

Mevsimsel Grip Aşısının Etki ve Yan Etkileri

F.Bilgecan Özdemir, Burcu Yüksel, Elif Kılıç, Berk Batman, M.Kürşat Şimşek

Danışman: Doç. Dr.Fusun Can

İnfluenza virüsü tüm dünyada pandemilere ve epidemilere yol açar. Bu hastalığa karşı korunmada, tipik olarak İnfluenza A'nın iki, B'nin bir suşundan oluşan ölü influenza virüslerini içeren aşı kullanılır. Ancak bu aşının lokal ve sistemik yan etkileri görülmektedir. Bu çalışma, mevsimsel grip aşısının yan etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla, 312 kişiye rasgele örnekleme yöntemiyle anket uygulanmıştır.

Mevsimsel grip aşısı olan kişilerin %35,5 oranla en sık ekim ayında aşı oldukları ve en sık kullandıkları aşı markasının %39,9 oranla vaxigrip olduğu görülmüştür. Ayrıca mevsimsel aşısı olan kişilerin %29,6'sının aynı zamanda domuz gribi aşısı da oldukları belirlenmiştir.

Aşı uygulanmasından sonra ilk dört gün içerisinde en çok görülen lokal yan etkinin aşı yerinde ağrı ve en çok görülen sistemik yan etkinin halsizlik olduğu bulunmuştur. Beş günden görülebilecek yan etkiler ise çok az sayıda kişide görülmüştür.

Görülen yan etkiler, yaşlara göre incelendiğinde ilk dört gün içinde; 06-17 yaş arasında en sık görülen lokal yan etkinin yan etkinin %49,2 oranla aşı yerinde ağrı, sistemik yan etkinin %26,2 oranlarla aşidan sonra kırgınlık ve halsizlik olduğu görülmüştür. 18-65 yaş grubunda en sık görülen lokal yan etki %29,8 oranla aşı yerinde ağrı, sistemik yan etki %19,9 oranla aşidan sonra halsizliktir. 65+ yaş grubunda ise en sık görülen lokal yan etki %23,9 oranla aşı yerinde ağrı, sistemik yan etki %16,9 oranla aşidan sonra kırgınlık olarak bulunmuştur.

Giriş

İnfluenza (grip) çok eski zamanlardan beri bilinen ve sık görülen bir hastalıktır. İlk kez MÖ 412'de Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Orthomyxo viridea ailesinin tek üyesi olan bir zarflı RNA virüsüdür. İnfluenza virüsünün A, B ve C olarak üç anatipi ve çok sayıda alt tipi vardır. İnfluenza A ve B insanlarda enfeksiyon yapan türlerdir. İnfluenza A virüsleri, bütün

dünyayı tutan pandemilere ve epidemilere sebep olurlar. Bu virüsün neden olduğu pandemiler, yaklaşık her 10-20 yılda bir görülse de, neden oldukları büyük salgınlar hemen her yıl çeşitli ülkelerde ortaya çıkar. İnfluenza virüslerinin zarfında 2 tip diken bulunur. Hemaglütinin, hücre yüzey almacına bağlanır. Nöraminidaz ise enfekte hücreden proteini virüsün salınımını sağlar. İnfluenza virüsünün antijenik yapısını hemaglütinin (H1,2,3) ve nöraminidaz (N1,2) belirler. Hemaglütininde küçük ve yavaş gelişen zincir değişiklikleri (antijenik drift) epidemilere yol açabilir, ani ve büyük değişiklikler ise (antijenik shift) pandemilere neden olur.

5 yaş altı çocuklarda hastaneye akut solunum yolu enfeksiyonu ve ateşle başvuruların %10-19'u influenza kaynaklıdır. Erişkinlerde gribe bağlı hastaneye yatış oranı 560/100.000; gribe bağlı ölüm oranları 0-49 yaş arasında 4-6/ 100.000, 50-64 arasında 7.5/ 100.000, 65 yaş üzerinde 98.3/100.000 olarak bildirilmiştir (Mullooly JP, Neuzil KM).

Bulaş yolu enfekte kişilerin virüs taşıyan solunum salgılarının damlacık yoluyla virüse duyarlı kişiye geçmesi ile olur. İnflüzanın kesin tanısı, hastalığın ilk üç günü içinde ateşli dönemde alınan boğaz-burun çalkantısı ya da sürüntüsünden virüs izolasyonu ile olur. Hemaglutinasyon inhibisyon testi, PCR ya da ELISA teknikleriyle burun akıntılarında viral antijenlerin saptanması ve kültür, influenzada virüs tipinin belirlenmesi için gereklidir. Korunma influenzaya karşı inaktive virüs aşısı geliştirilmesiyle ve virüs replikasyonunu yavaşlatan ilaçlarla sağlanabilir. İnfluenza A'nın tedavisinde amantadin, rimantadin, zanamvir ve oseltamvir kullanılır (Thompson WW) .

Tipik olarak influenza A'nın iki, B'nin bir suşundan oluşan ölü influenza virüslerini içeren aşı korunmanın temelidir. İki A suşu, yeni izole edilmiş H1N1 ve H3N2'dir. Aşı, yeni beliren suşların antijenlerini kapsaması için genel olarak her yıl yeniden düzenlenir. 2009 yılı influenza aşısı: A/brisbane/59/2007 (H1N1)-like, A/brisbane/10/2007 (H3N2)-like ve B/Brisbane/60/2008-like antigenes içerir. 2010 yılında A/california/7/2009 (H1N1)-like virüsü brisbane yerine eklenecektir (Gaglani MJ).

İki tip aşı vardır. Yıllardır kullanılan aşı, virüsün arıtılmış protein alt birimlerini içeren ölü aşıdır. Bu aşı embriyonlu yumurtada üretilen virüsün inaktive edilmesi ile hazırlanmaktadır. Bu tip aşının da iki alt birimi bulunmakta olup, bir tanesi "parçalanmış virüs aşısı", diğeri "arıtılmış altbirim aşısı" olarak isimlendirilir. Hamilelere, sağlık çalışanlarına, 25 yaş altı ve

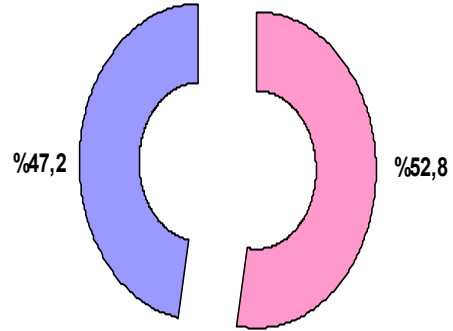
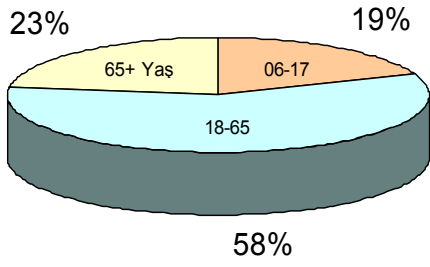
65 yaş üstü kişilere, kronik hastalığı olanlara, immun yetmezliği olanlara her yıl influenza aşısını yaptırması önerilmektedir. Son yıllarda üretilen canlı aşı yine embriyolu yumurtada hazırlanan, attenuue aşıdır. Nazal sprey olarak uygulanır. Ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada aşı ile ilgili kısa ve uzun dönemli yan etkiler bildirilmektedir. 5 yaş altı çocuklarda Ateş, döküntü, enjeksiyon yerinde reaksiyon, nöbet; erişkinlerde aşı yerinde ağrı, ateş, halsizlik, mialgia, baş ağrısı en sık görülen yan etkilerdendir (Belshe RB).

Bu çalışmanın amacı ülkemizde mevsimsel grip aşısı uygulanmış kişilerde aşı sonrası izlenen bulguların araştırılmasıdır. Bu amaçla anket tekniği kullanılacaktır. Veriler Swine Influenza aşısı sonrası görülen bulgularla karşılaştırılacak ve sonuçlar değerlendirilecektir.

Gereç Ve Yöntem

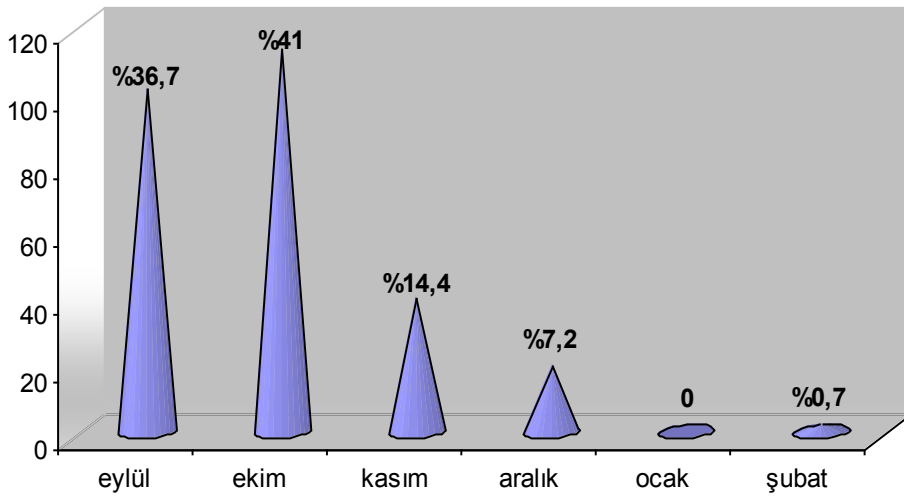
Çalışmamızda mevsimsel grip aşısının yan etkilerini araştırmak amacıyla rastgele örnekleme yöntemiyle anket hazırlanmıştır. Hazırlanan anket istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek sayıda(300) kişiye uygulanacaktır. Bu anket mevsimsel grip aşısı olmuş farklı yaş gruplarındaki (6-17, 18-65, 65+) kişiler üzerinde yapılmak üzere planlanmıştır. Anket formunda yaşın yanı sıra cinsiyet, domuz giribi aşısı olup olmadığı, olduğu aşının markası ver olduğu ay, aşidan önce ve sonra grip geçirip geçirmediği, kanser gibi rahatsızlığının olup olmadığı, organ nakli geçirip geçirmediği ve kortizon gibi immunsupresör bir ilaç kullanıp kullanmadığı sorgulanmıştır. Grip aşısının yan etkileri erken dönem ve geç dönem olarak belirtilmiştir. İlk 4 gün içinde ortaya çıkabilecek bulgular aşı yerinde gerçekleşebilen lokal ve sistemik bulgular olarak sınıflandırılmış ve bunlar anket formunda sorgulanmıştır. Grip aşısından 5 gün sonra gerçekleşebilecek kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik, otoimmün ve hepatolojik rahatsızlıklara ait bulgular geç dönem olarak anket formunda sorgulanmıştır. Çalışma grubu öğrencileri veri toplama konusunda gerekli eğitimi almışlardır. Erişkinlerden veriler yüz yüze görüşme, çocuklardan ise veliler veya rehberlik öğretmenlerinin isteği ile toplanmıştır. Bütün veriler SPSS programında toplanmış ve istatistiksel olarak analizler yapılmıştır. Anketin uygulanacağı bölgeler olarak öncelikle Başkent Üniversitesi Kolej Ayşeabla Okulları olmak üzere çeşitli okullar, Ümitköy Özcan Huzurevi, Başkent Üniversitesi Hastanesi Ümitköy Polikliniği, çeşitli illerdeki farklı eczaneler ve yakın çevredeki populasyonlar seçilmiştir.

Bulgular

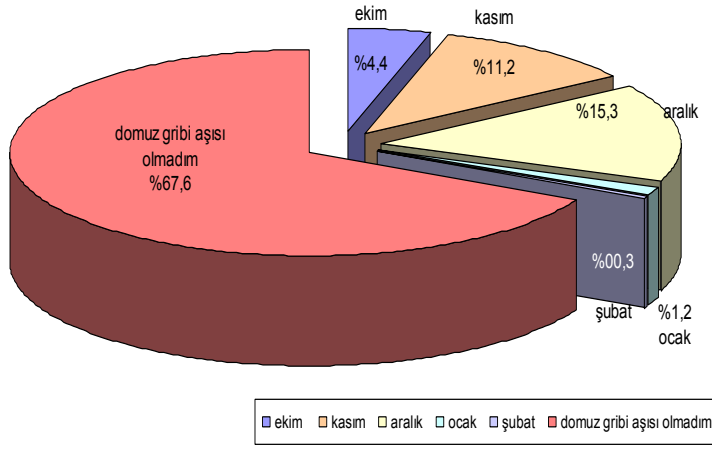


Şekil 1: Ankete katılanların yaş dağılımı

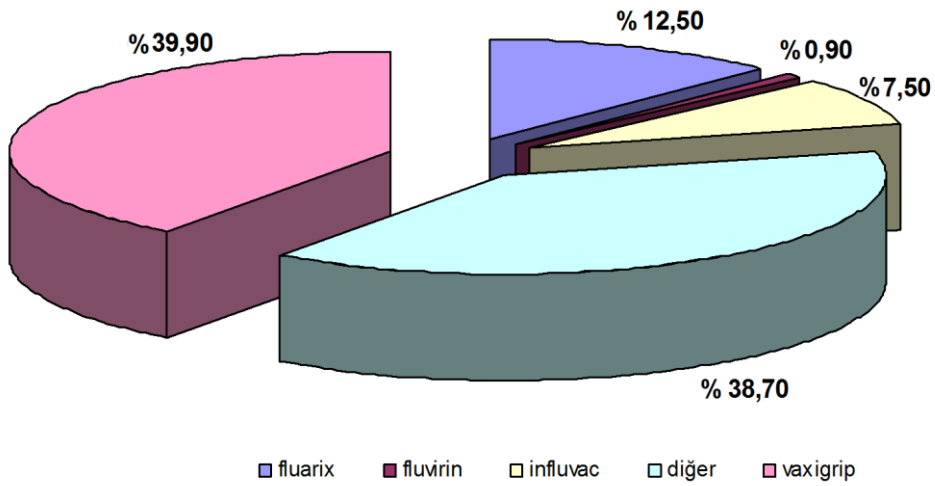
Şekil 2: Ankete katılanların cinsiyet yüzdeleri



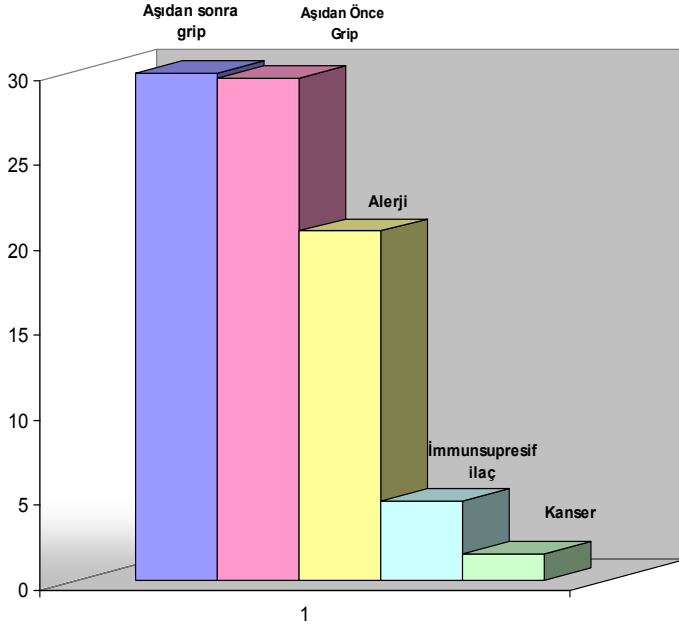
Şekil 3: Aylara göre aşı olma yüzdeleri



Şekil 4: Domuz gribi aşısı olma yüzdeleri



Şekil 5: Kullanılan aşılarda markalara göre dağılımı



Şekil 6 : Genel özelliklerin yüzdesi

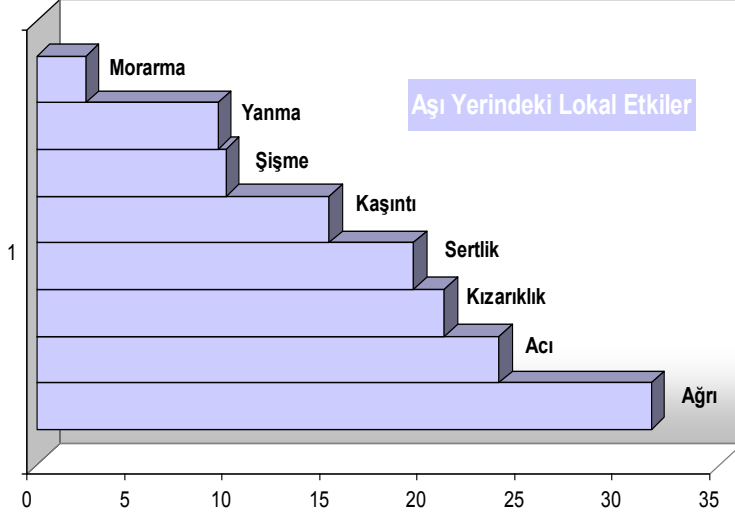
Şekil 1 de bulunan verilere baktığımızda anket uyguladığımız 317 kişiden 61 tanesi (%19,2) 06-17 yaş aralığında, 184 tanesi (%58,0) 18-65 yaş aralığında, 71 tanesi (%22,4) 65+ yaş aralığında olduğu görülmüştür. Şekil 2 de görüldüğü gibi bu kişilerin 159'sı kadın (%49,5) ve 142'si (%44,2) erkektir, 16 kişi ise cinsiyet belirtmemiştir.

Ankete katılan kişiler, %41 oranla en sık ekim ayında aşı olmuşlardır (114 kişi). Bunu %36,7 oranla eylül (102 kişi), %14,4 oranla kasım (40 kişi), % 7,2 oranla aralık (20 kişi) ve %0,7 oranla şubat (2 kişi) ayı izlemektedir. Ocak ayında ise aşı olan yoktur (şekil 3).

Şekil 4'te görülen tabloda kişilerin %7,5'inin influvac (24 kişi), %39,9'unun vaxigrip (128 kişi), %12,5'inin fluarix (40 kişi), %0,9'unun fluvirin (3 kişi) ve %39,3'ünün (122 kişi) diğer aşı markalarından aşı olduğu görülmektedir.

Şekil 5'te kişilerin %29,6'sının domuz gripi aşısı olmuş, 67,3'ünün ise olmamış olduğu, bunun yanında %4,4'ünün ekim(14 kişi), %11,2'sinin kasım (36 kişi), %15,3'ünün aralık (49 kişi), %1,2 sinin ocak (4 kişi) ve %0,3 kişinin şubat (1 kişi) ayında aşı olduğu görülmektedir.

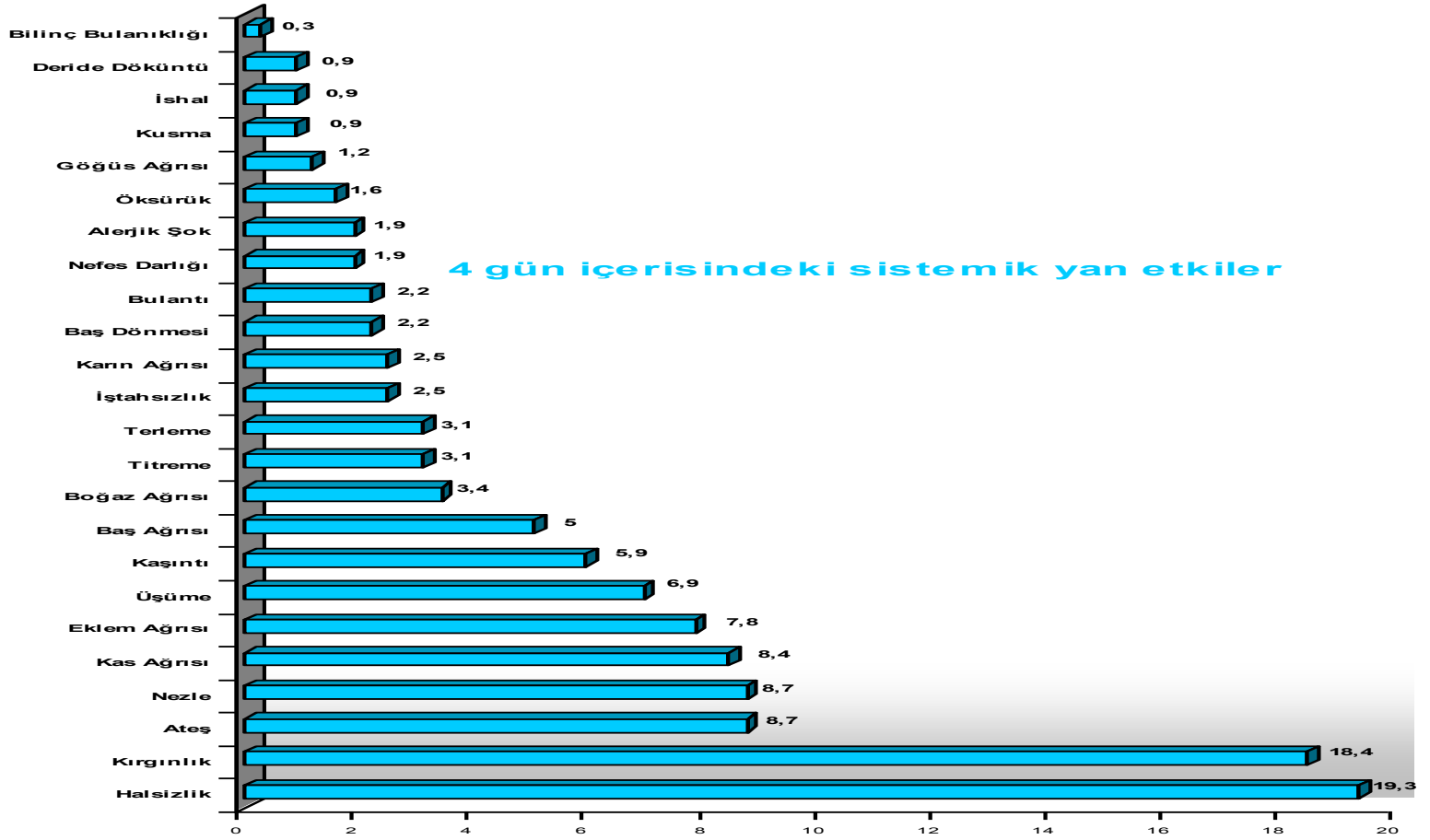
Ülkemizde ekim ayında domuz gribi aşısı bulunmadığı için bu %4.4lük orandaki kişilerin yurt dışında aşı olma ihtimalleri düşünülmektedir.



Şekil 7 : Aşı sonrası ilk 4 gün içinde görülen lokal belirtiler

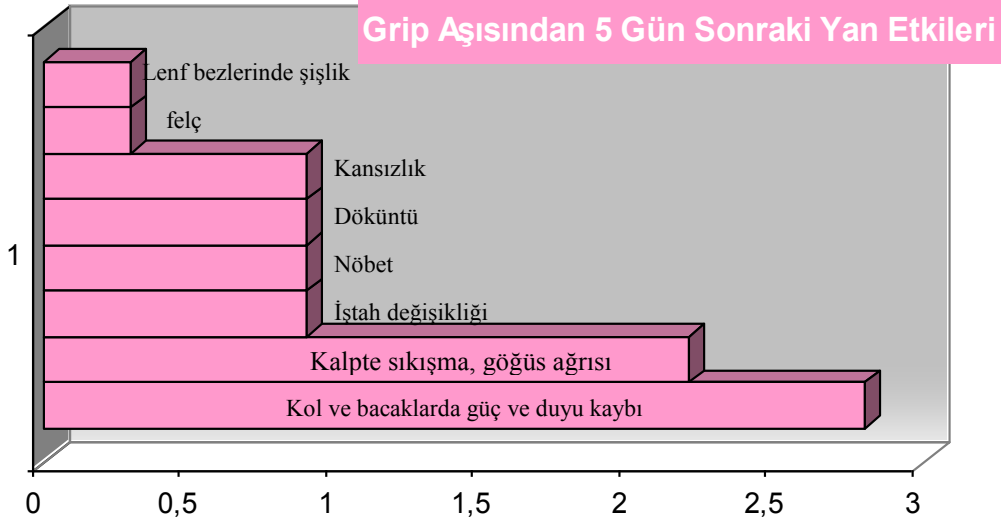
Acı 76(%23.7), ağrı 101 kişi (%31.5) , kızarıklık 67 kişi (%20.9), yanma 30 kişi (%9.3), morarma 8 kişi (%2.5), sertlik 62 kişi (%19.3), şişme 31 kişi (%9.7), kaşıntı 48(%15) kişide görülmüştür.

Mevsimsel grip aşısı uygulandıktan sonra ilk 4 gün içerisinde görülen sistemik etkiler; halsizlik 62 kişi (% 19,3), kırgınlık 59 kişi (%18.4), ateş 28 kişi (% 8,7), nezle 28 kişi (%8.7), ishal 27 kişi (%8.4), kas ağrısı 25 kişi (%7.8), üşüme 22 kişi (%6.9), kaşıntı 19 kişi (%5.9), baş ağrısı 16 kişi (%5), boğaz ağrısı 11 kişi (%3.4), titreme 10 kişi (%3.1), terleme 10 kişi (%3.1), iştahsızlık 8 kişi (%2.5), eklem ağrısı 8 kişi (%2.5), baş dönmesi 7 kişi (%2.2) , bulantı 7 kişi (%2.2), nefes darlığı 6 kişi (%1.9), alerjik şok 6 kişi (%1.9), öksürük kişi 5 (%1.6), göğüs ağrısı 4 kişi (%1.2), kusma 3 kişi (%0.9), deride döküntü 3 kişi (%0.9), bilinç bulanıklığı 1 kişi (%0.3) olarak belirlenmiştir



Şekil 8 : Aşı sonrası ilk 4 gün içinde görülen sistemik belirtiler

Aşının geç döneminde(5 günden sonra) görülebilen yan etkilerinden: kalpte ağrı, çarpıntı, göğüs sıkışması 7 kişi (%2.2); lenf bezi şişmesi 1 kişi (%0.3); aşırı kilo alma veya iştah değişikliği 3 kişi (%0.9); nöbet geçirme 3 kişi (%0.9); kol ve bacaklarda güç-duyu kaybı 9 kişi (%2.8); felç geçirme 1 kişi (%0.3); kansızlık ve/veya kanama problemi kişi 3 (%0.9); deride döküntü 3 (%0.9) kişide bulunmuştur.



Şekil 9 : Aşıdan 5 gün sonra görülen sistemik belirtiler

Sistemik yan etkilerinin yaş grupları ile ilişkisi incelenmiştir. Sonuç olarak; aşıdan sonra gözlenen ateş, halsizlik, kırgınlık, baş dönmesi, bayılma ve organ nakli sorunu (bu yan etkiler anket uygulanan kişilerin hiçbirinde gözlenmemiştir.), bilinç bulanıklığı, kas ağrısı, baş ağrısı, öksürük, nezle, kaşıntı ve deride döküntünün yaşla anlamlı bir ilgisi olmadığı ortaya çıkmıştır. Geriye kalan “aşıdan sonra üşüme, titreme, terleme, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, kas ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, boğaz ağrısı, alerjik şok” yan etkileri ise en çok 06 – 17 yaş grubunda gözlenmiştir.

Aşı yerinde ağrı, kızarıklık, sertlik ve deride döküntü bulguları aşı markasına göre farklılık göstermiştir.

Alerjik kişilerde aşı bölgesinde acı, ağrı, yanma ve kaşıntı daha az görülürken, sistemik olarak ateş, kırgınlık, nezle ve kaşıntı bulguları daha az tespit edilmiştir. Aşıdan 5 gün sonra kol ve bacaklarda güç kaybı, ishal, deride yaygın döküntüler ve kansızlık daha sık gözlenmiştir.

Kortizon alanlarda baş ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik daha sık bulunmuştur. Aşıdan 5 gün sonrakibulgulardan deride döküntülere ise daha az rastlanmıştır.

Kanser hastası olan bireylerde aşidan sonra yan etkileri görölme oranının yüksek olmasına karşın araştırmamızda yeterli sayıda kanser hastası bulunamadığından kanser ile ilişkisi detaylı incelenmemiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda %58lik oranla en çok 18-65 yaş grubuna anket uygulanmıştır. Aşının en yaygın olarak %35,5 oranla ekim ayında uygulandığı ve en çok kullanılan aşı markasının %39,9 ile vaxigrip olduğu ortaya çıkmıştır. Aşı markasıyla çeşitli yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki görölmüştür, aşı yerinde ağrı, sertlik ve şişme en sık vaxigripte görölmüştür. Aşidan sonra ilk 4 gün içerisinde alerjik şok ve deride döküntü en sık influvac marka aşıda görölmüştür.

Grip aşısının çocuklara uygulanmasında önemli yan etkilere rastlanmamıştır. Çocuklarda en sık görülen yan etkilerin özellikle ishal ve kusma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun yanı sıra miyalji, halsizlik ve ateş çocuklarda en sık görülen etkilerden olmuştur. 2 yaşından küçük çocuklarda ise ateşe bağlı nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir (Neuzil KM). Çalışmamızda 2 yaşından küçük çocuklar incelenmediği için bu bulgu gösterilmemiştir. Ancak çocukluk yaş grubunda erişkinlerden daha fazla yan etki görülmesi ve ilk 4 gün içerisinde görülen kas ağrısı, karın ağrısı,göğüs ağrısı, nefes darlığı, boğaz ağrısı, şişme, üşüme,titrete,terleme, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishalin belirgin olarak yüksek bulunması literatürdeki bulguları desteklemektedir.

Erişkinlerde en sık görülen yan etkilerin ağrı, ateş, myalji ve başağrısı olduğu bildiilmektedir. Bizim çalışmamızda da ağrı, halsizlik ve kırgınlık en sık görülen bulgular olmuştur. Yan etkiler açısından 18-64 yaş grubu ile 65 yaş üstü grupta belirgin bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da enjeksiyon yerinde ağrı, en sık görülen yan etki olarak karşımız çıkmaktadır. Bu bulgumuzda bu komuda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmalarda 65 yaş üstü grupta yan etkilerin yüksek olmadığı bildirilmektedir(Belshe RB).

İmmunsistemin baskılanmasının aşının yan etkileri üzerinde etkileri sınırlı çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarında organ rejeksiyonuna etkisinin olmadığı söylenirken, bazılarında ise kornea graftlarında rejeksiyon olduğu iddia edilmektedir (Mullooly JP). Bu konuda daha henüz net bir görüş yoktur. Bizim çalışmamızda kanser

hastalarında aşıdan sonra grip anlamlı olarak daha sık görülmüştür ancak diğer yan etkileri araştırarak yeterli sayıda hasta grubumuz olmadığından diğer etkiler üzerinde ayrıntılı inceleme yapılmamıştır. Yalnız kortizon tedavisi alan kişilerde aşıdan sonra ilk 4 gün içerisinde halsizlik anlamlı olarak daha sık, kas ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı ve aşıdan sonra 5 gün içerisinde deride yaygın döküntüler anlamlı olarak daha az görülmüştür.

Bazı vakalarda hipersensitivite reaksiyonlarının görüldüğü bildirilmektedir. Bizim verilerimizde de özellikle çocukluk yaş grubunda ve alerjisi olanlarda hipersensitivite reaksiyonları daha sık görülmüştür.

Grip aşısının Guillain- Barre sendromuna yol açtığı iddia edilmektedir. Ancak bu bulgu da kesinlik kazanmamıştır. Zira grip enfeksiyonunun Guillain- Barre oluşturma riskinin, aşıdan 4-5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bizde anketimizde aşıdan sonra kol ve bacaklarda duyu kaybı şikayetinin en fazla olduğunu gözlemledik ancak bu bulgulardan hiçbirisi Guillain- Barre için belirgin bir kriter oluşturmadı (Schonberger LB).

Kaynaklar

Belshe RB, Nichol KL, Black SB, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of live, attenuated, cold-adapted influenza vaccine in an indicated population aged 5--49 years. *Clin Infect Dis* 2004;39:920--7.

Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, et al. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:444--52.

Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007;25:846--55.

Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856--64.

Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105--23

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179--86.

