

Astımlı Bir Vakada Yineleyen İnfluenza Enfeksiyonu

Deniz ÖZÇEKER*, Selda HANÇERLİ**, Özge UMUR***, Nermin GÜLER****, Ayper SOMER**, Nuran SALMAN**, Zeynep TAMAY*

Astımlı Bir Vakada Yineleyen İnfluenza Enfeksiyonu

Influenza viral enfeksiyonlar arasında en sık gözlenenlerden birisidir. Mevsimsel influenza olarak adlandırılan bu enfeksiyon özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda, 65 yaşın üzerindeki kişilerde ve altta yatan astım gibi kronik hastalığı bulunanlarda yüksek oranda atak hızına, komplikasyonlara ve ölüm oranlarına neden olur. İnfluenza enfeksiyonunun toplumda yayılımı ve bulaşıcılığının önemli kaynağı çocuklardır ve en önemli koruyucu tedavi de aşıdır. Burada, mevsimsel influenza aşısına rağmen, 3 kez influenza enfeksiyonu geçirmiş 15 yaşında astımlı bir erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Astım, aşı, influenza

Çocuk Dergisi 2017; 17(3):127-130

Rekurren İnfluenza İnfections in an Asthmatic Child

Influenza is one of the most common viral infections. This infection called as seasonal influenza is mostly seen in children under 2 years of age, adults older than 65 years, and patients who have underlying chronic diseases such as asthma. In these risky groups, it leads to increased attack rates, complications and death rates. The most important source of the spread of influenza infection in the community is children and the most important prophylactic treatment is vaccination. In this paper, 15-year-old boy with chronic asthma who had 3 times experienced influenza infection, though he had received seasonal vaccination.

Keywords: Asthma, vaccine, influenza

J Child 2017; 17(3):127-130

GİRİŞ

Influenza viral enfeksiyonlar arasında en sık gözlenenlerden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 100 kişiden 5-15'i bu hastalığa yakalanmakta ve yılda 250.000-500.000 ölüm olmaktadır⁽¹⁾. Mevsimsel influenza olarak adlandırılan bu enfeksiyon özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda, 65 yaşın üzerindeki kişilerde ve altta yatan astım gibi kronik hastalığı bulunanlarda yüksek oranda atak hızına, komplikasyonlara ve ölüm oranlarına neden olur.

Influenza kişiden kişiye doğrudan temas, damlacık, hava yoluyla veya kontamine sekresyonlarla bulaşır. Hastalarda özellikle semptomlar başlamadan önceki 24 saatte bulaştırıcılık çok fazladır ve semptomlar

süresince devam eder. İnfluenza aşısı, influenza enfeksiyonunun yayılmasını önlemek, ağır seyreden grip vakalarıyla oluşacak komplikasyonları ve ölümü engellemek, toplumda verilmesi gereken zorunlu hizmetlerin kesintisiz sürdürülmesini sağlamak, gribe bağlı okul devamsızlığını ve işgücü kaybını önlemek, salgının uzun sürmesi sonucu ortaya çıkabilecek virüs mutasyonunu engellemek, ekonomik kayıpları önlemek, hastalık nedeni ile hastaneye yatış ve yoğun bakım yatak gereksinimini azaltmak amacıyla uygulanmaktadır.

Burada, mevsimsel influenza aşısına rağmen, 3 kez influenza enfeksiyonu geçirmiş 15 yaşında astımlı bir erkek hasta sunulmuştur.

VAKA

Yenidoğan döneminde mekanik ventilasyon gereksinimi gerektirecek solunum sıkıntısı olan, ilk hışıltı atağını bir yaşında geçiren erkek hasta, 9 yaşına kadar çocuk hekimi tarafından astım tanısı ile izlenmiş, düzenli inhalekortikosteroid (İKS) kullanmış, aralıklı olarak astım atakları nedeniyle acil müşahede ünitelerinde ayaktan tedavi görmüştü. Annesi de bronşiyal astım hastasıydı.

Alındığı tarih: 03.05.2017

Kabul tarihi: 07.06.2017

*İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

**İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

***İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

****İstanbul Bilim Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Deniz Özçeker, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-posta: denizozceker@gmail.com

İlk kez 9 yaşında, Kasım 2009'da, influenza pandemisi sırasında H1N1'e bağlı akut ağır astım atağı nedeniyle hastanemize başvuran hastaya Çocuk Yoğun Bakım Servisinde 5 gün mekanik ventilatör desteği gerekmişti. Viral pnömoni gelişen hastanın hastane yatışı sırasında derin ven trombozu ve sonrasında pulmoner tromboemboli gelişmiş, takibinde komplikasyonsuz iyileşmişti. Hasta bu dönemde influenza için oral oseltamivir tedavisi, akut astım atak ve pnömoniye yönelik sistemik metilprednizolon, inhale salbutamol, parenteral ampicilin sulbaktam tedavisi ve tromboemboliye yönelik antikoagulan tedavi almıştı. Daha önce üç kez kez influenza aşısı yapılmış, ancak son yapılan aşı sonrasında kolda lokal reaksiyon gelişmiş, aile de bu yüzden o yılki influenza aşısını yaptırtmamıştı. Hasta taburcu olduktan sonra inhale kortikosteroid (IKS) ve montelukast tedavisi verilerek alerji polikliniğinden takibe alındı ve influenza aşısı her yıl düzenli olarak yapıldı. Hasta 2011'de influenza B'ye bağlı ikinci kez alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdi, yatırılarak tedavi edilen hastada bir komplikasyon gelişmedi. İzleminde astım tedavisi düzenlenen (inhale kortikosteroid-uzun etkili beta 2 agonist) ve influenza aşısı yıllık olarak yapılmaya devam edilen hasta 2 yıl sonra 2014'te akut astım atağı ile yatırıldı, hastanın nazal sürüntü örneğinde üçüncü kez influenza virüsü (H3N2) saptandı. Atak tedavisi ile birlikte oseltamivir tedavisi alan hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hastanın immünolojik değerlendirmesinde serum IgG: 828 mg/dL (650-1600), IgM: 106 mg/dL (50-250), IgA: 128 mg/dL (45-250), total IgE: 1324 kU/L olarak saptandı. Serum C3:116.8 mg/dL (80-65), C4: 36.4 mg/dL (10-40) idi. Lenfosit alt grupları normal sınırlardaydı (CD45: %93(80-99), CD4: %29 (25-55), CD8: %26 (15-35), CD16+56: %17(10-20), CD19: % 17 (5-52)). Hastamız hâlen izlem altında olup, astımı inhale kortikosteroid-uzun etkili beta 2 agonist kombinasyonu kontrol altındadır.

TARTIŞMA

Influenza enfeksiyonunun toplumda yayılımı ve bulaşıcılığının önemli kaynağı çocuklardır. Uzakdoğu'da yapılan çalışmalarda, çocuklara uygulanan aşının erişkinlerdeki influenzaya bağlı ölüm oranlarını belirgin olarak azalttığı saptanmıştır⁽²⁻⁴⁾.

Influenza enfeksiyonuna karşı en önemli koruyucu

tedavi şekli, başta 6-23 aylık çocuklar ve okul çocukları hedef olmak üzere aşıdır. Günümüzde kullanılan split influenza aşısı 1969 yılında Pasteur şirketi tarafından geliştirilmiştir. Split ya da subunit influenza aşıları 1970'lerden itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İki tip A antijeni ve bir tip B antijeni içeren trivalan inaktive split aşı 15 µg hemaglütinin antijeni karıştırılmış 0,5 mL hacminde bir aşıdır. Aşı ilk kez yapılacaksa 6-35 ay arası çocuklarda yarı doz (0,25 mL), >36 ay-8 yaş arası çocuklarda tam doz (0,5 mL) olmak üzere en az 4 hafta ara ile iki doz olarak uygulanır. İkinci yıl aşılanmada tek doz yeterlidir^(5,6). Canlı atenüe influenza aşısı ise iki yaş ve üstü çocukların kullanımı için 1995 yılında geliştirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından her yıl aynı yarım kürede dolaşımında olacağı öngörülen influenza suşları ile aşı içeriği yeniden düzenlenir. Genel olarak influenza aşılarının hastalık şiddetini azaltması ve ciddi komplikasyonlardan koruyucu olması hedeflenmiştir.

Bir toplumdaki influenza aşı etkinliği birçok faktöre bağlıdır. En önemlisi yüksek aşılama oranları ile sağlanabilen "herd" toplumsal bağışıklık ve dolaşımdaki suşların antijenik benzerliğidir. Bunlar dışında aşının etkinliği yaş, önceki bağışıklama durumu, aşılama öncesi antikor titreleri, beraberinde steroid bir ya da immünsüpresif ilaç kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

Sağlıklı çocuklarda ve astımlı çocuklarda aşı ile influenza enfeksiyonu yaklaşık olarak %31-91 oranında önlemek olası olabilmektedir. Bunun yanında, özellikle hastane yatışları ve influenza ilişkili komplikasyonlardan belirgin olarak korumaktadır^(7,8).

DSÖ 2011 yılından itibaren 6 aydan büyük tüm bireylere influenza aşısı önermektedir. 2011 yılında ülkemizde dolaşımda olan influenza B suşu B:B/Bangladesh/133/07 (Yamagata) iken, o yılki aşı içeriğinde B:B/Brisbane/60/2008 (Victoria) bulunmaktaydı. Risk grubunda olan vakamızda aşıya rağmen, yeterli koruyucu antikor düzeyi oluşmamış ve hastaneye pnömoni tablosunda başvurusuna neden olmuştur. Hem Victoria antijeni hem de Yamagata antijeni içeren kuadrivalan aşı 2012'den bu yana kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek riskli kabul edilen kanser,

kardiyak, solunum yolu hastalıkları ve uzun dönem immünsüpresif ya da aspirin tedavisi gören tüm çocuklarda influenza enfeksiyonu ile ilişkili hastane başvurusu ve komplikasyon gelişimi sağlıklı çocuklara göre 2-4 kat fazla olduğundan influenza aşısı önerilmektedir ⁽⁶⁾. Aşı yalnızca bu çocuklara değil, koza stratejisindeki gibi onlarla fiziksel yakın temastan olacak tüm bireylere de önerilmelidir.

Astımlı çocuklarda split/subunit influenza aşısına karşı antikor oluşturma yeteneğini sağlıklı çocuklarla karşılaştıran birçok çalışma 1990'lı yıllardan itibaren yapılmaya başlanmıştır. İnfluenza A antijenine karşı bağışıklıkta bir fark yok iken, astımlı çocuklarda İnfluenza B'ye karşı daha düşük düzeyde antikor titresi elde edilmiştir ⁽⁹⁾. Bazı çalışmalarda, aşıya bağlı astımda geçici kötüleşme bildirilse de çoğu çalışmada influenza aşısına bağlı olarak astım takibinde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir ve sağlıklı çocuklar ile astımlı çocuklar arasında yan etkide belirgin bir fark saptanmamıştır ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Bunların yanında, yüksek doz 2 mg/kg/gün ya da 20 mg/gün üstü kortikosteroid kullanımında aşılama geciktirme önerilmektedir ⁽¹⁵⁾.

Yalnızca astımı olan ve 2 yaş üstü hastaları kapsayan, 2013 yılına kadar olan çalışmaları irdeleyen meta-analizde influenza aşısı ile influenza ilişkili astım alevlenmesinde ya da hastalık şiddetinde, süresinde bir azalma saptanmamıştır. Ancak aşılanmış olan çocuklarda influenza sezonu boyunca daha iyi semptom skoru saptanmıştır ⁽¹⁶⁾.

Aşılama rehberleri uzun dönem İKS kullanan persistan astımlı hastalar için net bir uygulama bildirmektedir. Hanania ve ark.'nın ⁽¹³⁾ astımlı çocuklar üzerindeki çalışmasında, kronik İKS kullananlarda A antijenine karşı antikor yanıtında bir değişiklik gözlenmezken, B antijenine karşı özellikle yüksek doz İKS kullananlarda yetersiz antikor düzeyi saptanmıştır. Bae ve ark.'nın ⁽¹⁷⁾ yineleyen kısa dönem steroid tedavisi alan hışılıtlı çocuklarda hem A hem B antijenine karşı yeterli antikor oluştuğunu göstermişlerdir.

Olgumuzun geçirdiği ilk influenza enfeksiyonu o sezon ortaya çıkan H1N1 pandemisine bağlanabilir. Virüsün yeni mutasyonu sonucu toplumun büyük kesiminde olduğu gibi hastanın da immünitesi olmadığından bu enfeksiyon beklenen bir durumdur. Buna

karşın ikinci ve üçüncü enfeksiyonları öncesinde rutin influenza aşısı yapılmıştır ve saptanan influenza tipleri aşıda bulunan tiplerle uygunluk göstermektedir. Bu iki enfeksiyon aşı başarısızlığı veya hastanın kişisel immün yanıt yetersizliğine bağlı olabilir. Ancak, ne yazık ki influenza B ve H3N2 suşlarının aşı içinde yer alan alt tiplerle uygun olup olmadığı gösterilememiştir. Yine de aşının %100 koruyamadığı bilindiği için bu iki enfeksiyon atağının rastlantısal olarak da kabul edilebileceği düşüncesindeyiz.

Bu vakada influenza aşısının koruyucu etkisinin yüksek olmadığı görülmüştür. Ancak tek bir vaka ile genelleştirme yapılamayacağından influenza aşısının yıllık olarak astımlı çocuklara yapılması desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Nicholson KG, Wood JM, Zambon M.** Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14854-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14854-4)
2. **Cohen GM, Nettleman MD.** Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000;106:973-6. <https://doi.org/10.1542/peds.106.5.973>
3. **Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr.** Effect of vaccination of a school-age population upon the course of an A2-Hong Kong influenza epidemic. *Bull World Health Organ* 1969;41:537-42.
4. **Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M.** The Japanese experience with vaccinating school children against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441204>
5. **Centers for Disease Control (CDC).** Prevention and control of influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984;33:253-60.
6. **Crawford NW, Bines JE, Royle J, Buttery JP.** Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:175-86. <https://doi.org/10.1586/erv.10.157>
7. **Ruben FL.** Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin Infect Dis* 2004;38:678-88. <https://doi.org/10.1086/382883>
8. **Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gomez R, Wood SC.** Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine* 2001;19:4204-13. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00160-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00160-8)
9. **Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M.** Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 1994; 272: 1122-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520140052037>
10. **The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med** 2001;345:1529-

36.

11. **Halperin SA, Smith B, Mabrouk T, Germain M, Trepanier P, Hassell T, et al.** Safety and immunogenicity of a trivalent, inactivated, mammalian cell culture-derived influenza vaccine in healthy adults, seniors, and children. *Vaccine* 2002;20:1240-7. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00428-5](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00428-5)
12. **Pedroza A, Huerta JG, Garcia Mde L, Rojas A, Lopez-Martinez I, Penagos M, et al.** The safety and immunogenicity of influenza vaccine in children with asthma in Mexico. *Int J Infect Dis* 2009;13:469-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.08.015>
13. **Hanania NA, Sockrider M, Castro M, Holbrook JT, Tonascia J, Wise R, et al.** Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:717-24. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.584>
14. **Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al.** Influenza vaccination in children with asthma: randomize double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:488-93. <https://doi.org/10.1164/rccm.200309-1251OC>
15. **Longini IM Jr, Halloran ME.** Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. *Am J Epidemiol* 2005;161:303-6. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi053>
16. **Cates CJ, et al.** Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* (2013)
17. **Bae EY, Choi UY, Kwon HJ, Jeong DC, Rhim JW, Ma SH, et al.** Immunogenicity and safety of an inactivated trivalent split influenza virus vaccine in young children with recurrent wheezing. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:811-7. <https://doi.org/10.1128/CVI.00008-13>