

ÇOCUKLARDA İNFLUENZA İNFEKSİYONLARI*

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Görükle, BURSA

ÖZET

Çocuklarda influenza klinik semptomları, ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, yaygın miyalji, kırılganlık ve daha sonra gelişen solunum sistemi semptomları ile karakterizedir. İnfluenza virüsü dışında da bazı virüsler ile influenza benzeri hastalık tablosu gelişebilir. Sağlıklı çocuklarda influenza atak hızı genellikle % 15-42 arasında değişir. 2 yaş altındaki küçük çocuklarda hastaneye yatış hızı klasik olarak risk grubu olarak kabul edilen 50-64 yaş erişkinlerden daha yüksektir. Tanıda genellikle viral kültür ve hızlı viral antijen testleri kullanılır. Tedavide amantadin, rimantadin, oseltamivir, zanamivir (inhalasyon), profilakside ise amantadin, rimantadin, oseltamivir önerilir. Ancak profilakside tercih edilen yol aşılamadır. Özellikle risk grupları ve 6-24 ay sağlıklı çocuklara ve onların ev içi temaslılarına yıllık influenza aşılması tavsiye edilmesidir.

Anahtar sözcükler: aşılama, çocuklar, influenza

SUMMARY

Influenza Infections in Children

The clinical symptoms of influenza infection in children are characterized by sudden onset of fever, headache, diffuse myalgia, and malaise with subsequent respiratory tract symptoms. Influenza like illness is caused by certain viruses other than the influenza virus. The annual rate of influenza is usually between 15-42 % in healthy children. The risk of hospitalization in young children under two years is higher than the classical risk group of 50-64 years old adults. Diagnostic tests usually consist of viral culture or rapid diagnostic antigen tests. Amantadin, rimantadin, oseltamivir and zanamivir (inhalation) are recommended for treatment and amantadin, rimantadin and oseltamivir for prophylaxis. However the preferred method of prophylaxis is vaccination. Annual influenza immunization should be encouraged especially in risk groups and healthy children 6-24 months of age and their household contacts.

Keywords: children, influenza, vaccination

Yazışma adresi: Mustafa Hacımustafaoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Görükle, BURSA
Tel: (0224) 442 88 75

e-posta:mkemal@uludag.edu.tr

Alındığı tarih: 28.06.2005, revizyon kabulü: 30.06.2005

* 20.ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Kahvaltılı Oturum-2 sunumu (22-26 Mayıs 2005, Antalya)

Prospektif surveyans çalışmaları okul öncesi ve okul çağı çocuklarda her yıl % 15-42 arasında influenza hastalık atak hızının olduğunu göstermiştir^(3,11). İnfluenza mevsiminde her yüz çocuğun 6-29'u influenza nedeniyle doktora getirilir^(3,12,18). 2 yaş altı küçük çocuklarda influenza nedeniyle hastaneye yatış oranı risk grubu olarak kabul edilen 50-64 yaş erişkinlerden daha yüksektir. <6 yaş çocuklarda influenza nedeniyle hastaneye yatış hızı 10/1000, 1-12 ayda 5/1000, 1-3 yaş arasında ise 1.9/1000 kadardır^(17,20). Ancak influenzaya bağlı ölümler çocuklarda yaşlılardan daha azdır. Çocuklarda fatalite hızı 3.8/100 000 olarak tahmin edilmektedir^(3,10). İnflenzaya bağlı ensefalopati ve açıklanamayan ani ölümler bildirilmiştir ama kesin oranlar henüz bilinmemektedir⁽³⁾.

ETYOLOJİ

İnfluenza virus (IV) ortomiksoviruslar grubundan 3 antijenik tipi olan (A, B ve C) tek zincirli bir RNA virusudur, pleomorfiktir. Epidemik hastalıklara tip A ve B yol açar. İnfluenza virus tip A ve tip B yüzeyinde ışınsal çıkıntılar (HA; hemaglutinin aktivitesi, NA; nöraminidaz aktivitesi gösterir) vardır. HA, konak hücreye adsorbsiyonu sağlar ve eritrosit aglutinasyonuna yol açar. Bunlar spesifik zarf antijenleri olup başlıca H1, H2, H3 olarak 3 tiptir. HA'ya karşı antikor gelişir, bunlar nötralizan niteliktedir, immünite sağlar ve HIA ile tespit edilebilir. NA, konak hücre reseptör harabiyeti yapar ve virus infekte hücreden ayrılarak diğer hücreleri infekte edebilir, N1 ve N2 olarak 2 tip antijenik yapısı vardır. NA'ya karşı da antikorlar gelişir, NA antikorları virüsü nötralize etmez, ama infeksiyonu hafifletir. İnfluenza A virüsü hemaglutinin (HA) ve noraminidazdan (NA) oluşan 2 yüzey antijenine göre alt gruplara ayrılır. İnfluenza B'de alt tipler yoktur^(1,7,9).

İnfluenza virüsü, HA ve NA proteinlerini değiştirerek antijenik yapısını değiştirebilir, böylece yeni infeksiyon ve epidemilere yol açabilir. Antijenik yapı değişimi antijenik şift veya drift şeklinde olabilir. Tip A en az stabil virus tipidir, tip C ise en stabildir.

Antijenik drift: H ve N üzerinde relatif olarak sık minör değişiklikler olur. Bu değişiklikler influenza A ve B viruslarında yıllık değişimlere ve sonucunda lokalize epidemilere yol açar. Antijenik drift, H ve N'yi kodlayan RNA'da mutasyonla gelişir, aynı alt tipler arasındadır. Mevsimsel lokal epidemilere yol açabilir.

Antijenik şift: İnfluenza tip A'nın dominant antijen kompozisyonundaki periyodik değişikliklerdir. H veya N proteinindeki major değişikliklerdir (örneğin H1N2'den H2N2'ye olan değişim gibi). Antijenik şift yeni bir RNA segmentinin gelişmesiyle (genetik reassortment) oluşur. Antijenik şift özellikle influenza A'da ortalama 10 yılda bir veya daha uzun sürede gelişir ve global pandemilere yol

açar^(1,7,9).

İnfluenza C virüsü daha az bilinir. Tek ve stabil antijeni olması nedeniyle antikorlar erken görülür ve persistandır. Rekürrensler olmadığı için hastalık az görülür⁽¹⁾.

Grip (influenza) influenza viruslara bağlı bir tablodur. Ancak parainfluenza virus, adenovirus, Coxsackie A ve B, lenfositik koryomenenjitik virus gibi viruslar da grip benzeri hastalığa (influenza like illness) yol açabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

İnfluenza kişiden kişiye direkt temas, büyük damlacık, küçük parçacık hava yoluyla veya kontamine sekresyonlarla bulaşır. İnfluenza A ve B'nin inkübasyon süresi 1-3 gün kadardır. İnfluenza A 2-3 yılda bir, tip B 4-6 yılda bir epidemiler yapar. Epidemiler özellikle kış aylarındadır, 2 hafta içinde pik yapar ve 4-8 hafta kadar sürebilir. Eğer toplumda dolaşan birkaç influenza suşu varsa daha uzun süren (3 ay ve fazla) epidemi olabilir veya dalgalı bir epidemik aktivite görülebilir. Epidemi sırasında okullarda atak hızı çok yüksektir. Hastalarda özellikle semptomlar başlamadan önceki 24 saatte bulaştırıcılık çok fazladır ve semptomlar devamınca pozitifdir; genellikle hastalık başlangıcından 7 gün içinde azalır ama özellikle küçük bebek ve immün yetmezlik sendromu durumunda daha uzayabilir^(1,7,9). Viral nöraminidaz aktivitesi; solunum sistemi mukus viskozitesini azaltır, hücrelere tutunmayı artırır ve diğer hücrelere yayılmayı kolaylaştırır. NA'ya karşı yüksek serum antikorları veya lokal antikorlar abortif infeksiyona yol açar. İnfluenza B, A'ya göre daha hafif klinik tabloya yol açar. Yıllık influenza atak hızı sağlıklı çocuklarda % 10-40 arasındadır ve yaklaşık % 1 olgu hastaneye yatışı gerektirebilir. Bursa'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada klinik olarak influenza benzeri hastalık tanısı alan çocuklarda % 63 oranında influenza A ürettiği gösterilmiştir⁽⁸⁾. Türkiye'de 2003-2005 yılları arasında yapılan çok merkezli bir influenza epidemiyolojik çalışmasında çocuk ve erişkinlerde grip benzeri hastalık kliniği olan 500'den fazla hastada; ortalama % 20.8-44.6 influenza A, % 5.4-8.7 influenza B, % 0-0.5 oranında adenovirus saptanmıştır. İnfluenza A'nın antijenik tiplemesinde; 2003-4 sezonunda tamamı H3N2, 2004-5 sezonunda ise yaklaşık % 90'ı H1N1, % 10 kadar H3N2 olduğu görülmüştür (Badur S: Sözel iletişim, yayınlanmamış veri). Bu suşlar genellikle Türkiye'de mevcut suşların içeriğinde bulunmaktadır.

İnfluenza komplikasyonu olarak alt solunum yolu infeksiyonu (pnömoni, krup, bronşiyolit gibi) aşağıda belirtilen risk grubuna göre % 0.2-25 arasında değişebilir^(1,7,9). Yenidoğan, <5 yaş çocuk, hemoglobinopati, astım, bronkopulmoner displazi, kistik fibroz, malignansi, diabet mellitus, kronik renal hastalık gibi risk gruplarında hastaneye yatış oranı daha yüksektir.

KLİNİK**TEDAVİ**

Grip; ani gelişen ve konstitusyonel semptomların hakim olduğu bir klinik tablodur. Konstitusyonel semptomlar solunum sistemi semptomlarından daha belirgindir. İnfluenza klasik olarak ani başlayan ateş, non-produktif öksürük, kırgınlık, baş ağrısı, sırt-ekstremitte ağrısıyla başlar. Daha sonra boğaz ağrısı, nazal konjesyon, rinit ve öksürük daha belirgin olabilir. Konjonktival hiperemi, karın ağrısı bulantı-kusma olabilir. Boğaz normal veya hiperemik olabilir. Bazı çocuklarda üst solunum yolu infeksiyonu bulgularıyla kendini gösterebileceği gibi bazan çok az solunum yolu infeksiyonu bulguları vardır ve ateşli hastalık şeklinde karşımıza çıkabilir. Küçük bebeklerde sepsis benzeri tabloyla seyredebilir, bazan krup veya pnömoniye neden olabilir. Bazen ve özellikle influenza B infeksiyonundan birkaç gün sonra akut miyosit gelişebilir, baldır ağrısı, yürümede ağrı olabilir. İnfluenza infeksiyonu bazı ilaç metabolizmalarını etkileyebilir (özellikle teofilin gibi toksik ilaç düzeylerine yol açabilir). Laboratuvar olarak orta derecede lökopeni, sedimentasyon yüksekliği olabilir^(1,7,9).

TANI

Viral kültür (yumurta veya hücre kültüründe) hastalığın ilk 72 saatinde (viral yayılımın maksimum olduğu dönem) alınmalıdır. Nazofarengeal sekresyon (sürüntü veya aspirasyon olarak) uygun transport besiyeri sonrası kültüre ekilir ve 2-6 günde viral kültür sonucu alınabilir. Nazofarengeal örneklerde influenza A ve B antijenlerine yönelik hızlı tanı testleri kullanılabilir ancak kültüre göre duyarlılık (% 45-90) ve özgüllükleri (% 60-95) değişkendir^(1,2,7,8,9). Bu testlerin de ilk 3 günde alınması uygundur, çünkü viral salınım bu zamandan sonra hızla azalır. Çift serum örneğinde artan titrenin saptandığı seroloji kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, nötralizasyon veya EIA yöntemleriyle bakılabilir.

Ateş ve ağrı için parasetamol verilebilir, salisilat Reye sendromu riski (özellikle tip B influenza yol açar) nedeniyle verilmez.

Antiviral ilaçlar

M2 protein inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) veya nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir ve oseltamivir) olmak üzere dört tanedir (Tablo 1). Amantadin ve rimantadin influenza B'ye etkili değildir. Hem A hem B tip için etkili olabilen 2 yeni nöraminidaz inhibitörü olan zanamivir ve oseltamivir verilebilir, bu ilaçlar infekte hücrelerde virus salınımını engelleyerek etki ederler. Zanamivir ve oseltamivir semptomların başlamasından sonra ilk 2.gün içinde endikedir, komplike olgularda süre ikinci planda kalır⁽²⁾. Nöraminidaz inhibitörleri infekte hücrelerden virus salınımını azaltarak etki ederler. Zanamivir 7 yaş ve üzerinde verilir, 5 gün süreyle günde iki kez ve inhale toz olarak kendi özel cihazı içinde uygulanır. Oseltamivir bir yaş ve sonrasında günde iki kez oral ve beş gün süreyle verilir, tablet ve süspansiyonu vardır^(1,2,9). Antiviral tedaviler semptomların ilk 2 günü içinde başlanırsa etkili olurlar ve semptom süresini ortalama 1-2 gün kadar azaltırlar. Bir yaşın altında tedavi veya profilaksi için ilaç tedavisi verilmez (Tablo 1). Renal yetmezliği olan çocuklarda dozaj azaltılır ve yan etki yönünden yakından izlenir. Sadece zanamivirde renal yetmezlikte dozaj ayarlaması yapılmaz. Ancak zanamivir genellikle hava yolu reaktivitesi olan hastalarda kullanılmaz^(2,15). Amantadin veya rimantadinle merkezi sinir sistemi etkileri gelişebilir, ilacı kesince geçer. Antiviral tedavi endikasyonları; riskli hastalar, diğer açılardan sağlıklı olsalar bile hastalığı ağır geçirenler ve özel zamanlarda (sınav günü, spor yarışları sırasında, önemli sosyal aktivite dönemlerinde hastalık gibi) olan infeksiyonlar olarak sayılabilir. Antiviral tedavi verilecekse semptomlar başladıktan sonra en kısa zamanda verilmelidir. Normal çocuklarda 2-5 gün veya semptomlar geçtikten 24-48 saat sonrasına kadar verilir. Antiviral ilaçların hastalarda hastalık süresini genellikle 1-1.5 gün azalttığı, hastalık şiddetini azalttığı, ayrıca antibiyotik kullanımını da anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir^(1,2,9,15).

Tablo 1: İnfluenzada antiviral ilaçlar^(1,2,7,8,9).

	Amantadin	Rimantadin	Zanamivir	Oseltamivir
Virus tipi	İnfluenza A	İnfluenza A	İnfluenza A ve B	İnfluenza A ve B
Uygulama	Oral, 2-7 gün	Oral, 2-7 gün	İnhalasyon, 5 gün	Oral, 5 gün
Yaş (tedavi)	>1 yaş	>13 yaş	>7 yaş	>1 yaş
Doz (tedavi)	5 mg/kg/g, 2DB ¹	5 mg/kg/g, 2DB ¹	10 mg/12 saat	4 mg/kg/g, 2DB ³
Yaş (profilaksi)	>1 yaş	>1 yaş	verilmez	>13 yaş
Doz (profilaksi)	5 mg/kg/g, 2DB ²	5 mg/kg/g, 2DB ²	-	75 mg/g, 1DB
Yan etki	MSS; sinirlilik, anksiyete, sersemlik hissi		Hava yolu hastalığı	Bulantı, kusma

¹: 1-9 yaşta maksimum 150 mg/g, >10 yaşta maksimum 200 mg/g, Rimantadin >13 yaşta 200 mg/g, 2DB.

²: Tedavi ile aynı doz veya >20 kg çocukta 100 mg/g, 2DB, oral

³: 12 satte bir 2 mg/kg/doz, (Maksimum 75 mg/doz). Oseltamivir 1-12 yaş arasında: <15 kg; 30 mg/doz x 2, 15-23 kg; 45 mg/doz x 2, 24-40 kg; 6 mg/doz x 2, <40 kg; 75 mg/doz x 2, >13 yaş 75 mg/doz x 2

Ticari preparat adları; amantadin (Amantadin), zanamivir (Relenza 5 mg rotadisk), oseltamivir (Tamiflu, 75 mg kapsül).

KEMOPROFİLAKSİ

Korunmada esas yöntem aşılama olmalıdır. Kemoprofilaksi ya aşının etkili oluncaya kadar geçecek sürede korunma sağlamak için veya aşıya kontrendikasyon olan durumlarda, immun yetmezlik durumlarında, aşı temin edilemiyorsa veya mevcut aşının dolaşan salgın suşuna karşı etkinliği düşükse uygulanmalıdır. Kemoprofilaksi uygulaması aşı immunitesini etkilemez ve ek bir korunma sağlar (Tablo 2). Amantadin ve rimantadin bir yaş ve üstü çocuklarda influenza A'ya karşı korunma sağlar, erişkinlerde klinik hastalıktan korunmada % 70-90 etkili bulunmuştur⁽²⁾, ancak asemptomatik infeksiyon geçirilebilir. Amantadin ve rimantadin profilaksi dozu tedavi dozu gibidir. Zanamivir çocuklarda profilakside kullanılmaz. Oseltamivir 13 yaş ve üstünde profilakside kullanılabilir.

Tablo 2: Kemoprofilaksi endikasyonları.

Aşının kontrendike olduğu riskli çocuklar
Aşıya cevap vermeyeceği düşünülen immun kompromize çocuklar
Riskli çocuklarda aşı sonrası immunité gelişinceye kadar geçecek 2 haftalık sürede
Riskli çocukların immunize olmamış yakın temaslı kişileri
Riskli çocukların bulunduğu toplulukta gelişen bir influenza salgınının kontrol altına alınması sırasında
Aşı suşunun mevcut dolaşan ve salgın yapan influenza virusuyla uyumlu olmadığı durumlarda riskli çocukların korunmasında

İNFLUENZA VİRUS AŞISI

İnaktive influenza aşısı: Genellikle 2 tip A ve bir tip B olmak üzere 3 virus tipini içerir. Genellikle her yıl bir veya 2 suş değişir, mevcut dolaşan ve yeni virus tipleri dikkate alınarak yeniden üretilir. İnaktif influenza virus aşısı tam hücre aşısı veya split (subvirion) virus aşısı şeklinde olabilir. İnaktif tam hücre virus aşısı sadece erişkinlere verilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan subvirion (split) virus aşısı ise; ya virusun lipid içeren membranının ürünlerinden hazırlanır veya saflaştırılmış virus yüzey antijeni içerir, daha az reaktogeniktir, çocuklara veya erişkinlere uygulanabilir. Çoğu aşılarda koruyucu (prezervatif) olarak 1/10 000 oranında thimerosal bulunur⁽²⁾. Aşı endikasyonları ve uygulaması tablo 3 ve 4'te belirtilmiştir. Aşı 6 ayın altındaki çocuklara verilmez. Aşı yüksek risk gruplarına her yıl yapılmak üzere önerilir. Risk faktörleri arasında orak hücreli anemi, hemoglobinopatiler, HIV, diabetes mellitus, renal hastalık, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, sürekli aspirin alma zorunluluğu, immun supresyon durumları sayılabilir. Sağlık personeli, 65 yaş üzeri gibi grupların ve aşı endikasyonu olan yüksek risk grubundaki çocuk ve adolesanlarla yakın teması olan kişilerin de aşı endikasyonu vardır. Ayrıca gripten korunmak isteyen her çocuğa aşı yapılabilir. Gebelerin gebeliklerinin 2 veya 3.

trimestrleri influenza mevsimine denk geliyorsa inaktif aşı ile aşılama önerilir. Gebelerin aşılama tercihan 2 ve 3. trimesterde yapılmalıdır. 2004 yılından itibaren Amerikan Pediatri Akademisi 6-24 ay arasındaki bütün sağlıklı çocuklara ve 24 ay altındaki çocuklarla ev içi teması olan ve bakımını üstlenenlerin rutin aşılama önermektedir⁽³⁾. Aşının etkinliği % 50-95 arasında değişebilir (ortalama % 70-80). Ancak yapılan bazı çalışmalarda, kitaplarda bildirilen bu etkinliğin iyimser derecede yüksek olduğu belirtilmektedir⁽²¹⁾. 6-23 ay arasındaki çocuklarda % 66⁽¹³⁾, 1-6 yaş arasında çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise % 44-49⁽¹⁶⁾ olarak bulunmuştur. Yaşa özel çalışmalar etkinliğin yaşla birlikte arttığı, özellikle 5 yaş altında çok değişken olduğunu (% 12-83) göstermektedir. Ancak bu çalışmalar genellikle az sayıda olgu üzerinde yapılmıştır ve benzer çalışmalarla sonucun netleşmeye ihtiyacı vardır^(13,16,21). Koruyuculuk süresi kısadır genellikle bir yıldan daha azdır. Aşı tercihan Eylül veya Ekim aylarında yapılır, ancak Aralıkta hatta daha sonrasına kadar uzatılabilir. Aşı kas içi olarak yapılır. Anne sütü verilmesi annenin aşılmasına engel değildir. Yumurta anafilaksisi varsa aşı yapılmaz. Aşı <9 yaşta ilk kez yapılıyorsa bir ay arayla o yıl için toplam 2 kez, daha önce aşı yapılmışsa veya >9 yaşta yılda bir kez yapılır ve ilk kez yapıldığında bir ay arayla iki kez yapılır. 6-35 ay arasında 0.25 ml (yarım doz), >36 ayda 0.5 ml uygulanır. Aşının genellikle ilk 2 gün içinde gelişen; lokal ağrı (<13 yaş çocuklarda % 10 kadar) veya sistemik (ateş, miyalji, halsizlik gibi) yan etkileri olabilir. Ateş özellikle 24 ayın altındaki çocuklarda ve esas olarak ilk 6-24 saatte görülür. Bir influenza salgını sırasında riskli çocukların aşılama ve aşının etkinliğinin başlayıncaya kadar olan bir süre (2 hafta kadar) antiviral kemoprofilaksi almaları mantıklı bir yaklaşım olabilir. Aşı % 10 kadar olguda lokal reaksiyona yol açabilir, <2 yaş bebeklerde ilk 6-24 saatte ateş yapabilir. Aşı inaktif ve non-infeksiyöz virus içerdiğinden influenzaya yol açmaz.

Tablo 3: İnaktif aşı endikasyonları*.

Riskli çocuk ve adolesanlar
Astım veya diğer kronik akciğer hastalıkları
Kalp hastalıkları
İmmüsupresyon durumları
Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler
Kronik renal yetmezlik
DM dahil kronik metabolik hastalıklar
Uzun süreli aspirin tedavisi alan hastalar (Romatoid artrit, romatizmal ateş, Kawasaki hastalığı gibi)
6-24 ay çocuklar
Riskli çocukların yakın temaslıları
Hastane veya bakımevleri vs. de çocuk hasta bakan sağlık personeli
Riskli çocuğun ailesi/ev içi temaslıları ve bakıcıları
Riskli erişkin olan evlerdeki çocuklar
24 ay altındaki çocuğa bakan bakıcılar
Gebelik

*: influenza aşısı <6 ay çocuklara uygulanmaz.

Tablo 4: İnfluenza aşı şeması.

Aşı tipi	Yaş	Doz	Doz sayısı	Uygulama şekli
İnaktif aşı	6-35 ay	0.25 ml	1-2 ¹	Kas içi
	3-8 yaş	0.5 ml	1-2 ¹	Kas içi
	>9 yaş	0.5 ml	1	Kas içi
Atenüe aşı ²	5-8 yaş	0.5 ml (2 x 0.25 ml) ³	1-2 ⁴	İntranazal
	9-49 yaş	0.5 ml (2 x 0.25 ml) ³		

¹: İlk kez yapılıyorsa bir ay arayla 2 kez uygulanır.

²: Halen ülkemizde yoktur. Endikasyonları inaktif aşıdan farklılıklar gösterir.

³: Her burun deliğine 0.25 ml olarak toplam 0.5 ml.

⁴: İlk kez yapılıyorsa 6 hafta arayla 2 kez uygulanır

Canlı aşı (atenüe aşı): Soğuk adapte, canlı zayıflatılmış influenza aşısı (CZİA) A ve B suşları yumurta embriyo doku kültürlerinde düşük ısılarda pasajdan geçirilerek üretilir. Canlı-zayıflatılmış influenza aşı virüsleri 25°C civarında çoğalır ve 38-39°C'de replikasyonları sınırlanır. 20 yılı aşkın sürede yapılan çalışmalarda CZİA virusunun virulan fenotiplere dönüşü gözlenmemiştir. İntranazal uygulanan CZİA lisans almıştır (FluMist). Etkinliği bir aşıda >% 80, 2 aşıda genellikle % 90 üzerindedir. Aşılanan çocuklarda viral çoğalma genellikle 2-9. günlerde olur ve maksimum viral titre doğal infeksiyonda görülenden 10-100 kat daha azdır^(3,4,5,6). Çeşitli çalışmalarda CZİA'nın klinik açıdan önemli transmisyonunun olmadığını göstermiştir^(3,6). CZİA'nın diğer rutin aşılarla eş zamanlı verilmesi konusunda henüz veri olmamakla birlikte genel prensiplerin geçerli olduğu düşünülmektedir. Buna göre diğer rutin inaktif veya canlı aşılarla eş zamanlı verilebilir. Canlı aşılarla eş zamanlı verilmediği takdirde aralarında en az 4 hafta olması gerekir^(1,3).

CZİA intranazal, her iki burun deliğine 0.25 ml olmak üzere bir defada toplam 0.5 ml uygulanır, <9 yaş çocuklarda (5-8 yaş) ilk kez uygulanıyorsa 6 hafta arayla iki kez uygulanır. Aşının uygulama zamanları inaktif influenza aşısı gibidir. On beş aya kadar olan daha küçük çocuklara da güvenle verilebileceğine yönelik çalışmalar olmasına rağmen şimdilik 5 yaş altında önerilmez⁽¹⁹⁾. CZİA, 5-49 yaş arasında influenza aşısı olmak isteyen sağlıklı kişilere önerilir (Tablo 5). İmmüsuprese kişilerin yakın temaslıları için tercih edilir. İnaktif influenza aşısı için olan birçok endikasyon CZİA için uygun değildir. CZİA kontrendikasyonları tabloda belirtilmiştir. CZİA'nın başlıca yan etkileri burun akıntısı, burunda dolgunluk hissi, kusma, baş ağrısı, ateştir. Yan etkiler özellikle ilk 10 günde görülür ve pik zamanı 2. gün civarındadır. İlk uygulamada yan etkiler daha fazla görülür, tekrarlanan uygulamalarda azalır ve daha çok gastrointestinal sistem yan etkileri şeklinde görülür^(19,22). CZİA uygulanan çocuklarda 2 yıllık izlemde yılda ortalama 1.2 daha az influenza benzeri hastalık saptanmış olup bu çerçevede maliyet etkin bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

Tablo 5: CZİA kontrendikasyonları.

<5 yaş
Yumurta veya civciv proteinlerine anafilaksi
Salisilat alımı
Kesin veya şüpheli immün yetmezlik sendromu
Guillan Barre Sendromu öyküsü
Reaktif hava yolu hastalığı veya astım
İnfluenza açısından yüksek risk oluşturan diğer durumlar (Kronik pulmoner hastalık, kalp hastalığı, gebelik, kronik metabolik hastalık, renal disfonksiyon, hemoglobinopatiler, immün supresyon durumları)

Teşekkür: Ülkemizde influenza epidemiyoloji açısından yaptıkları değerli çalışmanın verilerini verme nezaketinde bulunan sayın Prof. Dr. Selim Badur ve arkadaşlarına teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics: Influenza, "Pickering LK (ed): Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26 baskı, s.382-91, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL (2003).
2. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Reduction of the influenza burden in children, Pediatrics 2002;110 (6): 1246-52.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Recommendations for influenza immunization of children, Pediatrics 2004;113(5):1441-7.
4. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al: Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sidney) not contained in the vaccine, J Pediatr 2000;136(2):168-75.
5. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al: Correlates of immune protection induced by live attenuated, cold-adapted, trivalent intranasal influenza virus vaccine, J Infect Dis 2000;181(3):1133-7.
6. Belshe RB, Mendelman PM, Teanor J et al: The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children, N Engl J Med 1998;338(20):1405-12.
7. Burroughs M, Horga MA, Murrel MT, Moscona A: Respiratory infections, "Gershon AA, Hotes PJ, Katz SL (eds): "Krugman's Infectious Diseases of Children. 11. baskı" kitabında s.493-529, Mosby Co, St Louis (2004).
8. Can Çalışkan S, Çelebi S, Hacımustafoğlu M: Bursa'da influenza virus enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, 4. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet kitabı s.277, P-67, İstanbul (2005).
9. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneđi: Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu, s. 1-17. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneđi Yayınları, İstanbul (2002).
10. Glezen WP: Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics, Epidemiol Rev 1982;4:25-44.
11. Glezen WP, Couch RB: Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76, N Engl J Med 1978;298(11):587-92.
12. Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready RG Jr: Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983,

- J Infect Dis 1987;155(6):1119-26.
13. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL et al: Efficacy of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial, *JAMA* 2003;290(12):1608-16.
 14. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS et al: Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children, *Pediatrics* 2001;108(2):e24 [URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/2/e24>].
 15. Meissner HC: Antiviral drugs for prophylaxis and treatment of influenza, *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(12):1165-7.
 16. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM: Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985-1990: The pediatric experience, *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(8):733-40.
 17. Neuzil KM, Mellen 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(4):225-31.
 18. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR et al: Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study, *J Infect Dis* 2002;185(2):147-52.
 19. Piedra PA, Yan L, Kotloff K et al: Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children, *Pediatrics* 2002;110(4):662-72.
 20. Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D: Risk factors associated with severe influenza infections in childhood. Implication for vaccine strategy, *Pediatrics* 2003;112:e197-201.
 21. Zangwill KM, Belshe RB: Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(3):189-97.
 22. 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.