

## İnfluenza Aşısı ve Epidemiyolojisi

**Dr. Ayper Somer**

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı**

### Özet

Etkili aşıların varlığına, kemoprofilaksi ve tedavide kullanılan antiviral tedaviye rağmen, influenza virus enfeksiyonları tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. İnfluenza virüsleri tüm yaş gruplarını etkileyen ve her yıl epidemiler yapan akut solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır. İnfluenza enfeksiyonu sırasında ciddi komplikasyon ve mortalite riski gebe kadınlarda, kronik kardiyopulmoner, renal, metabolik, hematolojik hastalığı olanlarda ve immüno-compromize bireylerde daha fazladır. Bu grup hastalarla birlikte ufak çocuk ve yakın temaslılarının aşılanmaları hastalığın kontrolü açısından gereklidir. Çocukluk yaş grubunda universal influenza aşılması için henüz erkendir; ancak ekonomik ve lojistik destek sağlandığında bu konuda da girişimler yapılması kaçınılmaz olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** influenza, aşı, çocuk, epidemiyoloji

### Abstract

#### **Influenza: Vaccination and Epidemiology**

Influenza virus infection continues to cause significant morbidity and mortality despite the availability of effective vaccines and antiviral therapy for prevention and treatment of influenza. Influenza viruses can cause annual epidemics of acute respiratory diseases that affect all ages. Although serious morbidity and mortality can result from influenza infection in any person, the risk of complications is increased among pregnant women, individuals with underlying chronic cardiopulmonary, renal, metabolic, and hematological conditions, and those with immunocompromising diseases. It appears that more widespread influenza immunization of young children and their close contacts is justified. An immediate recommendation for universal immunization appears to be premature, until logistic and economic issues have been further evaluated.

**Keywords:** influenza, vaccine, children, epidemiology

İnfluenza, tüm dünyada kış aylarında görülen akut solunum yolu hastalıklarına bağlı morbiditenin en önemli nedenidir (1-4). İnfluenza virüsleri ilk izole edilen ve tanımlanan insan so-

lunum yolu virusu olup ayrıca en çok araştırılan ve biyolojik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri en iyi anlaşılmış virüslardır. Yaşam standartlarının iyileşmesi, etkili aşıların varlığı, yeni antivirallerin ve antibiyotiklerin gündeme gelmesine rağmen influenzaya bağlı mortalite hızlarında azalma olmamıştır (4).

Mevsimsel influenza salgınları sırasında hastalık tüm yaş gruplarında görülebilir ve hasta-

**Yazışma adresi:** Dr. Ayper Somer

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pediatrik İnfeksiyon ve Klinik İmmünoloji BD, İstanbul  
E-posta: aypersomer@hotmail.com

lananların büyük kısmında enfeksiyon selim seyirlidir. Ancak özellikle yaşlılarda, kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde ve immün sistemi baskılanmışlarda hastalık ağır seyreder ve komplikasyonlar gelişebilir (5). Ayrıca hastalık sonucu çok sayıda işgünü kaybı, okul devamsızlığı, poliklinik ve hastanelerde muayene ve tedavi sonucu yığılmalar ve hospitalizasyonda artış olmaktadır. Tüm dünyada insan sağlığını ve ülke ekonomilerini bu kadar fazla etkileyen başka bir enfeksiyon hastalığı yoktur (1-3).

İnflüzanın tıp tarihinde ilk kez ne zaman ortaya çıktığını saptamak mümkün olmasa da en az 2000 yıldır var olduğu bilinmektedir. Tıp tarihinin saptadığı ilk pandemi 1580 yılında bildirilmiştir. 19. yüzyılda influenza hastalığı nezle ve pnömonisi olan bir hastadan izole edilen *Haemophilus influenzae*'ya bağlanmıştır. Ancak 1933'te influenza A izolasyonu ile daha önceki epidemi ve pandemilerin nedeni olduğu saptanmış ve ilk aşı uygulaması 1930'lu yıllarda gerçekleştirilmiştir (3).

*İnfluenza virusunun özellikleri:* İnfluenza virusları *Orthomyxoviridae* ailesinden, pleomorfik, zarflı, negatif sens tek sarmal RNA içeren, 80-120 nm çapında viruslar olup yapısal proteinlerinin antijenik özelliklerine göre A, B ve C olmak üzere 3 altgruba ayrılırlar. Yüzey glikoproteinleri hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) aktivitesi gösterirler. İnfluenza C virusları NA içermezler (1). HA konağın antikor yanıtının yönlendirildiği ana protein olup virusun konak hücre yüzeyinde bulunan siyalik asit terminallerine bağlanmasını sağlar. NA ise virus yüzeyinde daha az sayıdadır ve enfekte hücrelerden olgunlaşmış virusun salınmasını kolaylaştırır (2).

Epidemik influenza hastalığına A ve B tipleri neden olurlar. İnfluenza A virusları HA ve NA antijenlerinin özelliklerine göre altgruplara ayrılırlar. On beş farklı HA (1-15 arası) ve 9 farklı NA (1-9 arası) influenza A subtiplerinin özgül antijenik yapısını oluşturur. Sadece 3 HA

alttipi (H1, H2, H3) ve 2 NA alttipi (N1, N2) insanlarda hastalık yapmaktadır (4,6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nomenklatürüne göre influenza suşların adlandırılmasında izolat tipi, konak (hayvan kökenli suşlarda), izole edildiği coğrafik bölge, izolasyon yılı, laboratuvar identifikasyon numarası ve influenza A suşları için HA ve NA özellikleri belirtilir. Örneğin "Rus" influenza A suşu şöyle adlandırılır: A/USSR/90/77(H1N1).

İnfluenza A virusları doğal olarak insanı enfekte ederler. Virus izolasyonundan beri elde edilen verilere göre, insanlarda yaygın dolaşan virus H1N2 ve H3N2 alttipleridir. Bununla birlikte influenza A viruslarının alttiplerinin hepsi vahşi su kuşlarından da izole edilebilir (3,7). İnfluenza A virusları ayrıca kümes hayvanlarını, domuz, at, yunus ve balina gibi deniz memelilerini enfekte edebilirler. İnfluenza B ve C virusları ise primer olarak insanları enfekte ederler (1,3).

*İnfluenza epidemiyolojisi:* İnfluenza epidemisi ve salgınlarının mevsimselliği dünyanın farklı bölgelerinde farklı özellikler göstermektedir. Ilıman iklimlerde mevsimsel salgınlar geç sonbahar ile kış aylarında başlar, kışın son aylarına doğru pik yapar. Sporadik vakalar ve ufak salgınlar yaz ayları da dahil olmak üzere yılın tüm aylarında görülebilir. Tropikal iklimlerde ise inflüzanın mevsimsel özellikleri pek saptanamaz (1,3,4).

Yıllık epidemiler influenza A virusunun özelliğidir. İnfluenza B virusları ise 3-4 yılda bir epidemilere neden olurlar. Tüm dünyada yürütülen etkin sörveyans sayesinde yıl içinde dolaşan influenza A ve B viruslarının serotipleri düzenli olarak belirlenmektedir (1). Toplumlarda influenza epidemisi veya salgınları tipik olarak 6-8 hafta sürer. Epideminin büyüklüğü ve etkilerini belirleyen birçok faktör vardır. Bunlar arasında virusun antijenik varyasyonu, virülansı, bulaşıcılığı, toplum immünitesi ve etkilenmiş toplulukların özellikleri yer almaktadır (3).

İnfluenza virusları genetik farklılaşma özelliği açısından solunum virusları arasında benzersizdirler. İki farklı genetik değişiklik gelişebilir; Antijenik drift ve antijenik shift. İnfluenza A ve B viruslarının HA ve NA'larında meydana gelen minör antijenik değişiklikler "antijenik drift" olarak adlandırılır ve influenza epidemilerinden sorumludur. Antijenik drift bu proteinleri kodlayan genlerde oluşan nokta mutasyonlarının birikimi sonucu gelişmektedir. Bu değişiklikler virusun bir önceki epidemiden sorumlu olan virusa karşı gelişen nötralizan antikor etkisinden korunmasını ve yeni bir epidemiyi yapmasını sağlar (1,6,8). Toplumda eski varyantlara karşı gelişen antikor sıklığı artınca, eski dominant varyantlar yok olmakta ve yeni antijenik varyantlar dominant hale gelmektedir. Yeni antijene karşı gelişen antikor sıklığı da artınca, bu kez yeni antijenik varyant ortaya çıkmaktadır. Bu yenilenen antijenik yapı, sürekli duyarlı bir insan kitlesinin kalmasını ve epidemilerin sürekliliğini sağlamaktadır (3).

"Antijenik shift" ise nadir bir olay olup influenza A virusunda meydana gelen majör bir antijenik değişiklik sonucu var olan influenza A viruslarının hepsinden farklı, yeni bir HA ve/veya NA içeren bir suşun ortaya çıkmasına neden olur. Bu "yeni virus" yeterince bulaştırıcılık da kazanırsa hızla global yayılım sonucu pandemi oluşturur (1,3). İnfluenza pandemileri öngörülemez ve nadirdir, ancak yeni influenza A virusunun global yayılımına yol açarak tüm yaş gruplarında artmış mortalite ve morbiditeye neden olabileceği için de çok önemlidir. Sadece influenza A viruslarında gerçekleşen "antijenik shift" 2 şekilde olabilir (3).

Birinci olasılık, aynı konakta iki farklı influenza A alttipinin varlığı ve bunlar arasındaki genetik alışveriştir (8). Örneğin, domuzların aynı anda hem avian influenza A virusu hem de insan influenza A virusu ile enfekte olması bu iki virus arasında gen değişimine neden olabilir. Domuzlar bu gen karışımının olabileceği en elverişli konaktır; çünkü hem avian,

hem domuz, hem de insan influenza A virusu enfeksiyonlarına duyarlıdır. Kuşlar ise influenza A viruslarının son rezervuarıdır. 1957 ve 1968 pandemilerine neden olan viruslarda insan ve avian influenza A virusları arasındaki genetik alışveriş kanıtlanmıştır (1,3).

İkinci olasılık ise avian virusların direkt olarak insana bulaşması ve yeni konak koşullarına uyum sağlamasıdır. 1997'de bu tür bulaşma Hong Kong'da kümes hayvanlarında salgın yapan H5N1 suşunun 18 kişide enfeksiyon yapması ile gerçekleşti ve altı hasta kaybedildi. Bu olay avian influenza A viruslarının ara konakta genetik alışveriş olmaksızın ve yeni bir virus oluşmadan direkt olarak insana da bulaşabileceği ve hastalık yapabileceğini göstermektedir (9,10). Böylece influenza'nın hayvan rezervuarlarında gelişebilecek yeterince virülen bir suşun insanlarda hızla yayılarak pandemiye yol açabileceği varsayımı geçerliliğini korumaktadır (4). Gerçekten de H5N1 suşu 2004 yılı başında Güneydoğu Asya'da tekrar ortaya çıkmıştı (11). Asya'da 4-5 milyon kümes hayvanının ölümüne veya telef edilmesine neden olan salgından sonra Tayland ve Vietnam'da 23 insan vakası bildirildi ve 18'i kaybedildi. Bu salgın sırasında insandan insana bulaşma kanıtlanmadı ise de başka bir salgın sırasında aynı insanda hem avian hem de insan influenza suşunun varlığında oluşabilecek genetik alışveriş sonucu çok patojen bir suşun ortaya çıkabilme ve solunum yolu ile insanları enfekte edebilme olasılığı bilim adamlarının en büyük korkusudur.

*Influenza pandemileri:* Yeni bir influenza alttipi oluşur ve hızla yayılırsa, global pandemiler meydana gelir ve mortalite ve morbiditede önemli artışlar görülür. 20 yüzyılda influenza A virusunun yeni alttiplerine bağlı olarak gelişen 3 pandemi görülmüştür. 1918-19 yıllarında "İspanyol gribi", influenza A (H1N1) virusuna bağlı gelişmiş ve tüm dünyada 20 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. 1957'de başlayan "Asya gribi" pandemisinde H2N2 ve 1968'deki "Hong Kong gribi" pandemisinde

H3N2 virusları etkendi. Her seferinde de yeni oluşan virus bir öncekinin yerini alarak uzun yıllar dolaşımında kalmıştır. 1977'de H1N1 virusları 1957 H2N2 salgınından beri 20 yıllık yokluktan sonra tekrar ortaya çıkmışlar ve daha önce bu virusla temas etmemiş çocuk ve genç erişkinleri enfekte etmişlerdir (1,3). Deneyimler, pandemilerin düzensiz olarak önceden öngörülemeyen aralıklarla meydana geldiğini göstermektedir (2). Bu pandemilerin verilerine bakarak yeni bir pandeminin yakın tarihte gerçekleşmesi kaçınılmazdır.

Pandemi başladığında virusların hızla tüm dünyaya yayılacağı beklendiğinden salgının etkilerini azaltacak önlemleri almak için çok geç olacaktır. Dolayısı ile planlamalar ve önlemlerin erken başlatılması şarttır. Burada en önemli nokta influenzanın global sürveysıdır. Böylece dünyanın herhangi bir yerinde gelişecek yeni bir virus erkenden saptanacak ve binlerce insanın yaşamı kurtarılabilir ve belki de pandemide kullanılabilir aşı da geliştirilebilecektir (3).

*İnfluenza atak hızı:* İnfluenza A ve B epidemileri sırasında en yüksek atak hızı, okul çocukluğu ve oyun çocukluğu döneminde saptanmaktadır. Enfeksiyon hızı ufak çocuklarda %40 iken genç erişkinlerde %10-20'dir (1,3,6,12). Ev içinde çocuklar ile temas eden erişkinlerde atak hızı çocuk ile teması olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir (13). Çocuklardaki influenzanın en sık görüldüğü dönem, genellikle erişkininkinden önce gelmektedir ve çocuklar hastalığın toplum içinde yayılmasına neden olmaktadır (1,4).

İnfluenza enfeksiyonunun yayılımı okul, üniversite, askeri kışla, çocuk yuvası gibi ortamlarda çok hızlıdır (1,4). Toplum salgınları sırasında erişkinlerde, süt çocukları ve yenidoğanlarda nozokomiyal enfeksiyonlar da gelişebilir. Hastane ortamında risk grubunda yer alan hastaları akut solunum enfeksiyonu tanısı alan hasta ve personelden izole etmek gerekmektedir (4).

İnfluenzaya bağlı mortalite ve morbidite özellikle gebe kadınlarda, yenidoğanlarda, alta yatan kronik kardiyopulmoner hastalık, metabolik, renal veya hematolojik hastalığı olanlarda ve immünkompromize bireylerde daha yüksektir (1,4,14,15). İnfluenza sağlıklı çocuklarda da her yıl önemli morbiditeye neden olmaktadır. Alta yatan kronik hastalığı olan, 0-4 yaş arası çocuklarda hospitalizasyon oranı 100 000'de 500 iken sağlıklı çocuklarda 100 000'de 100'dür. Beş ile 14 yaş arası çocuklarda ise alta yatan hastalığı olanlarda bu oran 100 000'de 200 iken, sağlıklı çocuklarda 100 000'de 20-40 olarak bildirilmektedir (15,16). Pandemiler dışında influenza epidemileri nispeten hafif seyirli olup yüksek atak hızına rağmen mortalite %1'dir (6).

*Patogenez ve immünite:* virus enfekte bireyin öksürük veya hapşırması sırasında dış ortama saçılan ufak aerosol partiküllerinin inhalasyonu veya solunum sekresyonları ile direkt temas sonucu bulaşır (1). Hastalığın kuluçka süresi sıklıkla 2 gün olup 1-4 gün arasında değişmektedir. İnfluenza çok bulaşıcıdır ve hasta olan kişilerde semptomların gelişmesinden 24 saat öncesinde virus yayılımı başlar. Erişkinlerde virus nazofarinksten 6-8 gün, ufak çocuklarda ise 2 hafta süreyle izole edilebilir (2,17). Patogenez çok iyi bilinmemekle birlikte, enfeksiyon ve viral replikasyon primer olarak solunum yolunun kolumnar epitelinde meydana gelmektedir. Enfekte olan epitel hücrelerinde nekroz, ödem ve enflamasyon hızla gelişir. Bakteriyel süper enfeksiyon gelişmezse, epitel hücrelerinin onarımı 3-5. günde başlar; ancak silyer fonksiyon ve mukus yapımının normale dönmesi için 2 hafta gerekmektedir (1,4).

İnfluenzaya karşı gelişen bağışıklık humoral, sekretuar ve hücreli immünitenin kompleks karışımından oluşur. Hastalığın kuluçka süresi çok kısa olduğundan amnestik antikor uyarılması yeterince koruyucu olamaz. Ancak var olan az miktardaki antikor yine de enfeksiyondan korunmada önemlidir. Doğal enfeksi-

yon sonucunda NA, HA ve diğer antijenlere karşı antikor yanıtı gelişir (1,4). İnfluenza sistemik bir enfeksiyon olmaktan çok, solunum epitelinin enfeksiyonu olduğundan, kanda dolaşan bu antikörlerin ne kadar koruyucu olduğu tartışmalıdır. Ancak çalışmalar serum antikor titreleri ile koruyuculuk arasında pozitif korelasyon gösterdiğinden, lokal antikörlerin yanı sıra, serum antikörlerinin de koruyuculukta önemli olduğu kabul edilmektedir (18).

Çocukluk çağında geçirilen ilk influenza enfeksiyonunun immün sistemde iz bırakıp bırakmadığı da tartışma konusu olmuştur. Bazı kanıtlar ilk karşılaşılan virusa ait antikor yanıtının uzun süre devam ettiğini gösterse de çalışmalar koruyuculuğun ancak yeni influenza virusu daha önce karşılaşılan antijenlerle benzerlik gösterdiği zaman geçerli olduğu yönündedir. Doğal enfeksiyon sonrası o suşa karşı kazanılan bağışıklık en az 4 yıl devam etmektedir. Aynı suş ile reenfeksiyon süresinin enfeksiyonun geçirildiği yaş ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Büyük çocuklarda reenfeksiyon süresinin süt çocuklarına ve ufak çocuklara göre daha uzun olduğu bildirilmektedir (4,19).

*İnfluenza enfeksiyonunda klinik tablo:* İnfluenza enfeksiyonu vakaların %30-50'sinde asemptomatik geçirilir; ancak bu kişiler de yeterince enfeksiyöz olup hastalığı başkalarına bulaştırabilirler (20). Hastalık klasik olarak ani gelişen, sıklıkla titremeye birlikte olan yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, yaygın kas ağrısı, aşırı yorgunluk ve kuru öksürük ile karakterizedir. Bu bulguları boğaz ağrısı, nazal konjesyon izler ve öksürük daha belirgin hale gelir. Nadir olmakla birlikte, konjunktival enfeksiyon, karın ağrısı, bulantı ve kusma klinik tabloya eşlik edebilir (1,3,4,21). Hastalık tipik olarak 1 haftada iyileşir, ancak öksürük ve halsizlik birkaç gün veya birkaç hafta daha devam edebilir. Erken süt çocukluğu döneminde influenza, sepsis benzeri bir tabloya neden olabileceği gibi pnömoni, bronşiyolit veya krup et-

keni de olabilir. Yenidoğanlarda apne sık bir bulgudur. Çocuklarda ateş erişkinden çok daha yüksek olabilir ve febril konvülsiyon gelişebilir. Kusma, karın ağrısı, ishal, miyozit, krup ve otitis media gibi diğer bulgular çocuklarda siktir (1,4).

İnfluenza B virusu influenza A'ya benzer klinik tabloya neden olmakla birlikte, daha hafif seyirlidir; çocuk ve genç erişkinlerde daha siktir. İnfluenza C ise çocuk ve erişkinlerde hafif bir üst solunum enfeksiyonuna neden olabilir (6).

*Komplikasyonlar:* İnfluenza seyri sırasında gelişebilen komplikasyonlar ufak çocuklarda, yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda daha siktir. En sık komplikasyonlar bakteriyel süper enfeksiyonlardır. Enfekte bireylerin %10-50'sinde otitis media gelişir (1,15). Sekonder bakteriyel pnömoni, ateşin tekrar yükselmesi, balgamlı öksürük ve akciğer grafisinde lobar konsolidasyon ile karakterize olup en sık etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ve grup A streptokoklardır. Primer viral pnömoni nadir gelişir ve sıklıkla fataldir (1,4). Ayrıca miyokardit, ensefalit, transvers miyelit, Guillain-Barré sendromu, aspirin kullananlarda Reye sendromu da gelişebilir. İnfluenza B enfeksiyonları sırasında gastroknemius ve soleus kaslarında şiddetli ağrı ve hassasiyet ile karakterize miyozit gelişimi de bildirilmiştir (1,2).

*Tanı:* İnfluenzanın spesifik tanısı gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacak ve spesifik antiviral tedaviyi yönlendirecektir. Tanı özellikle hastaneye yatırılan vakalarda ve ağır hastalığı olanlarda gerekmektedir (1). Tanıda virusun nazofarinksten alınan örneklerde üretilmesi esastır. Virus miktarı ilk 72 saatten sonra hızla azalacağı için kültür örneklerinin mümkün olduğu kadar erken alınması gerekmektedir (2). Kültür geç sonuç verdiğinden, hızlı tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Bu testlerin büyük kısmı viral antijenlerin radyoimmü-

noessey, fluoroimmünoessey ve enzim immünoessey yöntemi ile saptanmasına dayanmakta, ancak A ve B tiplerini ayırt edememektedir (1). Testlerin özgüllüğü %45-90, duyarlılığı %60-95 arasında değişmektedir (2,3). PCR yöntemi ile nükleik asit analizi hızlı bir yöntem olup çok duyarlıdır ancak kontaminasyon olasılığı yüksektir (1,4).

İnfluenza enfeksiyonuna veya aşılamaaya antikor yanıtı hemaglutinasyon inhibisyon, kompleman fiksasyon, nötralizasyon veya enzim immünoessey yöntemleri ile saptanabilir. Ancak serolojinin tanıdaki yararı sınırlıdır; çünkü antikorlar enfeksiyonun 4-6. haftasında saptanabilir (1). Retrospektif olarak, akut ve nekrotik dönemlerinde alınan serum örneklerinde antikor seviyelerindeki 4 kat ve üzeri artış ile hastalık tanısı konulabilir (2).

*Antiviral ajanlarla tedavi ve kemoprofilaksi:* İnfluenza virus enfeksiyonlarında kullanılan 2 ilaç grubu bulunmaktadır: Adamantanlar ve NA inhibitörleri. Adamantan derivelere adamantadin ve rimantadin olup sadece influenza A'ya etkilidirler. NA inhibitörleri ise zanamivir ve oseltamivir olup influenza A ve B'ye etkilidirler (3). Amantadin ve rimantadin kimyasal olarak birbirine benzer, oral yoldan kullanılan ilaçlardır. Amantadin 1 yaş ve üzerinde tedavide, rimantadin ise 13 yaş ve üzerinde tedavide, 1 yaş ve üzerinde de profilaksi de onaylıdır. Her iki ajan da influenza proteinlerinin fonksiyonlarını inhibe eder. Tedavi ilk 48 saatte başlatılırsa hastalık ve viral yayılma süresi 1 gün kısalabilir. (1-4). Ancak ciddi komplikasyonlar önlenemez. Bu ajanlara karşı virüslerde hızla direnç geliştiği ve dirençli virüslerin etrafa yayıldığı gösterilmiştir. Gastrointestinal ve baygınlık, konsantrasyon kaybı, sinirlilik ve konvülsiyon gibi santral sinir sistemi yan etkileri vardır. Tedavi süresi 3-5 gündür (4).

NA inhibitörleri ise enfekte hücrelerden virus salımını azaltarak etkili olurlar. Zanamivir inhale toz şeklindedir ve 7 yaş ve üzerinde inf-

luenza A ve B enfeksiyonunun tedavisinde kullanılabilir. Günde 2 kez 5 gün süre ile özel inhaler aracılığı ile intranasal olarak uygulanır. Oseltamivir ise 1 yaşın üzerinde tedavide ve 13 yaş üzerinde profilaksi de onaylanmıştır (22,23). Hastalığın ilk 48 saatinde başlatılırsa, semptomları ve viral yayılmayı 2 gün kısaltırlar. Ancak komplikasyonları önlediklerine dair veri yoktur. Oseltamivirin en sık gözlenen yan etkisi bulantı ve kusmadır. Zanamivir, bazı vakalarda bronkospazma neden olur; ancak sistemik yan etkileri nadirdir (2,3).

İnfluenza da antiviral tedavi klinikteki minimal düzelmenin faydalı olacağı kişilere (yenidoğan, orak hücreli anemi, bronkopulmoner displazi, astım, kistik fibroz, malignite, diyabet ve kronik böbrek yetersizliği olanlarda), hastalığın ağır seyrettiği çocuklara, atletizm yarışmaları, sınav ve benzeri özel durumu olanlara başlanabilir (2,4).

Kemoprofilaksi ise hiçbir zaman aşının yerine bir alternatif olarak ele alınmamalıdır. İnfluenza A'ya karşı kemoprofilaksi başarısı klinik hastalığı önlemek açısından %70-90'dır. Ancak asemptomatik enfeksiyon gelişebilir (1,2). Aşılı kişilerin kemoprofilaksisi inaktif influenza aşısının immün yanıtını etkilemez ve yeterli koruyuculuk sağlar. Kemoprofilaksi indikasyonları şunlardır:

- 1) Yüksek riskli çocukları aşılamaadan sonraki 2 hafta boyunca, yeterli immün yanıt gelişinceye dek influenzadan korumak için.
- 2) Aşının kontrendike olduğu durumlarda çocukları influenza ve komplikasyonlarından korumak amacı ile (örneğin yumurtaya anafilaksi derecesinde alerjisi olan çocukta).
- 3) Yüksek riskli çocukların aşılanmamış yakın temaslılarında.
- 4) Aşıya antikor yanıtı geliştiremeyecek kadar immünsüprese çocukları korumak için.
- 5) Riskli çocukların bulunduğu kapalı toplumlarda influenza salgınlarının kontrolünde.
- 6) Aşı süşunun dolaşan süşü kapsayamadığı durumlarda aşılı riskli kişileri korumak için.

### İnfluenza aşısı

İnfluenza hastalığından korunmada ilk tercih edilecek yöntem aşılama değildir. İnfluenzaya karşı 2 tip aşı geliştirilmiştir: İnaktif virus aşısı ve canlı atenüe aşı. Ülkemizde sadece inaktif virus aşısı bulunmaktadır.

İnfluenza aşuları kullanıma girdikleri 1930'lu yıllardan beri büyük aşamalardan geçmiştir. İnaktif virus aşısı tavuk embriyosunun allantoik kesesinde çoğaltılır. Formalin ile inaktivasyon öncesi ultra santrifüj yöntemi ile saflaştırılır. Bu şekilde elde edilen aşı tam hücre aşısıdır. Tam hücre aşuları hâlâ birçok ülkede kullanımda olmakla birlikte, 1970'den sonra daha çok subvirion aşuları üretilmektedir. Subvirion veya split aşısı eldesi için virusun lipid membranı eter veya deterjan ile parçalanarak yüzey antijenleri saflaştırılır. Daha sonra ileri saflaştırma teknikleri kullanılarak saf ve subunit aşısı elde edilir. Son olarak influenza A virusunun NA ve HA antijenleri DNA teknikleri kullanılarak elde edilmiştir; ancak henüz bu şekilde lisans almış bir aşı yoktur (3).

**Aşı içeriği:** Hemaglutinin inaktif influenza aşılarının ana immünojenidir. Aşıların içinde, aşı eldesi sırasında kullanılan deterjan ve çözücüler minimal düzeylerde bulunabilir. Ancak saflaştırma işlemleri bunları saptanamayacak düzeylere indirmektedir. Kullanımdaki influenza virus aşılarının büyük kısmında antimikrobiyal özelliğe sahip cıva içeren bir bileşik olan timerosal bulunmaktadır. Rutin çocukluk çağı aşılarındaki timerosal oranları belirgin olarak azaltıldığından bu miktarın teorik olarak yan etki geliştirme olasılığı aşının getireceği yararlarla karşılaştırıldığında önemsenmeyecek düzeydedir (1,3,4).

Kullanımda olan tüm influenza aşılarının içeriği DSÖ tarafından her yıl tekrar belirlenir. 1948'den beri geliştirilen bir sistem ile tüm dünyadaki laboratuvarlar dolaşımda olan influenza viruslarının HA antijenik yapılarını saptamaktadırlar. Bu şekilde elde edilen bilgiler ile yeni aşının antijenik yapısı belirlenmektedir. Aşı üreticileri

her aşamasında DSÖ tarafından sıkı bir şekilde denetlenmektedir. Her üretici firmanın aşısının farklı bazı özellikleri olabilir; ancak HA immünojenitesi ve yapısı standarttır (3). 1978 yılından beri kullanımda olan aşuların büyük kısmı trivalandır. İnfluenza viruslarında antijenik değişiklikler sıkça meydana geldiğinden aşı yapısı bir önceki kış ve ilkbaharda dolaşımda olan virus tipine göre değiştirilir. Trivalan aşular 3 virus suşu içerir: İnfluenza A (H1N1 ve H3N2) ile influenza B virusu (1,2). İnfluenza aşısının her yıl yapımında aynı şema izlenmektedir. Aşı yapımı için çalışmalar kışın ilk aylarında başlar. Dolaşımda olan viruslar saptanarak üreticilere bilgiler iletilir. Böylece 6-8 ay içinde yeni aşı hazırlanır. 2004-2005 mevsiminde kullanımda olan aşı preparatları A/Fujian/2002/411(H3N2), A/New Coledonia/99/20(H1N1) ve B/Shanghai/2002/361 antijenlerini içermektedir (24).

**Aşı immünojenitesi:** İnfluenza aşısının hastalığı önleme veya şiddetini azaltmadaki etkinliği, aşılanan kişinin yaşı ve immünolojik durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörlerden en önemlisi, aşı suşları ile dolaşımda olan suşlar arasındaki antijenik benzerliktir. Global influenza sürveyansındaki ilerlemeler sayesinde her yıl dolaşan viruslar ile aşı içeriğinin uyumu artmaktadır. Genel olarak aşı virusu ile dolaşan virus uyumunun gerçekleştiği yıllarda aşının etkinliği kanıtlanmış influenza enfeksiyonlarında %70-90'dır (3,25). Ciddi komplikasyonlardan korunma, hospitalizasyon oranlarında azalma ve ölümden azalma belirgin olarak daha fazladır. Ancak majör antijenik shift durumlarında aşının etkinliği belirgin olarak azalmaktadır (1).

Daha önce aşılınmamış veya influenza ile enfekte olmamış çocuklarda tek doz aşılama ile yeterli koruyuculuk elde edilememektedir. Bu nedenle 9 yaşın altındaki çocuklarda ilk aşılama 1 ay ara ile 2 doz trivalan inaktif influenza aşısı uygulanması gerekmektedir (1,2). Daha önce aşılınmış çocuklarda ise tek doz aşı yeterlidir (1,2).

Normal bireylerin %90'ında aşılamaı izleyen 2 hafta içinde antikor titresinde artış başlar ve aşılamaıdan 4-6 hafta sonra en yüksek düzeye ulaşır. Ancak bu antikorların yaklaşık %50'si 6 ay içinde azalmaktadır (26). Koruyuculuk sağlıklı genç erişkinlerde 1 yıldan daha uzun süre devam etse de her yıl aşılamaı önerilmektedir. Çünkü her yıl bir ya da daha fazla aşı antijeninde değişiklik yapılmaktadır. Ayrıca aşılamaı izleyen yıl içinde antikor titresinde azalma saptanmaktadır (1,3).

Influenza aşısı intramüsküler uygulanır. Subkütan verildiğinde daha fazla reaksiyon gelişmektedir. Erişkin ve büyük çocuklarda aşı deltoid kasa süt çocuklarında ve ufak çocuklarda ise anterior uyluğa yapılmalıdır. Tablo 1'de farklı yaşlara göre aşı dozu ve uygulama şekli özetlenmiştir.

İnaktif influenza aşısı ile ilgili özel durumlar: İmmün sistemi baskılanmış bireylerde influenza aşılamaına zayıf yanıt gelişmektedir. Kemoterapi alan çocuklarda ideal aşılama zamanı kemoterapi kesildikten en az 3 hafta sonrasındır. Bu sırada periferik granülosit ve lenfosit sayısı 1000/mm<sup>3</sup> üzerinde olmalıdır. İleride kemoterapi almayacak çocuklarda aşıya sero-konversiyon yanıtı daha yüksektir (2,4).

Kısa süreli kortikosteroid kullanımı ya da al-

terne gün kullanım durumlarında influenza aşısına immün yanıt etkilenmemektedir. Yüksek doz steroidin uzun süreli verilmesi (≥2 mg/kg/gün veya total 20 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) antikor yanıtını etkiler. Bu durumda yüksek doz steroid alımı sırasında influenza aşılamaı ertelenebilir. Ancak bu ertelemenin hastanın mevsim öncesi aşılamaını etkilemesine dikkat edilmelidir (2).

Altı ayın altındaki çocuklarda aşı uygulaması hakkında yeterli veri yoktur. Antikor yanıtı değişkendir. Bu çocuklarda influenza açısından risk oluşturan kardiyopulmoner hastalık gibi bir durum varlığında büyük çocuklarda olduğu gibi artmış influenza riski söz konusudur. Ancak bu çocuklarda ne aşılamaı ne de amantadin, rimantadin veya NA inhibitörleri ile kemoprofilaksi uygundur. Bu durumda riskli çocuklarla yakın teması olan büyük çocuk ve erişkinlerin aşılamaı hastalıktan korunmada en geçerli yoldur (1-4).

*Influenza aşısının endikasyonları:* İnfluenza aşısı, yaş ve altta yatan hastalık nedeniyle influenza komplikasyon riski artmış, 6 aydan büyük çocuk ve erişkinler için önerilmektedir. Yüksek risk grubundaki kişilerle yakın teması olan sağlık çalışanları ve ev içi temaslıları da aşılamaıdır. Özellikle okullarda, kalabalık yatakhanelerde kalan, spor ekiplerinin üyesi olan veya bakımevlerinde kalan kişilerde de aşılama önemlidir. Bunun yanı sıra tamamen sağlıklı olan ancak influenza ile enfekte olma riskini azaltmak isteyen tüm çocuk ve erişkinlere de aşı uygulanabilir (2). Ancak ekonomik kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda aşılamaı riskli gruplara yönlendirilmelidir. Tablo 2'de aşı endikasyonları belirtilmektedir.

*Gebelikte influenza aşılamaı:* İnfluenza ve komplikasyonları için risk faktörlerini taşıyan gebelerin, gebelik sürelerine bakılmaksızın influenza sezonu öncesinde aşılamaı gerekmektedir. Ayrıca herhangi bir risk faktörü taşımayan gebelerin de influenza sezonunda gebeliklerinin 14. haftasından sonra ya da

**Tablo 1. Influenza aşı uygulaması**

Yaş	Doz	Doz Sayısı	Uygulama Yolu **
6-35 ay	0.25 mL	1-2*	IM
3-8 yaş	0.5 mL	1-2*	IM
≥ 9 yaş	0.5 mL	1	IM

\*İnfluenza aşılamaının ilk kez yapılacağı 9 yaşından küçük çocuklarda en az 1 ay ara ile iki doz aşı uygulanması önerilir. Daha önce aşılamaı olan 9 yaşından küçük çocuklarda tek doz aşı uygulaması yeterlidir.

\*\*Büyük çocuklara ve erişkinlere uygulama deltoid kas içine, bebek ve küçük çocuklarda ise uyluğun anterolateral bölgesine IM olarak yapılmalıdır.

**Tablo 2. İnfluenza aşısının endikasyonları**

<p><b>A</b> - İnflenzaya bağlı komplikasyon gelişimi açısından yüksek riskli grup</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 65 yaş üzerinde olanlar</li> <li>- Kronik pulmoner veya kardiyovasküler hastalığı olan çocuk ve erişkinler</li> <li>- Astım</li> <li>- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</li> <li>- Kistik fibroz</li> <li>- HIV enfeksiyonu olanlar</li> <li>- Bakımevlerinde bulunanlar</li> <li>- Kronik metabolik hastalıklar (Diyabet vb.)</li> <li>- Kronik böbrek yetersizliği</li> <li>- Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler</li> <li>- İmmünsüprese hastalar veya immünsüpresif ilaç kullananlar</li> <li>- Gebeler</li> <li>- 6 ay-18 yaş arası, sürekli aspirin tedavisi almakta olan çocuklar</li> </ul>
<p><b>B</b> - Yüksek riskli kişilere enfeksiyonu bulaştırma riski olanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli</li> <li>- Bakımevlerinde çalışanlar</li> <li>- Yüksek riskli hastalarla teması olabilecek diğer kişiler</li> <li>- Yüksek riskli hastanın diğer aile bireyleri (çocuklar dahil)</li> </ul>

erken lohusalık döneminde aşılınması önerilmektedir. Gebelik sırasında geçirilen influenza enfeksiyonunun kalp hızını ve oksijen tüketimini artırdığı, akciğer kapasitesini düşürdüğü ve immün fonksiyonlarda bozukluklara yol açarak komplikasyonlarda artışa neden olduğu bilinmektedir. İnfluenza aşısı canlı bir virus aşısı olmadığı ve majör sistemik reaksiyonları nadir olduğu için birçok uzman gebeliğin herhangi bir döneminde influenza aşısının güvenle uygulanabileceğini belirtmektedir. Ancak, ilk trimesterde spontan düşüğün sık olması ve bu dönemde geleneksel olarak gereksiz her türlü girişimden sakınılması nede-

niyle, bazı uzmanlar aşının rastlantısal erken gebelik kayıplarıyla ilişkilendirilmesinden sakınmak için uygulamayı ikinci trimesterde yapmayı tercih etmektedirler (1,2). Gebe kadınının aşılınması transplasental yoldan antikor geçişini sağlayacağı için, yenidoğanı da enfeksiyondan koruyacaktır (1). Emziren anneye aşı uygulanması emzirmenin güvenliğini etkilemez. Ayrıca, emzirme de immün yanıtı olumsuz olarak etkilemez ve aşı için kontrendikasyon değildir (2).

*Uluslararası seyahat:* İnfluenza salgınının olduğu bölgelere seyahat edecek kişilere de aşı uygulanmalıdır. Aşı kararı yolculuk yerine, kalış süresine, influenzaya yakalanma riskine (mevsim, daha önce aşılınma durumu) ve ciddi hastalık geçirme olasılığına göre verilir. Kuzey ve Güney yarıkürelerdeki ılıman iklimlerde gezginler yaz aylarında da influenza ile karşılaşabilirler. Özellikle grup halinde yapılan gezilerde ve grup içinde influenzanın dolaşımında olduğu bölgelerden gelen kişilerin varlığında bu risk artmaktadır (2).

*Aşı uygulaması:* İnfluenza aşısı sonbaharda, influenza sezonu öncesinde yapılmalıdır. Ülkemiz için en uygun zaman ekim başlangıcından, kasım ayının ortasına kadar olan dönemdir. Aşının ilk defa yapıldığı, 9 yaşından küçük çocuklarda yeni sezon aşılının hazır olmasıyla birlikte, eylül ayında ilk dozun yapılması ve ikinci dozun en erken 1 ay sonra ve aralık ayından önce yapılması uygundur. Aşılama için uygun fırsatları kaçırmamak için influenza aşısı, riskli hastalara eylül ayında aşının çıktığı andan itibaren de uygulanabilir. Ayrıca kasım ayından sonra başvuran riskli vakalara aşı, influenza mevsimi süresince, hatta mevsim sonrası bile uygulanabilir (4). İnaktif aşı diğer aşılarla birlikte aynı zamanda uygulanabilir, ancak ayrı enjektörlerle ve farklı vücut yerlerine yapılması gerekmektedir (2).

*Aşı reaksiyonları, istenmeyen etkiler ve kontrendikasyonlar:* İnfluenza aşısı enfeksiyöz olmayan virus içerdiğinden influenzaya yol

açamaz. Aşılananların üçte birinden daha azında saptanan en sık yan etki, aşılama yerinde 2 gün kadar süren ağrı ve lokal reaksiyonlardır (1-4,27). Ateş, kırıklık, kas ağrısı ve diğer sistemik semptomlar nadiren meydana gelir ve genellikle ilk kez aşılanan 2 yaş altındaki çocuklarda %10-35 oranında görülür. Bu reaksiyonlar, aşılamadan sonraki 6-12 saat içinde başlar ve 1 veya 2 gün sürebilir (1).

Nadir olarak bazı vakalarda akut, alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Ürtiker, anjioödem, alerjik astım ya da anafilaksi şeklinde olabilen bu reaksiyonlar aşı bileşenlerinden birine gelişen aşırı duyarlılıktan kaynaklanmaktadır. Reaksiyonların çoğu, kullandığı influenza aşılarında eser miktarda bulunan yumurta proteinlerine bağlıdır. Şiddetli yumurta alerjisi olan kişilerde bu protein ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Yumurta yedikten sonra ürtiker gelişen, dudakları, dili şişen, akut solunum sıkıntısı ya da kollaps geçirme öyküsü olan kişilerde aşı uygulama kararı uzman doktorlar tarafından ayrıntılı değerlendirme sonrası alınabilir. Bu kişilere deri testi ve gerekirse duyarsızlaştırma işlemi sonrası aşı güvenle uygulanabilirse de, genel yaklaşım gerek reaksiyon geliştirme riski, gerekse aşının her yıl uygulanma zorunluluğu nedeniyle inaktif influenza aşısının bu kişilere yapılmaması ve kemoprofilaksi ile koruma uygulanması şeklindedir (1-4).

Bazı yıllar, influenza aşı uygulamaları Guillain-Barré sendromu (GBS) sıklığında hafif bir artış ile birlikte. Aşılamadan sonraki 6 hafta içinde GBS gelişimi ilk kez 1976'daki domuz kaynaklı influenza aşı kampanyası sırasında bildirilmekle birlikte, 1990'a dek vaka saptanmamıştır. Son olarak vaka kontrollü bir çalışmada, 18-64 yaş arası kişilerde influenza aşısının GBS riskinin, hafif arttığı bildirilmiştir (1,25). Bu artış aşılanmış 1 milyon kişide 1 vaka şeklindedir. GBS aşılamasının bir riski olsa bile, bu risk influenza hastalığının getireceği risklerin yanında yok sayılacak kadar düşüktür (1).

Influenza aşılması astımlı çocuklarda bronş hiperreaktivitesinde artışa neden olmaz ve akut astım alevlenmelerinden de korunma sağlamaktadır (28).

Aşılama sırasında akut febril hastalığı olan kişiler semptomlar düzeline dek aşılanmamalıdır. Ancak ateşsiz minör hastalıklarda aşı yapılabilir.

*Üniversal aşılama:* Japonya'da 1977 yılından beri okul çocuklarına rutin influenza aşılama programı uygulanmaktadır ve her yıl bu şekilde 37 000 ile 45 000 ölümün önlendiği sanılmaktadır. ABD'de de Ekim 2004 tarihinden itibaren yüksek riskli kişilerin aşılanması programı genişletilerek 6-23 ay arası tüm çocuklara yıllık influenza aşılması programı konulmuştur. Riskli gruplara ek olarak, ufak çocukların ve okul çocuklarının üniversal aşılması bu yaş grubundaki ciddi morbiditeyi azaltmakla kalmayacak, aynı zamanda salgın gelişimini ve yüksek riskli hastaların virüsle karşılaşmasını önleyecektir (3,24). Ancak ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için üniversal aşılama henüz erkendir. Bu nedenle aşılamada önceliğin riskli gruplara, gebe kadınlara, sağlık çalışanlarına ve yüksek riskli hastaların ev içi temaslarına verilmesi önerilmektedir.

### Canlı aşı

Soğuğa adapte canlı atenüe influenza aşılması Rusya'da uzun yıllardır kullanılmaktadır. Atenüe canlı trivalan aşı içerik bakımından inaktif aşuya benzerdir. Her yıl antijenik varyantlar değiştirilir. Virusun doğal enfeksiyon yolu olan nazal yol ile verilir ve oluşan immün yanıt da doğal enfeksiyona benzer şekilde oluşur. Aşılama sonrası salgısal IgA ve serum antikorlarında artış, hücrel immünite ve interferon yanıtı gelişmektedir (29). Aşı Temmuz 2003'te Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından onaylanmış ve kullanıma sunulmuştur. Sağlıklı çocuk, adolesan ve erişkinlere önerilmektedir. Beş yaş altı ve 50 yaş üzerinde güvenilirlik ile ilgili yeterli

veri olmadığından önerilmemektedir. Beş-sekiz yaş arasında ilk kez aşılama 60 gün ara ile 2 doz, 9-49 yaş arasında ise tek doz intranasal olarak uygulanmaktadır. İnaktif influenza aşısından farklı olarak kronik hastalığı olanlarda, immünsüpresif ajan kullananlarda, malignite vakalarında, uzun süreli salisilat tedavisi alanlarda, gebe kadınlarda ve yumurta veya aşı komponentlerine karşı alerjik reaksiyon geçirenlerde canlı atenüe aşı kontrendikedir (30).

Aşının etkinliği ilk yıl için %93, ikinci yıl için ise %86 olarak bildirilmektedir (31). Aşı çocuklarda iyi tolere edilmekte ve kolay uygulanmaktadır. Yan etkiler %9 vakada saptanan hafif rinit ve %5 vakada ilk 2 gün saptanan hafif ateş yükselmesidir. Sonraki dozlarda bu yan etkiler de azalmaktadır.

### Kaynaklar

1. Subbarao K. Influenza Viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1159-66.
2. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, ed. *Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:382-91.
3. Fukuda K, Levandowski RA, Bridges CB, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia: Saunders; 2004:339-70.
4. Glezen WP. Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 2252-69.
5. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: Implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.
6. Cunha BA. Influenza: Historical aspects of epidemics and pandemics. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18: 141-55.
7. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
8. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354: 1277-82.
9. Subbarao K, Klimov A, Katz J et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998; 279:393-6.
10. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:129-49.
11. Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases-United States 2004. *MMWR* 2004;53(5):97-100.
12. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185:147-52.
13. Glezen WP. Considerations of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1980;2:408-20.
14. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: A retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008-16.
15. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004;53(RR06):1-40.
17. Frank AL, Taber LH, Wells CR et al. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981;144:433-41.
18. Hobson D, Curry RL, Beare AS et al. The role of serum hemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg* 1972;70:767-77.
19. Frank AL, Taber LH. Variation in frequency of natural reinfection with influenza A viruses. *J Med Virol* 1983;12:17-23.
20. Elder AG, O'Donnell B, McCruden EA et al. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow health-care workers during the 1993-1994 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *BMJ* 1996;313: 1241-2.
21. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
22. 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;19:410-7.
23. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
24. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: The pediatric experi-

- ence. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733-40.
25. Gross PA, Russo C, Dran S et al. Time to earliest peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:491-2.
26. Wright PF, Thompson J, Vaughn WK et al. Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: An overview of age-related antigenicity and reactogenicity. *J Infect Dis* 1977;136:S731-41.
27. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM et al. Vaccines Safety Datalink. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138:306-10.
28. Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD et al. Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *Vaccine* 1999; 18:28-88.
29. Longini IM, Halloran ME, Nizam A et al. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: Implications for influenza epidemic control. *Vaccine* 2000;18:1902-9.
30. Belshe RB, Mandelman PM, Treanor J et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Eng J Med* 1998;338:1405-12.