

86553

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

BÖBREK TRANSPLANTASYONLU,
SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ
VE HEMODİYALİZ TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA
INFLUENZA AŞISINA KARŞI GELİŞEN
ANTİKOR YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR. CANER ÇAVDAR
NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. TANER ÇAMSARI

86553

İZMİR - 1999
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

Nefroloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve birikimleriyle yetişmemi sağlayan, daha iyi bir hekim olabilmem için beni sürekli yönlendiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Taner ÇAMSARI'ya , çalışma kanlarının alınması sırasında yardımcı olan Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Ünitesi hemşirelerine ve sabrından dolayı değerli eşime teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

I. GENEL BİLGİLER

1. Influenzanın tarihçesi	1
2. Influenza virüsünün yapısı; viral proteinler ve fonksiyonları.....	2
3. Influenza enfeksiyonunda patogenezi	4
4. Influenzanın komplikasyonları	5
5. Influenzadan korunma	7
6. Influenza aşısına karşı antikor yanıtı ve bu yanıtı elde etmek için yaş ve hastalıklara göre önerilen dozlar.....	10
7. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve immün sistem; KBY'de aşılar yanıt.....	12
II. AMAÇ	14
III. MATERYAL VE METOD	15
IV. SONUÇLAR.....	20
V. TARTIŞMA	33
VI. ÖZET	38
VII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	40
VIII. KAYNAKLAR.....	42

I - GENEL BİLGİLER

1. INFLUENZANIN TARİHÇESİ

Influenza (Grip) hemen her kış değişik derecelerde salgınlar halinde oluşan A, B, ve C tipi influenza virüsleriyle meydana gelen bir enfeksiyondur. En sık klinik belirtiler ateş, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı ve öksürüktür. Bununla birlikte farenjit, trakeobronşit veya pnömoni gibi klinik sendromlara neden olabilir. Influenzanın epidemik ve pandemiler oluşturması; pulmoner komplikasyonlar sonucu ölümlere neden olabilmesi iki önemli özelliğidir (1, 2).

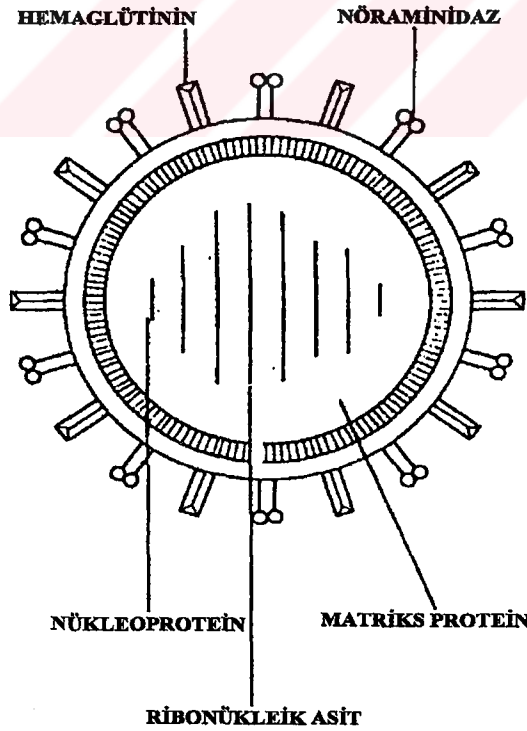
Grip, Galya'da yerleşmiş Frankların konuştukları dilde "yakalanmak" anlamına gelen "Gripan"dan köken alır. Bu hastalık, sağlıklıyken kurbanını habersiz yakalar. Gribin diğer bir ismi influenzadır. Influenza, İtalyanca bir kelime olan *influentia di freddo*'dan gelir. Bu sözcük astroloji kökenli olup, yıldızlardan geldiği varsayılan gizli bir kuvvet veya yıldızlardan akan eter tabiatında, insanların iş ve hareketlerine etki eden bir sıvı anlamına gelir (1, 3). Spanish influenza, Flu, Catarrhal fever, Russische Krankheit, Blitzcatarrh, İstila-i nezle ve hummalı nezle gribin diğer isimleridir. Ayrıca 1889 - 1892 pandemisinde tuttuğu şahısları son derece bitkin hale getirdiğinden Anadolu'da bu hastalığa paçavra hastalığı denilmiştir (1, 4).

Gribin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. M.Ö 415 senesinde Sicilya'da Atina orduları arasında bir grip epidemisinin olduğu Hipokrat tarafından kaydedilmiştir. İlk grip pandemisi 1510 senesinde görülmüştür. Salgın Malta'dan başlayarak Sicilya'ya ve oradan hemen hemen tüm Avrupa'ya yayılmıştır. 1580, 1780 - 1782, 1830 - 1833, 1847 - 1850, 1889 - 1892 pandemileri kaydedilen diğer büyük salgınlardır. 1918 - 1919 pandemisi 20 milyonu aşan insanın ölümüne neden olmuştur (5, 6). 1972 yılından 1981 yılına kadar zaman diliminde saptanan 6 epidemide ise 200.000'den fazla insan ölmüştür (7).

Influenza virüsünün A tipini 1933'te Londra'da Smith, Andrewes ve Laidlaw, B tipini 1940'da Amerika Birleşik Devletleri'nde Francis ve Magill, C tipini 1949 - 1950'de Taylor izole etmiştir (1).

2. INFLUENZA VİRÜSÜNÜN YAPISI; VİRAL PROTEİNLER VE FONKSİYONLARI

Influenza virüsleri, mukozalardaki müesine olan affinitesinden dolayı Orthomyxoviridae ailesine girmekte ve serolojik olarak birbirinden tümüyle farklı A, B ve C olmak üzere 3 tipe ayrılmaktadır (8). Influenza virüs virionu 80 - 120 nm çaplı küresel partiküller şeklindedir (Şekil 1). Virüs genomu Influenza A ve B tipinde 8, C tipinde ise 7 segment içerir. Negatif polariteli, tek iplikli RNA virüsleridir. RNA segmentleri bir çok nükleoprotein (NP) molekülleriyle çevrenmekte ve bu noktalarda iç içe geçerek ribonükleoprotein yapısını oluşturmaktadır. Bu yapı 3 viral polimeraz proteini olan PB₁, PB₂, ve PA ile bütünleşmekte ve 9 nm çaplı nükleokapsid yapısını oluşturmaktadır (8, 9, 10, 11). Virüsün nükleokapsid yapısı, konak hücreden tomurcuklanarak çıkarken kazandığı çift katlı lipid tabakası ile çevrenmiştir. Bu tabakanın iç katmanı M proteini olarak isimlendirilir ve bu protein M₁ ve M₂ komponentlerinden oluşmaktadır. M₂ proteinleri, virüsün dış glikoprotein yapılarından olan hemaglütinin (H) ve nöraminidaz (N) ile birlikte yüzey yapılarını oluşturur (8).



Şekil 1: Influenza Virüsünün Yapısı

PB₂, PB₁ ve PA Polimeraz: Viral mRNA transkripsiyonunda görev alırlar (8, 11).

Nükleoprotein: mRNA'dan viral RNA yapılırken RNA polimeraz aktivitesi üzerine etkisi vardır. Bu proteinler influenza virüslerinin tiplendirilmesinde kullanılır.

M₁ ve M₂ proteinleri: M₁ proteini viral zarfın iç kısmındaki lipid tabakayı oluşturur. Enzimatik aktivitesi bulunmamıştır. M₁ proteininin viral toplanma ve tomurcuklanarak hücreden çıkma aşamalarında rolünün olduğu düşünülmektedir (12). M₂ proteini ise hemaglütinin (H) ve nöraminidaz (N) ile birlikte virüsün yüzey yapılarını oluşturur (8).

Hemaglütinin (H) : H proteini virionun en büyük yüzey antijenidir. H proteini, virionun konak hücre reseptörlerine bağlanmasından sorumludur.

Virüsün H çıkıntıları immünolojik baskı altındadır; özellikle 110 - 120. aminoasitler arasında kalan bölümü T - lenfositlerin, 150 - 159. aminoasitler arasında kalan bölgesi ise B - lenfositlerin epitopudur. H proteinine karşı oluşan antikorlar koruyucu nitelikte antikorlardır. Doğada 14 H alttipi görülür. İnsan Influenza virüslerinde ise H₁, H₂, H₃ olmak üzere 3 adet H alttipi görülür (2).

H alttipleri arasında % 30 oranında aminoasit farklılaşması gözlenir ve bunlar serolojik olarak çapraz reaktif değildirler. Antihemaglütinin antikorları Influenza virüslerinin alt tiplendirilmesinde kullanılırlar.

Nöraminidaz (N): N membran glikoproteini ve virionun ikinci büyük yüzey antijenidir. H için konak hücrelerdeki reseptör yerlerini oluşturur. Virüsün üremesinin son döneminde virüsün serbest kalmasını kolaylaştırır, mukusun koruduğu solunum epiteline virüsün ulaşmasını sağlar. Doğada 9, insanlarda ise 2 N (N₁ ve N₂) alttipi vardır (2).

3. INFLUENZA İNFEKSİYONUNDA PATOGENEZ

Influenza virüsü damlacık infeksiyonu şeklinde bulaşarak üst solunum yollarından insan organizmasına girer. Virüsün, hastalığın başlamasından 1 - 2 gün önce ve hastalık belirtilerinin görülmesinden 1 - 2 gün sonrasına kadar burun ve boğazda bulunduğu saptanmıştır (13). Konak, öksürük refleksi ve mukozalarda virüse özgül olmayan inhibitörler ile virüsü inaktive etmeye çalışır. Bu savunma yetersiz kalırsa infeksiyon başlar. H proteinleri konak hücre reseptörlerine virüsün tutunmasını sağlayarak hücreyle füzyon gerçekleştirir. Solunum yollarına yerleşen virüs N enzimiyle mukozalar üzerindeki mürinin viskozitesini azaltır, infeksiyon hızla yayılır ve infekte muköz sıvı solunum yollarının daha aşağı bölümlerine kadar iner. Bu dönemde kanda antikorlar bulunsa bile infeksiyonun ilerlemesi durdurulamaz. İnfeksiyonun önlenmesi virüsün etki alanı olan bölgede yani solunum yolları yüzeyel hücrelerinde yeterli yoğunlukta yerel antikorların (İmmünglobulin A) bulunmasıyla gerçekleştirilir. Bu da ancak zamanla kanda antikor düzeyinin yükselmesi veya bir bölüm antikorların lokal olarak salgılanmasıyla sağlanabilir. Influenza virüsü, solunum yolu yüzey mukozasının yıkımına ve dökülmesine yol açar. Epitelin nekrozu sonucu öldürücü seyreden interstisyel pnömoni meydana gelebilir; solunum yolu epitelinin virüsle zedelenmesi bakterilere özellikle stafilokok, streptokok ve Haemophilus influenza'ya karşı direnci düşürür. İnfeksiyon sonrası oluşan hücre hasarının onarımı yaklaşık bir aylık süre gerektirir (1, 14).

4. INFLUENZANIN KOMPLİKASYONLARI

Pnömoni, influenza'nın en sık görülen komplikasyonudur (15). Pnömoni, primer viral, sekonder bakteriyel veya mikst viral + bakteriyel olabilir. Influenza epidemileri sırasında akut hastalık sayısındaki artış hem polikliniklere ve acil servislere başvurularda, hem de alt solunum yolları komplikasyonlarının tedavisi için hastaneye yatışlarda artışa yol açar. Reye Sendromu, myokardit, perikardit, myozit (ve myoglobinüri), ansefalopati ve transvers myelit influenza'nın diğer komplikasyonlarından (15, 16).

Sağlıklı çocuk, genç ve yetişkinlerde influenzaya bağlı komplikasyonlar daha az görülür. Buna karşın özellikle yüksek risk grubundaki kişilerde (Tablo 1) komplikasyonlar ve ölüm sık olarak görülmektedir (17, 18, 19); mortalite artışı yalnız influenza ve pnömoniden değil, aynı zamanda influenza nedeniyle alevlenen kardiyopulmoner hastalıklar ve diğer kronik hastalıklardan da kaynaklanır (20). İngiltere'de 1989 - 1990 epidemisi sırasında 30.000'den fazla insanın öldüğü ve bunların da % 80 - 90'ının yüksek riskli gruptan olduğu saptanmıştır (17). 1957 yılından itibaren Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülen 19 influenza epidemisinin her birinde 10.000'den fazla ve ikisinde de 40.000'den fazla ölüm olmuştur. Ölenlerin % 80 - 90'ını 65 yaşın üzerindeki kişiler ayrıca kronik hastalığı olanlar oluşturmaktadır (20, 23, 24, 25). 1918 - 1919 pandemisi ise 20 milyonu aşan insanın ölümüne neden olmuştur (5, 6, 26). Yüksek risk grubuna giren kişiler influenzaya yakalanırlarsa hastaneye yatırılma olasılıkları genel popülasyona göre daha yüksek olmaktadır. ABD'de klinik olarak influenza infeksiyonu olan her 100 kişiden biri hastaneye yatırılmaktadır. Büyük epidemilerde toplumun % 20'sinin influenza ile karşılaştığı kabul edilirse yaklaşık 500.000 kişi hastaneye yatırılmaktadır. Büyük epidemilerde, yüksek risk grubundaki kişilerin ise hastaneye yatırılma oranları yaşa bağlı olarak 2 ile 5 kat artmaktadır (20). Influenza'nın ABD'ye yıllık maliyeti 3 - 5 milyar dolardır (27). Büyük epidemilerde bu maliyet 11 milyar dolara kadar artmaktadır (24).

Tablo 1: Influenza'ya Bağlı Komplikasyonlar Açısından Yüksek Risk Grubu
(3, 19, 20, 21, 22, 23)

1. 65 yaş ve üzerindeki kişiler
2. Huzurevlerinde ve diğer kronik bakım evlerinde yaşayan her yaştaki kişiler
3. Erişkin ve çocuklarda altta yatan kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlar: Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronkopulmoner displazi, kanser vb.
4. Kronik metabolik hastalığı olanlar: Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hemoglobinopatiler, kistik fibrozis
5. İmmünosupresyon: (İlaçların neden olduğu immünosupresyon dahil) Transplantasyon hastaları, AIDS
6. Uzun süreli aspirin tedavisi görmüş ve bu nedenle influenza sonrasında Reye Sendromu gelişme riski altında olan 6 ay - 8 yaş grubundaki çocuklar
7. Influenza sezonu sırasında gebeliklerinin ikinci veya üçüncü trimestrinde olacak kadınlar
8. Alkolizm ve siroz

5. INFLUENZADAN KORUNMA

Dünya popülasyonunda yaşlı kişilerin oranının artması, organ alıcılarında daha yüksek yaşama oranları, yeni doğan yoğun bakım ünitelerinin başarısı, kistik fibrozis, AIDS ve böbrek yetmezliği gibi hastalıkların daha iyi tedavi edilmesi yüksek riske sahip kişilerde yüksek yaşama oranlarını beraberinde getirmektedir. Yüksek tedavi maliyetleri ve mortalite hızları nedeniyle toplumlarda enfeksiyona duyarlı gruplara mutlaka etkin korunma yöntemleri uygulanmalıdır. Influenza'dan korunmada iki yöntem vardır (15, 20):

1. İnaktive aşı ile immünoprofilaksi
2. Influenza - spesifik bir antiviral ilaç ile (amantadin veya rimantadin) kemoprofilaksi

İnaktive aşı ile her yıl immünoprofilaksi influenza'nın etkisini azaltmakta en etkili olan yöntemdir. İnsanlarda ilk kez Influenza aşılması 1936'da Francis'in deneysel olarak geliştirdiği aşı ile başlamış; 1940'da ise Van Gelder Influenza aşısının Tip A ve Tip B influenza virüslerinden oluşması gerektiğini göstermiştir (28, 29). Günümüzde ise genellikle bir Influenza A ve bir Influenza B suşu içeren bivalan veya iki Influenza A suşu ve bir Influenza B suşunu içeren trivalan aşılar kullanılmaktadır. Virüslerdeki antijenik değişebilirlik nedeniyle aşı formülasyonu her yıl bir önceki yılın epidemiyolojik bilgilerinden elde edilen sonuçlara göre yeniden düzenlenir. Influenza aşıları değişik yöntemlerle hazırlanmaktadır. Virüsün tümünü embriyonlu yumurtaya inoküle ederek hazırlanan *tüm virus aşılarında* aşuya reaksiyon çok fazla görülmektedir. Aynı yöntemle elde edilen virüs inaktive edilerek deterjanlarla partiküllerinin parçalanmasından sonra elde edilen saflaştırılmış yüzey antijen - *split virüs aşılarında* ise daha az reaksiyon görülmektedir. Yurdumuzda halen split virüs aşıları kullanılmaktadır. Diğer bir aşı şekli de H ve N antijenleri ile birlikte virüs RNA ve kor proteinini içeren *subünit virüs* aşılarıdır. Bu aşılar çok iyi birer immünojen olan kolera B toksini, lipozom gibi mukozal adjuvanlara adsorbe edilir. Son yıllarda intranasal kullanılan, virüsün 25 °C'de seri pasajı ile elde edilen *soğuk adapte mutant virüs canlı aşıları* ile oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır (19, 23, 30, 31).

Influenza aşısı, yaş veya altta yatan bir hastalık nedeniyle influenzaya bağlı komplikasyonlar açısından yüksek risk gruplarına (Tablo 1) ve yüksek risk

grubundaki kişilerle yakın teması olan kişilere (Tablo 2) mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca influenza ile enfekte olma şansını azaltmak isteyen herhangi bir kişiye de influenza aşısı yapılabilir (20, 23, 32, 33, 34, 35).

Tablo 2: Yüksek Risk Grubundaki Kişilere Influenza Taşıyabilecek Gruplar

1. Hem hastane hem de polikliniklerde çalışan doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli
2. Huzurevi ve bakım ünitelerinde çalışıp buradaki hasta veya sakinler ile teması olanlar
3. Yüksek risk altındaki kişilere evde bakım sağlayanlar (eve giden hemşireler ve gönüllü çalışanlar)
4. Yüksek risk gruplarının aile üyeleri (çocuklar dahil)

Influenza antijeni her yıl küçük mutasyonlara uğramaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve onunla işbirliği yapan uluslararası laboratuvarlar düzenli taramalar yaparak influenza aktivitesini, halen ortamda bulunan influenza alttıplerindeki antijenik değişiklikleri sürekli gözetim altında bulundurmaktadır. Bu kuruluşlar her sene aşıda bulunması gerekli virüs tiplerini bildirirler. Influenza aşısı o yıl hastalık etkeni olacağı tahmin edilen iki A tipi ve bir B tipi influenza virüsü içerir (19). Bu nedenle aşı her yıl yeni suşlarla tekrarlanmalıdır. Aşı yetişkinler ve büyük çocuklarda deltoid kastan, bebekler ve küçük çocuklarda ise uyluğun anterolateral yüzünden intramuskuler olarak uygulanmalıdır (20). Aşılama için en uygun zaman Ekim - Kasım ayları arasındadır. Bunun nedeni de influenza virüsünün en çok Kasım ayı ortalarında dolaşmaya başlaması ve uygulanan aşya karşı en yüksek antikor düzeyine bu sıralarda ulaşılmasıdır. Aşılanmış çocuk, genç ve yetişkinlerin çoğunda aşı sonrası yüksek hemaglutinasyon inhibisyon antikor titreleri meydana gelmektedir. Bu antikor titreleri aşıdaki benzer suşların veya salgın dönemlerinde ortaya çıkabilecek akraba varyantların meydana getirebileceği hastalığa karşı koruyucudur.

Yaşlı veya belirli kronik hastalığı olan kişiler, sağlıklı genç ve yetişkinlere göre aşı sonrası daha düşük antikor titreleri oluştururlar ve bu nedenle influenzaya bağlı üst solunum yolu enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olabilirler. Yüksek riskli kişilerde aşılama rağmen influenza hastalığı gelişse bile, aşı alt solunum yollarının tutulumunu ve sekonder komplikasyonları önlemekte etkilidir; hastaneye yatırılma ve ölüm riskini azaltır (20, 36). Aşıdaki ve dolaşımdaki virüsler arasında uygunluk sağlandığında, influenza aşısının genç sağlıklı kişilerin yaklaşık % 70 - 90'ında hastalığı engellediği gösterilmiştir (20, 36).

Nichol ve arkadaşları, sağlıklı erişkinlerin aşılamaıyla; çalışan erişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle alınan izinlerde % 43 ve doktor ziyaretlerinin ise % 44 oranında azaldığını saptamışlardır (37).

Grotto ve arkadaşları ise influenza aşılması ile askeri personelde görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarında en az % 50 azalma olduğunu bildirmişlerdir (38).

Yaşlılara influenza aşısının yapılması ile influenza ve pnömoniye bağlı hastaneye yatış oranlarında % 32 - 39, tüm solunumsal olaylara bağlı hastaneye yatışlarda % 15 - 34, hastane ölümlerinde % 43 - 65 ve tüm ölüm oranında % 27 - 30 azalma olduğu saptanmıştır (36).

Gross ve arkadaşları, yaşlılarda aşılamanın etkinliğine yönelik yapılan 20 çalışmanın meta - analizinde; influenza aşılması ile solunum yolları hastalıklarının % 56, pnömoninin % 53, hastaneye yatışlarda % 50 ve ölümlerde % 68 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir (39). Yaşlı kişilerde influenza aşısı en çok ağır hastalıkları, sekonder komplikasyonları ve ölümü engellemede etkilidir. Böylece hastalığın tedavi maliyeti de azalmaktadır (40).

Influenza aşısının toplum sağlığı ve tedavi maliyetleri açısından önemi nedeniyle 28 Avrupa ülkesinden 24'ü influenza aşısının özellikle yüksek riskli gruba uygulanması konusunda bir politikaya sahiptir (41).

6. INFLUENZA AŞISINA ANTİKOR YANITI VE BU YANITI ELDE ETMEK İÇİN YAŞ VE HASTALIKLARA GÖRE ÖNERİLEN DOZLAR

Influenzada virüse karşı savunmanın ilk cevabını üst solunum yollarında mukozal immünite verir. İmmün cevap T_4 ve T_8 lenfosit hücrelerinin aktivasyonu ve B lenfositlerinin lokal sekretuvar immünglobulin (Ig) A_1 cevabı ile serum IgM, IgG ve IgA antikorlarından oluşur (10, 11, 42, 43). Aşılama ve primer infeksiyonlar hem lokal hem de sistemik antikor yanıtını uyarırlar. Antikorlar, antijenik determinantlardan iki yüzey glikoproteinlerine (H ve N) ve virüsün çoğalma esnasında çok miktarda yaptığı NP ve $M_1 - M_2$ iç proteinlerine karşı oluşur. H ve N antijenlerine karşı oluşan antikorların nötralizan ve koruyucu aktivitesi ilk 6 günde saptanamazken 7. ve 8. günden sonra hızlı bir şekilde belirmeye başlar (3, 44). H antijenine karşı oluşan antikorlar infeksiyonun başlamasını önlerken, N antijenine karşı oluşan antikor cevabı ise infeksiyonun ağırlaşmasını ve virüsün bulaşmasını azaltmaktadır. Influenzada humoral immün yanıt tip ve alttipe özgü gelişir. İnfeksiyon geçirmek yada aşı ile bağışıklama yoluyla örneğin H_1N_1 virüsüne verilmiş immün yanıt H_3N_2 veya B virüsüne karşı verilmiş olmaz. Genel olarak influenza A tipi H_1N_1 virüsüne karşı daha güçlü antikor yanıtı oluşur. Bu ise daha önceki yıllarda H_1N_1 'e antijenik olarak benzer influenza infeksiyonlarını göstermektedir. Influenza A tipi H_3N_2 ve B virüsüne antikor yanıtı daha zayıftır (42). Dolaşımdaki antihemaglutinin ve antinöraminidaz antikorları yaklaşık 4 - 6 hafta sonra koruyucu seviye olan 1:40 hemaglutininin inhibisyon ünitesine (HAI) ulaşır; birkaç ay sonra serumdaki antikor titresi azalmakla birlikte, koruyucu etkinlik sağlıklı erişkinlerde 3 yıl, yüksek risk grubunda 6 ay - 1 yıl süreyle devam eder ve aynı alttiple infeksiyon sırasında reinfeksiyondan korur. Bu sırada serumda ağırlıklı olarak bulunan antikor IgG'dir (42). Serum antikorlarına göre solunum yollarındaki mukozal immünite ile oluşturulan salgısal antikorlar (IgA_1) daha kısa ömürlüdür; koruyucu etkinlikleri sadece birkaç ay ile sınırlıdır (10, 11, 45, 46).

Influenza aşısından sonra antikor yanıtının 1:40 HAI'den fazla olması infeksiyona karşı *koruyuculuk* açısından önemlidir. Aşı sonrası antikor düzeyinin aşı öncesine göre 4 kat artması ise aşıya karşı *antikor yanıtının* veya *serokonversiyonun* gerçekleştiğini gösterir (47).

Yeterli antikor yanıtının elde edilebilmesi için daha önceden aşılammış 9 yaşın altındaki çocuklarda aşının en az 1 ay ara ile iki doz (3 yaşın altında ise 0.25 ml, 3 - 8 yaş arasında ise 0.5 ml) halinde verilmesi gerekmektedir (48). Daha önceden aşılammış 9 yaşın altındaki çocuklarda ise 0.5 ml tek doz aşı uygulamak yeterlidir (20). Erişkinlerde ise her antijenden 15 µg olmak üzere 0.5 ml tek doz aşının genel olarak yeterli olduğu bildirilmektedir (20). Cinsiyet ve sigara içilmesinin antikor yanıtı üzerine etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. Önceden geçirilmiş infeksiyon veya aşılama benzer antijenik özellikler varsa yeni aşılama sonucunda oluşacak antikor yanıtına olumlu bir etki elde edilebilir (49, 50, 51).

Genç, sağlıklı kişilerde aşı etkinliği % 70 - 90 civarındadır. Fakat bu sonuçları immün yeterlilik düzeyi farklı olan yaşlı ve kronik hastalara genellemek zordur (52). Erişkinlerde influenza aşısına karşı antikor yanıtının genel olarak yaş ile değişmediğini bildiren çalışmalara karşın (20), yaşlılarda antikor yanıtının azaldığına yönelik sonuçlar da vardır. German ve arkadaşları 60 yaşın üzerindeki kişilerde influenza aşılması sonrası hastaların % 45'inde antikor düzeyinin değişmediğini, % 20'sinde ise antikor düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (53). Diepersloot diyabetik hastalar üzerinde yaptığı çalışmasında Tip I diyabetiklerin aşıya karşı daha az immün yanıt verdiklerini belirterek diyabetik hastalara 1 ay sonra ikinci kez aşı uygulanmasını önermiştir (54). Malignitesi olan hastalar arasında influenza aşısına en düşük immün yanıt lenfomalı hastalarda bulunmuş ve bu hastalara aşının yanısıra antiviral profilaksinin de verilmesi önerilmiştir (55). Malignitesi olan çocuk ve erişkinlerden kemoterapi alanlar almayanlara göre aşıya karşı belirgin olarak daha az antikor üretebilmektedirler (56). Lo ve arkadaşları kemoterapi alan kanser hastalarında ikinci doz aşı ile antikor yanıtının anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (57). HIV infekte erişkinlerde, inaktive edilmiş aşının tek dozunun etkinliğini araştırmak için yapılmış kontrollü çalışmalar aşının güvenli olduğunu ancak suboptimal antikor yanıtları elde edildiğini göstermiştir (58).

Rautenberg ve arkadaşları, 36 hemodiyaliz hastasına yapılan influenza aşılması sonunda, kontrol grubunda % 85 oranında koruyucu antikor yanıtı oluşurken hemodiyaliz hastalarında bu oranın % 70'e düştüğünü ayrıca IgG, IgA ve IgM yanıtının daha düşük oranda olduğunu bildirmişlerdir (59). Blumberg ve arkadaşları da solid organ transplantasyonu alıcılarında antikor yanıtının daha düşük olduğunu saptamışlardır (47).

7. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY) VE İMMÜN SİSTEM KBY'DE AŞILARA YANIT

KBY hastalarında humoral ve hücrel immün yanıtta bozulma vardır (60). Üremik toksinler, malnütrisyon, sık kan transfüzyonları, demir depolarının fazlalığı, diyaliz membranları ile biyolojik uyum dengesi, kreatinin klirensi azalan hastalarda uygulanabilecek immünosupresif ilaçlar immün yanıtı olumsuz yönde etkilerler (60, 61). Tablo 3'te immün yanıtta değişiklikler görülmektedir (60, 62, 63).

Tablo 3: KBY'de İmmün Yanıtta Değişiklikler

1. T hücre proliferatif yanıtında ve Interleukin - 2 sentezinde azalma
2. Spesifik immünglobulin sentezinde azalma
3. Lökositlerin kemotaksisinde ve fagositoz yeteneğinde azalma
4. İmmünosupresif kompleman fragmanları düzeyinde artma
5. Polimorfonükleer lökositlerde Fc reseptör ekspresyonunda azalma
6. Interleukin - 1, Interleukin - 6 ve Tümör Nekrozis Faktör düzeyinde artma
7. Natural-killer hücrelerinde sitolitik aktivitede azalma

Hemodiyaliz (HD) hastalarında CD₄/ CD₈ T lenfosit oranı değişmez. Bununla birlikte üremik serum T lenfositlerinin proliferatif yanıtını baskılar. Bunun sonucunda Interleukin - 2 sentezi de azalır. Sık kan transfüzyonu ve demir depolarının fazlalığı bu etkiyi ağırlaştırır. HD membranı biyoyumsuzluğu da T hücre işlevlerini olumsuz olarak etkiler. HD sırasında monosit aktivasyonu sonucu salgılanmaları artan proinflatuvar sitokinler (Interleukin - 1, Interleukin - 6 ve Tümör Nekrozis Faktör α) infeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır.

Benzer şekilde HD sırasında HD membranının komplemanı aktive edici potansiyellerinden dolayı nötrofiller akciğerde sekestre olur ve nötropeni gelişir. Nötropeni ise kemotaksis, adezyon, fagositoz ve bakterisidal aktiviteleri olumsuz yönde etkiler. Ayrıca natural-killer hücrelerin işlevlerinde nitel ve nicel eksiklikler görülebilir. Sonuç olarak HD tedavisi ile üremik toksinlerin uzaklaştırılmasıyla immün yanıtta olumlu etki beklenirken tam aksine immün sistemdeki disfonksiyon belirginleşebilir. Üremik hastalarda serumda IgG, IgM ve IgA düzeyleri genel olarak normal sınırlardadır fakat B lenfositlerin spesifik antikor yanıtında azalma vardır (60, 62, 63). Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında üremik toksinlerin (özellikle middle moleküllerin) klirensi HD hastalarına göre daha iyidir. Bu nedenle SAPD hastalarında immün yanıtın HD hastalarına göre daha iyi olduğu kabul edilmektedir (64). HD tedavisi sırasında anerjik olan PPD deri testlerinin SAPD tedavisine geçildiğinde anerjik yanıtın kaybolma ihtimali SAPD tedavisi ile T-hücre işlevlerinin olumlu yönde etkilendiğini düşündürmektedir (64). SAPD hastalarında B lenfosit sayısı normal veya düşük olabilir. Bununla birlikte serum immünglobulin konsantrasyonlarında genel olarak azalma görülmez (64). Böbrek transplantasyonu sonrası uygulanan immünosupresif tedavi de immün yanıtı baskılar (65).

Sonuç olarak SAPD hastalarında HD hastalarına göre immün yanıtın daha iyi olduğu kabul edilmesine rağmen HD, SAPD ve böbrek transplantasyonu hastalarının (Tx) immün yanıtlarının sağlıklı erişkinlere göre daha zayıf olduğu kabul edilmektedir. İmmün yanıtta azalma nedeniyle bu üç hasta grubunda infeksiyon riski artmıştır (66).

Renal replasman tedavisi gören hasta gruplarında aşılara karşı antikor yanıtının daha az olması nedeniyle aşılarda çift dozda yapılması; aşılarda birlikte rekombinant Interleukin - 2 veya timopentin kullanılması önerilmektedir (60, 67, 68, 69, 70, 71, 72).

Yapılan literatür taramalarında influenza aşısına verilen antikor yanıtı bakımından SAPD, HD ve Tx hastalarını aynı anda karşılaştıran kontrollü bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

II - AMAÇ

Böbrek yetmezliği sonucunda SAPD hastalarında immün yanıtta zayıflama olmasına rağmen üremik toksinlerin (özellikle middle moleküllerin) klirensinin HD hastalarına göre daha iyi olması nedeniyle immün yanıt HD hastalarına göre daha iyidir. Transplantasyon (Tx) hastalarında özellikle Siklosporin A, kortikosteroidler ve OKT₃ gibi ilaçlarla immünosupresyon oluşturulur. Sonuç olarak SAPD, HD, ve Tx hastalarında immün sistem baskılanmıştır. Bu hastalar infeksiyon hastalıklarından korunmak amacıyla yapılan aşılarla sağlıklı erişkinlere göre genel olarak daha zayıf antikor yanıtı verirler. Bu üç grup arasında immünosupresyon dereceleri farklı olduğundan aynı aşıya karşı farklı derecede antikor yanıtı gelişebilir.

Bu çalışmanın amacı SAPD, HD ve Tx hastalarında bağışıklık düzeylerinin bir göstergesi olarak Influenza aşısına karşı geliştirdikleri antikor yanıtını saptayıp bu grupların farklılıklarını araştırmaktır.

III - MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Dökuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen hastalar arasından 17 Tx, 16 SAPD ve 15 HD hastası olmak üzere toplam 48 hasta alınmıştır. 10 sağlıklı erişkin ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel bir fark saptanmamıştır . Tablo 4'de çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, tedavi süreleri, böbrek yetmezliği etyolojileri ve serum kreatinin düzeyleri yönünden dağılımı görülmektedir.

Tablo 4: Çalışmaya Alınan Grupların Dağılımı

	<i>Tx</i>	<i>SAPD</i>	<i>HD</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p</i>
Yaş Sınırları (yıl)					
en genç	24	28	18	24	
en yaşlı	50	62	68	55	
Yaş Ortalaması (mean±S.E.mean)	37,06±2,15	45,13±2,54	47,00±4,11	37,6±3,36	p>0.05
Cinsiyet					
Kadın	3	8	8	9	
Erkek	14	8	7	1	
Tedavi Süresi (n)					
8 yıl	1	-	3		
7 yıl	3	2	3		
6 yıl	2	1	1		
5 yıl	5	1	2		
4 yıl	2	3	2		
3 yıl	4	4	2		
2 yıl	-	4	2		
1 yıl	-	1	-		
KBY Etiyolojisi (n)					
Kronik GN*	7	1	1		
Hipertansiyon	3	6	3		
Diyabet	1	2	2		
Kronik PN*	-	4	2		
Polikistik böbrek	1	1	3		
Obstrüksiyon	-	1	-		
Amiloidoz	-	-	2		
Alport	-	1	1		
Bilinmeyen	5	-	1		
Serum Kreatinin Düzeyleri (mg/dL)	1,98±0,17	10,38±0,17	11,38±0,68	0,90±0,12	0,000#

*Kronik GN : Kronik Glomerülonefrit ; Kronik PN : Kronik Piyelonefrit

#Tx hastalarının serum kreatinin düzeylerinin SAPD ve HD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), influenza virüslerinin aktivitesini yakından izlemekte ve ortamda bulunan suşların antijenik özelliklerini saptayarak influenza virüs suşlarının isimlendirilmesini yapmaktadır. Bu isimlendirmeye göre sırasıyla virüsün tipi / konak adı (insan suşları için gerekmemektedir) / coğrafi bölge / suş numarası / izolasyon yılı belirtilir. Ayrıca A tipi virüsler için parantez içinde H ve N antijeninin numaraları da kaydedilir.

Hastalara ve kontrol grubuna Ekim - Kasım 1997 tarihleri arasında 1997 - 1998 sezonu için Pasteur Merieux Connaught Laboratuvarlarında üretilmiş standart split tip trivalan influenza aşısı (Vaxigrip) 1 kez 0.5 ml dozda deltoid kas bölgesine intramuskuler olarak uygulanmıştır.

1997 - 1998 sezonu için hazırlanan trivalan influenza aşısı A/Bayern/07/95-benzeri (H₁N₁), A/Wuhan/359/95-benzeri (H₃N₂) ve B/Beijing/184/93-benzeri hemaglütinin antijenleri içermek zorundadır. Bu nedenle aşılarda antijenik olarak eşdeğer olan A/Johannesburg/82/96 (H₁N₁), A/Nachang/933/95 (H₃N₂) ve B/Harbin/07/94 suşları kullanılmıştır. Her suştaki hemaglütinin antijeni miktarı 15 µg'dır.

Aşıdan önce son bir hafta içinde ateşli hastalık geçirenler, yumurta alerjisi olanlar, daha önce aşılanıp da aşıya karşı allerjik reaksiyon gösterenler çalışmaya dahil edilmemiştir. Tx hastalarına 5 - 7.5 mg / gün kortikosteroid (Deltacortril tb.), 0.5 - 1 mg / kg /gün Azathioprine ve 4 mg / kg / gün Siklosporin A 'dan oluşan üçlü immünosupresif tedavi uygulanmaktadır. SAPD hastaları günde 4 değişim olmak üzere her seferinde 2000 - 2500 cc periton diyaliz sıvısı ile diyaliz uygulamışlardır. HD hastalarına diyaliz sırasında kuprofan membran ve bikarbonatlı diyalizat kullanmışlardır. Haftada 3 kez 4'er saatten oluşan standart HD tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tıbbi anamnezleri alındığında 1996 - 1997 sezonunda da influenza aşısı ile aşılandıkları öğrenilmiştir.

Çalışma gruplarından influenza aşısına karşı oluşan antikor yanıtını belirlemek için aşı verilmeden hemen önce ve aşılamadan 4 hafta sonra 5 ml periferik venöz kan alınmıştır. Tüm serum örnekleri alındıktan sonra çalışma zamanına dek -70 °C 'de saklanmıştır. Serumlar çalışılmak üzere karbondioksitli buzlar içinde havayoluyla Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Ulusal Influenza İzlem Merkezine (ARSHE - UIİM) yollanmıştır. ARSHE - UIİM, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından influenza aşısı ile ilgili testlerde referans laboratuvarı olarak kabul edilmektedir. Çalışmada kullanılan antijenler (Cat. No KK 9798, Lot. No. 979798) ve antiserumlar (Cat. No. KK 9797, Lot No. 979897) WHO tarafından Ankara'ya

yollanmıştır. Influenza aşısında bulunan her üç antijene karşı antikor yanıtı ayrı ayrı saptanmıştır. Antikor yanıtının belirlenmesi hemaglutininin inhibisyon testi (HAİ) ile yapılmıştır. Serumlarda hemaglutininin inhibisyon antikorlarının saptanmasında " WHO Collaborating Center for Influenza 1997 - 1998 WHO Influenza reagents for HI test " kullanılmıştır.

Çalışma gruplarında aşı öncesi ve sonrası antikor yanıtının belirlenmesi dışında; antikorların aşı öncesi düzeye göre artış oranları, aşılama sonrası koruyucu antikora sahip hasta oranları ve serokonversiyon yüzdeleri de hesaplanmıştır.

Hemaglutinasyon İnhibisyon Testi (HAİ)

Genel Bilgiler: İlk kez 1941'de Hirst tarafından tanımlanan ve 1944'de Salk tarafından modifiye edilen HAİ yöntemi bir serolojik tekniktir (73, 74).

Antijenleri eritrositlerle aglutine olan tek insan patojen virüsü olması nedeni ile HAİ yöntemi influenzada viral alttıplerin tanımlanması ayrıca infeksiyon ve aşılama sonrası hemaglutininin antikorlarının düzeyinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Antihemaglutininin antikorlarının viral hemaglutininlere yapışarak onların eritrositlerle aglutinasyonunu engellemeye dayanan bu yöntem, standart olarak 4 hemaglutinin ünitesi (4 HAÜ) bulunan antijenlerle yapılmakta ve her 4 HAÜ 10^7 - 10^8 viral partikül içermektedir.

Sıkça kullanılan bu yöntemde bazı problemler bulunmaktadır. Influenza virüslerine duyarlı çeşitli canlılar, serumlarında testte yalancı pozitifliğe neden olan nonspesifik inhibitörler içermektedir. Serum α_2 - makroglobulin fraksiyonundaki bu inhibitörler α , β , δ olmak üzere üç grupta toplanır. Bunlardan α ya da Francis inhibitörler tüm insan influenza tip ve alttıplerine karşı aktivite gösterir. β ya da Chu inhibitörler at ve kobay serumunda çok miktarda bulunur ve influenza A'nın H_3N_2 alttipine karşı aktivite gösterir. Bu nonspesifik inhibitörler Vibrio cholera'nın reseptör parçalayıcı enzimi, tripsin, kaolin, potasyum perodat, $56^\circ C$ 'de 30 dakika inkübasyon ve $4^\circ C$ 'de % 50 'lik eritrosit süspansiyonunda bekletme ile ortadan kaldırılmaktadır.

Yöntem en az 160 HAİ titresinde olan antiserumlarla gerçekleştirilir. A ve B virüsleri için test oda sıcaklığında yapılırken C virüsü için $4^\circ C$ 'de yapılmaktadır. Uygulamada hemaglutinasyonun tamamen inhibe olduğu en yüksek serum dilüsyonu HAİ titresini olarak belirlenir (75, 76, 77, 78).

HAİ Testi için Gerekli Tampon ve Süspansiyonlar

Tamponların hazırlanması:

1. Alsever tamponu	(pH 6.2)
Dekstroz ($C_6H_{12}O_6$)	20.5 gr
Sodyum sitrat ($Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$)	8.0 gr
Sodyum klorür ($NaCl$)	4.2 gr
Sitrik asit ($C_6H_8O_7$)	0.55 gr
Distile su	1000 ml
2. Antijen dilüsyon tamponu (Phosphate Buffer Saline - PBS)	(pH 7.2)
Disodyum Monofosfat (anhidrik) (Na_2HPO_4)	5.4 gr
Monosodyum monofosfat (sulu) ($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$)	1.5 gr
Sodyum klorür ($NaCl$)	8.5 gr
Distile su	1000 ml

Eritrosit süspansiyonu için Leghorn tipi horoz eritrositleri kullanıldı. 40 ml Alsever solüsyonuna 10 ml eritrosit eklenerek çalışma boyunca saklandı. Bu karışımdan 1 ml alınarak PBS ile 3 kez 3000 rpm'de 5 dakika süreyle yıkandı. Yıkamış eritrositlerden PBS ile % 1'lik eritrosit çalışma süspansiyonu hazırlandı.

Hemaglutinasyon İnhibisyon Testinin Yapılması:

HAİ testine göre antijenlerin 1/10'luk çözeltileri hazırlandı. U tabanlı 96 gözlü mikrotitrasyon plaklarında (Greiner Labortechnique Microtiter) kullanılan antijenlerin titrasyonu için ortama 50 µl PBS konuldu, üzerine 50 µl antijen süspansiyonu eklenerek 1/10 - 1/20 şeklinde ileri çözeltileri hazırlandı. İki mikrotitrasyon plağı ise eritrosit kontrolü için sadece PBS içerdi. Tüm mikrotitrasyon plaklarına % 1 'lik eritrosit süspansiyonundan 50 µl eklendi. 30 dakika oda ısısında inkübe edilen çalışma plağı hemaglutinasyonun oluşması açısından değerlendirildi. Hemaglutinasyonun olduğu son antijen çözeltisinin 8'e bölünmesiyle 50 µl 'sinde 8 hemaglutinin ünitesi (HAÜ) bulunan antijen çözeltisi saptandı ve geri titrasyon yapılarak 8, 4, 2, 1 HAÜ kadar antijen içeren mikrotitrasyon plağında tekrar hemaglutinasyon elde edildi. Testte kullanılması gereken 4 HAÜ miktarındaki antijenin hazırlanmasından sonra kontrol antiserumları ve hasta serumları nonspesifik inhibitörlerden arındırıldı.

Bunun için serum örnekleri önce komplemanların inaktivasyonu için 56 °C 'de 30 dakika ısıtıldı, ardından α_2 - makroglobulin fraksiyonundaki glikoprotein cinsindeki inhibitörlerin inaktive edilmesi için tripsinizasyon işlemine alındı. Gurr tamponu ile (5 μ g / ml tripsin bulunan) oda ısısında 30 - 60 dakika inkübe edilen örnekler daha sonra PBS ile sulandırıldı; son aşamada soğuk aglütininlerin adsorbsiyonu için örnekler % 50 'lik eritrosit süspansiyonu ile 60 dakika 4 °C 'de bekletildi. Tüm örnekler 3000 rpm 'de 5 'er dakika santrifüj edilerek eritrositlerden ayrıştırıldı ve 1/10 antiserum ve hasta serumu örneği olarak ayarlanan üst faz HAI testine alındı.

Mikrotitrasyon plaklarında işlemlenmiş örneklerin 1/10 - 1/5120 şeklinde PBS ile ileri çözeltileri yapıldı. Üzerine 25 μ l eklenerek 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Son aşamada %1 'lik eritrosit süspansiyonundan 50 μ l eklendi ve 30 - 45 dakika oda ısısında bekletildi. Süre sonunda test plağındaki mikrotitrasyon plakları değerlendirilerek serum örneklerindeki hemaglütinasyonu önleyen en yüksek antikor titreleri test edildi.

Antikor Yanıtlarının Yorumlanması

Antikor yanıtının olmaması : HAI antikor titresi <1:10 'dur.

Koruyuculuk: 4. haftada antikor yanıtının \geq 1:40 olmasıdır.

Antikor yanıtının olması (serokonversiyon): Aşı sonrasında antikor düzeyinde en az 4 kat artış olmasıdır.

İstatistiksel Analizler

Aşı öncesi ve sonrasında elde edilen değerler Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar için ise Mann - Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programını kullanarak yapılmıştır.

IV - SONUÇLAR

Değerlendirilmeye tüm çalışma grubu alınmıştır. Çalışma süresi içinde çalışma dışı bırakılan olgu olmamıştır. Sadece SAPD ve HD grubundaki birer hastanın 4. haftadaki kanı alınamamıştır.

Influenza aşısı, çalışmaya alınan hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Sadece bir hastada aşı sonrası flu - like yan etki (halsizlik, kas ağrısı) gelişmiştir; 1 - 2 gün içinde gerilemiştir. Hastalardan enjeksiyon yerinde ağrı şikayeti gelmemiştir; ayrıca ürtiker, anjioödem ve anafilaksi gibi allerjik reaksiyonlar oluşmamıştır. Tx hasta grubunda akut allograft rejeksiyon atağı gözlenmemiştir.

Çalışma gruplarının antikor sonuçları bildirilirken A/Johannesburg/82/96 (H₁N₁) suşu sadece H₁N₁, A/Nachang/933/95 (H₃N₂) suşu sadece H₃N₂ ve B/Harbin/07/94 suşu sadece Tip B olarak belirtilecektir.

Çalışma gruplarına ait tüm sonuçların ortalama değerleri Tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5: Çalışma Gruplarına Ait Tüm Sonuçların Ortalama Değerleri

Grup 1: Transplantasyon (Tx)

	Ortalama	S.E Mean	p
Tip B 0. ay (HAİ)	32,35	±4,97	
Tip B 1. ay (HAİ)	96,47*	±34,82	0.001
Δ Tip B	2,88	±0,52	
H ₁ N ₁ 0. ay (HAİ)	30,59	±9,01	
H ₁ N ₁ 1. ay (HAİ)	75,29*	±17,62	0,0007
Δ H ₁ N ₁	3,06	±0,51	
H ₃ N ₂ 0. ay (HAİ)	38,82	±4,61	
H ₃ N ₂ 1. ay (HAİ)	67,06*	±12,33	0,0129
Δ H ₃ N ₂	1,68	±0,25	

*Aşı sonrası antikor titrelerinde aşı öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artışı göstermektedir.

Δ Tip B, Δ H₁N₁, Δ H₃N₂ : 1. aydaki antikorların aşı öncesi düzeye göre artış oranları.

Tablo 5: Çalışma Gruplarına Ait Tüm Sonuçların Ortalama Değerleri

Grup 2: SAPD

	Ortalama	S.E. Mean	p
Tip B 0. ay (HAİ)	27,50	±4,33	
Tip B 1. ay (HAİ)	62,67*	±8,92	0,0015
Δ Tip B	2,53	±0,29	
H ₁ N ₁ 0. ay (HAİ)	25,00	±5,70	
H ₁ N ₁ 1. ay (HAİ)	60,00*	±12,19	0,0051
Δ H ₁ N ₁	3,67	±1,07	
H ₃ N ₂ 0. ay (HAİ)	36,25	±7,00	
H ₃ N ₂ 1. ay (HAİ)	58,67*	±12,07	0,0382
Δ H ₃ N ₂	2,30	±0,51	

*Aşı sonrası antikor titrelerinde aşı öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artışı göstermektedir.

Δ Tip B, Δ H₁N₁, Δ H₃N₂: 1. aydaki antikorların aşı öncesi düzeye göre artış oranları.

Tablo 5: Çalışma Gruplarına Ait Tüm Sonuçların Ortalama Değerleri

Grup 3: HD

	Ortalama	S.E.Mean	p
Tip B 0. ay (HAİ)	34,00	±5,84	
Tip B 1. ay (HAİ)	74,67*	±12,72	0,0022
Δ Tip B	1,93	±0,20	
H ₁ N ₁ 0. ay (HAİ)	19,67	±4,59	
H ₁ N ₁ 1. ay (HAİ)	40,67*	±5,89	0,0027
Δ H ₁ N ₁	2,23	±0,30	
H ₃ N ₂ 0. ay (HAİ)	32,00	±6,91	
H ₃ N ₂ 1. ay (HAİ)	75,33*	±15,18	0,0044
Δ H ₃ N ₂	2,32	±0,52	

*Aşı sonrası antikor titrelerinde aşı öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artışı göstermektedir.

Δ Tip B, Δ H₁N₁, Δ H₃N₂ : 1. aydaki antikorların aşı öncesi düzeye göre artış oranları.

Tablo 5: Çalışma Gruplarına Ait Tüm Sonuçların Ortalama Değerleri

Grup 4: Kontrol

	Ortalama	S E Mean	p
Tip B 0. ay (HAİ)	46,00	±7,92	
Tip B 1. ay (HAİ)	88,00*	±16,65	0,0117
Δ Tip B	2,00	±0,26	
H ₁ N ₁ 0. ay (HAİ)	28,00	±6,63	
H ₁ N ₁ 1. ay (HAİ)	102,00*	±28,67	0,0051
Δ H ₁ N ₁	3,80	±0,76	
H ₃ N ₂ 0. ay (HAİ)	48,00	±13,73	
H ₃ N ₂ 1. ay (HAİ)	204,00*	±61,81	0,0117
Δ H ₃ N ₂	5,00	±1,46	

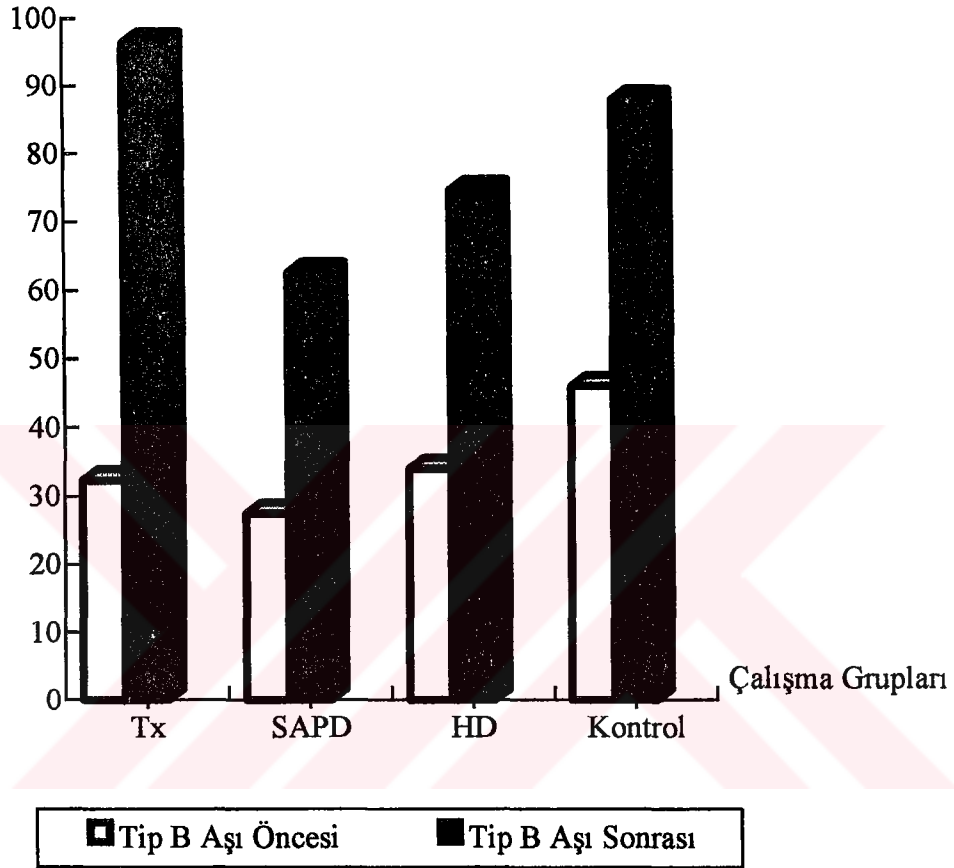
*Aşı sonrası antikor titrelerinde aşı öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artışı göstermektedir.

Δ Tip B, Δ H₁N₁, Δ H₃N₂ : 1. aydaki antikorların aşı öncesi düzeye göre artış oranları.

Tx, SAPD, HD ve kontrol grupları kendi içlerinde değerlendirildiğinde aşı öncesinde her 3 suşa karşı daha önceden antikor yanıtının geliştiği fakat aşı öncesi antikor titrelerinin ortalamalarının genel olarak 1:40 HAI'den düşük olduğu sadece kontrol grubunda Tip B ve H₃N₂ antikorlarının ortalama değerlerinin aşı öncesi de 1:40 HAI 'den yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla 1:46, 1:48); bununla birlikte kontrol grubunun bu değerleriyle Tx, SAPD ve HD hastaların aşı öncesi antikor değerleri arasında istatistiksel bir fark yoktu. Aşılama sonrasında ise her 3 antijenik suşa karşı ayrı ayrı oluşan antikor titrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğu saptanmıştır. Aşı sonrası ortalama antikor titrelerinin koruyuculuk sınırı olan 1:40 HAI 'den daha yüksek olduğu görülmüştür. Aşı öncesi ve sonrası ortalama antikor titreleri Şekil 2, 3 ve 4 'te grafikler halinde görülmektedir. Aşı sonrasındaki antikor titrelerindeki artış oranları ise çalışma grupları ve antijenlere göre Şekil 5 'teki gibidir.

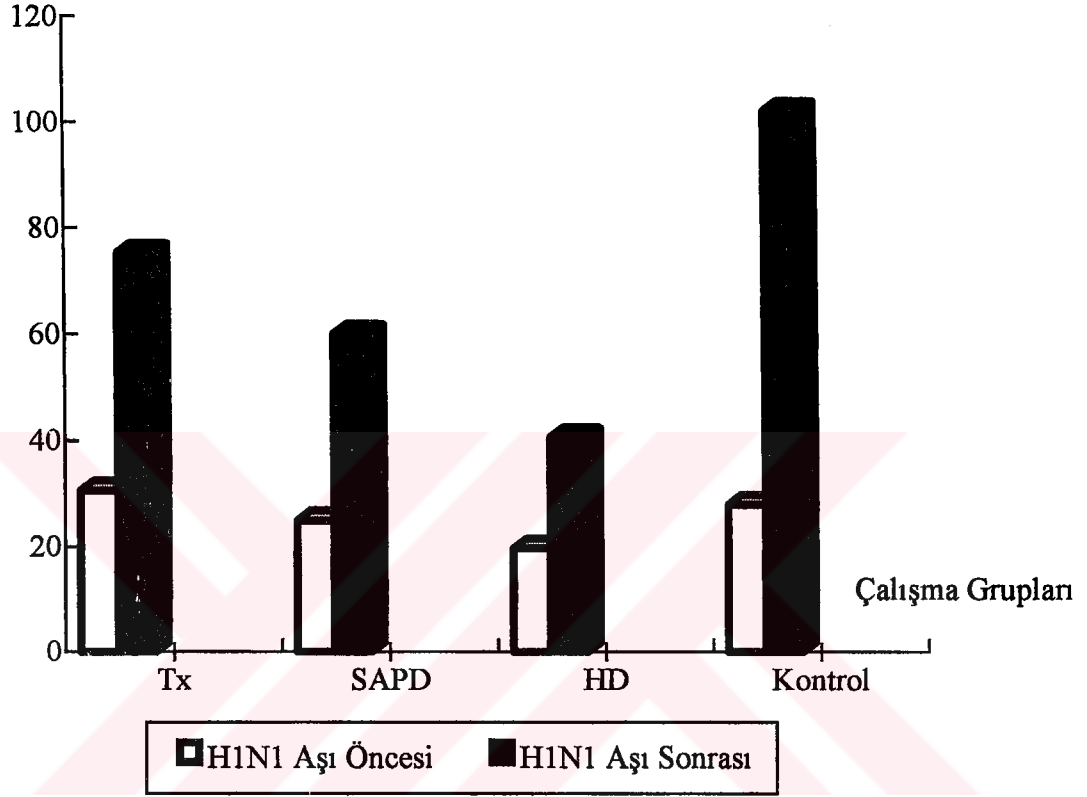


HAI Titresi



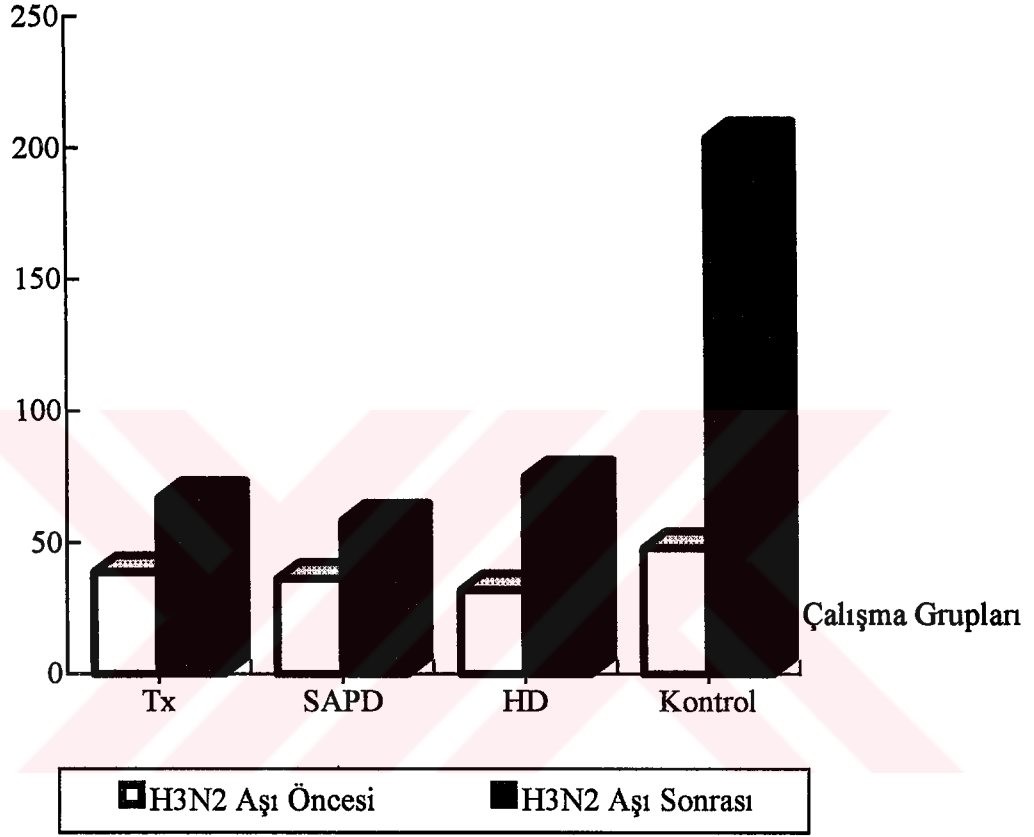
Şekil 2: Çalışma Gruplarında Tip B Antijene Karşı Gelişen Antikor Yanıtları

HAI Titresi



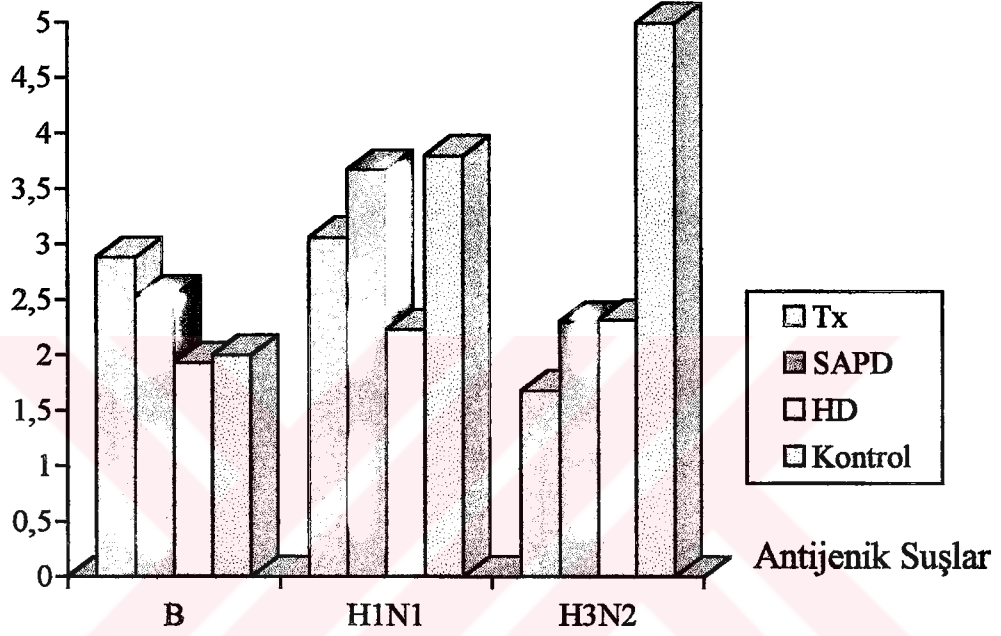
Şekil 3: Çalışma Gruplarında H1N1 Antijenine Karşı Gelişen Antikor Yanıtları

HAI Titresi



Şekil 4: Çalışma Gruplarında H3N2 Antijenine Karşı Gelişen Antikor Yanıtları

Antikor
Titresinde
Artış Oranları



Şekil 5 : Çalışma Grupları Ve Antijenik Suşlara Göre Aşı Sonrasında Antikor Titrelerindeki Artış Oranları

Tx, SAPD, HD ve kontrol grupları 0. ve 1. aydaki antikor titreleri ayrıca antikor titrelerindeki artış oranları yönünden birbirleriyle de karşılaştırılmıştır (Tx - kontrol, Tx - SAPD, Tx - HD, SAPD - kontrol, SAPD - HD, HD - kontrol).

Tx ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Tx grubunda 1. aydaki H₃N₂ antikor titresinin ve H₃N₂ 'ye karşı antikor titresindeki artış oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,0349 ve 0,0119).

SAPD ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise SAPD hasta grubunda H₃N₂ 'ye karşı antikor titresindeki artış oranında kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark görülmemesine rağmen 1. aydaki H₃N₂ antikor titresini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (p: 0,0167).

HD ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise SAPD hasta grubunda olduğu gibi 1. aydaki H₃N₂ antikor titresini HD grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (p: 0,0237).

Tx ve SAPD grupları arasında ise antikor titreleri ve antikor titrelerindeki artış oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Tx ve HD; SAPD ve HD grupları arasında da istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Çalışma gruplarında aşılama sonrası koruyucu antikor titresine sahip hasta oranları Tablo 6'da ve aşılama ile serokonversiyon oranları ise Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 6: Çalışma Gruplarında Koruyucu Antikor Titresine Sahip Hastaların Oranları

(Sonuçlar % hasta olarak verilmiştir)

	Aşı Öncesi (0. Ay)			Aşı sonrası (1. ay)		
	Tip B	H ₁ N ₁	H ₃ N ₂	Tip B	H ₁ N ₁	H ₃ N ₂
Tx	41	17	76	100	76	76
SAPD	26	20	43,75	93	66,6	80
HD	53	6,6	33,3	86	66,6	73,3
Kontrol	70	30	60	100	90	100

Tablo 7: Çalışma Gruplarında Aşılama ile Serokonversiyon Oranları

(Sonuçlar % hasta olarak verilmiştir)

Antikor Tipleri	Tx	SAPD	HD	Kontrol
Tip B	29	33,3	7	10
H ₁ N ₁	35	33,3	21	50
H ₃ N ₂	11,5	26,6	21	50

V - TARTIŞMA

WHO ve infeksiyon kontrol merkezleri tarafından özellikle yüksek risk grubundaki hastalara her yıl influenza aşısı yapılması önerilmektedir (20, 59, 79, 80). Aşıdaki ve dolaşımdaki virüsler arasında uygunluk sağlandığında influenza aşısının sağlıklı kişilerin % 70 - 90 'ında hastalığı engellediği gösterilmiştir (20).

Nichol ve arkadaşları sağlıklı erişkinlerin aşılmasıyla aşılanan grupta üst solunum yolları infeksiyonunda % 25 daha az atak olduğunu, hastalık nedeniyle iş yerinden izin almanın % 43 azaldığını ve doktorlara başvurunun % 44 oranında daha az olduğunu bildirmişlerdir (37).

Yüksek risk grubunun aşılmasıyla sağlıklı erişkinlerde olduğu gibi hastalığın % 70 - 90 gibi yüksek oranlarda engellenmesi başarılmasa da aşılama özellikle sekonder komplikasyonları ve ölümü engellemede etkilidir (20, 81).

Fedson ve arkadaşları yaşlılarda yaptıkları çalışmalarında influenza aşısı ile influenza ve pnömoneye bağlı hastaneye yatırılma oranlarının % 32 - 39, tüm solunumsal problemlerin % 15 - 34, hastane ölümlerinin % 43 - 65 oranında önlendiğini bildirmişlerdir (36).

Gross ve arkadaşları, yaşlılarda influenza aşısının etkinliği ile ilgili 20 çalışmanın meta - analizinde aşı etkinliğinin solunumsal hastalıkları önlemede % 56, pnömoneyi % 53, hastaneye yatışı % 50 ve ölümleri önlemede % 68 olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak influenza ile ilgili medikal problemlerde en az % 50 azalma olduğu görülmüştür (39).

KBY ve Tx hastaları yüksek risk grubundaki hastalıklar arasında yer almaktadır (3, 20, 59). KBY hastaları humoral ve hücrel immün yanıtlarındaki zayıflama nedeniyle infeksiyonlara karşı oldukça duyarlıdır (82). KBY hastalarında özellikle influenza, pnömokok ve Hepatit B infeksiyonlarının önlenmesi gerekmektedir. Bunun için hastaların aşılması önemli bir seçenektir (61). HD hastalarına influenza aşısının yapılmasıyla özellikle bronkopulmoner komplikasyonların azaldığı bilinmektedir (83).

Fuchshuber ve Fedson'un çalışmalarında pnömokok aşısıyla da pnömokokal olayların yaklaşık % 50 oranında azaltılabileceği belirtilmektedir (84, 85).

Hepatit B'ye karşı aşılama ile HD ünitelerinde Hepatit B insidans ve prevalansında anlamlı azalmalar saptanmıştır (61).

Tx hastaları da infeksiyonlara karşı duyarlıdır (86). Influenza virüs infeksiyonu Tx hastalarında viral pnömoni, bakteriyel süperinfeksiyonlar ve nörolojik komplikasyonlara neden olabilir; aynı zamanda viral infeksiyonlarla allograftta rejeksiyon ve allograft kaybı oluşabilir (47). Yine Tx hastalarında akut allograft rejeksiyonunun tedavisinde kullanılan OKT₃ gibi immünosupresifler viral infeksiyon sıklığını artırır (86). Tx hastalarında da influenza infeksiyonlarının önlenmesinde ve komplikasyonların azaltılmasında aşılama en etkili yoldur (47, 87).

Influenza aşılması ile çalışma gruplarımızda aşuya karşı antikor titrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar olmuştur. Bunun sonucunda koruyucu antikor titresine sahip hasta sayılarında da artış saptanmıştır. Tx hastalarında aşılama ile koruyucu antikor titresine sahip hasta oranları Tip B antijen için % 41' den % 100 'e; H₁N₁ için % 17 'den % 76 'ya yükselmiştir. H₃N₂ de ise % 76 olarak oran değişmemiştir. SAPD hastalarında Tip B'ye karşı koruyucu antikora sahip hasta oranları % 26 'dan % 93 'e, H₁N₁ için % 20 'den % 66,6 'ya ; H₃N₂ için % 43,75 'ten % 80 'e yükselmiştir. HD hastalarında ise Tip B'de % 53 'den % 86 'ya, H₁N₁'de % 6,6 'dan % 66,6 'ya ve H₃N₂ 'de % 33,3 'den % 73,3 'e varan oranda artışlar olmuştur. Elde edilen bu sonuçlar aşılamının önemini göstermektedir. Hastalar aşılanmamış olsalardı hasta gruplarına göre değişmekle birlikte antijenik suşlara karşı % 50 - 90 oranında koruyucu antikor titresine ulaşamayacaktı. Bunun sonucunda ise influenza infeksiyonlarına karşı duyarlılığın artacağını beklemek hatalı bir düşünce değildir. Bu nedenle Tx, SAPD ve HD hastalarının da mutlaka aşılanması gerektiği bilinen bir gerçektir.

Aşılama sırasında sadece bir hastada flu-like yan etkinin görülmesi, ciddi lokal veya sistemik yan etkilerin görülmemesi; Tx hasta grubunda akut allograft rejeksiyon atağının olmaması aşının aynı zamanda güvenilir olduğunun da bir kanıtıdır. Literatürün taranmasında benzer hasta gruplarına yapılan aşılamalarda da ciddi yan etkilerin oluşmadığı ve aşının güvenilir olduğu bildirilmektedir (20, 87, 88).

Çalışma gruplarımızda aşılama öncesi antikor düzeylerine bakıldığında Tx, SAPD, HD ve kontrol grubunun hepsinde aşılama sırasında verilecek antijenlere karşı belirli titrelerde antikorun önceden gelişmiş olduğu saptanmıştır. Bu gruplardaki aşı öncesi ortalama antikor titreleri genel olarak 1:40 HAİ'den düşüktür. Koruyucu özellikte olmayan bu antikor titreleri yeni verilecek antijenik suşlarla akraba olan bir influenza virüsüyle oluşan infeksiyona veya bir yıl önceki influenza aşılmasına bağlı olabilir.

Tx, SAPD ve HD hastalarında aşılama sonrası koruyucu antikor titresine sahip hastalar gözönüne alındığında kontrol grubunda daha fazla kişide koruyucu antikor titresine ulaşıldığı saptanmıştır. Kontrol grubunda koruyucu antikor titresine sahip olanların oranı Tip B için % 70 'den % 100 'e, H₁N₁ için % 30 'dan % 90 'a ve H₃N₂ için % 60 'dan % 100 'e artmıştır. Ayrıca çalışma grubumuzdaki Tx, SAPD ve HD hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında H₃N₂ antijenine karşı antikor titresindeki artış oranlarının ve 1. aydaki antikor titresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak kronik hastalığı olanlarda ve immünosupresif tedavi alanlarda sağlıklı erişkinlere göre antikor titreleri ve koruyucu antikor titrelerine ulaşma oranları daha düşük olabilir.

Blumberg ve arkadaşlarının solid organ transplantasyonu (SOT) yapılan hastaların aşılama ile ilgili çalışmalarında aşı sonrası her 3 antijenik suşa karşı da istatistiksel olarak anlamlı antikor yanıtı saptanmıştır. Buna rağmen SOT yapılanlarda daha az oranda koruyucu antikor titresine ulaşılmıştır. SOT yapılanlarda Tip B için % 50 (kontrol grubunda % 76) ve H₁N₁ için % 60 (kontrol grubunda % 90) buna örnek olarak verilebilir (47).

Rautenberg ve arkadaşları da HD hastalarında yaptıkları çalışmalarında, HD hastalarında immünglobulin yanıt oranlarının ve koruma oranlarının sağlıklı - kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (59).

Dogliani ve arkadaşları ise HD hastalarında genel olarak influenza aşısının etkinliğinin % 46.7 olduğunu bildirmiştir (83).

Bununla birlikte Briggs ve arkadaşları Tx hastalarında influenza aşısına karşı antikor yanıtının sağlıklı erişkinlerdeki gibi aynı güçte olduğunu bildirmiştir (87). Benzer sonuçları Osonloo ve arkadaşları da HD hastalarında yaptıkları çalışmada saptamışlardır (89).

Çalışmamızda koruyucu antikor titresine ulaşan hasta oranları yönünden gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında SAPD hastalarında sonuçların HD hastalarına göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Aşılama sonrasında SAPD hastalarının % 93 'ünde Tip B'ye , % 66.6 'sında H₁N₁'e ve % 80 'inde H₃N₂'ye karşı koruyucu antikor titresine varken bu oranlar HD hastalarında sırasıyla % 86, % 66.6 ve % 73.3 olmuştur. SAPD hastalarında periton diyalizi ile middle moleküllerin daha iyi temizlenmesinin bu yanıtta etkili olabileceği düşünülmüştür.

Tx hastalarında ise Tip B ve H₁N₁'e karşı koruyucu antikor titresine sahip hasta oranları SAPD ve HD'e göre daha fazladır. Çalışma grubumuzdaki Tx hastalarının

serum kreatinin düzeylerinin SAPD ve HD hastalarına göre oldukça düşük olmasının bu yanıtı olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmüştür.

Çalışma gruplarında aşılama ile serokonversiyon oranlarına bakıldığında H₁N₁ ve H₃N₂'ye karşı serokonversiyon oranlarının kontrol grubunda daha yüksek olduğu (sırasıyla % 50 ve % 50); Tip B'ye karşı serokonversiyon oranının SAPD grubunda daha yüksek olduğu buna karşın kontrol grubunda ise oldukça düşük olduğu (sırasıyla % 33.3 ve % 10) saptanmıştır. Kontrol grubundaki bu düşük serokonversiyon oranının aşılama öncesi Tip B'ye karşı önceden gelişmiş olan antikor yanıtının (diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmasa bile) daha yüksek titrelerde olması sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Literatürün taranmasında aşılama öncesi yüksek titrelerde antikora sahip olanlarda aşılama daha düşük oranda yanıt verildiği görülmüştür (88, 89). Çalışmamızda kontrol grubunda aşılama ile Tip B'ye karşı koruyucu antikor titresine sahip olanların oranının % 70 'den % 100 'e artmasına rağmen serokonversiyon oranının sadece % 10 'da kalması bu düşüncüyü desteklemektedir.

Yüksek riskli hasta gruplarında koruyucu antikor titresine sahip hasta sayısını ve serokonversiyon oranlarının artırmak amacıyla aşılama protokollerinde değişiklikler yapılmaktadır. Bu değişikliklere aşılama çift doz yapılması ; aşılama birlikte rekombinant Interleukin - 2 veya timopentin kullanılması örnek olarak verilebilir (60).

KBY hastalarında Hepatit B aşılması sırasında ancak 3 kez yapılan çift doz aşı ile serokonversiyon sağlanabilmektedir (71).

Zeis ve arkadaşları sağlıklı erişkinlerde yaptıkları çalışmalarında influenza aşısının hazırlanması sırasında bulunması gereken hemaglütinin antijen miktarının 15 µg 'ın üzerinde olması gerektiğini bildirmişlerdir (79).

Keitel ve arkadaşları ise yaşlılarda influenza aşılması sırasında verilmesi gereken antijen miktarının 2 - 4 kat artırılmasının (15 µg 'dan 30 - 60 µg 'a) antikor yanıtını belirgin etkilemeyeceğini dozun en az 10 kat artırılması gerektiğini önermektedir. Dozun 10 kat artırılmasının erken dönemde aşının enjeksiyon yerinde lokal şikayetlere yol açabileceğini fakat genel olarak aşının iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (90). Keren ve arkadaşları yaşlılarda 0. ve 1. ayda yaptıkları 2 doz influenza aşısı ile daha iyi klinik yanıt almışlardır fakat çalışmalarında istatistiksel analiz yapmamışlardır (91).

Palache ve arkadaşları 20 ve 60 µg influenza antijeni içeren aşılarla antijenlerin bazılarında daha yüksek düzeyde antikor yanıtı oluştuğunu, bazı antijenlere karşı ise antikor yanıtında doz artırımını ile fark oluşmadığını; bu nedenle aşılardaki antijen miktarının artırılmasının tam etkili olmadığını saptamışlardır (92).

Sonuç olarak Tx, SAPD ve HD hastalarında aşılama sonrası antikor titreleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmıştır. Bunun sonucunda koruyucu antikor titresine sahip hasta oranları da artmıştır; fakat bu oranlar sağlıklı erişkinlerinkine göre daha düşük bulunmuştur. Yine H₃N₂ antijenine karşı gelişen antikorların bazal değere göre artış oranları ve 1. aydaki düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Buna rağmen aşılama ile koruyucu antikor titresine sahip hasta oranları artmıştır. Aynı zamanda Tx, SAPD ve HD hastalarında tek doz standart influenza aşılması iyi tolere edilmiştir, hastalarda ciddi lokal ve sistemik yan etki görülmemiştir. Tx hastalarında akut allograft rejeksiyon atağı saptanmamıştır. Influenza infeksiyonunun oluşturduğu ve ölümlle sonuçlanabilecek tıbbi komplikasyonlar ayrıca yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle Tx, SAPD ve HD hasta grupları her yıl mutlaka aşılanmalıdır. Yüksek riskli grupta yer alan hastalarda aşırı karşı antikor yanıtını artırmak için yüksek doz aşı protokollerinin denenmesi yararlı olabilir; bu amaçla yüksek riskli grupta yer alan hastalara aynı anda veya 1'er ay arayla yapılacak çift doz aşılamanın tek doz aşılama karşı üstün olup olmadığına yönelik çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI - ÖZET

Influenza epidemileri sırasında akut hastalık sayısındaki artış hem polikliniklere ve acil servislere başvurularda, hem de alt solunum yolları komplikasyonlarının tedavisi için hastaneye yatışlarda artışa yol açar. Yüksek tedavi maliyetleri ve mortalite hızları nedeniyle toplumlarda enfeksiyona duyarlı gruplara mutlaka etkin korunma yöntemleri uygulanmalıdır. İnaktif aşı ile her yıl immünoprofilaksi influenzanın etkisini azaltmakta en etkili olan yöntemdir. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD), Hemodiyaliz (HD), ve böbrek transplantasyonu (Tx) hastalarında immün sistem baskılanmıştır. Bu hastalar aşılarla sağlıklı erişkinlere göre genel olarak daha zayıf antikor yanıtı verirler.

Bu çalışmanın amacı SAPD, HD ve Tx hastalarında bağışıklık düzeylerinin bir göstergesi olarak Influenza aşısına karşı geliştirdikleri antikor yanıtını saptayıp bu grupların farklılıklarını araştırmaktır.

Çalışmaya 17 Tx, 16 SAPD ve 15 HD hastası olmak üzere toplam 48 hasta alınmıştır. 10 sağlıklı erişkin ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ve kontrol grubuna Ekim - Kasım 1997 tarihleri arasında 1997 - 1998 sezonu için Pasteur Merieux Connaught Laboratuvarlarında üretilmiş standart split tip trivalan influenza aşısı (Vaxigrip) 1 kez 0.5 ml dozda deltoid kas bölgesine intramuskuler olarak uygulanmıştır. Aşılar A/Johannesburg/82/96 (H₁N₁), A/Nachang/933/95 (H₃N₂) ve B/Harbin/07/94 suşları kullanılmıştır. Çalışma gruplarından influenza aşısına karşı oluşan antikor yanıtını belirlemek için aşı verilmeden hemen önce ve aşılamadan 4 hafta sonra 5 ml periferik venöz kan alınmıştır. Influenza aşısında bulunan her üç antijene karşı antikor yanıtı ayrı ayrı saptanmıştır. Antikor yanıtının belirlenmesi hemaglutinin inhibisyon testi (HAI) ile yapılmıştır. Çalışma gruplarında aşı öncesi ve sonrası antikor yanıtının belirlenmesi dışında; antikorların aşı öncesi düzeye göre artış oranları ayrıca aşılama sonrasında koruyucu antikora sahip hasta oranları ve serokonversiyon yüzdeleri de hesaplanmıştır. Çalışma gruplarının antikor sonuçları bildirilirken A/Johannesburg/82/96 (H₁N₁) suşu sadece H₁N₁, A/Nachang/933/95 (H₃N₂) suşu sadece H₃N₂ ve B/Harbin/07/94 suşu sadece Tip B olarak belirtilecektir.

İstatistiksel Analizler

Aşı öncesi ve sonrasında elde edilen değerler Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalar için ise Mann - Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1'de çalışma gruplarına ait tüm sonuçlar görülmektedir.

Tablo 1: Çalışma Gruplarının Sonuçları

Antikor Yanıtı	Tx	SAPD	HD	Kontrol
B (0. Ay)	32,35±4,97	27,50±4,33	34,00±5,84	46,00±7,92
B (1. Ay)	96,47±34,82*	62,67±8,92*	74,67±12,72*	88,00±16,65*
ΔB	2,88±0,52	2,53±0,29	1,93±0,20	2,00±0,26
H_1N_1 (0. ay)	30,59±9,01	25,00±5,70	19,67±4,59	28,00±6,63
H_1N_1 (1. ay)	75,29±17,62*	60,00±12,19*	40,67±5,89*	102,00±28,67*
ΔH_1N_1	3,06±0,51	3,67±1,07	2,23±0,30	3,80±0,76
H_3N_2 (0. ay)	38,82±4,61	36,25±7,0	32,00±6,91	48,00±13,73
H_3N_2 (1. ay)	67,06±12,33* ⁺	58,67±12,07* ⁺	75,33±15,18* ⁺	204,00±61,81*
ΔH_3N_2	1,68±0,25 ⁺	2,30±0,51	2,32±0,52	5,00±1,46

* Aşı sonrası antikor titresinde aşı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.05$) (Her grupta)

⁺ Tx, SAPD, HD hastalarında H_3N_2 (1. ay) ve ΔH_3N_2 titreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p < 0.05$)

ΔB , ΔH_1N_1 , ΔH_3N_2 : 1. aydaki antikorların aşı öncesi düzeye göre artış oranları

Sonuç olarak Tx, SAPD ve HD hastalarında aşılama sonrası antikor titreleri anlamlı olacak şekilde artmıştır ($p < 0.05$). Bunun sonucunda koruyucu antikor titresine sahip olan hasta oranları da artmıştır; fakat bu oranlar sağlıklı erişkinlerinkine göre daha düşük bulunmuştur. Aşılama ile koruyucu antikor titresine sahip hasta oranları artmasına rağmen H_3N_2 antijenine karşı gelişen antikorların bazal değere göre artış oranları ve 1. aydaki düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktür.

Influenza infeksiyonunun oluşturduğu tıbbi komplikasyonlar nedeniyle Tx, SAPD ve HD hasta grupları her yıl mutlaka aşılanmalıdır. Aşıya karşı antikor yanıtını artırmak için yüksek doz aşı protokollerinin denenmesi yararlı olabilir.

VII – SUMMARY

During influenza epidemics, the increase of the number of acute illness leads to applications to out-patient and emergency services, and it also results in increase of hospitalization for treatment of complications of lower respiratory system. Because of high medical treatment costs and the rate of mortality, the effective protective methods should be applied to infection sensitive groups in communities. Every year immunoprophylaxis with inactivated vaccine is the most effective method in decreasing the effect of influenza.

The immune system in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD), hemodialysis (HD) and renal transplanted (Tx) patients have been suppressed. Generally these patients give weakly antibody response to vaccination in comparison to healthy adults.

The aim of this study is to detect antibody response to influenza vaccine as an indicator of the level of immunity in CAPD, HD and Tx patients and then to investigate the difference of these groups. In this study 48 patients including 17 Tx, 16 CAPD and 15 HD were vaccinated. 10 healthy adults were incorporated to this study as control group. During October - November 1997, a purified, split-virus, commercial trivalent influenza vaccine (VAXIGRIP - Pasteur Merieux Connaught) was given to both patients and control group in the dosage of 0.5 mL one times to deltoid muscle intramuscularly. Vaccine contained 15 µg of each hemagglutinin of A/Johannesburg/82/96 (H₁N₁), A/Nachang/933/95 (H₃N₂) and B/Harbin/07/94 strains. Serum samples were collected before and 1 month after vaccination for antibody determinations. The antibody response against to each strain was detected separately. Determination of antibody response was performed with hemagglutination-inhibition test (HAI). Except for determination of antibody response before and after vaccination, the magnitude of antibody rising, the ratio of protective HAI titers and seroconversion were also calculated. While the results of study groups are reported H₁N₁ , H₃N₂ and B refer to A/Johannesburg/82/96 (H₁N₁), A/Nachang/933/95 (H₃N₂) and B/Harbin/07/94, respectively.

Wilcoxon paired 2 test (for comparisons within groups) and Mann - Whitney U test (for comparisons between groups) were used for statistical analysis. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Influenza vaccine was tolerated well in Tx, CAPD and HD patients.

All of the results related with study groups are shown in Table 1.

Table 1: The Results of the Study Groups

Antibody Response	Tx	CAPD	HD	Control
B (Before)	32,35±4,97	27,50±4,33	34,00±5,84	46,00±7,92
B (After)	96,47±34,82*	62,67±8,92*	74,67±12,72*	88,00±16,65*
Δ B	2,88±0,52	2,53±0,29	1,93±0,20	2,00±0,26
H ₁ N ₁ (Before)	30,59±9,01	25,00±5,70	19,67±4,59	28,00±6,63
H ₁ N ₁ (After)	75,29±17,62*	60,00±12,19*	40,67±5,89*	102,00±28,67*
Δ H ₁ N ₁	3,06±0,51	3,67±1,07	2,23±0,30	3,80±0,76
H ₃ N ₂ (Before)	38,82±4,61	36,25±7,0	32,00±6,91	48,00±13,73
H ₃ N ₂ (After)	67,06±12,33* ⁺	58,67±12,07* ⁺	75,33±15,18* ⁺	204,00±61,81*
Δ H ₃ N ₂	1,68±0,25 ⁺	2,30±0,51	2,32±0,52	5,00±1,46

* Antibody levels were increased statistically significant after influenza vaccine ($p < 0.05$)

(Comparison within groups)

⁺ Antibody response against to H₃N₂ was significantly lower in Tx, CAPD and HD patients. ($p < 0.05$)

Δ B, Δ H₁N₁, Δ H₃N₂: The magnitude of antibody rising

In conclusion, antibody levels after vaccination in Tx, CAPD and HD patients increased statistically significant; this resulted in increasing the proportion of patients having protective antibody titration however these proportions were found lower than those of control group. Although the ratio of patients having protective antibody titration with vaccination increased in Tx, CAPD and HD patients, the magnitude of antibody rising against to H₃N₂ and the levels at first month were detected as lower than that of control group. Tx, CAPD and HD patients should be vaccinated every year because of medical complications caused by influenza infection. Trial of high dose vaccination protocols may be useful to increase antibody response.

VIII - KAYNAKLAR

1. Öztürk R. Grip (Influenza): Tarihçe - Etyoloji - Patogenez . Hipokrat Dergisi 44: 8 - 9; 1995
2. Aktaş F. Influenza (Grip). In: Topçu A. W., Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 1996: 367 - 369
3. Heilman C., Montagne J. R. Influenza: Status and Prospects for Its Prevention, Therapy, and Control. *Pediat Clin North Am* 37 (3): 669 - 681; 1990
4. Hall C.B. Influenza. *Pediatrics* 79: 564 - 566; 1987
5. Öztürk R. 1918 - 1919 Grip Pandemisi. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 20: 479 - 485; 1989
6. Kanra G, Ecevit Z. Influenza Aşısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2: 122 -126; 1994
7. Maucher J. M., Gambert S. T. Cost - Effective Analysis of Influenza Vaccination in the Elderly. *Age* 13: 81 - 85; 1990
8. Webster R. G., Bean W. J., Gorman O. T., Chambers T. M, Kawaoka Y. Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *Microbiol Rev* 56 (1): 152-179; 1992
9. Akan E. Genel ve Özel Viroloji. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1989, 333 - 352
10. Serter D. Virüs, Riketsiya Ve Klamidya Hastalıkları. İzmir: Nobel Tıp Kitapevi, 1997, 278 - 290
11. Davis B, Dulbecco R., Eisen H., Ginsberg H.S., eds. *Microbiology* 4th. ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1990: 985 - 1005
12. Avalos R. T., Yu Z., Nayak D. P. Association of Influenza Virus NP and M₁ Proteins with Cellular Cytoskeletal Elements in Influenza Virus - Infected Cells. *J Virol* 71(4): 2947 - 2958; 1997
13. Başaran G. Grip: Klinik, Komplikasyonlar ve Prognoz. *Hipokrat Dergisi*. 44: 12 - 16; 1995
14. Callan R. J., Hartmann F. A., West S. E. H., Hinshaw V.S. Cleavage of Influenza A Virus H₁ Hemagglutinin by Swine Respiratory Bacterial Proteases. *J Virol* 71: 7579 - 7585; 1997
15. Douglas R. G. Drug Therapy: Prophylaxis and Treatment of Influenza. *New Engl J Med* 322 (7): 443 - 450; 1990

16. Grist R. N., Reid D. Influenza Immunization. *Immunization in Practice*. 15: 1068 -1074; 1987
17. Wilson R. Influenza Vaccination. *Thorax* 49: 1079 - 1080; 1994
18. Chaloupka I, Schuler A., Marschall M., Meier-Ewert H. Comparative Analysis of Six European Influenza Vaccines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 15: 121 -127; 1996
19. Berkaş B. M. Influenza Aşılması. *Microbiyol Bült* 28: 392 - 403; 1994
20. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service - Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 46 (RR-9): 1 -16; 1997
21. Plotkin A.S. Vaccination in the 21st Century. *J Infect Dis* 168: 29 - 37; 1993
22. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service - Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Implementation of the Medicare Influenza Vaccination Benefit - United States, 1993. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 43 (42): 771 - 773; 1994
23. Gardner P., Schaffner W. Immunization of Adults. *New Engl J Med* 328 (17): 1252 - 1258; 1993
24. Mostow S. R., Cate T. R., Ruben F. L. Prevention of Influenza and Pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 142: 487 - 488; 1990
25. Nichol K. L., Margolis K. L., Wuorenma R. N. J., Von Sternberg T. The Efficacy and Cost Effectiveness of Vaccination Against Influenza Among Elderly Persons Living in the Community. *New Engl J Med* 331 (12): 778 - 784; 1994
26. Simonsen L., Clarke M. J., Schonberger L. B., Arden N. H., Cox N. J., Fukuda K. Pandemic versus Epidemic Influenza Mortality: A Pattern of Changing Age Distribution. *J Infect Dis* 178: 53 - 60; 1998
27. Schoenbaum S. C. Economic Impact of Influenza. The Individual's Perspective. *Am J Med* 19 (82 - 6A): 26 - 30; 1987
28. Halperin W., Weiss W., Altman R., Diamond M., Black K. J., Iaci A., Black H., Goldfield M. A Comparison of the Intradermal and Subcutaneous Routes of Influenza Vaccination with A / New Jersey / 76 (Swine Flu) and A / Victoria / 75: Report of a Study and Review of the Literature. *Am J Public Health* 69 (12) : 1247 - 1251; 1979

29. Belshe R. B., Swierkosz E. M., Anderson E. L., Newman F. K., Nugent S. L., Maassab H. F. Immunization of Infants and Young Children with Live Attenuated Trivalent Cold - Recombinant Influenza A H₁N₁, H₃N₂ and B Vaccine. *J Infect Dis* 165: 727 - 732; 1992
30. Glathe H., Lange W. Influenza Vaccination in Older Patients. Immunogenicity, Epidemiology and Available Agents. *Drugs Aging* 6 (5): 368 - 387; 1995
31. Tamura S. I., Kurata H., Funato H., Nagamine T, Aizawa C., Kurata T. Protection Against Influenza Virus Infection by a Two- Dose Regimen of Nasal Vaccination Using Vaccines Combined with Cholera Toxin B Subunit. *Vaccine* 7: 314 - 320; 1989
32. Palache A.M. Influenza Vaccines. A Reappraisal of Their Use. *Drugs* 54 (6): 841 - 856; 1997
33. Ganguly R., Cameron D. Factors Affecting Immunization Rate in a Cohort of Elderly Veterans: A Retrospective Pilot Study of Influenza Vaccine Compliance. *Vaccine* 7: 462 - 464; 1989
34. Atmar R. L., Keitel W. A., Cate T. R., Quarles M. J., Couch R. B. Comparison of Trivalent Cold - Adapted Recombinant (CR) Influenza Virus Vaccine with Monovalent CR Vaccines in Healthy Unselected Adults. *J Infect Dis* 172: 253 - 257; 1995
35. Groothuis J. R., Levin, M. J., Rabalais G. P., Meiklejohn G., Lauer B. A. Immunization of High - Risk Infants Younger Than 18 Months of Age with Split - Product Influenza Vaccine. *Pediatrics* 87 (6): 823 - 828; 1991
36. Fedson D. S., Wajda A., Nicol J. P., Hammond G. W., Kaiser D. L., Roos L. L. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination in Manitoba. *JAMA* 270 (16): 1956 - 1961; 1993
37. Nichol K. L., Lind A., Margolis K. L., Murdoch M., McFadden R., Hauge M., Magnan S., Drake M. The Effectiveness of Vaccination Against Influenza in Healthy, Working Adults. *New Engl J Med* 333 (14): 890 - 893; 1995
38. Grotto I., Mandel Y., Green M. S., Varsano N., Gdalevich M., Ashkenazi I., Shemer J. Influenza Vaccine Efficacy in Young, Healthy Adults. *Clin Infect Dis* 26: 913 - 917; 1998
39. Gross A. P., Hermogenes A. W., Sacks H. S., Lau J., Levandowski R. A. The Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons. A Meta - Analysis and Review of the Literature. *Ann Intern Med* 123: 518 - 527; 1995

40. Mullooly J. P., Bennett M. D., Hornbrook M. C., Barker W. H., Williams W. W., Patriarca P. A., Rhodes P. H. Influenza Vaccination Programs for Elderly Persons: Cost - Effectiveness in a Health Maintenance Organization. *Ann Intern Med* 121: 947 - 952; 1994
41. Nicholson K.G., Snacken R., Palache A. M. Influenza Immunization Policies in Europe and the United States. *Vaccine* 13 (4) 365 - 369; 1995
42. Karl A. B., Cox R. J., Olofsson J., Jonsson R., Haaheim L. R. Parenteral Influenza Vaccination Induces a Rapid Systemic and Local Immune Response. *J Infect Dis* 171: 198 - 203; 1995
43. Brokstand K. A., Cox R. J., Oxford J. S., Haaheim L. R. IgA, IgA Subclasses, and Secretory Component Levels in Oral Fluid Collected from Subjects after Parenteral Influenza Vaccination. *J Infect Dis* 171: 1072 - 1074; 1995
44. Cox R. J., Brokstad K. A., Zuckerman M. A., Wood J. M., Haaheim L. R., Oxford J. S. An Early Humoral Immune Response in Peripheral Blood Following Parenteral Inactivated Influenza Vaccination. *Vaccine* 12 (11): 993 - 999; 1994
45. Bender B. S., Small P. A. Heterotypic Immune Mice Lose Protection Against Influenza Virus Infection With Senescence. *J Infect Dis* 168: 873 - 880; 1993
46. El-Madhun A. S., Cox R. J., Soreide A., Olofsson J., Haaheim L. R. Systemic and Mucosal Immune Responses in Young Children and Adults after Parenteral Influenza Vaccination. *J Infect Dis* 178: 933 - 939; 1998
47. Blumberg E. A., Albano C., Pruett T., Isaacs R., Fitzpatrick J., Bergin J., Crumo C., Hayden F. G. The Immunogenicity of Influenza Virus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 22: 295 - 302; 1996
48. Swierkosz E. M., Newman F. K., Anderson E. L., Nugent S. L., Mills G. B., Belshe R. B. Multidose, Live Attenuated, Cold - Recombinant, Trivalent Influenza Vaccine in Infants and Young Children. *J Infect Dis* 169: 1121 - 1124; 1994
49. Knowles G. K., Taylor P., Warwick M. T. A Comparison of Antibody Responses to Admune Inactivated Influenza Vaccine In Serum and Respiratory Secretions of Healthy Non - Smokers, Healthy Cigarette - Smokers and Patients with Chronic Bronchitis. *B J Dis Chest* 75: 283 - 290; 1981
50. Brokstad K. A., Cox R. J., Major D., Wood J. M., Haaheim L. R. Cross -Reaction but no Avidity Change of the Serum Antibody Response After Influenza Vaccination. *Vaccine* 13 (16): 1522 - 1528; 1995

51. Gotoff R., Tamura M., Janus J., Thompson J., Wright P., Ennis F. A. Primary Influenza A Virus Infection Induces Cross - Reactive Antibodies that Enhances Uptake of Virus into Fc Receptor - Bearing Cells. *J Infect Dis* 169: 200 - 203; 1994
52. Strassburg M. A. Influenza in the Elderly: Report of an Outbreak and a Review of Vaccine Effectiveness Report. *Vaccine* 4: 38 - 44; 1986
53. German M. F., Taillandier J., Mathieu D., Bauman F., Bizzini B. Usefulness of Influenza Vaccination in the Elderly. *Bromed & Pharmacother* 45: 29 - 32; 1991
54. Diepersloot R. J. A. Humoral Immune Response and Delayed Type Hypersensitivity to Influenza Vaccine in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 30: 397 - 401; 1987
55. Shildt R. A., Luedke D. W., Kasai G., El-Beheri S., Laham M. N. Antibody Response to Influenza Immunization in Adult Patients with Malignant Disease. *Cancer* 44: 1629 - 1635; 1979
56. Gross P. A., Gould A. L., Brown A. E. Effect of Cancer Chemotherapy on the Immune Response to Influenza Virus Vaccine: Review of Published Studies. *Rev Infect Dis* 7: 613 - 618; 1985
57. Whimbey E., Elting L., Couch R., Cabanillas P., Bodey G. Antibody Response to a Two - Dose Influenza Vaccine Regimen in Adult Lymphoma Patients on Chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12 (10): 78 - 82; 1993
58. Nelson K. E., Clements M. L., Miotti P., Cohen S., Polk B. F. The Influence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection on Antibody Responses to Influenza Vaccine. *Ann Intern Med* 109: 383 - 388; 1988
59. Rautenberg P., Teifke I., Schlegelberger T., Ullmann U. Influenza Subtype - Specific IgA, IgM, and IgG Responses in Patients on Hemodialysis after Influenza Vaccination. *Infection* 16: 322 - 328; 1988
60. Descamps B., Chatenoud L. Effects on the Immune Response. In: Cameron S, Davison A. M., Grünfeld J. P., Kerr D. N., Ritz E., Winearls C. G., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998: 1982 - 1989
61. Johnson D. W., Fleming S. J. The Use of Vaccines in Renal Failure. *Clin Pharmacokinet* 22 (6): 434 - 446; 1992
62. Kreft B., Klouche M., Kreft R., Kirchner H., Sack K. Low Efficiency of Active Immunization Against Diphtheria in Chronic Hemodialysis Patients. *Kidney Int* 52: 212 - 216; 1997

63. Remuzzi G., Rossi E. C. Hematologic Consequences of Renal Failure. In: Brenner B. M., ed. *The Kidney*. 5th ed. USA: W. B. Saunders Company; 1996: 2170 - 2186
64. Bargman J. M., Oreopoulos D. G. Complications Other Than Peritonitis or Those Related to the Catheter and the Fate of Uremic Organ Dysfunction in Patients Receiving Peritoneal Dialysis. In: Nolph K. D., ed. *Peritoneal Dialysis*. 3rd ed. Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1990: 289 - 310
65. Apaydın S. Böbrek Transplantasyonundan Sonra Gelişen Enfeksiyon Komplikasyonları. In: Erek E., ed., *Böbrek Transplantasyonu*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 1994: 364 - 386
66. Peter W. L., Clark J. L., Levos O. M. Drug Therapy in Haemodialysis Patients. Special Considerations in the Elderly. *Drugs Aging* 12 (6) 441 - 459; 1998
67. Fivush B. A., Neu A. M. Immunization Guidelines for Pediatric Renal Disease. *Semin Nephrol* 18 (3): 256 - 263; 1998
68. Fleming S . J . , Moran D. M., Cooksley W. G., Faoagali J. L. Poor Response to a Recombinant Hepatitis B Vaccine in Dialysis Patients. *J Infect* 22 (3): 251 - 257; 1991
69. Jilkova E., Jilek D., Bitterova Z., Kral V., Trmal J., Richter J. Hepatitis B Vaccination in Patients with Chronic Renal Failure. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 46 (4): 135 - 139; 1997
70. Rault R., Freed B., Nespore S., Bender F. Efficacy of Different Hepatitis B Vaccination Strategies in Patients Receiving Hemodialysis. *ASAIO J* 41(3): 717 - 719; 1995
71. Mitwalli A. Responsiveness to Hepatitis B Vaccine in Immunocompromised Patients by Doubling the Dose Scheduling. *Nephron* 73 (3): 417 - 420; 1996
72. Palache A. M., Beyer W. E., Luchters G., Volker R., Sprenger M. J, Masurei N. Influenza Vaccines: The Effect of Vaccine Dose on Antibody Response in Primed Populations During the Ongoing Interpandemic Period. A Review of the Literature. *Vaccine* 11 (9): 892 - 908; 1993
73. Betts R. F. Orthomyxoviridae. Influenza Virus. In: Mandell G. L., Bennet J. E., Dolin R., eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th. ed. Newyork: Churchill Livingstone; 1995: 1546 - 1567
74. Robinson R. Q., Dowdle W. Influenza Virüs. In: Blair J. E., Lannette E. H., Truant J. P., eds. *Manuel of Clinical Microbiology*. 1st ed. Baltimore: American Society for Microbiology; 1970: 498 - 503

75. Harman M. W., Kendal A. P. Influenza Viruses. In: Balows A., Hausler W. S., Herrmann K., Isenberg H. D., Shadony H. J., eds. *Manuel of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington D.C. : American Society for Microbiology; 1991: 868 - 877
76. Joiklik W.K.. Influenza Viruses. In: Joiklik W.K., Willet P. H., Amos D. B., Wilfert C. M., eds. *Microbiology*. 19th ed. Conneticut: Prentice - Hall International Inc. Appleton and Lange; 1988: 820 - 825;
77. *Advanced Laboratory Techniques for Influenza Diagnosis*. Immunology Series. No:6 Procedural Guides. U.S. Department of Health Education , Public Health Service, Atlanta; 1975: 26 - 28
78. Benne C. A., Kraaijeveld C. A., Van-Strijp J. A. G., Brouwer E., Harmsen M., Verhoef J., Van-Golde L. M. G., Van-Iwaarden J. F. Interactions of Surfactant Protein A with Influenza A Viruses: Binding and Neutralization. *J Infect Dis* 171: 335 - 341; 1995
79. Zei T., Neri M., Iorio A. M. Immunogenicity of Trivalent Subunit and Split Influenza Vaccines (1989 -90 winter season) in Volunteers of Different Groups of Age. *Vaccine* 9: 613 - 616; 1991
80. Nicholson K. G., Snacken R., Palache A. M. Influenza Immunization Policies in Europe and the United States. *Vaccine* 13 (4) 365 - 369; 1995
81. Berry B. B., Murthy V. S. Exceeding the Healthy People 2000 Goal for Influenza Vaccination Through a Collaborative Effort at Eight Primary Care Clinics. *Wis Med J* 95 (10) 705 - 710
82. Suki W. N., Eknayan G. Pathophysiology and Clinical Manifestations of Chronic Renal Failure and the Uremic Syndrome. In: Jacobson H. R., Striker G. E., Klahr., eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. 2nd ed. USA: Mosby; 1995: 603 - 620
83. Dogliani M., Fidelio T., Scalzo B., Iacono G., Deabate M. C., Bagatella M., Saracco B. Effectiveness of Influenza Vaccination in Patients Undergoing Regular Dialysis Treatments. *Minerva Urol Nefrol* 49 (3): 121 - 124; 1997
84. Fuchshuber A., Kühnemund O., Keuth B., Lütticken R., Michalk D., Querfeld U. Pneumococcal Vaccine in Children and Young Adults with Chronic Renal Disease. *Nephrol Dial Transplant* 11: 468 - 473; 1996
85. Fedson D. S. Pneumococcal Vaccination in the United States and 20 Other Developed Countries, 1981 - 1996. *Clin Infect Dis* 26: 1117 - 1123; 1998
86. Tolkoff-Rubin N. E., Rubin R. H. Infection in Renal Transplant Patient. In: Jacobson H. R., Striker G. E., Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. 2nd ed. USA: Mosby; 1995: 826 - 833

87. Briggs W. A., Rozek R. J., Migdal S. D., Shillis J. L., Brackett R. G., Brandon F. B., Mahajan S. K., McDonald F. D. Influenza Vaccination in Kidney Transplant Recipients: Cellular and Humoral Immune Responses. *Ann Intern Med* 92: 471 - 477; 1980
88. Nikoskelainen J., Vaananen P., Forsstrom J., Kasanen A. Influenza Vaccination in Patients with Chronic Renal Failure. *Scand J Infect Dis* 14 (4): 245 - 251; 1982
89. Osonloo E. O., Berlin B. S., Popli S., Ing T. S., Cummings J. E., Gandhi V. C., Geis W. P., Hano J. E. Antibody Responses to Influenza Vaccination in Patients with Chronic Renal Failure. *Kidney Int* 14 (6): 614 - 618; 1978
90. Keitel W. A., Couch R. B., Cate T. R., Hess K. R., Baxter B., Quarles J. M., Atmar R. L., Six H. R. High Doses of Purified Influenza A Virus Hemagglutinin Significantly Augment Serum and Nasal Secretion Antibody Responses in Healthy Young Adults. *J Clin Microbiol* 32: 2468 - 2473; 1994
91. Keren G., Segev S., Morag A., Zakay-Rones Z., Barzilai A., Rubinstein E. Failure of Influenza Vaccination in the Aged. *J Med Virol* 25: 85 - 89; 1988
92. Palache A. M., Beyer W. E. P., Sprenger M. J. W., Masurel N., Jonge S., Vardy A., Charpentier B., Noury J., Van-Beek W. C. A., Borst R. J. A., Ligthart G. J., Keren G., Rubinstein E. Antibody Response after Influenza Immunization with Various Vaccine Doses: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Dose-Response Study in Elderly Nursing-Home Residents and Young Volunteers. *Vaccine* 11 (1): 3 - 9; 1993