) virüsü CDC tarafından araştırıldığında (12 Ocak 2006) 109 izolatta (% 91) M2 proteini 31. pozisyonda amino asit dizisinde mutasyon saptanmıştır. A(H1N1) virüsleri amantadine ve rimantadine duyarlı bulunmuştur. Tüm influenza virüslerinin nöraminidaz inhibitörlerine duyarlı olduğu saptanmıştır. 2006 yılında CDC, ABD'de toplumda dolanan virüsün amantadine direnç geliştiğini bildirerek 2005-06 influenza sezonunda amantadin ve rimantadin kullanılmamasını, profilaksi ve tedavide nörominidaz inhibitörlerinin (oseltamivir veya zanamivir) kullanılmasını önermiştir. 2005-06 influenza sezonunda influenza izolatlarının antiviral ilaçlara direnci araştırılmaya devam edilecek, sonuçlara göre ilaç önerilerinde bulunulacaktır. Nöraminidaz inhibitörleri kullanan hastalarda virus üremesinin ilaç verilmeyenlere göre daha kısa olmadığı, ayrıca ilaç verilenlerde ateş süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir⁽⁴⁶⁾. Nörominidaz inhibitörleri influenzaya maruz kaldıktan sonra, hekim önerisi ile ilk 48 saat içinde 1 yaşından büyüklerde kullanılmaya başlanır. Profilaksi ve tedavide, ilaca bağlı en sık bildirilen yan etki baş ağrısı, halsizlik ve bulantıdır. Erişkinlerde yapılan etkinlik araştırmalarında ilaçların asemptomatik hastalıktan koruyamadığı, ancak klinik belirtilerin ortaya çıkışını % 70 ve % 90 azalttığı saptanmıştır. Aile içi bulaşlarda, çocuk hastahanelerinde ve kurumlarda yaşayan çocuklarda antiviral ilaçların erişkinlerde olduğu kadar etkin bulunmuştur. Çocuklarda antiviral ilaçların kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır, ancak maliyet araştırmalarında bu ilaçların şüpheli ve kanıtlanmış olgularda kullanımı anlamlı değil ancak kısmen etkili bulunmuştur⁽⁴²⁾. Kemoprofilaksi aşılanmış ancak henüz aşı yanıtı oluşmamış bireylerde (ilk 15 gün içinde) kullanılabilir, ancak hiç bir zaman aşılamanın yerini tutamaz ve aşıya karşı oluşan immün yanıtı etkilemez. Kemoprofilaksi belirli bireylerde seçilerek kullanılmalıdır⁽⁹⁾:

- Yüksek risk taşıyan kişilere bakım sağlayan sağlık çalışanları
- Aşıya karşı antikor yanıtı yetersiz olan immün yetersizliği olanlar
- Yumurtaya karşı anafilaktik yanıt veren aşı olamayanlar, influenza enfeksiyonu için yüksek risk taşıyan kişiler
- Enfeksiyondan korunması gereken sağlıklı çocuklar.

FDA, influenza A profilaksisinde rimantadin ve amantadin, influenza A ve B profilaksisinde oseltamivir kullanılmasına onay vermiştir. Profilakside zanamivir kullanılmaz. Amantadin ve rimantadin 1-9 yaş arasında 5 mg/kg/gün, maksimum 150 mg/gün, 10 yaşından büyüklerle ve erişkinlere 100 mg günde iki kez, önerilmektedir. Oseltamivir'in dozu çocukların kilosuna göre değişir: <15 kg çocuklara 30 mg günde iki kez, 15-23 kg çocuklara 45 mg günde iki kez, 23-40 kg çocuklara 60 mg günde iki kez ve >40 kg çocuklara

ve erişkinlere 75 mg günde iki kez önerilmektedir.

2001-2002 yılı kış mevsiminde 71 aylıktan küçük 613 çocuk incelendiğinde influenza % 7.1 (% 95 CI: 6.3-7.9) ile hastahaneye yatış nedeni olarak bulunmuştur ve yatış oranı 100,000'de 144 (117-175) olarak belirlenmiştir. Küçük çocuklarda aşılamanın hastaneye yatış oranını azaltacağı bildirilmiştir⁽³⁶⁾. Risk taşıyan ve taşımayan ancak hastaneye yatırılmak zorunda kalan çocukların influenza aşılama oranları sırasıyla % 31 ve % 14 bulunmuştur. Çocukların % 70'den fazlası hekim önerisi ile, % 3'ü başkalarının önerisi ile aşılanmışlardır⁽⁴⁰⁾. İnfluenza aşısı, influenza virüs enfeksiyon hastalığı ve komplikasyonlarından koruyan, mortaliteyi azaltan, en önemli korunma seçeneği olarak 6 aylıktan büyük enfeksiyon riski taşıyan herkese sunulmalıdır^(1,14). İnfluenza virüslerine karşı antiviral ilaçlar da profilaksi ve tedavide etkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Akin L, Surlu B, Bozkaya E, Aslan SS, Onal A, Badur S: Influenza and respiratory syncytial virus morbidity among 0-19 aged group in Yunus Emre Health Center, Turk J Pediatr 2005;47(4):316-22.
2. Belshe RB: Current status of live attenuated influenza virus vaccine in the US, Virus Res 2004;103(1-2):177-85.
3. Bernstein DI, Yan L, Treanor J et al: Effect of yearly vaccinations with live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccines on antibody responses in children, Pediatr Infect Dis J 2003;22(1):28-34.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Vaccine preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults: a report on recommendations from the Task Force on Community Preventive Services, MMWR 1999;48(No.RR-8).
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Use of standing orders programs to increase adult vaccination rates, MMWR 2000;49(No. RR-1): 15-6.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices in response to delays in supply of influenza vaccine for the 2000-01 season, MMWR 2000;49(39):888-92.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Delayed influenza vaccine availability for 2001-02 season and supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR 2001; 50(27):582-5.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Interim influenza vaccination recommendations, 2004-05 influenza season, MMWR 2004;53(50):1183-4.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR 2005;54(No. RR-8):1-40.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Improving influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage

- among adults aged <65 years at high risk: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services, *MMWR* 2005; 54(No. RR-5).
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tiered use of inactivated influenza vaccine in the event of a vaccine shortage, *MMWR* 2005;54 (30):749-50.
 12. Clements DA, Langdon L, Bland C et al: Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care, *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(10):1113-7.
 13. Cox NJ, Subbarao K: Influenza, *Lancet* 1999;354(9186):1277-82.
 14. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW: Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus, 2005;59(7):586-90.
 15. Glezen WP: Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics, *Epidemiol Rev* 1982;4:25-44.
 16. Gonik B, Jones T, Contreras D et al: The obstetrician-gynecologist's role in vaccine-preventable diseases and immunization, *Obstet Gynecol* 2000;96(1):81-4.
 17. Gonzalez M, Pirez MC, Ward E et al: Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine, *Arch Dis Child* 2000; 83(6):488-91.
 18. Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, Meiklejohn G, Lauer BA: Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine, *Pediatrics* 1991;87(6):823-8.
 19. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ et al: Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination, *JAMA* 2004;292(20):2478-81.
 20. Hayden FG, Hay AJ: Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine, *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:119-30.
 21. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al: Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5):410-7.
 22. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Zingler T, Arola M, Holonen P: Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children, *Am J Dis Child* 1991;145(4):445-8.
 23. Hien TT, de Jong M, Farrar J: Avian influenza- A challenge to global health care structures, *N Engl J Med* 2004;351(23):2363-5.
 24. Houck P, Hemphill M, LaCroix S, Hirsh O, Cox N: Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use, *Arch Intern Med* 1995;155(5):533-7.
 25. 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(4):232-9.
 26. Kobasa D, Takada A, Shinya K et al: Enhanced virulence of influenza A viruses with hemagglutinin of the 1918 pandemic virus, *Nature* 2004; 431(7009):703-7.
 27. Lalezari J, Campion K, Keene O, Siagy C: Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials, *Arch Intern Med* 2001;161(2):212-7.
 28. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al: The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines, *N Engl J Med* 1998;339(25):1797-802.
 29. McMahon AW, Iskander J, Haber P et al: Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: analysis of reports from the vaccine adverse event reporting system, 1990-2003, *Pediatrics* 2005;115(2):453-60.
 30. Miller JM, Tam TW, Maloney S et al: Cruise ships: high-risk passengers and the global spread of new influenza viruses, *Clin Infect Dis* 2000;31 (2):433-8.
 31. Mitchell DK, Ruben FL, Gravenstein S: Immunogenicity and safety of inactivated influenza virus vaccine in young children in 2003-2004, *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(10):925-7.
 32. Murphy BR: Orthomyxoviruses, "Fields KD, Howley PM (eds): *Fields Virology*" kitabında s.1397-445, Lippincott, Philadelphia, PA (1996).
 33. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR: The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children, *N Engl J Med* 2000;342(4):225-31.
 34. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR: The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions, *J Pediatr* 2000;137(6):856-64.
 35. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al: Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group, *Lancet* 2000;355(9218):1845-50.
 36. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC: Rates of hospitalization for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children, *Vaccine* 2006;24(1):102-8.
 37. Nordin J, Mullooly J, Poblete S et al: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans, *J Infect Dis* 2001;184(6):665-70.
 38. Oxford JS: Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology, *Rev Med Virol* 2000;10(2):119-33.
 39. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O: Influenza A and B virus infections in children, *Clin Infect Dis* 2003;36(3):299-305.
 40. Poehling KA, Speroff T, Dittus RS, Griffin MR, Hickson GB, Edwards KM: Predictors of influenza virus vaccination status in hospitalized children, *Pediatrics* 2001;108(6):E99.
 41. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM: Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept, *Vaccine* 2005; 23(17-18):2251-5.
 42. Prober CG: Antiviral therapy for influenza virus infections, *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(1):31-9.
 43. Ruben FL: Inactivated influenza virus vaccines in children, *Clin Infect Dis* 2004;38(5):678-88.
 44. Ryan-Poirier K: Influenza virus infection in children, *Adv Pediatr Infect Dis* 1995;10:125-56.
 45. Saito R, Oshitani H, Masuda H, Suzuki H: Detection of amantadine-resistant influenza A virus strains in nursing homes by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis with nasopharyngeal swabs, *J Clin Microbiol* 2002;40(1):84-8.

46. Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H: Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors, *Pediatr Infect Dis J* 2005;24 (10):931-2.
47. Steinhauer DA, Wharton SA: Structure and function of the haemagglutinin, "Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds): Textbook of Influenza" kitabında s.54-64, Blackwell Science, Oxford, UK (1998).
48. Subbarao K: Influenza vaccines: present and future, *Adv Virus Res* 1999;54:349-73.
49. Uyeki TM: Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2):164-77.
50. Uyeki TM, Zane SB, Bodnar UR et al: Large summertime influenza A outbreak among tourists in Alaska and the Yukon Territory, *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1095-102.
51. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al: Oral oseltamivir treatment of influenza in children, *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127-33.
52. Whittaker GR, Helenius A: Nuclear import and export of viruses and virus genomes, *Virology* 1998;246(1):1-23.
53. Yeager DP, Toy EC, Baker B 3rd: Influenza vaccination in pregnancy, *Am J Perinatol* 1999;16(6):283-6.
54. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P et al: Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children, *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(8):740-6.
55. Zeiger RS: Current issues with influenza vaccination in egg allergy, *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(6):834-40.

