

Derleme

Çocuklarda İnfluenza Aşısı ve Yenilikler

İnfluenza virüsü, ortomiksovirus grubundan bir RNA virüsüdür ve A, B, C olmak üzere üç tipi mevcuttur. Ayrıca, influenza A'nın hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) denilen iki yüzey antijenine göre subtipleri de tanımlanmıştır. İnsanlarda influenza A'nın H1, H2, H3, N1 ve N2 subtipleri bulunur, influenza B ve C'nin ise subtipleri yoktur. İnfluenza virüsleri kişiden kişiye hastaların öksürük ve aksırıkları ile havaya yayılan sekresyonlarının damlacık yolu ile alınmasıyla bulaşır. Kuluçka dönemi bir-dört gün arasında değişir, ortalama iki gündür. En bulaşıcı dönemler, semptomların başlamasından önceki iki gün ile başladıktan sonraki beş gün arasındaki dönemdir. Çocuklarda bu süre 10 günün üzerinde, immünyetmezlikli hastalarda ise haftalar ve aylarca sürebilmektedir. Hastalık ani başlayan ateş, halsizlik, miyalji, boğaz ağrısı, baş ağrısı, rinit ve nonproduktif öksürük gibi bulgularla seyreder. Çocuklarda otit gelişmesi, bulantı ve kusma sık görülür. Primer viral ve daha sıklıkla sekonder bakteriyel pnömoni, ensefalit ve özellikle aspirin kullananlarda Reye sendromu, miyokardit gibi komplikasyonlar görülebilir.

İnfluenza A virüsü antijenik mutasyonlara bağlı değişiklikler gösterme özelliğine sahiptir. Aynı gen içinde nokta mutasyonuna bağlı gelişen değişiklikler "antijenik drift", antijenlerdeki majör genetik değişiklikler de "antijenik shift" olarak tanımlanır. Bunlara bağlı olarak da endemik ve epidemik infeksiyonlar görülür. Bu nedenle olası yeni değişimler göz önüne alınarak her yıl yeni aşı suşları hazırlanır. Aşı içeriği her yıl Kuzey yarı küre için şubat ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yıllık global influenza sürveyanslarına dayanarak takip eden influenza mevsimi için hazırlanır ve kasımdan nisan ayına kadar uygulanır.

Bu yazıda son birkaç yılda influenza ile ilgili yayınlanmış beş ayrı yazıdan bilgiler aktarmayı planladık.

The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children

N Engl J Med 2006;355:31-40.

İnfluenza aşısının son yıllarda güncel olmasının en önemli nedeni influenza infeksiyonunun toplum üzerinde yarattığı yük, morbidite ve mortalitesidir. Küçük çocuklardaki sıklığını ve etkilerini daha iyi anlamak için yapılan bir çalışmada dört yıl süresince akut solunum yolu infeksiyonu veya ateş ile başvuran beş yaştan küçük çocukların burun ve boğazından sürüntü örnekleri alındı, viral kültür veya RT-PCR yöntemleri ile influenza virüsü A veya B varlığı araştırıldı. İnsidanslar yıllara bağlı olarak farklılık göstermekteydi. 2002-2003 mevsiminde her 1000 çocuğun 50'si ve altısı influenza nedeniyle sırasıyla poliklinik ve acil servise başvurdu. 2003-2004 mevsiminde ise polikliniğe 95/1000 ve acil servise 27/1000 çocuk influenzaya bağlı ateş veya solunum semptomları nedeniyle geldi. İnfluenzaya bağlı hospitalizasyon hızı yıllık 1000 çocukta dokuzdu. Bu çalışmada ayrıca, çocuklarda influenza infeksiyonunun klinik olarak tanı almadığı da gösterildi. Hızlı influenza testlerinin yararlılığına rağmen laboratuvar tanısı olarak da onaylanmış influenza infeksiyonlarının yatan hastaların %28, ayaktan hastaların %17'sinde influenza infeksiyonunun klinik tanısı vardı. İnfluenzanın artmış tanınması iyileştirilmiş infeksiyon kontrolü, aşılama hakkında eğitim ve antiviral tedaviye olanak sağlar. Altı-yirmi üç aylık bebeklerin aşılmasına ilişkin universal önerinin nedeni yüksek hospitalizasyon hızları olmasına rağmen bu çalışmada ayaktan hastalarda da influenza infeksiyonunun önemine ve toplum sağlığına getirdiği yüke dikkat çekildi.

Influenza-Associated Deaths among Children in the United States, 2003-2004.

N Engl J Med 2005;353:2559-67.

Çocukluk çağında çok sık olmasına rağmen laboratuvar tanısı olarak onaylanmış influenzaya bağlı pediatrik mortalite bilinmemektedir. Bu nedenle Bhat ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2003-2004 influenza mevsiminde yaptıkları araştırmada, en fazla Aralık ayında olmak üzere 0-18 yaş çocuklarda toplam 153 influenzaya bağlı ölüm saptandı. Ölen çocukların yaş ortalaması üç, en fazla mortalite hızı altı aylıktan küçük bebeklerde bulundu. Çocuklarda toplam influenza ilişkili mortalite hızı: 0.21/100.000 olarak hesaplandı. Hastaların yaklaşık yarısında alta yatan ve influenza şiddetini artıran astım, kronik akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı gibi risk faktörleri yoktu. Bu ölümcül vakaların çoğunda pnömoni, laringotrakeabronşit, bronşit, ensefalopati gibi ölümcül olmayan influenza görülen klinik tablo gözlemlendi. Bu komplikasyonlar üç grupta sınıflandırılabilir: Alta yatan kronik hastalığın alevlenmesi, invaziv bakteriyel infeksiyon ve öncesinde hafif hastalığı takiben fulminan progresyon. Bu çalışmada, kronik nörolojik ve nöromusküler hastalıkların da influenza ilişkili komplikasyonları artırdığı gösterildi. Altı aylıktan küçük bebekler için aşının ve antiviral tedavinin bulunmaması ve hastalığın ciddi seyri nedeniyle, Aşı İçin Öneri Veren Komite [Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)] gebelerin ve altı aylıktan küçük bebeklere bakım veren tüm kişilerin ve ev halkının aşılmasını özellikle önerdi.

Effectiveness of School-Based Influenza Vaccination

N Engl J Med 2006;355:2523-32.

Çocuklar, ev içinde ve toplumda influenza'nın yayılması için önemli vektörlerdir. Toplumda influenza infeksiyonunu azaltmak için sağlıklı çocukların aşılınması etkili ve pratik bir yöntem olabilir. King ve arkadaşlarının bir çalışmada, okullarda sağlıklı çocuklara canlı attenüe influenza aşısının (FluMist, MedImmune) nazal uygulanması ile çalışma okullarındaki çocukların ev halkındaki kişilerin kontrol (aşı uygulanmayan) okullarınkilere göre daha az ateş artışı, öksürük veya boğaz ağrısı epizodları geçirdiği, daha az influenza benzeri hasta-

lıklar için doktora başvurduğu veya ilaç kullanıldığı, daha az okul veya iş devamsızlığı saptandı. İnfluenza benzeri hastalıklara bağlı acil başvuruları arasında iki grup arasında fark bulunmadı. İnfluenza aşısının okul çocuklarına uygulanması ile influenza infeksiyonuna bağlı doğrudan ve dolaylı etkiler azaldı.

Prevention of Antigenically Drifted Influenza by Inactivated and Live Attenuated Vaccines

N Engl J Med 2006;355:2513-22.

İnaktif influenza aşısı ile orduda yapılan çalışmalarda çevrede dolaşan suş ile aşıda kullanılan suş aynı olduğu sürece kanda antikor titresinin artması ile de belirlenen %70-90 korunma sağlandı. Fakat dolaşan virüs, aşı virüsünden farklı olarak drift olursa aşının ne kadar koruduğuna ilişkin bir araştırma yoktu. Canlı attenüe aşı son yıllarda kullanılmaya başladı. Çocuklarda ve erişkinlerde dolaşan virüs drift olunca da koruduğu gösterilmesine rağmen erişkin çalışmasında laboratuvar konfirmasyonu yoktu. Bu nedenle, 2004-2005 kış mevsiminde 1247 erişkinde inaktif trivalan (Fluzone, Sanofi Pasteur) ve canlı attenüe trivalan (FluMist, MedImmune) aşılardan dolaşan influenzada antijenik drift olduğunda etkinliği araştırıldı. İnaktif aşı intramusküler, canlı attenüe aşı nazal uygulandı. Katılımcılar her üst solunum yolu veya sistemik semptom ve bulguda, influenza virüsü izolasyonu için boğazdan sürüntü verdi. 2004-2005 influenza mevsiminde dolaşan influenza A (H3N2)'da aşı virüsünden farklı olarak antijenik drift meydana geldi. Katılımcıların %3.8 (47)'inde hücre kültüründe izole veya RT-PCR yöntemiyle gösterilmiş virüs ile influenza infeksiyonu saptandı. Kültür veya RT-PCR yöntemi ile onaylanan infeksiyondan korunma için net aşı etkinliği canlı attenüe aşı ile %67, inaktif aşı ile %30 olarak bulundu. İnaktif aşı olanlarda kolda ağrı, canlı attenüe aşı olanlarda burun akıntısı veya konjesyon, öksürük, baş ağrısı ve kas ağrıları plaseboya göre daha fazla görüldü. Sonuçta, dolaşan virüslerin aşılardan farklı olduğu 2004-2005 mevsiminde sağlıklı erişkinlerde inaktif aşı laboratuvar olarak tanı almış semptomatik influenza hastalığından korunmada etkiliydi. Canlı attenüe aşının influenza infeksiyonundan koruduğu, fakat daha az etkili olduğu belirlendi.

Live Attenuated versus Inactivated Influenza Vaccine in Infants and Young Children

N Engl J Med 2007;356:685-96.

Bebeklerde ve küçük çocuklarda kültür ile doğrulanmış influenza bağı hospitalizasyon hızlarının yaşlılara benzer ve poliklinik başvurularının her yaş grubundan fazla olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterildi. Bu nedenle, Aşı İçin Öneri Veren Komite tüm 6-59 aylık çocukların lisanslı trivalan inaktive influenza aşısı ile rutin aşılanmasını önerdi. Fakat, influenza mevsiminde aşı miktarı azlığı, küçük çocuklarda inaktive aşının etkisinin orta derecede olması ve bu yaş grubuna eş zamanlı multipl parenteral aşı yapılması sorun yarattı. Küçük çocuklarda canlı attenüe trivalan influenza aşısı oldukça etkili ve çocuklarda canlı aşı, aşı için önerilmiş antijenler epidemik influenza virüsleri ile uyuşmuyorsa etkin bulundu. Canlı ve inaktive aşılar karşılaştırıldığında canlı attenüe aşı ile influenza atak hızında %35-53 azalma saptandı. Her iki aşının güvenilirliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardı. Belshe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, canlı attenüe intranasal influenza aşısının güvenilirliği ve inaktive aşıya göre etkinliği değerlendirildi. Çalışma 16 ülkede, 249 merkezde yapıldı. Önceden aşılanmamışlarda yaklaşık bir ay arayla 2 doz, aşılanmışlarda tek doz kullanıldı. İnaktive aşı olarak ABD ve Asya'da Fluzone, Aventis Pasteur, Avrupa ve Orta Doğu'da Vaxigrip, Aventis Pasteur ve canlı attenüe aşı olarak FluMist, MedImmune uygulandı. İnfluenzaya ait semptom varsa viral kültür için nazal sürüntü örneği alındı. İnaktive aşı yapılmış 3936 çocuktan 338 (%8.6)'i, canlı attenüe aşı yapılmış 2916 çocuktan 153 (%5.2)'ü influenza infeksiyonu geçirdi. Ayrıca, canlı attenüe aşı ile kültürle doğrulanmış semptomatik influenza hastalığında %50.6, akut otitis media %50.6, alt solunum yolu infeksiyonu %45.9 oranında azaldı. Aşı uygulamasına bağlı yan etkilerde intramusküler (IM) enjeksiyona bağlı

lokal reaksiyon plaseboya göre inaktive aşıda daha fazla bulundu. Aşı yapıldıktan sonraki 42 gün içinde tıbbi ciddi vizing 12 ay altı çocuklarda daha sıklıkla, canlı attenüe aşı ile daha fazla görüldü (%3.8 ve %2.1, p= 0.08). Ciddi vizing ile hospitalize edilmiş 24 aydan küçük çocuklarda her iki grupta aynı şiddette vizing saptandı, hastanede kalış süreleri, eşlik eden tanıları ve tedavileri benzerdi. Yıllık influenza epidemisini başarılı kontrol etmenin en iyi yolu, fazla oranda çocuğu aşulamaktır. Bunun için etkili aşılar gerekli ve bu aşılar antijenik olarak farklı influenza suşlarına da etkin olmalıdır. Canlı attenüe influenza aşısı (suş uyumlu veya uyumsuz olsa da) epidemik influenzayı kontrolde etkindi ve uygulama yolu daha kolaydı. Canlı attenüe ve inaktive aşı arasında ciddi istenmeyen olaylar arasında fark olmasına rağmen 6-11 aylık bebeklerde canlı aşı yapılanlarda hospitalizasyon fazlaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, çalışma öncesi vizing geçirenlerde, 12-23, 24-35, 36-47 aylık çocuklarda canlı aşı ile hospitalizasyon daha fazla bulundu. Fakat canlı aşı uygulanmış, daha önceden vizing hikayesi bulunmayan 12 aylıktan büyük çocuklarda daha az hospitalizasyon görüldü. Kar-zarar hesabı ile canlı attenüe aşı 12-47 aylık, daha önce hiç vizing geçirmemiş çocuklarda daha tercih edilir durumdadır. Ek çalışmalar yapılana kadar ciddi vizing ve hospitalizasyon hızları nedeniyle bir yaşından küçük bebeklerde ve astım-vizing hikayesi olan 12-47 aylık çocuklarda canlı aşı kullanılmamalıdır.

Ö. UYSAL SOYER
C. SAÇKESEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi
ANKARA