



# Dünden Bugüne İnfluenza Aşıları

Dr. İrem Akdemir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Eylül 2024, İstanbul



# *Influenza Aşısı...*

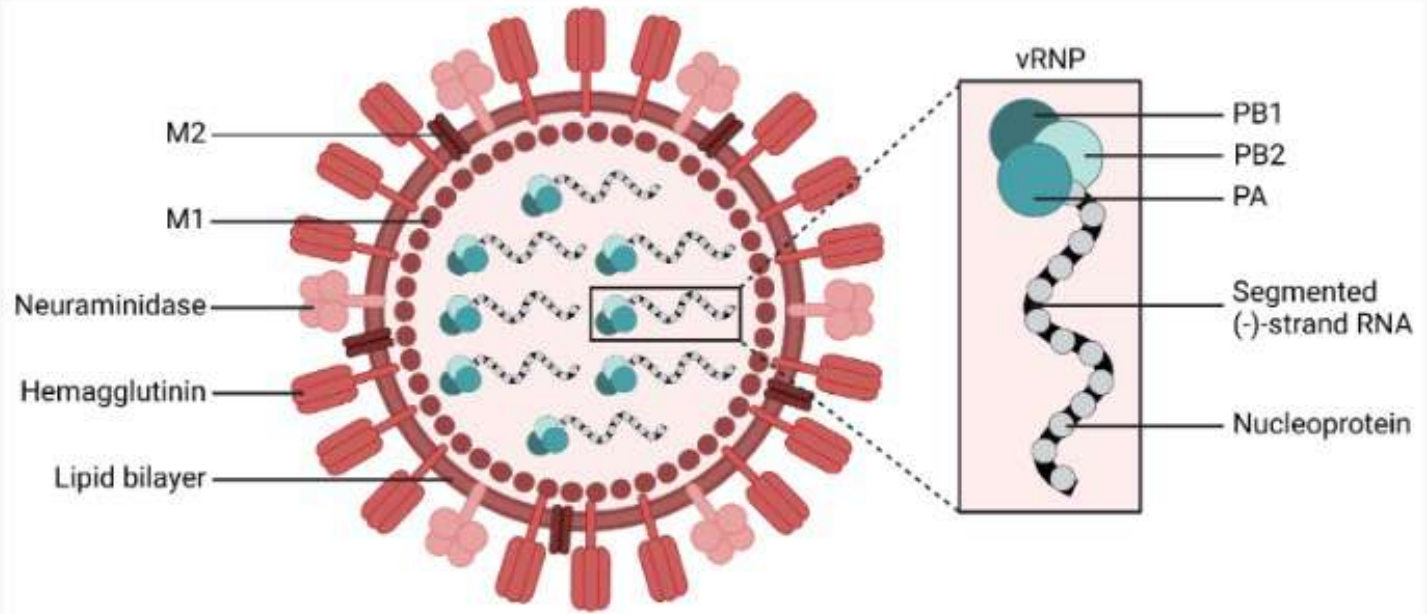


# Sunum planı

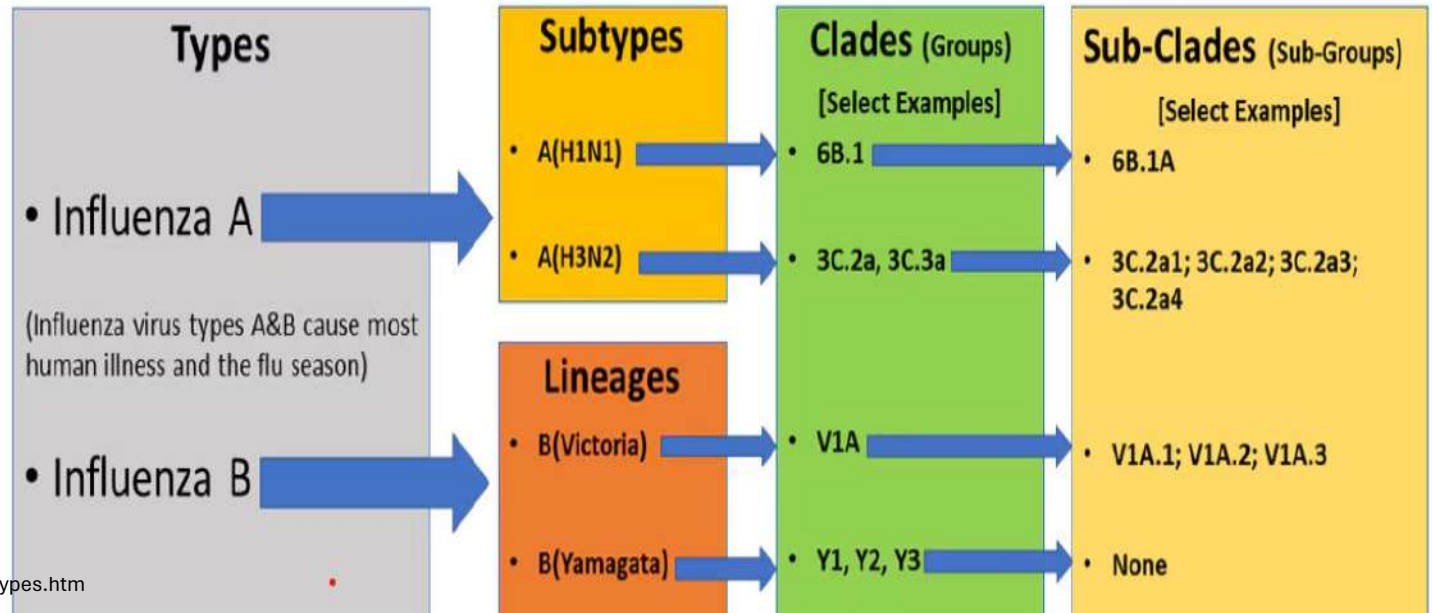
- Nasıl bulundu bu etken?
- Tarihsel süreçte aşı arayışları
- İnfluenza aşılması nereden nereye?
- ( Tür ve alttürler meselesi? Ya etkinlik? Yan etkiler? Daha iyi bir aşı?)

PLAN

# Influenza Virüsü



## Human Seasonal Influenza Viruses





# 1900'lü yılların başında aşısı olan hastalıklar...

- Çiçek
- Difteri
- Kuduz
- Tifo
- Tetanos

- **İnfluenza?**



# Rus gribi-1889 İntluenza pandemisi



*Rus gribi pandemisinin ünlü kurbanlarından biri. Augusta, Almanya İmparatoriçesi ve Prusya Kraliçesi.*

# 1889 İnflienza pandemisi

- 1889-1890'da, Asya gribi veya Rus gribi olarak bilinen bir salgın, dünya çapında yaklaşık bir milyon insanın ölümüne neden oldu. Rusya/Buhara/St. Petersburg ilk vakanın görüldüğü yerdir.
- Tarihin en ölümcül salgınları arasında yer alan bu salgın aynı zamanda 19. yüzyılın son büyük salgınıydı.
- Salgının en çok bildirilen etkileri Ekim 1889'dan Aralık 1890'a kadar gerçekleşti ve takip eden yıllarda da benzer zamansal periyotlarda tekrarladı.
- O dönemde bilinmemekle birlikte salgına neden olan etken 20. yüzyılda yapılan çalışmalar ile İnflienza A H3N8 olarak düşünülmektedir.



# İspanyol Gribi

*\*İspanya'daki basın özgürlüğü nedeniyle bu adı almıştır.*



# 1918-1919 İspanyol Gribi

- İlk vakanın muhtemelen ABD'de görüldüğü bu salgında etken İnfluenza virüs H1N1'di.
- Milyonlarca insan hayatını kaybetti, hayatını kaybeden insan sayısı o dönem devam eden savaşlarda kaybedilen insan sayısından da çok daha fazla!
- Bu nedenle bu salgın en ölümcül grip salgınıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri enfekte oldu.
- Özellikle de bu salgın , hatta henüz başlamadan , devam eden savaş koşullarının da etkisiyle ABD'li araştırmacıların **aşı arayışlarını** da başlattı.

# Richard Pfeiffer -1892

[Aus dem Institut für Infektionskrankheiten.]

## Die Aetiologie der Influenza.

Von

**R. Pfeiffer,**

Vorsteher der wissenschaftlichen Abtheilung des Institutes für Infektionskrankheiten.

---

(Hierzu Taf. IV—XI.)

---

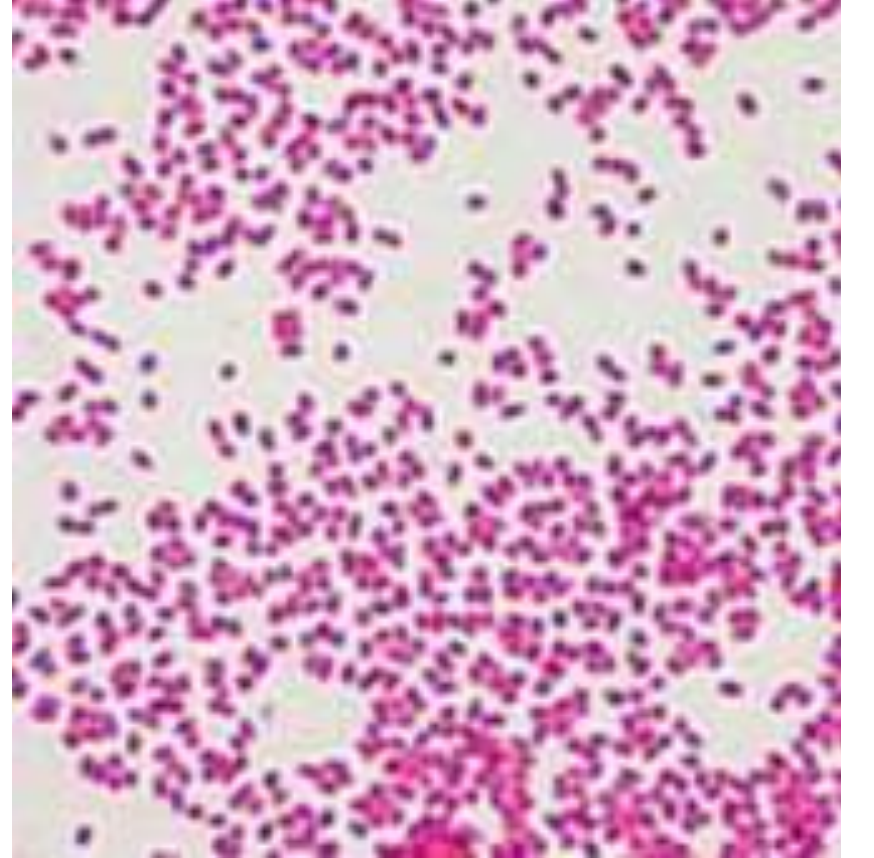
Als im November vorigen Jahres die Influenza in pandemischer Ausbreitung in Deutschland ihren Einzug hielt, trat an das neubegründete Institut für Infektionskrankheiten die Aufgabe heran, die Aetiologie dieser merkwürdigen Infektionskrankheit zu ergründen. Wenn ich jetzt die Resultate meiner über ein volles Jahr sich hinziehenden Studien, welche, wie ich glaube, über die ätiologische Seite der Influenza ein helles Licht



# *Bacillus influenza- Pfeiffer basili*

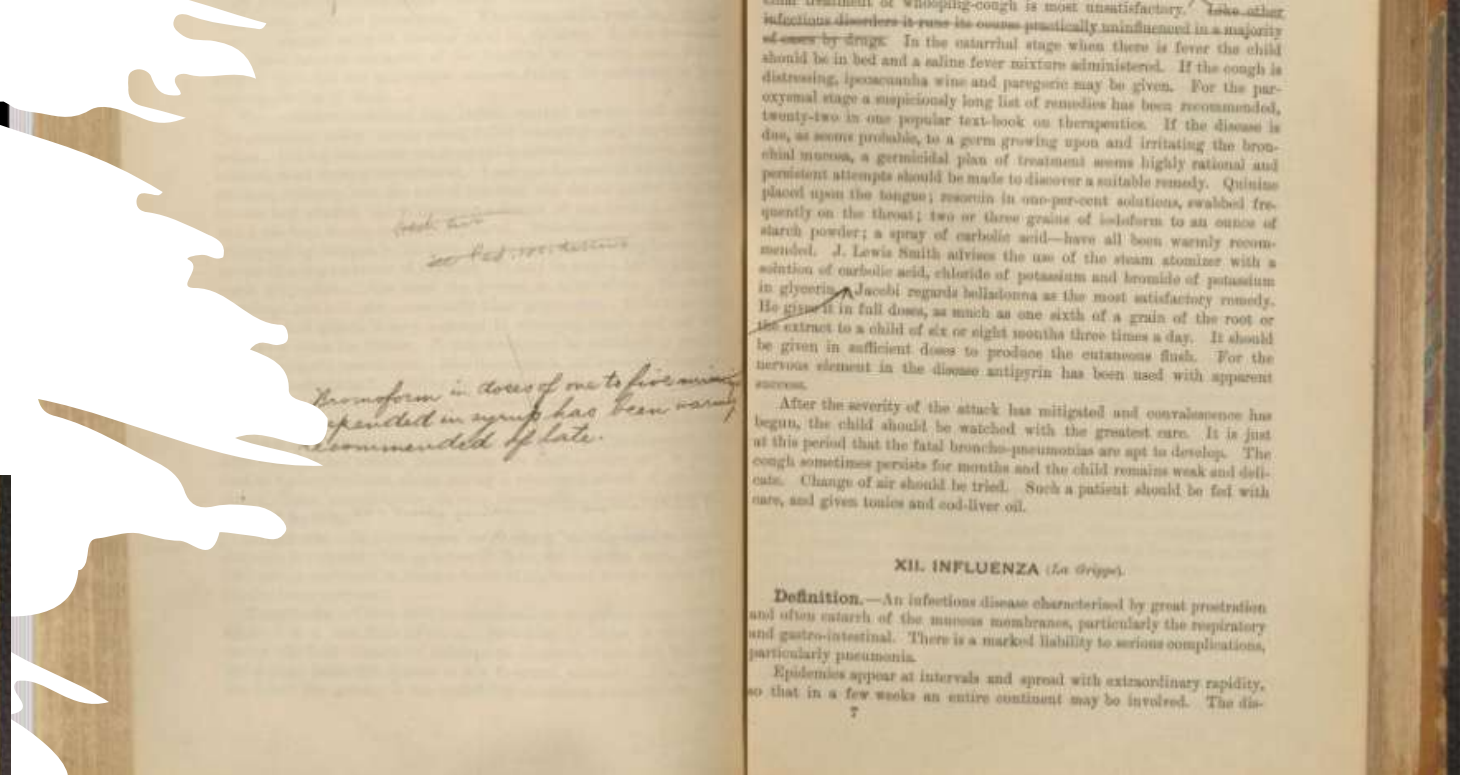
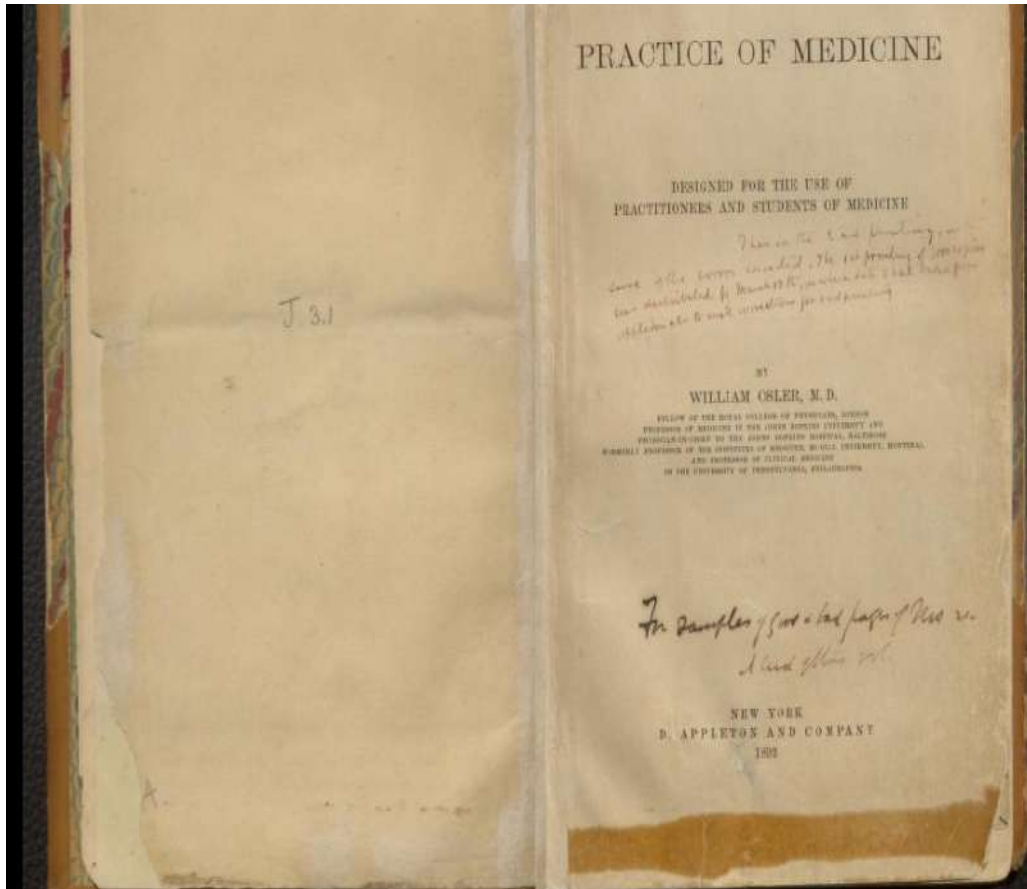
---

- Gram negatif bir basil.
  - Hasta kişilerin akciğerinde sıkça rastlandı.
  - Etken Koch postulatı için defalarca farklı araştırmacılar tarafından da denendi ama gereken kriterleri karşılamadı.
  - Gripli kişilerde potansiyel etken bulundu.
  - Etken izole edildi ve saflaştırıldı.
  - Hayvanlara veya sağlıklı gönüllülere inoküle de edildi.
  - Ama gribe neden olmadı...
- 
- Bugünkü adıyla '*Haemophilus influenzae*' bakterisi bu şekilde 1930'lara gerçek etken saptanana kadar gribin sebebi olarak düşünöldü.





# Sir William Osler, The Principles and Practice of the Medicine (1892)



## VIII. INFLUENZA

115

(La Grippe)

**Definition.**—A pandemic disease, appearing at irregular intervals, characterized by extraordinary rapidity of extension and the large number of people affected. Following the pandemic there are, as a rule, for several years epidemic, or sporadic outbreaks in different regions. Clinically, the disease has protean aspects, but a special tendency to attack the respiratory membranes. A special organism, *Bacillus influenzae*, is found.

Etiology. The conditions which favor its development and rapid spread are unknown, and the exhaustive literature of the past year has not brought us nearer a solution of the problem. It appears to be independent of meteorological conditions. While some authorities hold that the affection is due to a miasmatic material in the atmosphere, others probably more correctly hold that it is due to a specific virus of the most intense infectiveness. Like other rapidly spreading diseases, it is conveyed along lines of travel. The bacteriological examinations which have been made in large numbers of cases leave us still in doubt, and the varied character of the germs found by reliable observers indicates that the true virus has not yet been detected. The pus organisms and the diplococcus pneumonia have been found oftenest, but these are widespread organisms and are probably not associated in a causative manner with the disease.

Morbid Anatomy.-Uncomplicated cases recover. In the delicate and aged alone do we see fatal results, and then only from the intensity of the fever or the profound depression. Injection and swelling of the pharyngeal and laryngeal mucosa, bronchitis, and a catarrhal condition of the stomach and intestines may be present.

The complications are very varied. Severe bronchitis, lobar and lobular pneumonia, and nephritis may exist.

Symptoms.-In many cases the attack closely resembles an ordinary catarrh with slight fever, dryness and swelling of the nasal mucous membrane, and an increase in the secretion. In the severer cases the coryza is subsidiary or absent, and the symptoms are those of an infection of varying intensity. A striking feature is the severe nervous manifestation. At the outset, the headache, pain in the back and legs, and a general soreness of the muscles. With the exception of dengue and small-pox there is no affection in which these symptoms are more pronounced. Delirium may be present, and with these is a prostration and cardiac weakness out of proportion to the intensity of the fever, and sometimes very alarming. The pulse is rapid and intermittent. Death may result directly from heart-failure, as in cases mentioned by Wilks.

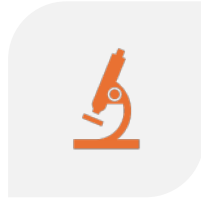
Serious nervous complications are marked delirium and meningitis, the latter usually in association with pneumonia. Bristowe has reported several cases of abscess of the brain following influenza. Peripheral neuritis was not very uncommon in the last epidemic. Mental disorders are not infrequent. Inaptitude for mental exertion, depression of spirits, even insanity, may follow an attack.

O dönemde virüsler bugünkü modern anlamıyla bilinmese de non- bakteriyel mikroorganizmalar, bakteriyel filtrelerden geçebilen etkenler olarak bahsi geçmekteydi...

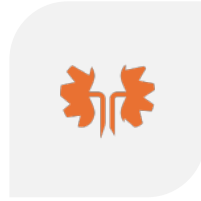
# I. Dünya Savaşı yılları ve sonrasındaki 25 yılda etken ve aşı gelişmeleri



HER NE KADAR PFEİFFER DOĞRU ETKENİ BULAMASA DA ÇALIŞMALAR HIZLA DEVAM ETTİ...



SAPTANAN BASİL BAŐKA ARAŞTIRMACILAR TARAFINDAN DA BENZER ÇALIŞMALAR İLE DEFALARCA DENENDİ. VE HATTA BAZI ARAŞTIRMACILAR TAMAMEN SAĞLIKLİ GÖNÜLLÜLERDE DE BASİLİ SAPTADI



YAKIN ZAMANDA GERİDE BIRAKILAN KIZAMIK SALGINI İLE EDİNİLEN OTOPSİ BİLGİLERİ ASKERLERİN GRİP BENZERİ TABLOLARDAN SONRA AKCİĞERLERİNDE SAPTANAN ENFEKSİYON BULGULARI İLE 'SEKONDER PNÖMONİ' DURUMUNUN DA ORTAYA KONMASINI SAĞLADI.



HATTA AŞI ÇALIŐMALARI DA BU SEKONDER PNÖMONİ TABLOSUNU ÖNLEME KONUSUNA ODAKLANDI!



HALA GRİP İÇİN KANITLANMIŐ BİR ETKEN YOK...



AMA ASKERLERİN SAYISININ ÇOK OLUP BİR ARADA YAŐAMASI GEREKLİLİĞİ BU NOKTADA PNÖMONİ ÖNLEYİCİ ÇALIŐMALARA YÖN VERİYOR...



# Efficacy of Whole-Cell Killed Bacterial Vaccines in Preventing Pneumonia and Death during the 1918 Influenza Pandemic

**Yu-Wen Chien,<sup>1</sup> Keith P. Klugman,<sup>1</sup> and David M. Morens<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia; <sup>2</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

The Journal of  
Infectious Diseases

- Önemli metodolojik sorunlara rağmen, bu çalışmalar ile tam hücre inaktive pnömokok aşılarının birden fazla pnömokok serotipine karşı çapraz koruma sağlayabileceği ve bakteriyel aşuların influenzadan sonra gelişen bakteriyel pnömonileri azaltabileceği düşünülmektedir.

# Efficacy of Whole-Cell Killed Bacterial Vaccines in Preventing Pneumonia and Death during the 1918 Influenza Pandemic

Yu-Wen Chien,<sup>1</sup> Keith P. Klugman,<sup>1</sup> and David M. Morens<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia; <sup>2</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Table 1. Vaccine Contents, Dosages, and Preparation Methods in the 12 Included Studies**

Study	Vaccine contents, organisms, millions/mL <sup>a</sup>	Dosage	Inactivation method	Sources of bacterial strains used in vaccine
Cadham [15]	Pneumococci (300 military, 600 civilian), streptococci (600 military, 300 civilian), <i>Bacillus influenzae</i> (400 for both groups) <sup>b</sup>	2 doses of 0.5 mL at 7-d interval	Heat	Streptococci were obtained from empyema, nasopharyngeal, blood, and postmortem lung cultures; strains of pneumococci were isolated from nasopharyngeal and sputum cultures; <i>B. influenzae</i> was isolated from nasopharyngeal cultures obtained from the first patients recognized as having typical cases of pandemic influenza in Winnipeg in October 1918. Strains of bacteria used in military studies were locally isolated; some civilian populations received vaccines containing strains obtained from E. C. Rosenow (Mayo Clinic, Rochester, MN).
Cherry [16]	Pneumococci (10, 50), streptococci (10, 50), <i>B. influenzae</i> (25, 125), <i>Moraxella catarrhalis</i> (25, 125), a gram-positive diplococcus other than the pneumococcus (10, 50)	2 doses of 1 mL at 7-d interval [17]	Tricresol	Pneumococci were not classified in Australia, but 6–15 strains were included in each batch of the vaccine; multiple strains were also used for other organisms. All included strains were isolated from patients with influenza during the epidemics in Australia and South Africa in late 1918 and early 1919; some were of postmortem origin [17].
Erye and Lowe [18]	Pneumococci (100, 200), streptococci (20, 100), <i>Staphylococcus aureus</i> (400, 1000), <i>B. influenzae</i> (20, 60), <i>M. catarrhalis</i> (50, 150), other <i>Bacillus</i> species (200, 400)	2 doses of 0.5 mL at 10-d interval	Not reported	Fresh strains of streptococci, pneumococci, and <i>B. influenzae</i> were obtained from patients with virulent infection (septicemic influenzal pneumonia) at a naval hospital and a transport ship arriving at a port in the United Kingdom.
Leishman [19]	Pneumococci (200), streptococci (80), <i>B. influenzae</i> (60)	2 doses of 0.5 and 1 mL at 10-d interval	Heat	Several strains and types of each organism, all isolated relatively freshly from case patients
McCoy et al [20]	Pneumococcal types I–IV (total, 3000), hemolytic streptococci (1000), <i>S. aureus</i> (500), <i>B. influenzae</i> (500)	3 doses of 0.5, 1, and 1.5 mL at 48-h intervals	Not reported	≥2 strains of each organism; sources were not reported.

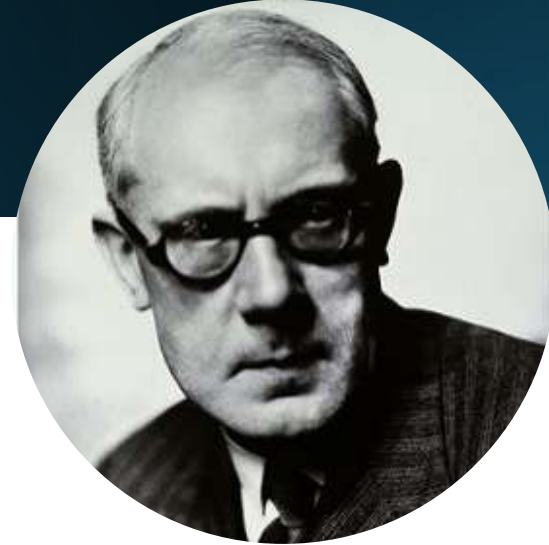
# İnfluenzayı virüs olarak tanımlayarak etkeni bulanlar



Wilson Smith



Christopher Andrewes



Patrick Laidlaw





## Bu dönem:

- Henüz alt tipleri ve virülans faktörleri bilinmese de aslında doğru etkenin ilk defa tanımlanması nedeniyle aşı çalışmalarının da gerçek anlamıyla başladığı dönem!
- İlk keşfedilen İnfluenza A iken 1940'ta da İnfluenza B keşfediliyor!

Teşekkürler Dr.  
Jonas Salk...  
Teşekkürler Dr.  
Thomas  
Francis...

*'I feel that the greatest  
reward for success is the  
opportunity to do more.' JS*



# Bu aşıya genel bir bakışla

- Bu iki araştırmacının buldukları aşı temel olarak ‘inaktif virüs aşısı’ teknolojisi ile üretilmiş bir aşıydı.
- Aşı bulunduğundan sonra bu dönemde devam etmekte olan II. Dünya Savaşı’nda henüz lisansı yokken ABD askerlerini korumak amacıyla çokça kişiye uygulanarak kullanıldı.
- Sonrasında da , kısa bir sürede 1945 yılında daha geniş kullanıma olanak sağlayacak şekilde ruhsatını da aldı.



<https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-influenza-vaccination>



# Birden çok tür meselesi...

- Aslında araştışıcılar 1930'lardaki henüz ilk araştışmalarda bile grip geçiren bazı kişilerin kanlarında bekledikleri antikor seviyelerinin olmaması nedeniyle farklı bir tür influenza virüsü daha olabileceğinden şüpheleniyorlardı.
- 1940 yılında İnfluenza B virüsü keşfedilince hemen takip eden yıllarda 1940'ların sonuna doğru da iki virüs içerecek şekilde hem İnfluenza A hem de B 'ye karşı geliştirilmiş ilk aşı da üretildi.

# Bu aşılar neden etki etmiyor?

- 1947 yılında araştırmacılar dramatik bir şekilde uygulanmakta olan aşıların bir şekilde dolaşan grip etkenlerine karşı etkili olmadığını fark ettiler, aslında olumsuz bir gelişme olan bu durum olumlu anlamda dünyada grip sürveyansının da başlangıcı oldu.
- Bu gelişmeler ile Dünya Sağlık Örgütü [Worldwide Influenza Centre](#) 'ı 1948'de ve de [Global Influenza Surveillance and Response System \(GISRS\)](#) ' da 1952 'de kurarak sirküle olan suşların tanınmasına ve bilinmesine öncülük etti.

# 1957-1958 Asya Gribi

- Çin'de başlayarak tüm dünyaya yayılan ve etkeni İnfluenza virüs H2N2 olan bu salgında da ölen insan sayısı en az 1.5 milyon olarak tahmin edilmekte...
- Tarihsel süreçte bakıldığında aşılarda ilk defa kullanıldığı influenza pandemisi...



İsveç , 1957, Asya Gribi



İstanbul, 1957





Tüm bunlar olurken ülkemizde...

---

1950  
24

# Türkiye’de ilk influenza aşısı ne zaman yapıldı?

- 1950’de İnfluenza Laboratuvarı, Dünya Sağlık Örgütü tarafından Uluslararası Bölgesel İnfluenza (grip) Merkezi olarak tanındı ve influenza aşısı üretimine geçildi.

14

1940’lı yıllarda tifo, Cox tipi tifüs, tifo-tifüs karma, tifo-difteri karma, intradermal BCG, veba-kolera karma, veba-kolera-tifüs karma, difteri-tetanoz karma, boğmaca-difteri karma, influenza tifo-difteri-tetanoz karma aşısı üretilmiştir. Aşı-serum üretiminin gün geçtikçe kurumsallaştığı izlenmektedir. Aşı ve serum üretimiyle ilgili alt birimler Dünya Sağlık Örgütü tarafından uluslararası standartlara uygun oldukları yönünde belgelenmektedir, 1950 yılında Ulusal İnfluenza Merkezi ve BCG Laboratuvarı Dünya Sağlık Örgütü tarafından tescil edilmiştir. Bu yıllarda difteri-boğmaca-tetanoz aşısı üretilmiş ve kuduzla ilgili çalışmalar nedeniyle Dr. Zekai Muammer Tunçman’a Fransız hükümeti tarafından 1959 yılında Légion d’honneur nişanı verilmiştir.

1950 yılında Ulusal İnfluenza Merkezi ve BCG Laboratuvarı Dünya Sağlık Örgütü tarafından tescil edilmiştir.





Staff at a London brewery getting a vaccination for the Hong Kong flu in 1968. Photograph: Harry Todd/Fox Photos/G



## Hong Kong gripi : 1968 - 1969

1968 , influenza pandemisi, Hong Kong Gripi, H3N2

---





# Antijenik Drift ve Shift Kavramları

- Aslında küçük mutasyonların virüs yapısını değiştirdiğinin fark edilmesi çok daha erken dönemlerde gözlemleniyor.

Bu dönemlerden bu yana biriken bilgiler, 1950'lerde başlayan sürveyans verileri , son pandemiler sonuçta **drift** ve **shift** kavramlarını net olarak açığa kavuşturuyor.

# Bugün gelinen noktada:

- Artık dünya çapında dolaşımda olan virüs suşlarının izlenmesine dayalı aşılar üretebilir ve buna karşılık aşının hedeflediği türleri-alt türleri-soyları güncelleyebilir noktaya gelindi.
- Günümüzde hem mevsimsel hem de potansiyel pandemik grip türlerini yakından izlenmektedir.
- Yeni türler sıklıkla ortaya çıktığı için, bilim insanları virüsün nasıl mutasyona uğradığını ve yayıldığını belirledikçe mevsimsel grip aşısı genellikle her yıl değişmektedir.
- DSÖ her yıl, her yarım küre için grip aşılara dahil edilmek üzere virüs suşları önermekte ve önümüzdeki grip sezonunda en yaygın olarak dolaşımda olacağı tahmin edilen virüsün 3 veya 4 suşunu hedef alan farklı aşilar geliştirilmektedir.

# Modern grip aşıısı;



Mevcut mevsimsel grip aşıları, bir influenza A(H1N1) virüsü, bir influenza A(H3N2) virüsü, bir influenza B/Victoria soy virüsü ve bir influenza B/Yamagata soy virüsü dahil olmak üzere, salgınlara neden olduğu bilinen influenza virüslerine karşı koruma sağlayacak şekilde formüle edilir.



3 ya da 4 virüs? 😊



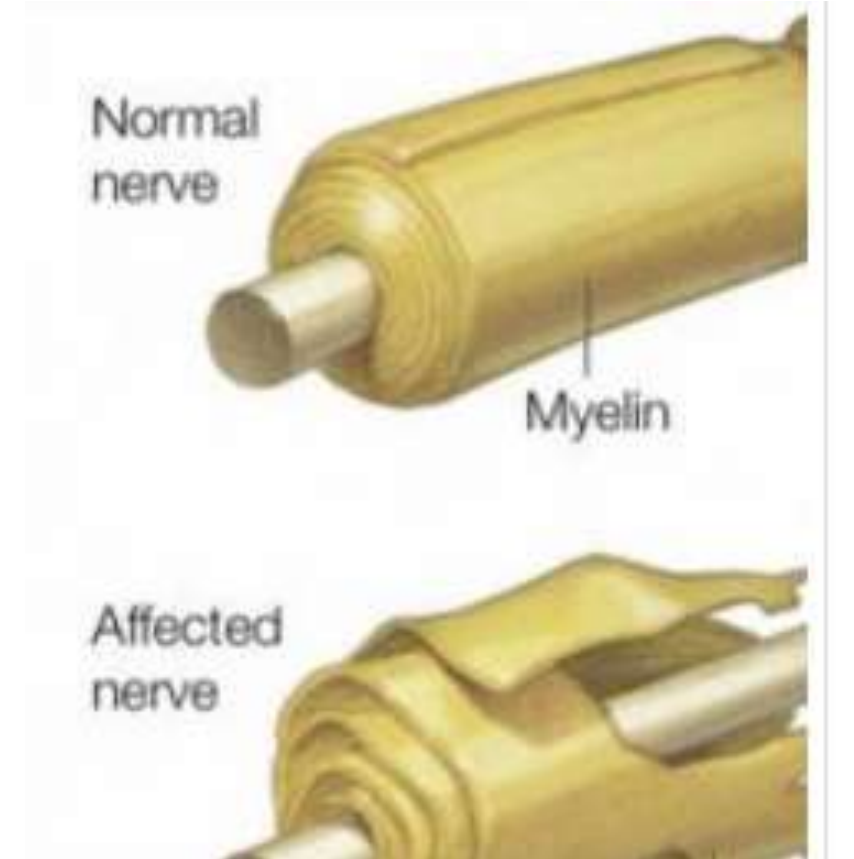
# 1976, Grip Aşısı Kampanyası, ABD



<https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-influenza-vaccination>

# Nedir bu Guillain-Barré Sendorumu meselesi?

- 1976 yılındaki grip aşısı kampanyalarında, ilk defa grip aşısı olanlarda Guillain-Barre sendromu sıklığının artmakta olduğuna dair iddialar ortaya atıldı.
- O dönemde yapılan incelemelerde vakalar ve aşı arasında direkt epidemiyolojik bir bağlantı bulunamadı.
- Bu dönemden sonraki süreçte CDC her sene meydana gelen Guillain-Barré vakalarını da yakından takip etmektedir.







İNFLUENZA AŞILAMASI SONRASI  
GUİLLAİN-BARRÉ SENDROMU SIKLIĞI  
1/1.000.000



İNFLUENZA ENFEKSİYONU SONRASI  
GUİLLAİN-BARRÉ SENDROMU SIKILIĐI  
İSE 20/1.000.000

ARTICLES · Volume 13, Issue 9, P769-776, September 2013

## Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study

[Dr Jeffrey C Kwong, MD](#)  <sup>a,b,c,j,k</sup>  · [Priya P Vasa, MD](#) <sup>b,l</sup> · [Michael A Campitelli, MPH](#) <sup>a</sup> · [Steven Hawken, MSc](#) <sup>a</sup> · [Laura C Rosella, PhD](#) <sup>a,c,j</sup> · et al. [Show more](#)

[Affiliations & Notes](#)  [Article Info](#)  [Linked Articles \(2\)](#) 

1993 ve 2011 yılları arası gelişen 2831 GB tanılı hasta değerlendiriliyor. 330 aşı ve 109 influenza tanılı hastadan hesaplanan atfedilen risk ile  
**Aşılı bireyde : Milyonda 1.03 GB Riski**  
**Hastalık geçiren bireyde: Milyonda 17.2 GB Riski**

We identified 2831 incident admissions for Guillain-Barré syndrome; 330 received an influenza vaccine and 109 had an influenza-coded health-care encounter within 42 weeks before hospitalisation. The risk of Guillain-Barré syndrome within 6 weeks of vaccination was 52% higher than in the control interval of 9–42 weeks (relative incidence 1.52; 95% CI 1.17–1.99), with the greatest risk during weeks 2–4 after vaccination. The risk of Guillain-Barré syndrome within 6 weeks of an influenza-coded health-care

encounter was greater than for vaccination (15.81; 10.28–24.32). The attributable risks were 1.03 Guillain-Barré syndrome admissions per million vaccinations, compared with 17.2 Guillain-Barré syndrome admissions per million influenza-coded health-care encounters.





Review

# Is an Increased Risk of Developing Guillain–Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis

Marek Petráš<sup>1,\*</sup>, Ivana Králová Lesná<sup>2</sup>, Jana Dáňová<sup>1</sup> and Alexander M. Čelko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Charles University in Prague-Third Faculty of Medicine, 100 00 Prague, Czech Republic; jana.danova@lf3.cuni.cz (J.D.); martin.celko@lf3.cuni.cz (A.M.Č.)

<sup>2</sup> Laboratory for Atherosclerosis Research, Centre for Experimental Medicine, Institute of Experimental Medicine, 140 21 Prague, Czech Republic; ivka@ikem.cz

\* Correspondence: marek.petrash@lf3.cuni.cz; Tel.: +00420-774-738-727

Received: 4 March 2020; Accepted: 26 March 2020; Published: 27 March 2020

\*1981-2019 yılları arası yapılan çalışmalardan 22 çalışmaya yer verilen bir meta-analiz.

\*Daha önce mevsimsel grip aşısı dozu alanlarda GBS açısından artmış risk yok.

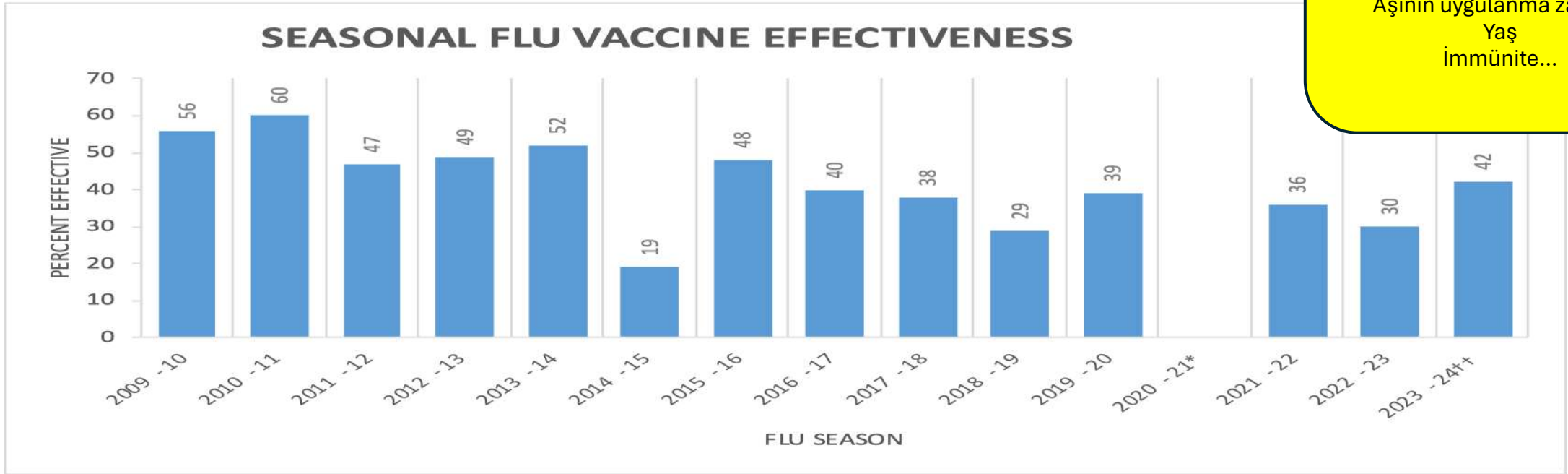
\*Daha önce ILI (influenza benzeri hastalık) geçirenlerde aşı olunursa GBS riski % 88 azalmakta.

The outcome of the present study points to no increase in the risk of GBS onset in patients who have previously received an inactivated trivalent vaccine against seasonal influenza, irrespective of the post-vaccination time. While the weight of epidemiological evidence does not support a causal link, the absence of a vaccine-associated GBS risk resulting from this analysis must be considered with caution because the strength of evidence has not been achieved. The benefit of influenza vaccination was shown by the 88% decrease in Guillain–Barré syndrome occurrence compared to patients with previous ILI.

Therefore, it would be desirable to conduct other studies where the coincidence of vaccination and respiratory infection diseases is separated. This could help to better investigate the real vaccine-related impact on Guillain–Barré syndrome and to dispel any potential doubts about vaccination against seasonal influenza.

# Influenza aşısı ve asla yeterli gelmeyen 'etkinlik' meselesi

**-Aşı Yanıtı-**  
-Aşıdaki virüsler  
-Sirküle olan virüsler  
-Drift ve shift  
Aşının uygulanma zamanı  
Yaş  
İmmünite...





# Canlı aşı mümkün mü?

- İlk canlı zayıflatılmış grip aşısı 1960'larda Michigan Üniversitesi'nde Dr. Hunein Maassab liderliğindeki araştırmacılar tarafından geliştirildi.
- Öncelikli beklenti çocuklarda daha yüksek koruma sağlamak!
- Zayıflatılmış ancak canlı influenza virüsleri içeren bu aşı, daha önce geliştirilen inaktif grip aşılarından içerik olarak da uygulama yolu olarak da farklıydı.
- Burun spreyi olarak uygulanan canlı aşı, 2003 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından FluMist markası altında kullanım için onaylandı.

# Canlı aşı mümkün...

- Bu aşı temel olarak doğal enfeksiyonu taklit ederek daha güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için tasarlandı.
- FluMist başlangıçta 5 ila 49 yaş\* arasındaki sağlıklı bireyler için onaylanmıştır, ancak kullanımı o zamandan beri devam eden güvenlik ve etkinlik çalışmalarına dayanarak farklı yaş gruplarını içerecek şekilde genişletilmiş ve değiştirilmiştir.
- \* CDC önerisi





2012

# Nedir bu 3 ya da 4'lü aşı içeriği meselesi?

- 2012 yılında ilk defa 4 virüs içerikli ( tetravalan, quadrivalent) aşular gündeme geldi.
- **Aslında İnfluenza B genel olarak aşının en başarısız olduğu virüs tipi.**
- Bu süreçte dolaşan farklı İnfluenza B soyu olması nedeniyle daha yüksek koruma sağlamak için bu aşular üretildi.
- Önceki aşılara bir İnfluenza B soyu daha koruma eklenmesi ile üretilen bu aşılar da benzer teknolojiler kullanıldı.
- Ülkeler özellikle de ilk dönemlerde temin edebilirliklerine 3 ya da 4 valan aşuyu kullandılar.
- Gelişmiş ülkelerde 4 valan aşı daha yoğun kullanıldı ve kullanılmakta.

# Bu yıl durum nedir? 2024-2025 Sezonu aşı içeriği

## 2025 northern hemisphere influenza season

23 February 2024 | Meeting report



[Download \(389.9 kB\)](#)

### Overview

The WHO recommends that **trivalent** vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season contain the following:

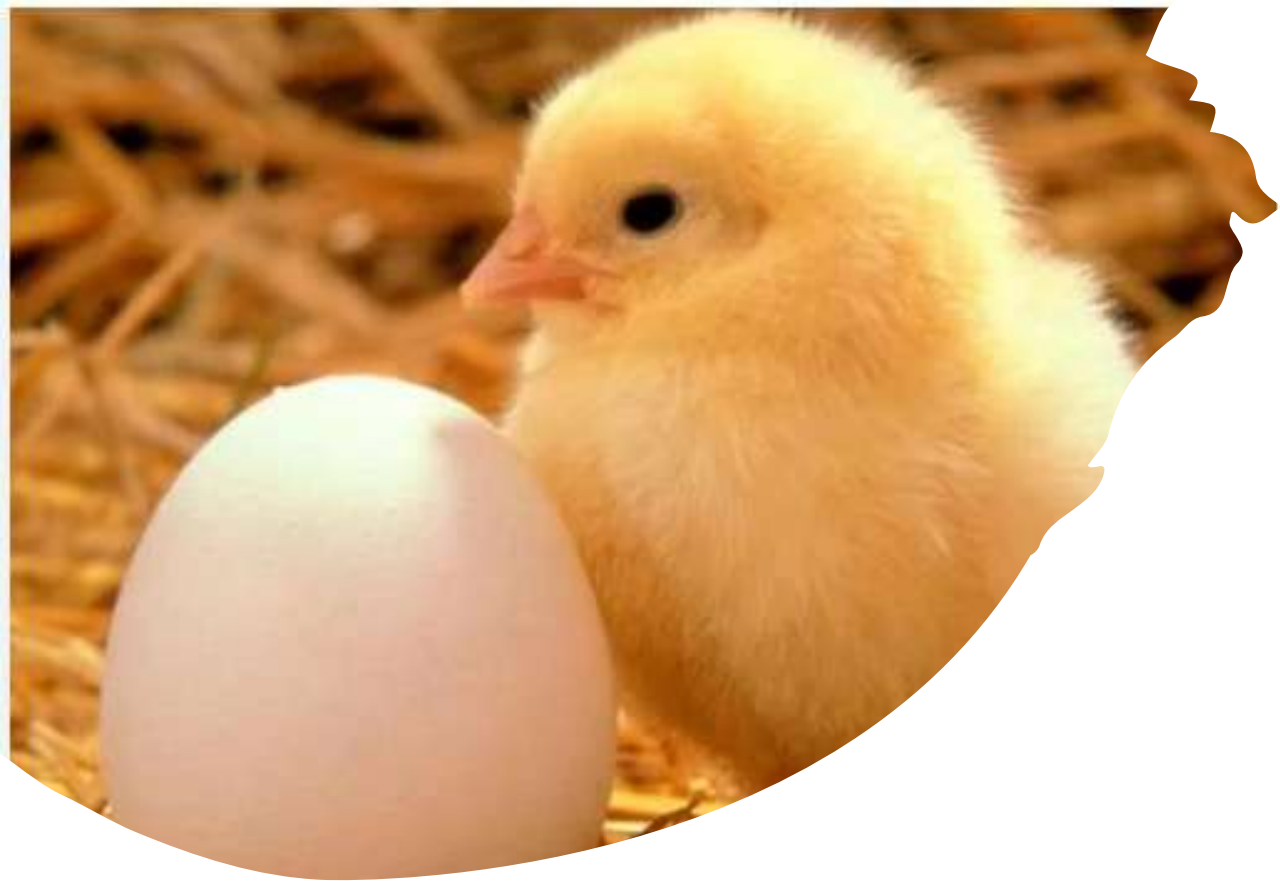
#### Egg-based vaccines

- an A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus; and
- a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus.

#### Cell culture- or recombinant-based vaccines

- an A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-like virus; and
- a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus.

Bu kararın sebebi ise bir süredir İnflunza B /Yamagata soyunun dolaşım sirkülasyonundan erdeyse hiç olmaması!



Gelelim yumurta meselesine...



# Yumurta proteini ( Ovalbumin ) içermeyen aşı mümkün mü?



## Development timeline for Flublok Quadrivalent

Date	Article
Oct 11, 2016	<a href="#">Approval</a> <a href="#">FDA Approves Flublok Quadrivalent Influenza Vaccine</a>
Jun 23, 2016	<a href="#">Approval</a> <a href="#">FDA Approved Longer Shelf Life for the Game Changer, Flublok Influenza Vaccine</a>
Oct 29, 2014	<a href="#">Approval</a> <a href="#">Flublok Influenza Vaccine Now Approved for Adults Ages 18 and Older</a>
Jan 16, 2013	<a href="#">Approval</a> <a href="#">FDA Approves Flublok - New Seasonal Influenza Vaccine Made Using Novel Technology</a>





# Ya elimizde Flublok gibi rekombinant aşı yoksa? ( ki yok😊 )

## Questions & Answers:

**Should people with an egg allergy (of any severity) get a flu vaccine?**

Everyone 6 months and older with egg allergy should receive an annual flu vaccine. Any flu vaccine (egg based or non-egg based) that is otherwise appropriate for the recipient's age and health status can be used.

Egg allergy does not indicate additional safety measures for flu vaccination beyond those recommended for any of any vaccine, regardless of severity of previous reaction to egg. Severe and life-threatening reactions to vaccines are rare, but can occur with any vaccine and in any vaccine recipient, regardless of allergy history. All vaccines should be administered in settings in which personnel and equipment needed for rapid recognition and treatment of acute hypersensitivity reactions are available.

Aşı uygulamasından sonra olası alerjik reaksiyonlar açısından kişi bilgilendirilmeli ve 15 dakika süresince sağlık tesisinden ayrılmamalıdır. Alerji hikâyesi olanlar 30 dakika süresince sağlık tesisinden ayrılmamalıdır. Daha sonraki dönemde de herhangi bir yan etki gelişiminde en yakın sağlık kuruluşuna başvurmaları söylenmelidir.



<https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm#:~:text=Should%20people%20with%20an%20egg,health%20status%20can%20be%20used.>



### Yumurta alerjisi olanlara grip aşısı yapılabilir mi?

Daha önce inaktif influenza aşısı içinde bulunan yumurta proteini içerikleri nedeniyle yumurta alerjisi olan kişilere influenza aşısı yapılması kontrendike olarak değerlendirilirken, 2023-2024 yılından itibaren yapılan güncelleme ile CDC bu öneriyi şu şekilde güncellenmiştir:

**Yumurta alerjisi olan 6 ay ve üzeri herkesin yıllık grip aşısı olması gerekir. Alıcının yaşına ve sağlık durumuna uygun olan herhangi bir grip aşısı (yumurta bazlı veya yumurta bazlı olmayan) kullanılabilir.**

**Yumurta alerjisi, yumurtaya karşı önceki reaksiyonun ciddiyetine bakılmaksızın, herhangi bir aşığı olan herhangi biri için tavsiye edilenlerin ötesinde grip aşısı için ek güvenlik önlemleri gerektirmez. Aşılarla karşı şiddetli ve hayatı tehdit eden reaksiyonlar nadirdir, ancak alerji geçmişine bakılmaksızın herhangi bir aşıda ve herhangi bir aşı yapılan kişide ortaya çıkabilir. Tüm aşılar, akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarının hızla tanınması ve tedavisi için gerekli personel ve ekipmanın mevcut olduğu ortamlarda uygulanmalıdır.**

Bu öneri doğrultusunda grip aşısının ülkemizde bulunan inaktif türü yumurta alerjisi durumundan bağımsız olarak herkese uygulanabilir. Güvenli aşı uygulamaları gereği aşı olan her bireyin olası bir alerjide müdahale edebilmek adına uygulama sonrasında sağlık kuruluşunda en az 15 dakika, alerji geçmişi olanların ise en az 30 dakika bekletilmesi gerekir.

# 2009 İnuenza Pandemisi



- \*21. Yüzyılın ilk grip pandemisi
  - \*Türler arası geçiş nedeniyle dünya nüfusu hiç bağışık olmadığı bir virüs tipiyle karşı karşıya kalıyor.
  - \*İlk vaka Meksika'da görüldü, sonra tüm dünyaya yayıldı.
  - \*500.000'i aşkın insanın öldüğü tahmin edilmekte.
- Genç nüfus özellikle de gebeler belirgin şekilde etkilendiler.





# Daha yüksek antijenik stimülasyon mümkün mü?

- Fluzone High-Dose

65 yaş üzerini daha etkin korumak için daha yüksek oranda antijen içeriği ile koruma sağlamayı hedefleyen inaktif bir aşı...



Fluzone® High-Dose (Influenza Vaccine) was approved by the FDA in 2009 as a trivalent influenza vaccine, including two influenza A strains and one influenza B strain. Fluzone High-Dose Quadrivalent contains an additional influenza B strain. Fluzone High-Dose Quadrivalent is given to people 65 years of age and older to help prevent influenza disease caused by influenza A and B strains contained in the vaccine.





# Adjuvan ekleyerek etkinlik artırmak mümkün mü?

## Adjuvanted Flu Vaccine

Flu Vaccine with Adjuvant, brand names Flud and Flud Quadrivalent



Flud was initially approved in Italy in 1997, and at the time of its U.S. approval in November 2015, had been licensed in 38 countries, including Canada and 15 European countries. Flud Quadrivalent was approved in the United States in 2020; it has been available since the 2020-2021 flu season.

65 yaş üstü bireylerde daha etkin koruma hedefiyle daha öncesinde adjuvansız olan influenza aşılara MF59 adjuvanı eklenerek oluşturulmuş bir formülasyon...

<https://www.cdc.gov/flu/prevent/adjuvant.htm>



# 2015-günümüz

## İnfluenza Sadece grip değil! Grip aşısı sadece grip aşısı değildir!

### Grip

- Sadece bir üst solunum yolu enfeksiyonu değil , sistemik olarak pek çok inflamatuvar yolak tetikleniyor.
- Artmış serebrovasküler olay riski
- Artmış kardiyovasküler olay riski
- Çocuklarda artan febril konvülziyon sıklığı...
- Uzayan hastane yatışı ile gelen sağlık bakım hizmeti ilişkili enfeksiyon riski...

### Grip aşısı

- Grip aşısı da sadece gripten korumuyor!
- Azalmış demans riski
- Azalmış kardiyak olay riski
- Azalmış SVO riski
- Azalan işgücü kaybı

# Grip aşısı kalp krizi sonrası standart bakımın bir parçası olmalı!



The ESC Congresses & Events Journals Guidelines

\*Avrupa Kardiyoloji Derneği Kongre Sonrası Değerlendirme Notu IAMI (**Influenza Vaccination After Myocardial Infarction**) Çalışması

\*Akut MI sonrası 12 aylık izlemde influenza aşısı olmayanlarda yeni akut kardiyak olay , ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalite çok daha yüksek!

European Society of Cardiology > The ESC > ESC Press Office > Press releases

## ESC Press Office

Press releases

Press Services & Media Alerts

ESC Congresses

Fact sheets

ESC Media and Embargo Policy

## Flu jab after heart attack should become standard care

### IAMI trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2021

30 Aug 2021

**Topic(s):** *Secondary Prevention; Risk Factors and Prevention;*

**Sophia Antipolis, France - 30 Aug 2021:** Influenza vaccination reduces the risk of all-cause death, myocardial infarction, or stent thrombosis at 12 months in hospitalised patients with myocardial infarction or high-risk coronary disease, according to late breaking research presented in a Hot Line session today at ESC Congress 2021.<sup>1</sup>

# Bu sene grip gündemi :



Emergency Preparedness and Response

Search



Health Alert Network (HAN)

HAN Jurisdictions

## Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus:



3 Temmuz 2024



Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC), Avrupa Birliği Kuş Gribi Referans Laboratuvarı (IZSve) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) katkılarıyla hazırlanan bilimsel raporda AB/AEA (Avrupa Birliği/ Avrupa Ekonomik Alanı) ülkelerinde Mart-Haziran

2024 dönemindeki kuş gribi vakalarına ilişkin bilgiler paylaşıldı.

16 Mart-14 Haziran 2024 tarihleri arasında, Avrupa'daki 13 ülkede evcil (15) ve yabani (27) kuşlarda 42 yüksek derecede patojenik kuş gribi (HPAI) A(H5) virüsü saptandığı bildirildi. Avrupa'da saptanan toplam sayı 2019-2020 epidemiyolojik yılından bu yana ilk kez bu kadar düşük olmakla birlikte, HPAI virüsleri çok düşük bir seviyede de olsa dolaşmaya devam ediyor. Kümes hayvanlarında saptanan vakaların çoğu yabani kuşlarla dolaylı temastan kaynaklıydı, ancak ikincil bulaşma da vardı.

By Euronews & Reuters

Yayınlanma Tarihi 26/06/2024 - 19:00 GMT+2



Haberi paylaşın



Yorumlar

**Finlandiya dünyada bir ilke imza atarak, işleri ya da diğer koşullar nedeniyle kuş gribine yakalanma riski yüksek kişilere için gelecek haftadan itibaren aşılama yapmaya başlayacak.**

Finlandiya'da sağlık yetkilileri, önümüzdeki haftadan itibaren işleri ya da diğer koşullar nedeniyle kümes hayvanları ile temas halinde bulunması gerekenlere önleyici kuş gribi aşısı yapılacağını duyurdu.



Pandemi durumun da 45 gün?



# Kimlere grip aşısı önerilir? 2024

- **CDC**
- 6 aydan büyük her birey her sezonda influenza aşısı ile aşılanmalıdır.
- Aşı seçimi bireysel faktörler ve ulaşılabilirliğe göre belirlenir.



- **Türkiye**
- 65 yaş ve üzeri olan bireyler
- 18 yaşına kadar uzun süre aspirin kullanması gereken çocuklar
- Diyabet hastalığı olan bireyler
- Astım ve KOAH gibi solunum yolu hastalığı olan bireyler
- Kanser hastalığı olan bireyler
- Kardiyovasküler sistem hastalıkları olan bireyler
- Bağışıklık sistemi zayıf olan bireyler
- Bakımevi ve huzurevi gibi yerlerde yaşayan bireyler
- Hamile olan bireyler
- Sağlık çalışanları

# Ülkemize özgü sorunlar:

- Aşılama oranları çok düşük ve bu oranları dokümante eden bilimsel çalışmalar da kısıtlı.
- Ülkemize özgü etkinlik verileri??
- Risk gruplarının aşı gereği konusunda aşı yönlendiricisi olan **hekimler dahi** yeterince bilgili değil!
- Aşı tereddütünde influenza aşısı ülkemizde en çok etkilenen aşılarından, özellikle de COVID-19 pandemisi sonrası bu olumsuz durum daha belirginleşti.
- Dezenformasyon ülkemizde çok fazla!
- Her sene birtakım lojistik sorunlar var.( Temin, ulaşım...) İdeal aşı zamanı?
- Endikasyonu olup geri ödeme kapsamında olanların dahi aşı oranları son derece düşük... Ulaşabilecek kişilere de hekim önerisi son derece düşük... **Ülkemizde her yıl binlerce aşı temin edildiği halde uygulanmıyor...**
- 2024-2025 sezonu güncel aşı fiyatı geri ödeme almayanlar için yüksek bir fiyat...

# Eylül 2024 Türkiye ve Grip Aşısı

- VaxigripTetra®
- Ecza Depolarına giriş tarihi: 28 Ağustos 2024
- Sağlık kuruluşlarına dağıtım?
- Gereken ICD Kodu: Z.25.1 Gripe karşı bağışıklama ihtiyacı
- Risk gruplarına reçetelenebilir.
- Bu sene yine 4'lü ile devam

## Egg-based vaccines

- an A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus; and
- a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus.

- 558.99 TL

Ülkemizde aşağıda belirtilen risk gruplarında kişilerin hastalıklarını/gebeliklerini belirten sağlık raporuna dayanılarak hekim tarafından her Ekim ile Mart dönemi içerisinde reçete edildiğinde aşılardan bedelleri her dönem bir defaya mahsus olmak üzere geri ödeme kapsamındadır.

- 65 yaş ve üzerindeki kişiler, yaşlı bakımevleri ve huzurevlerinde kalan kişiler sağlık kurulu raporu aranmaksızın,
- Gebeliğinin ikinci veya üçüncü trimesterinde olanlar,
- Astım dâhil kronik pulmoner ve kardiyovasküler sistem hastalığı olan erişkin ve çocuklar,
- Diabetes mellitus dâhil herhangi bir kronik metabolik hastalığı, renal disfonksiyonu, hemoglobinopatisi olan veya immunosupresif olan erişkin ve çocuklar,
- 6 ay-18 yaş arasında olan ve uzun süreli aspirin tedavisi alan çocuk ve adolesanlar.



## Teşekkürler...



- Dr. Emel Azak
- Sevgi ve özlemle...