

INFLUENZA İNFEKSİYONU VE INFLUENZADAN KORUNMA

INFLUENZA INFECTION AND PREVENTION OF INFLUENZA

Caner Çavdar, Aykut Sifil, Taner Çamsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi - Nefroloji Bilim Dalı

ÖZET

Influenza epidemileri sırasında akut hastalık sayısındaki artış hem polikliniklere ve acil servislere başvurularda, hem de alt solunum yolları komplikasyonlarının tedavisi için hastaneye yatışlarda artışa yol açar. Yüksek tedavi maliyetleri ve mortalite hızları nedeniyle toplumlarda enfeksiyona duyarlı gruplara (yüksek riskli gruplar) mutlaka etkin korunma yöntemleri uygulanmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği ve transplantasyonlu hastalar da yüksek riskli gruptandır. İnaktive aşı ile her yıl immünoprolaksi influenzanın etkisini azaltmakta etkili olan yöntemdir. Bu derlemede influenza enfeksiyonu ve aşılama ile korunma konusunda genel bir değerlendirme yapılacaktır.

Anahtar sözcükler: Influenza, influenza enfeksiyonu, aşılama

1. İNFLUENZANIN TARİHÇESİ

Grip, Galya'da yerleşmiş Frankların konuştuğu dilde "yakalanmak" anlamına gelen "Gripan"dan köken alır. Gribin diğer bir ismi influenzadır. Influenza, İtalyanca bir kelime olan *influentia difreddo*'dan gelir. Bu sözcük astroloji kökenli olup, yıldızlardan geldiği varsayılan gizli bir kuvvet veya yıldızlardan akan eter tabiatında, insanların iş ve hareketlerine etki eden bir sıvı anlamına gelir (1, 2, 3). Spanish influenza, Flu, Catarrhal fever, Russische Krankheit, Blitzcatarrh, İstila-i nezle ve hummalı nezle gribin diğer isimleridir. Ayrıca 1889 - 1892 pandemisinde tuttuğu şahısları son derece bitkin hale getirdiğinden Anadolu'da bu hastalığa paçavra hastalığı denilmiştir (1, 4).

Gribin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. M.Ö 415 senesinde Sicilya'da Atina orduları arasında bir grip epidemisinin olduğu Hipokrat tarafından kaydedilmiştir. İlk grip pandemisi 1510 senesinde görülmüştür. Salgın

SUMMARY

During influenza epidemics, the increase of the number of acute illness leads to applications to out-patient and emergency services, and it also results in increase of hospitalization for treatment of complications of lower respiratory system. Because of high medical treatment costs and the rate of mortality, the effective protective methods should be applied to infection sensitive groups (High-risk groups) in communities. Chronic renal failure and renal transplanted patients are one of the high-risk groups. Every year immunoprophylaxis with inactivated vaccine is the most effective method in decreasing the effect of influenza. In this article influenza infection and prevention of influenza with vaccination will be discussed.

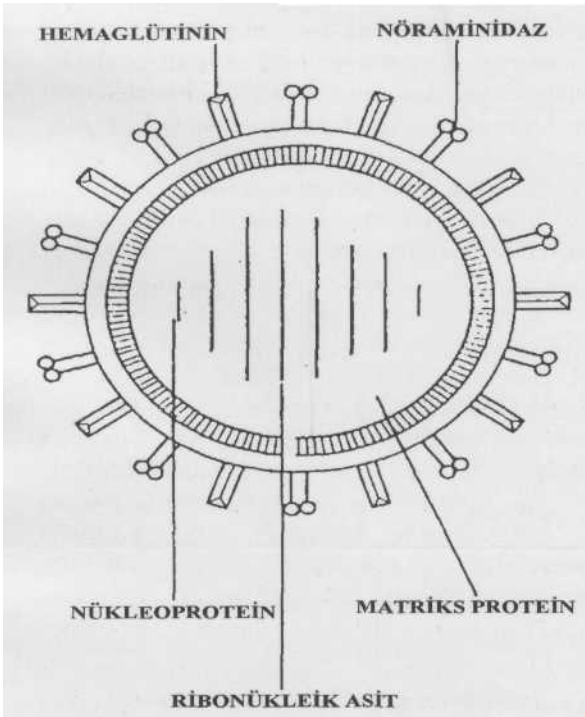
Key words: Influenza, influenza infection, vaccination

Malta'dan başlayarak Sicilya'ya ve oradan hemen hemen tüm Avrupa'ya yayılmıştır. 1580, 1780 - 1782, 1830 - 1833, 1847 - 1850, 1889 - 1892 pandemileri kaydedilen diğer büyük salgınlardır. 1918 - 1919 pandemisi 20 milyonu aşan insanın ölümüne neden olmuştur (5,6). 1972 yılından 1981 yılına kadar zaman diliminde saptanan 6 epidemide ise 200.000'den fazla insan ölmüştür (7).

2. İNFLUENZA VİRÜSÜNÜN YAPISI; VİRAL PROTEİNLER VE FONKSİYONLARI

Influenza virüsleri, mukozalardaki müsin olan affinitesinden dolayı Orthomyxoviridae ailesine girmekte ve serolojik olarak birbirinden tümüyle farklı A, B ve C olmak üzere 3 tipe ayrılmaktadır (8). Influenza virüs virionu 80 - 120 nm çaplı küresel partiküller şeklindedir (Şekil 1). Virüs genomu

Influenza A ve B tipinde 8, C tipinde ise 7 segment içerir. Negatif polariteli, tek iplikli RNA virüsleridir. RNA segmentleri bir çok nükleoprotein (NP) molekülleriyle çevrenmekte ve bu noktalarda iç içe geçerek ribonükleoprotein yapısını oluşturmaktadır. Bu yapı 3 viral polimeraz proteini olan PB1, PB2, ve PA ile bütünleşmekte ve 9 nm çaplı nükleokapsid yapısını oluşturmaktadır (8, 9, 10, 11). Virüsün nükleokapsid yapısı, konak hücreden tomurcuklanarak çıkarken kazandığı çift katlı lipid tabakası ile çevrenmiştir. Bu tabakanın iç katmanı M proteini olarak isimlendirilir ve bu protein M1 ve M2 komponentlerinden oluşmaktadır. M2 proteinleri, virüsün dış glikoprotein yapılarından olan hemaglütinin (H) ve nöraminidaz (N) ile birlikte yüzey yapılarını oluşturur (8).



Şekil 1: Influenza virüsünün yapısı

PB2, PB1 ve PA Polimeraz: Viral mRNA transkripsiyonunda görev alırlar (8, 11).

Nükleoprotein: mRNA'dan viral RNA yapılırken RNA polimeraz aktivitesi üzerine etkisi vardır. Bu proteinler influenza virüslerinin tiplendirilmesinde kullanılır.

M1 ve M2 proteinleri: M1 proteini viral zarfın iç kısmındaki lipid tabakayı oluşturur. Enzimatik aktivitesi bulunmamıştır. M1 proteininin viral toplanma ve

tomurcuklanarak hücreden çıkma aşamalarında rolünün olduğu düşünülmektedir (12). M2 proteini ise hemaglütinin (H) ve nöraminidaz (N) ile birlikte virüsün yüzey yapılarını oluşturur (8).

Hemaglütinin (H) : H proteini virionun en büyük yüzey antijenidir. H proteini, virionun konak hücre reseptörlerine bağlanmasından sorumludur. Doğada 14 H altıtipi görülür. İnsan Influenza virüslerinde ise H1, H2, H3 olmak üzere 3 adet H altıtipi vardır (2).

Nöraminidaz (N) : N membran glikoproteini ve virionun ikinci büyük yüzey antijenidir. H için konak hücrelerdeki reseptör yerlerini oluşturur. Virüsün üremesinin son döneminde virüsün serbest kalmasını kolaylaştırır, mukusun koruduğu solunum epiteline virüsün ulaşmasını sağlar. Doğada 9, insanlarda ise 2 N (N1 ve N2) altıtipi vardır (2).

3. INFLUENZA İNFEKSİYONUNDA PATOGENEZ

Influenza virüsü damlacık infeksiyonu şeklinde bulaşarak üst solunum yollarından insan organizmasına girer. Virüsün, hastalığın başlamasından 1 - 2 gün önce ve hastalık belirtilerinin görülmesinden 1 - 2 gün sonrasına kadar burun ve boğazda bulunduğu saptanmıştır (13). Konak, öksürük refleksi ve mukozalarda virüse özgül olmayan inhibitörler ile virüsü inaktive etmeye çalışır. Bu savunma yetersiz kalırsa infeksiyon başlar. H proteinleri konak hücre reseptörlerine virüsün tutunmasını sağlayarak hücreyle füzyon gerçekleştirir. Solunum yollarına yerleşen virüs N enzimiyle mukozalar üzerindeki müninin viskozitesini azaltır, infeksiyon hızla yayılır ve infekte muköz sıvı solunum yollarının daha aşağı bölümlerine kadar iner. Bu dönemde kanda antikorlar bulunsa bile infeksiyonun ilerlemesi durdurulamaz. İnfeksiyonun önlenmesi virüsün etki alanı olan bölgede yani solunum yolları yüzeyel hücrelerinde yeterli yoğunlukta yerel antikorların (İmmünglobulin A) bulunmasıyla gerçekleştirilir. Bu da ancak zamanla kanda antikor düzeyinin yükselmesi veya bir bölüm antikorların lokal olarak salgılanmasıyla sağlanabilir. Influenza virüsü, solunum yolu yüzey mukozasının yıkımına ve dökülmesine yol açar. Epitelin nekrozu sonucu öldürücü seyreden interstisyel pnömoni meydana gelebilir; solunum yolu epitelinin virüsle zedelenmesi bakterilere özellikle stafilokok, streptokok ve Haemophilus influenza'ya karşı direnci düşürür. İnfeksiyon sonrası oluşan hücre hasarının onarımı yaklaşık bir aylık süre gerektirir (1, 14).

4. INFLUENZANIN KOMPLİKASYONLARI

Pnömoni, influenza'nın en sık görülen komplikasyonudur (15). Pnömoni, primer viral, sekonder bakteriyel veya mikst viral + bakteriyel olabilir. Influenza epidemileri sırasında akut hastalık sayısındaki artış hem polikliniklere ve acil servislere başvurularda, hem de alt solunum yolları komplikasyonlarının tedavisi için hastaneye yatışlarda artışa yol açar. Reye Sendromu, myokardit, perikardit, myozit (ve myoglobüni), ansefalopati ve transvers myelit influenza'nın diğer komplikasyonlarından (15, 16).

Sağlıklı çocuk, genç ve yetişkinlerde influenzaya bağlı komplikasyonlar daha az görülür. Buna karşın özellikle yüksek risk grubundaki kişilerde (**Tablo 1**) komplikasyonlar ve ölüm sık olarak görülmektedir (17, 18, 19); mortalite artışı yalnız influenza ve pnömoniden değil, aynı zamanda influenza nedeniyle alevlenen kardiyopulmoner hastalıklar ve diğer kronik hastalıklardan da kaynaklanır (20).

Tablo 1: Influenza'ya Bağlı Komplikasyonlar Açısından Yüksek Risk Grubu (3, 19, 20, 21, 22, 23)

1. 65 yaş ve üzerindeki kişiler
2. Huzurevlerinde ve diğer kronik bakım evlerinde yaşayan her yaşta kişiler
3. Erişkin ve çocuklarda altta yatan kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlar: Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronkopulmoner displazi, kanser vb.
4. Kronik metabolik hastalığı olanlar: Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hemoglobinopatiler, kistik fibrozis
5. İmmünosupresyon: (İlaçların neden olduğu immünosupresyon dahil) Transplantasyon hastaları, AIDS
6. Uzun süreli aspirin tedavisi görmüş ve bu nedenle influenza sonrasında Reye Sendromu gelişme riski altında olan 6 ay - 8 yaş grubundaki çocuklar
7. Influenza sezonu sırasında gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimestrinde olacak kadınlar
8. Alkolizm ve siroz

İngiltere'de 1989 - 1990 epidemisi sırasında 30.000'den fazla insanın öldüğü ve bunların da % 80 - 90'nın yüksek riskli gruptan olduğu saptanmıştır (17). 1957 yılından itibaren Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülen 19 influenza epidemisinin her birinde 10.000'den fazla ve ikisinde de 40.000'den fazla ölüm olmuştur. Ölenlerin % 80 - 90'ını 65 yaşın üzerindeki kişiler ayrıca kronik hastalığı olanlar oluşturmaktadır (20, 23, 24, 25). 1918 - 1919 pandemisi ise 20 milyonu aşan

insanın ölümüne neden olmuştur (5, 6, 26). Yüksek risk grubuna giren kişiler influenzaya yakalanırlarsa hastaneye yatırılma olasılıkları genel popülasyona göre daha yüksek olmaktadır. ABD'de klinik olarak influenza infeksiyonu olan her 100 kişiden biri hastaneye yatırılmaktadır. Büyük epidemilerde toplumun % 20'sinin influenza ile karşılaştığı kabul edilirse yaklaşık 500.000 kişi hastaneye yatırılmaktadır. Büyük epidemilerde, yüksek risk grubundaki kişilerin ise hastaneye yatırılma oranları yaşa bağlı olarak 2 ile 5 kat artmaktadır (20). İnfluenza'nın ABD'ye yıllık maliyeti 3-5 milyar dolardır (27). Büyük epidemilerde bu maliyet 11 milyar dolara kadar artmaktadır (24).

5. INFLUENZADAN KORUNMA

Dünya popülasyonunda yaşlı kişilerin oranının artması, organ alıcılarında daha yüksek yaşama oranları, yeni doğan yoğun bakım ünitelerinin başarısı, böbrek yetmezliği, kistik fibrozis ve AIDS gibi hastalıkların daha iyi tedavi edilmesi yüksek riske sahip kişilerde yüksek yaşama oranlarını beraberinde getirmektedir. Yüksek tedavi maliyetleri ve mortalite hızları nedeniyle toplumlarda infeksiyona duyarlı gruplara mutlaka etkin korunma yöntemleri uygulanmalıdır.

Influenza'dan korunmada iki yöntem vardır (15, 20):

1. İnaktive aşı ile immünoprofilaksi
2. Influenza - spesifik bir antiviral ilaç ile (amantadin veya rimantadin) kemoprofilaksi

İnaktive aşı ile her yıl immünoprofilaksi influenza'nın etkisini azaltmakta en etkili olan yöntemdir. İnsanlarda ilk kez Influenza aşılması 1936'da Francis'in deneysel olarak geliştirdiği aşı ile başlamış; 1940'da ise Van Gelder Influenza aşısının Tip A ve Tip B influenza virüslerinden oluşması gerektiğini göstermiştir (28, 29).

Günümüzde ise genellikle bir Influenza A ve bir Influenza B susunu içeren bivalent veya iki Influenza A susunu ve bir Influenza B susunu içeren trivalent aşılar kullanılmaktadır. Virüslerdeki antijenik değişebilirlik nedeniyle aşı formülasyonu her yıl bir önceki yılın epidemiyolojik bilgilerinden elde edilen sonuçlara göre yeniden düzenlenir. Influenza aşıları değişik yöntemlerle hazırlanmaktadır. Virüsün tümünü embriyonlu yumurtaya inoküle ederek hazırlanan *tüm virüs aşılarında* aşırıya reaksiyon çok fazla görülmektedir. Aynı yöntemle elde edilen virüs inaktive edilerek deterjanlarla partiküllerinin parçalanmasından sonra elde edilen saflaştırılmış yüzey antijen - *split virüs aşılarında* ise daha az reaksiyon görülmektedir.

Yurdumuzda halen split virüs aşılama **kullanılmaktadır**. Diğer bir aşı şekli de H ve N antijenleri ile birlikte virüs RNA ve kor proteinini içeren *subünit virüs* aşılardır. Bu aşılarda çok iyi birer immünojen olan kolera B toksini, lipozom gibi mukozal adjuvanlara adsorbe edilir. Son yıllarda intranasal kullanılan, virüsün 25 C'de seri pasajı ile elde edilen *soğuk adapte mutant virüs canlı aşılama* ile oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır (19, 23, 30, 31).

Influenza aşısı, yaş veya altta yatan bir hastalık nedeniyle influenzaya bağlı komplikasyonlar açısından yüksek risk gruplarına (**Tablo 1**) ve yüksek risk grubundaki kişilerle yakın teması olan kişilere (**Tablo 2**) mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca influenza ile enfekte olma şansını azaltmak isteyen herhangi bir kişiye de influenza aşısı yapılabilir (20, 23, 32, 33, **34**, 35).

Tablo 2: Yüksek Risk Grubundaki Kişilere **Influenza** Taşıyabilecek Gruplar

1. Hem hastane hem de polikliniklerde çalışan doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli
2. Huzurevi ve bakım ünitelerinde çalışıp buradaki hasta veya sakinler ile teması olanlar
3. Yüksek risk altındaki kişilere evde bakım sağlayanlar (eve giden hemşireler ve gönüllü çalışanlar)
4. Yüksek risk gruplarının aile üyeleri (çocuklar dahil)

Influenza antijeni her yıl küçük mutasyonlara uğramaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve onunla işbirliği yapan uluslararası laboratuvarlar düzenli taramalar yaparak influenza aktivitesini, halen ortamda bulunan influenza alttıplerindeki antijenik değişiklikleri sürekli gözetim altında bulundurmaktadır. Bu kuruluşlar her sene aşıda bulunması gerekli virüs tiplerini bildirirler. Influenza aşısı o yıl hastalık etkeni olacağı tahmin edilen iki A tipi ve bir B tipi influenza virüsü içerir (19). Bu nedenle aşı her yıl **yeni** suşlarla tekrarlanmalıdır. Aşı yetişkinler ve büyük çocuklarda deltoid kastan, bebekler ve küçük çocuklarda ise uyluğun anterolateral yüzünden intramuskul olarak uygulanmalıdır (20). Aşılanma için en uygun zaman Eylül - Kasım ayları arasındadır. Aşılanmış çocuk, genç ve yetişkinlerin çoğunda aşı sonrası yüksek hemagglütinasyon inhibisyon antikor titreleri meydana gelmektedir. Bu antikor titreleri aşıdakine benzer suşların veya salgın dönemlerinde ortaya çıkabilecek akraba varyantların meydana getirebileceği hastalığa karşı koruyucudur.

Yaşlı veya belirli kronik hastalığı olan kişiler, sağlıklı genç ve yetişkinlere göre aşı sonrası daha düşük antikor titreleri oluştururlar ve bu nedenle **influenzaya**

bağlı üst solunum yolu enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olabilirler. Yüksek riskli kişilerde aşılama rağmen influenza hastalığı gelişse bile, aşı alt solunum yollarının tutulumunu ve sekonder komplikasyonları önlemekte etkilidir; hastaneye yatırılma ve ölüm riskini azaltır (20, 36). Aşıdaki ve dolaşımdaki virüsler arasında uygunluk sağlandığında, influenza aşısının genç sağlıklı kişilerin yaklaşık % 70 - 90'ında hastalığı engellediği gösterilmiştir (20, 36).

Nichol ve arkadaşları, sağlıklı erişkinlerin aşılama ile; çalışan erişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle alınan izinlerde % 43 ve doktor ziyaretlerinin ise % 44 oranında azaldığını saptamışlardır (37).

Grotto ve arkadaşları ise influenza aşılama ile askeri personelde görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarında en az % 50 azalma olduğunu bildirmişlerdir (38).

Yaşlılara influenza aşısının yapılması ile influenza ve pnömöniye bağlı hastaneye yatış oranlarında % 32 - 39, tüm solunumsal olaylara bağlı hastaneye yatışlarda % 15 - 34, hastane ölümlerinde % 43 - 65 ve tüm ölüm oranında % 27 - 30 azalma olduğu saptanmıştır (36).

Gross ve arkadaşları, yaşlılarda aşılamanın etkinliğine yönelik yapılan 20 çalışmanın meta - analizinde; influenza aşılama ile solunum yolları hastalıklarının % 56, pnömöninin % 53, hastaneye yatışlarda % 50 ve ölümlerde % 68 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir (39). Yaşlı kişilerde influenza aşısı en çok ağır hastalıkları, sekonder komplikasyonları ve ölümü engellemede etkilidir. Böylece hastalığın tedavi maliyeti de azalmaktadır (40).

Influenza aşısının toplum sağlığı ve tedavi maliyetleri açısından önemi nedeniyle 28 Avrupa ülkesinden 24'ü influenza aşısının özellikle yüksek riskli gruba uygulanması konusunda bir politikaya sahiptir (41).

6. INFLUENZA AŞISINA ANTİKOR YANITI VE BU YANITI ELDE ETMEK İÇİN YAŞ VE HASTALIKLARA GÖRE ÖNERİLEN DOZLAR

Influenzaya virüse karşı savunmanın ilk cevabını üst solunum yollarında mukozal immünite verir. İmmün cevap T4 ve T8 lenfosit hücrelerinin aktivasyonu ve B lenfositlerinin lokal sekretuar immünglobulin (Ig) Al cevabı ile serum IgM, IgG ve IgA antikorlarından oluşur (10, 11, 42, 43). Aşılanma ve primer enfeksiyonlar hem iokal hem de sistemik antikor yanıtını uyarırlar. Antikorlar, antijenik determinantlardan iki yüzey

glikoproteinlerine (H ve N) ve virüsün çoğalma esnasında çok miktarda yaptığı NP ve M1 - M2 iç proteinlerine karşı oluşur. H ve N antijenlerine karşı oluşan antikorların nötralizan ve koruyucu aktivitesi ilk 6 günde saptanamazken 7. ve 8. günden sonra hızlı bir şekilde belirmeye başlar (3, 44). H antijenine karşı oluşan antikorlar enfeksiyonun başlamasını önlerken, N antijenine karşı oluşan antikor cevabı ise enfeksiyonun ağırlaşmasını ve virüsün bulaşmasını azaltmaktadır. Influenzada humoral immün yanıt tip ve alttıpe özgü gelişir. Enfeksiyon geçirmek yada aşı ile bağışıklama yoluyla örneğin H1N1 virüsüne verilmiş immün yanıt H3N2 veya B virüsüne karşı verilmiş olmaz. Genel olarak influenza A tipi H1N1 virüsüne karşı daha güçlü antikor yanıtı oluşur. Bu ise daha önceki yıllarda H1N1'e antijenik olarak benzer influenza enfeksiyonlarını göstermektedir. Influenza A tipi H3N2 ve B virüsüne antikor yanıtı daha zayıftır (42). Dolaşımdaki antihemaglutinin ve antinöraminidaz antikorları yaklaşık 4 - 6 hafta sonra koruyucu seviye olan 1:40 hemaglutininin inhibisyon ünitesine (HAİ) ulaşır; birkaç ay sonra serumdaki antikor titresi azalmakla birlikte, koruyucu etkinlik sağlıklı erişkinlerde 3 yıl, yüksek risk grubunda 6 ay - 1 yıl süreyle devam eder ve aynı alttıple enfeksiyon sırasında reinfeksiyondan korur. Bu sırada serumda ağırlıklı olarak bulunan antikor IgG'dir (42). Serum antikorlarına göre solunum yollarındaki mukozal immünite ile oluşturulan salgısal antikorlar (IgA) daha kısa ömürlüdür; koruyucu etkinlikleri sadece birkaç ay ile sınırlıdır (10, 11, 45, 46).

Influenza aşısından sonra antikor yanıtının 1:40 HAİ'den fazla olması enfeksiyona karşı *koruyuculuk* açısından önemlidir. Aşı sonrası antikor düzeyinin aşı öncesine göre 4 kat artması ise aşıya karşı *antikor yanıtının* veya *serokonversiyonun* gerçekleştiğini gösterir (47).

Yeterli antikor yanıtının elde edilebilmesi için daha önceden aşılanmamış 9 yaşın altındaki çocuklarda aşının en az 1 ay ara ile iki doz (3 yaşın altında ise 0.25 mi, 3 - 8 yaş arasında ise 0.5 mi) halinde verilmesi gerekmektedir (48). Daha önceden aşılanmış 9 yaşın altındaki çocuklarda ise 0.5 mi tek doz aşı uygulamak yeterlidir (20). Erişkinlerde ise her antijenden 15 g olmak üzere 0.5 mi tek doz aşının genel olarak yeterli olduğu bildirilmektedir (20). Cinsiyet ve sigara içilmesinin antikor yanıtı üzerine etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. Önceden geçirilmiş enfeksiyon veya aşılamada benzer antijenik özellikler varsa yeni aşılama sonucunda oluşacak antikor yanıtına olumlu bir etki elde edilebilir (49, 50, 51).

Genç, sağlıklı kişilerde aşı etkinliği % 70 - 90 civarındadır. Fakat bu sonuçları immün yeterlilik düzeyi farklı olan yaşlı ve kronik hastalara genellemek zordur (52). Erişkinlerde influenza aşısına karşı antikor yanıtının genel olarak yaş ile değişmediğini bildiren çalışmalara karşın (20), yaşlılarda antikor yanıtının azaldığına yönelik sonuçlar da vardır. German ve arkadaşları 60 yaşın üzerindeki kişilerde influenza aşılması sonrası hastaların % 45'inde antikor düzeyinin değişmediğini, % 20'sinde ise antikor düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (53). Diepersloot diyabetik hastalar üzerinde yaptığı çalışmasında Tip I diyabetiklerin aşıya karşı daha az immün yanıt verdiklerini belirterek diyabetik hastalara 1 ay sonra ikinci kez aşı uygulanmasını önermiştir (54). Malignitesi olan hastalar arasında influenza aşısına en düşük immün yanıt lenfomalı hastalarda bulunmuş ve bu hastalara aşının yanısıra antiviral profilaksinin de verilmesi önerilmiştir (55). Malignitesi olan çocuk ve erişkinlerden kemoterapi alanlar almayanlara göre aşıya karşı belirgin olarak daha az antikor üretebilmektedirler (56). Lo ve arkadaşları kemoterapi alan kanser hastalarında ikinci doz aşı ile antikor yanıtının anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (57). HIV enfekte erişkinlerde, inaktive edilmiş aşının tek dozunun etkinliğini araştırmak için yapılmış kontrollü çalışmalar aşının güvenli olduğunu ancak suboptimal antikor yanıtları elde edildiğini göstermiştir (58).

Rautenberg ve arkadaşları, 36 hemodiyaliz hastasına yapılan influenza aşılması sonunda, kontrol grubunda % 85 oranında koruyucu antikor yanıtı oluşurken hemodiyaliz hastalarında bu oranın % 70'e düştüğünü ayrıca IgG, IgA ve IgM yanıtının daha düşük oranda olduğunu bildirmişlerdir (59). Blumberg ve arkadaşları da solid organ transplantasyonu alıcılarında antikor yanıtının daha düşük olduğunu saptamışlardır (47).

7. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY) VE İMMÜN SİSTEM KBY'DE AŞILARA YANIT

KBY hastalarında humoral ve hücrel immün yanıtta bozulma vardır (60). Üremik toksinler, malnütrisyon, sık kan transfüzyonları, demir depolarının fazlalığı, diyaliz membranları ile biyolojik uyum dengesi, kreatinin klirensi azalan hastalarda uygulanabilecek immünosupresif ilaçlar immün yanıtı olumsuz yönde etkilerler (60, 61). **Tablo 3'te** immün yanıtındaki değişiklikler görülmektedir (60, 62, 63).

Tablo 3: KBY'de İmmün Yanıtta Değişiklikler

1. T hücre proliferatif yanıtında ve Interleukin - 2 sentezinde azalma
2. Spesifik immünglobulin sentezinde azalma
3. Lökositlerin kemotaksisinde ve fagositoz yeteneğinde azalma
4. İmmünosupresif kompleman fragmanları düzeyinde artma
5. Polimorfonükleer lökositlerde Fc reseptör ekspresyonunda azalma
6. Interleukin - 1, Interleukin - 6 ve Tümör Nekrozis Faktör düzeyinde artma
7. Natural-killer hücrelerinde sitolitik aktivitede azalma

Hemodiyaliz (HD) hastalarında CD4 / CD8 T lenfosit oranı değişmez. Bununla birlikte üremik serum T lenfositlerinin proliferatif yanıtını baskılar. Bunun sonucunda Interleukin - 2 sentezi de azalır. Sık kan transfüzyonu ve demir depolarının fazlalığı bu etkiyi ağırlaştırır. HD membranı biyoyumsuzluğu da T hücre işlevlerini olumsuz olarak etkiler. HD sırasında monosit aktivasyonu sonucu salgılanmaları artan proinflamatuvar sitokinler (Interleukin - 1, Interleukin - 6 ve Tümör Nekrozis Faktör) infeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır. Benzer şekilde HD sırasında HD membranının komplemanı aktive edici potansiyellerinden dolayı nötrofiller akciğerde sekestre olur ve nötropeni gelişir. Nötropeni ise kemotaksis, adezyon, fagositoz ve bakterisidal aktiviteleri olumsuz yönde etkiler. Ayrıca natural-killer hücrelerin işlevlerinde nitel ve nicel eksiklikler görülebilir. Sonuç olarak HD tedavisi ile üremik toksinlerin uzaklaştırılmasıyla immün yanıtta olumlu etki beklenirken tam aksine immün sistemdeki disfonksiyon belirginleşebilir. Üremik hastalarda serumda IgG, IgM ve IgA düzeyleri genel olarak normal sınırlardadır fakat B lenfositlerin spesifik antikor yanıtında azalma vardır (60, 62, 63). Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında üremik toksinlerin (özellikle middle moleküllerin) klirensi HD hastalarına göre daha iyidir. Bu nedenle SAPD hastalarında immün yanıtın HD hastalarına göre daha iyi olduğu kabul edilmektedir (64). HD tedavisi sırasında anejik olan PPD deri testlerinin SAPD tedavisine geçildiğinde anejik yanıtın kaybolma ihtimali SAPD tedavisi ile T-hücre işlevlerinin olumlu yönde etkilendiğini düşündürmektedir (64). SAPD hastalarında B lenfosit sayısı normal veya düşük olabilir. Bununla birlikte serum immünglobulin konsantrasyonlarında genel olarak azalma görülmez (64).

Böbrek transplantasyonu sonrası uygulanan immünosupresif tedavi de immün yanıtı baskılar (65

Sonuç olarak SAPD hastalarında HD hastalarına göre immün yanıtın daha iyi olduğu kabul edilmesine rağmen HD, SAPD ve böbrek transplantasyonu hastalarının (Tx) immün yanıtlarının sağlıklı erişkinlere göre daha zayıf olduğu kabul edilmektedir. İmmün yanıtta azalma nedeniyle bu üç hasta grubunda infeksiyon riski artmıştır (66).

Renal replasman tedavisi gören hasta gruplarında aşılara karşı antikor yanıtının daha az olması nedeniyle aşılarda çift veya daha yüksek dozda yapılması; pratik uygulamaya girmemekle birlikte aşılarda rekombinant Interleukin-2 veya timopentin kullanılması önerilmektedir. Pratikte bunun en güzel örneğini Hepatit B aşısının çift doz şeklinde uygulanmasında görmekteyiz. (60, 67, 68, 69, 70, 71, 72).

KAYNAKLAR

1. Öztürk R. Grip (Influenza): Tarihçe - Etyoloji - Patogenez . Hipokrat Dergisi 44: 8 - 9; 1995
2. Aktas F. Influenza (Grip). in: Topçu A. W., Söyletir G, Doganay M, eds. infeksiyon Hastalıkları. 1. baskı. istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti; 1996: 367 - 369
3. Heilman C, Montagne J. R. Influenza: Status and Prospects for Its Prevention, Therapy, and Control. Pediat Clin North Am 37 (3): 669 - 681; 1990
4. Hall C.B. Influenza. Pediatrics 79: 564 - 566; 1987
5. ÖztürkR. 1918-1919 Grip Pandemisi. Cerrahpaşa Tıp FakDerg20:479-485; 1989
6. Kanra G, Ecevit Z. Influenza Asisi. Katki Pediatri Dergisi 2: 122-126; 1994
7. Maucher J. M., Gambert S. T. Cost - Effective Analysis of Influenza Vaccination in the Elderly. Age 13: 81 - 85; 1990
8. Webster R. G., Bean W. J., Gorman O. T et al. Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. Microbiol Rev 56 (1): 152-179; 1992
9. Akan E. Genel ve Özel Viroloji. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1989, 333 - 352
10. Serter D. Virüs, Riketsiya Ve Klamidya Hastalıkları. İzmir: Nobel Tıp Kitapevi, 1997, 278 - 290
11. Davis B, Dulbecco R., Eisen H., Ginsberg H.S., eds. Microbiology 4th. ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1990: 985 - 1005
12. Avalos R. T., Yu Z., Nayak D. P. Association of Influenza Virus NP and M, Proteins with Cellular Cytoskeletal Elements in Influenza Virus - Infected Cells. J Virol 71(4): 2947 - 2958; 1997
13. Başaran G. Grip: Klinik, Komplikasyonlar ve Prognoz. Hipokrat Dergisi. 44: 12-16; 1995

14. Callan R J., Hartmann F. A., West S. E et al. Cleavage of Influenza A Virus HI Hemagglutinin by Swine Respiratory Bacterial Proteases. *J Virol* 71: 7579 - 7585; 1997
15. Douglas R. G. Drug Therapy: Prophylaxis and Treatment of Influenza. *New Engl J Med* 322 (7): 443 -450; 1990
16. Grist R.N., Reid D. Influenza Immunization. *Immunization in Practice*. 15: 1068 - 1074; 1987
17. Wilson R. Influenza Vaccination. *Thorax* 49: 1079 - 1080; 1994
18. Chaloupka I, Schuler A., Marschall M et al. Comparative Analysis of Six European Influenza Vaccines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 15: 121 - 127; 1996
19. Berktaş B. M. Influenza Asilaması. *Microbiyol Biilt* 28:392-403; 1994
20. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service - Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 46 (RR-9): 1 -16; 1997
21. Plotkin A.S. Vaccination in the 21st Century. *J Infect Dis* 168:29-37; 1993
22. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service - Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Implementation of the Medicare Influenza Vaccination Benefit - United States, 1993. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 43 (42): 771 -773; 1994
23. Gardner P., Schaffner W. Immunization of Adults. *New Engl J Med* 328 (17): 1252 - 1258; 1993
24. Mostow S. R., Cate T. R., Ruben F. L. Prevention of Influenza and Pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 142: 487-488; 1990
25. Nichol K. L., Margolis K. L., Wuorenma R. N. J et al. The Efficacy and Cost Effectiveness of Vaccination Against Influenza Among Elderly Persons Living in the Community. *New Engl J Med* 331 (12):778 - 784; 1994
26. Simonsen L., Clarke M. J., Schonberger L. B et al. Pandemic versus Epidemic Influenza Mortality: A Pattern of Changing Age Distribution. *J Infect Dis* 178: 53-60; 1998
27. Schoenbaum S. C. Economic Impact of Influenza. The Individual's Perspective. *Am J Med* 19 (82 - 6A): 26 - 30; 1987
28. Halperin W., Weiss W., Airman R et al. A Comparison of the Intradermal and Subcutaneous Routes of Influenza Vaccination with A / New Jersey / 76 (Swine Flu) and A / Victoria / 75: Report of a Study and Review of the Literature. *Am J Public Health* 69 (12): 1247 - 1251;197929. Belshe R. B., Swierkosz E. M., Anderson E. L et al. Immunization of Infants and Young Children with Live Attenuated Trivalent Cold - Recombinant Influenza A H₁N₁, H₁N₂ and B Vaccine. *J Infect Dis* 165:727-732; 1992
30. Glathe H., Lange W. Influenza Vaccination in Older Patients. Immunogenicity, Epidemiology and Available Agents. *Drugs Aging* 6 (5): 368 - 387; 1995
31. Tamura S. I., Kurata H., Funato H et al. Protection Against Influenza Virus Infection by a Two- Dose Regimen of Nasal Vaccination Using Vaccines Combined with Cholera Toxin B Subunit. *Vaccine* 7: 314-320; 1989
32. Palache A.M. Influenza Vaccines. A Reappraisal of Their Use. *Drugs* 54 (6): 841 - 856; 1997
33. Ganguly R., Cameron D. Factors Affecting Immunization Rate in a Cohort of Elderly Veterans: A Retrospective Pilot Study of Influenza Vaccine Compliance. *Vaccine* 7: 462 - 464; 1989
34. Atmar R. L., Keitel W. A., Cate T. R et al. Comparison of Trivalent Cold - Adapted Recombinant (CR) Influenza Virus Vaccine with Monovalent CR Vaccines in Healthy Unselected Adults. *J Infect Dis* 172: 253 - 257;1995
35. Groothuis J. R., Levin, M. J., Rabalais G. P et al. Immunization of High - Risk Infants Younger Than 18 Months of Age with Split - Product Influenza Vaccine. *Pediatrics* 87 (6): 823 - 828; 1991
36. Fedson D. S., Wajda A., Nicol J. P et al. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination in Manitoba. *JAMA* 270 (16): 1956- 1961; 1993
37. Nichol K. L., Lind A., Margolis K. L et al. The Effectiveness of Vaccination Against Influenza in Healthy, Working Adults. *New Engl J Med* 333 (14): 890-893; 1995
38. Grotto I., Mandel Y., Green M. S et al. Influenza Vaccine Efficacy in Young, Healthy Adults. *Clin Infect Dis* 26: 913-917; 1998
39. Gross A. P., Hermogenes A. W., Sacks H. S et al. The Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons. A Meta - Analysis and Review of the Literature. *Ann Intern Med* 123: 518 - 527; 1995
40. Mullooly J. P., Bennett M. D., Hornbrook M. C et al. Influenza Vaccination Programs for Elderly Persons: Cost - Effectiveness in a Health Maintenance Organization. *Ann Intern Med* 121: 947 - 952; 1994
41. Nicholson K.G., Snacken R., Palache A. M. Influenza Immunization Policies in Europe and the United States. *Vaccine* 13(4)365-369; 1995
42. Karl A. B., Cox R. J., Olofsson J et al. Parenteral Influenza Vaccination Induces a Rapid Systemic and Local Immune Response. *J Infect Dis* 171: 198 - 203; 1995
43. Brokstand K. A., Cox R. J., Oxford J. S et al. IgA, IgA Subclasses, and Secretory Component Levels in Oral Fluid Collected from Subjects after Parenteral Influenza

- Vaccination. *J Infect Dis* 171: 1072- 1074; 1995
44. Cox R. J., Brokstad K. A., Zuckerman M. A et al. An Early Humoral Immune Response in Peripheral Blood Following Parenteral Inactivated Influenza Vaccination. *Vaccine* 12(11): 993 - 999; 1994
 45. Bender B. S., Small P. A. Heterotypic Immune Mice Lose Protection Against Influenza Virus Infection With Senescence. *J Infect Dis* 168: 873 - 880; 1993
 46. El-Madhun A. S., Cox R. J., Soreide A et al. Systemic and Mucosal Immune Responses in Young Children and Adults after Parenteral Influenza Vaccination. *J Infect Dis* 178: 933 - 939; 1998
 47. Blumberg E. A., Albano C., Pruett T et al. The Immunogenicity of Influenza Virus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 22: 295 - 302; 1996
 48. Swierkosz E. M., Newman F. K., Anderson E. L et al. Multidose, Live Attenuated, Cold - Recombinant, Trivalent Influenza Vaccine in Infants and Young Children. *J Infect Dis* 169: 1121 - 1124; 1994
 49. Knowles G. K., Taylor P., Warwick M. T. A Comparison of Antibody Responses to Admune Inactivated Influenza Vaccine In Serum and Respiratory Secretions of Healthy Non - Smokers, Healthy Cigarette - Smokers and Patients with Chronic Bronchitis. *B J Dis Chest* 75: 283 - 290; 1981
 50. Brokstad K. A., Cox R. J., Major D et al. Cross - Reaction but no Avidity Change of the Serum Antibody Response After Influenza Vaccination. *Vaccine* 13(16): 1522-1528;1995
 51. Gotoff R., Tamura M., Janus J et al. Primary Influenza A Virus Infection Induces Cross - Reactive Antibodies that Enhances Uptake of Virus into Fc Receptör - Bearing Cells. *J Infect Dis* 169: 200 - 203; 1994
 52. Strassburg M. A. Influenza in the Elderly: Report of an Outbreak and a Rewiev of Vaccine Effectiveness Report. *Vaccine* 4: 38 - 44; 1986
 53. German M. F., Taillandier J., Mathieu D et al. Usefulness of Influenza Vaccination in the Elderly. *Bromed & Pharmacother* 45: 29 - 32; 1991
 54. Diepersloot R. J. A. Humoral Immune Response and Delayed Type Hypersensitivity to Influenza Vaccine in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 30: 397 - 401; 1987
 55. Shildt R. A., Luedke D. W., Kasai G et al. Antibody Response to Influenza Immunization in Adult Patients with Malignant Disease. *Cancer* 44: 1629 - 1635; 1979
 56. Gross P. A., Gould A. L., Brown A. E. Effect of Cancer Chemotherapy on the Immune Response to Influenza Virus Vaccine: Review of Published Studies. *Rev Infect Dis* 7: 613 -618; 1985
 57. Whimbey E., Elting L., Couch R et al. Antibody Response to a Two - Dose Influenza Vaccine Regimen in Adult Lymphoma Patients on Chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12 (10): 78 - 82; 1993
 58. Nelson K. E., Clements M. L., Miotti P et al. The Influence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection on Antibody Responses to Influenza Vaccine. *Ann Intern Med* 109: 383-388; 1988
 59. Rautenberg P., Teifke I., Schlegelberger T et al. Influenza Subtype -Specific IgA, IgM, and IgG Responses in Patients on Hemodialysis after Influenza Vaccination. *Infection* 16: 322 - 328; 1988
 60. Descamps B., Chatenoud L. Effects on the Immune Response. In: Cameron S, Davison A. M., Grtinfeld J. P., Kerr D. N., Ritz E., Winearls C. G., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998: 1982- 1989
 61. Johnson D. W., Fleming S. J. The Use of Vaccines in Renal Failure. *Clin Pharmacokinet* 22 (6): 434 - 446; 1992
 62. Kreft B., Klouche M., Kreft R et al. Low Efficiency of Active Immunization Against Diphtheria in Chronic Hemodialysis Patients. *Kidney Int* 52: 212 - 216; 1997
 63. Remuzzi G., Rossi E. C. Hematologic Consequences of Renal Failure. In: Brenner B. M., ed. *The Kidney*. 5th ed. USA: W. B. Saunders Company; 1996: 2170 - 2186
 64. Bargman J. M., Oreopulos D. G. Complications Other Than Peritonitis or Those Related to the Catheter and the Fate of Uremic Organ Dysfunction in Patients Receiving Peritoneal Dialysis. In: Nolph K. D., ed. *Peritoneal Dialysis*. 3rd ed. Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1990: 289-310
 65. Apaydın S. Böbrek Transplantasyonundan Sonra Gelişen Enfeksiyon Komplikasyonları. in: Ereğ E., ed., *Böbrek Transplantasyonu*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 1994: 364 - 386
 66. Peter W. L., Clark J. L., Levos O. M. Drug Therapy in Haemodialysis Patients. *Special Considerations in the Elderly. Drugs Aging* 12 (6) 441 - 459; 1998
 67. Fivush B. A., Neu A. M. Immunization Guidelines for Pediatric Renal Disease. *Semin Nephrol* 18(3): 256 - 263; 1998
 68. Fleming S . J. , Moran D. M., Cooksley W. G et al. Poor Response to a Recombinant Hepatitis B Vaccine in Dialysis Patients. *J Infect* 22 (3): 251 - 257; 1991
 69. Jilkova E., Jilek D., Bitterova Z et al. Hepatitis B Vaccination in Patients with Chronic Renal Failure. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 46 (4): 135 - 139; 1997
 70. Rault R., Freed B., Nespore S et al. Efficacy of Different Hepatitis B Vaccination Strategies in Patients Receiving Hemodialysis. *ASAIO J* 41(3): 717 - 719; 1995
 71. Mitwalli A. Responsiveness to Hepatitis B Vaccine in Immunocompromised Patients by Doubling the Dose Scheduling. *Nephron* 73 (3): 417 - 420; 1996
 72. Palache A. M., Beyer W. E., Luchters G et al. Influenza Vaccines: The Effect of Vaccine Dose on Antibody Response in Primed Populations During the Ongoing Interpandemic Period. A Review of the Literature. *Vaccine* 11 (9): 892 - 908; 1993