

H1N1 İnfluenza: Gebelik ve Laktasyon

H1N1 İnfluenza: Pregnancy and Lactation: Review

Dr. Nermin KÖŞÜŞ,^a
 Dr. Aydın KÖŞÜŞ,^a
 Dr. Serap Aynur SİMAVLI,^a
 Dr. Müzeyyen DURAN ERDOLU,^a
 Dr. Nilgün ÖZTÜRK TURHAN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
 Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.12.2009
 Kabul Tarihi/Accepted: 10.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
 Dr. Aydın KÖŞÜŞ
 Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
 Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 aydinkosus@gmail.com

ÖZET Pandemi H1N1 virüs enfeksiyonu, tüm dünyada kliniği hafiften şiddetliye kadar değişen, ölümcül olabilen ateşli solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Mevsimsel grip ve komplikasyonları için yüksek risk taşıyan gebeler, çocuklar ve kronik hastalığı olanlar pandemi influenza A (H1N1) için de yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Gebe kadınlarda özellikle 3. trimesterde komplikasyon riski daha fazladır. İnfluenza virüsünün direkt olarak teratojenik olduğu düşünülmektedir. Ancak sebep olduğu hipertermi nedeni ile indirekt olarak teratojenik olduğu kabul edilmektedir. Şüpheli edilen kişilerde gerçek anlamlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), viral kültür veya virüs (H1N1) spesifik nötralizan antikor titresindeki artışın gösterilmesi ile tanı konulur. Şüpheli veya kanıtlanmış influenza tüm gebeler oseltamivir (Tamiflu, Roche) veya zanamivir (Relenza, GlaxoSmithKline) ile tedavi edilmelidir. Gebe kadınlarda mevcut iki ilaçtan oseltamivir iyi sistemik absorpsiyonu nedeniyle tercih edilmelidir. Tedavi süresi 5 gündür. Anne sütü bebeğin immün sistemini güçlendirdiği için influenza şüphesi olan veya kesin tanı annelerin bebeklerine anne sütü vermeleri önerilmektedir. Annenin antiviral tedavi alması emzirme için kontrendikasyon değildir. Oseltamivir ve zanamivirin anne sütündeki konsantrasyonu önerilen pediatrik dozun altındadır. İnsanları pandemi H1N1'e karşı korumanın en iyi yolu aşı yapmaktır. Aşı mevsimsel influenza aşısı kadar güvenlidir. Gebeler ve fetusları komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıdıkları için aşı önerilen grupta yer almaktadır. Aşılarıdaki tiomersal ve adjuvan (MF59)'a maruz kalan yenidoğan, çocuk ve gebeleri de içeren çalışmalarda toksisite oluşturduğuna dair kanıt olmadığı bildirilmiştir. Obstetrisyenler pandemi influenza etkileri konusunda hazırlıklı olmalı, gerekli durumlarda profilaksi ve tedaviye erken dönemde başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza A virüsü, H1N1 alttip; gebelik; emzirme

ABSTRACT Pandemic H1N1 virus infection is defined as a febrile respiratory tract infection around the world with clinical signs changing mild to severe. Pregnants, children and patients with chronic diseases who have high risk for seasonal influenza also form high risk groups for pandemic influenza A (H1N1). In pregnant women complication risk is higher, especially in 3rd trimester. Influenza virus has not direct teratogenic effect. But it's accepted indirectly teratogenic due to hyperthermia caused by it. Diagnosis is done by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), viral culture or demonstration of increase in titer of virus (H1N1) specific neutralizing antibody. Suspected or diagnosed all pregnant with influenza must be treated with oseltamivir (Tamiflu, Roche) or zanamivir (Relenza, GlaxoSmithKline). Oseltamivir must be preferred in pregnant patients due to its better systemic absorption. Treatment period is 5 days. Lactating women with suspected or diagnosed influenza are recommended to continue breast-feeding due to positive effect of breast milk on infant immune system. Antiviral therapy of mother is not a contraindication for breast-feeding. Concentration of oseltamivir and zanamivir in breast milk is lower than recommended pediatric doses. Best way for protection against pandemic H1N1 in humans is vaccination. Vaccine of H1N1 is as safe as vaccine of seasonal influenza. Pregnants are in the vaccine recommended group because they and their fetuses carry high complication risk due to infection. No evidence of toxicity was found in studies examining newborns, children and pregnant exposed to thiomersal and adjuvant (MF59). Obstetricians must be prepared about the affect of pandemic influenza. Treatment and prophylaxis must be started immediately in necessary situations.

Key Words: Influenza A virus, H1N1 subtype; pregnancy; lactation

Pandemik H1N1 virüs enfeksiyonu tüm dünyada kliniği hafiften şiddetliye kadar değişen, ölümcül olabilen ateşli solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.¹ Mevsimsel influenza epidemileri ve daha önceki pandemilerde gebe kadınlarda artmış morbidite ve mortalite görülmüştür. Mevsimsel grip ve komplikasyonları için yüksek risk taşıyan gebeler, çocuklar ve kronik hastalığı olanlar pandemik influenza A (H1N1) için de yüksek risk grubunu oluşturmaktadır.²⁻⁴

Ortomiksovirus ailesine ait bir RNA virüsüdür. İnfluenza A, B ve C olmak üzere üç grubu bulunmaktadır. İnfluenza A içerdiği hemaglutinin ve nörominidaz antijen çeşitlerine göre alt gruplara ayrılmaktadır. On altı tane hemaglutinin ve 9 tane nörominidaz çeşidi bulunmaktadır. H1N1 (hemaglutinin-1, nörominidaz-1) şu anki pandemiden sorumlu spesifik tiptir. Süre değişmekle birlikte, 10-40 yılda bir antijenik şift ile tamamen yeni bir tip ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu tipe karşı kimse bağışık olmadığı için, morbidite ve mortalitesi hızla artan yaygın bir salgın olabilir. İki üç yılda bir A ve B tipinde antijenik drift denen minör değişiklikler olur. Bu değişiklikler de toplumda mevsimsel grip salgınlarına yol açmaktadır. İnfluenza C ise hafif solunum yolu enfeksiyonuna neden olur.⁵ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) influenza pandemi fazları; Pandemi arası dönem (Salgın öncesi dönem);

EVRE 1

İnsanda yeni bir grip virüsü alt tipi saptanmamış olmakla birlikte, hayvanlarda bir insan enfeksiyonuna neden olmuş bir grip virüsü alt tipi olabilir. Enfeksiyon hayvanlarda mevcutsa, insan enfeksiyonu veya hastalığı riski düşük kabul edilmelidir.

EVRE 2

İnsanlarda yeni bir grip virüsü alt tipi saptanmış ve dolaşımda bir hayvan grip virüsü alt tipi de mevcuttur. İnsan hastalığı için önemli bir risk söz konusudur. Pandemi alarmı dönemi (Salgın alarmı dönemi);

EVRE 3

İnsanda yeni bir grip virüsü alt tipi ile enfeksiyon(lar) olmakla birlikte, insandan insana yayılım

yok veya ancak yakın temasa bağlı nadir yayılım olguları söz konusudur.

EVRE 4

İnsandan insana kısıtlı bulaşma olan küçük küme(ler) olmakla birlikte, yayılımın oldukça lokalize olması, virüsün insanlara tam adapte olamadığını düşündürmektedir.

EVRE 5

İnsandan insana bulaşma olan büyük küme(ler) mevcut. Ancak insandan insana yayılım hâlâ lokalize olduğundan, bu durum virüsün insanlara giderek artan ölçüde adapte olduğunu, ancak henüz tam bulaşıcı olmadığını düşündürmektedir. Pandemi dönemi (Salgın dönemi);

EVRE 6

Pandemi: Genel toplumda artmış ve devam eden bulaşma. Şu anda Evre 6 döneminde bulunmaktayız.

GEBELİK VE H1N1

Pandemik (H1N1) 2009 virüs enfeksiyonunun sebep olduğu influenzanın klinik görünümü asemptomatik hastalıktan diğer altta yatan hastalıkların alevlenmesi ve multiorgan yetmezliği ile seyreden şiddetli viral pnömoniye kadar değişebilmektedir. Genelde öksürük, boğaz ağrısı ve yanması, burun akıntısı ve ateşi içeren üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlamaktadır. Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, ishal gibi daha nadir belirtiler de olabilmektedir. Tabloya sekonder bakteriyel enfeksiyonlar eklendiğinde pnömoni gibi daha ciddi komplikasyonlar görülmektedir. Semptomlar etkene maruz kaldıktan sonra 1 hafta içerisinde oluşmaktadır.^{5,6}

Gebe kadınlarda özellikle 3. trimesterde komplikasyon riski daha fazladır. 1918 pandemi-sinde 1350 gebe enfekte olmuş ve bunların yaklaşık %50'sinde pnömoni gelişmiştir. Ölüm oranı %27 olarak açıklanmış olup bunların çoğunu 3. trimester gebeleri oluşturmuştur.⁷ 1957 pandemisinde ölen reproduktif çağıdaki kadınların %50'sini yine gebeler oluşturmaktaydı.²

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] Mayıs 2009'da 20 enfekte gebeden birinin öldüğü-

nü bildirdi. Otuz beş haftalık gebenin ölüm nedeni ağır solunum yetmezliği idi. Acilen sezaryene alınan hasta başlangıç semptomlarından 11 gün sonra öldü. Aynı dönemde toplam tanı konmuş olgu sayısı 10.000 olarak bildirildi.

16 Haziran 2009 tarihinde 45 adet ölüm bildirildi. Bunların 6 (%13)'sı gebe idi. İki gebe 1. ve 2. trimesterde ölümler, 4 gebe 3. trimesterde ölmüştü. Kaybedilen gebelerden beşi sezaryen ile doğurtulmuş, doğan bebeklerin hiçbirinde enfeksiyon bulgusu tespit edilmemişti.⁸

24 Temmuz 2009 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tanı konan olgu sayısı 43771 olup, bunların 302'si öldü. Beş gebe hastaneye yatırıldı. Bir gebede respiratuvar yetmezlik gelişti ancak tedavi ile tekrar normale döndü.

İnfluenza virüsünün direkt olarak teratojenik olduğu düşünülmektedir. Ancak sebep olduğu hipertermi nedeni ile indirekt olarak teratojenik olduğu kabul edilmektedir.⁹ Pandemik H1N1'in gebeliğe bağlı komplikasyonları ateşli hastalığa bağlıdır. Erken haftalardaki hipertermi nöral tüp defekti ve diğer konjenital anomalilere, abortus ve erken doğumlara neden olurken, doğum sırasındaki hipertermi neonatal dönemde bebekte havalelere, neonatal ensefalopati, serebral palsi ve neonatal ölüme neden olabilmektedir. Akut ateş ve hipoksiye bağlı fetal kalp atım paterninde taşikardi, azalmış varyabilite ve geç deselerasyonlar gibi bozukluklar görülebilir. Bu nedenle bu hastalara mümkün olan en kısa sürede akciğer matürasyonunu sağlamak üzere steroid yapılması önerilmektedir.¹⁰

CDC'nin incelemelerine göre yakın zamanda hastaneye yatırılan 5 gebeden birinde abortus olurken bir gebede 35. haftada erken membran rüptürü görülmüştür.^{9,11}

Erken dönemde pandemik (H1N1) 2009 virüs enfeksiyonu tanısının konması doğru tedavi ve takip kararı vermede önem taşımaktadır. Gebelerde pandemik H1N1 şüphesi varsa acilen doğrulanmalıdır.

HASTALIĞIN TANISI

Şüphelenilen kişilerde RT-PCR, viral kültür veya A(H1N1) virüs spesifik nötralizan anti-

kor titresindeki artışın gösterilmesi ile konulur.

ŞÜPHELİ-İNFLUENZA BENZERİ HASTALIK

Başka bir neden bulunamayan kişilerde ani başlayan 38^o C'nin üstünde ateşle birlikte kuru öksürük, boğaz ağrısından en az birinin olması olarak tanımlanır.

OLASI PANDEMİK H1N1 (2009) VİRÜS OLGUSU

RT-PCR ile tiplendirilmeyen İnfluenza tip A pozitif, influenza semptomları olan hastalar, klinik olarak uyumlu hastalığı olanlar, epidemik olarak olası veya kesinleşmiş olgularla ilişkili olduğu düşünülen açıklanamamış soğuk algınlığından ölenler olarak tanımlanır.

KANITLANMIŞ PANDEMİK (H1N1) 2009 OLGUSU

Gerçek zamanlı PCR veya virüs kültürü ile laboratuvar olarak kanıtlanmış pandemik (H1N1) 2009 virüsü ile enfekte influenza benzeri hastalığı olan kişi olarak tanımlanır.

BULAŞMA YOLLARI

H1N1 virüsünün bulaşma yolları ile ilgili veri azdır. Mevcut bilgiler diğer influenza virüslerine benzer olduğu yönündedir. Mevsimsel influenza esas olarak hastadan hastaya büyük partikül damlacık yoluyla bulaşır. Büyük partikül damlacık yoluyla bulaşma, kaynak ve duyarlı kişi arasında yakın mesafe olmasını gerektirir (2 metreden az). Kontamine yüzeylere temas ve hava yoluyla bulaşta diğer olası bulaşma yollarıdır. H1N1 influenza A için tüm solunum sekresyonları ve vücut sıvıları enfekte kabul edilmelidir.

KORUNMA YOLLARI

Ellerin su ve sabunla sık sık yıkanması, alkol bazlı el dezenfektanı kullanımı, öksürürken ağzın mendil ile kapatılması, ellerle göze, burna ve ağza dokunulmaması, yakın temastan kaçınılması, influenza benzeri hastalığı olanların ateş düştükten 24 saat sonrasına kadar evlerinden çıkmaması önerilmektedir.

ANTİVİRALLERİN KULLANIMI

Hem mevsimsel hem de H1N1 influenza için gebe kadınlar ciddi komplikasyon ve ölüm riski altındadır. Dolayışında olan H1N1 virüsü oseltamivir ve zanamivire duyarlıdır. Şüpheli veya kanıtlanmış influenzalı tüm gebeler, hangi trimesterde olursa olsun potansiyel yararları düşünülüğünde oseltamivir (Tamiflu, Roche) veya zanamivir (Relenza, GlaxoSmithKline) ile tedavi edilmelidir. Gebe kadınlarda mevcut iki ilaçtan oseltamavir iyi sistemik absorpsiyonu nedeniyle tercih edilmelidir. Tedavi süresi 5 gündür (Tablo 1).

Oseltamivir karaciğerde metabolize olarak aktif metaboliti olan oseltamivir karboksilata dönüşür. Eliminasyon yarı ömrü 6-10 saattir.¹² Erişkinler için önerilen terapötik doz semptomların başlamasından en geç 48 saat içinde günde 2 kez 75 mg 5 gün şeklindedir. Kemoprofilaksi için etkene maruz kaldıktan hemen sonra 75 mg günde tek doz 10 gün boyunca alınmalıdır.

Zanamivir inhalasyon yoluyla kullanılır. Biyoyararlanımı inhalasyonla %10-20 iken oral yolla %2 civarındadır. Absorbe edilen dozun %90' ı değışmeden idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 2.5-5.1 saattir.¹³ Önerilen terapötik dozu semptomların başlamasından en geç 48 saat içinde günde 2 sefer 10 mg 5 gün şeklindedir. Kemoprofilaksi için etkene maruz kaldıktan hemen sonra 10 mg günde tek doz 10 gün boyunca alınmalıdır.¹⁴

Oseltamivir ve zanamivirin gebelik kategorisi C'dir ve gebeliğinde bu ilaçları kullananlarda herhangi bir problem görülmemiştir. Worley ve ark., oseltamivirin plasentada yüksek miktarda metabolize edildiğı ve fetal tarafta minimal birikme olduğunu göstermişlerdir.¹⁵ Gebeliğinin ilk trimesterinde bilinmeyen bir zamanda oseltamivir başlanan 61 hastanın 10'unda abortus gerçekleşmiştir. Ancak bunların 6'sı terapötik amaçla yapılmış olup sa-

dece bir gebede Trizomi 21 ve anensefali tespit edilmiştir.¹⁶

Yine 90 gebeyi içeren olgu serisinde 1. trimesterde terapötik dozda (günde 2 defa, 75 mg, 5 gün) oseltamivir alan 90 gebe kadından sadece 1 (%1.1)'inde fetal malformasyon tespit edilmiş olup bu oran ilacı kullanmayan gebelerdeki konjenital malformasyon oranları ile (%1-3) benzer bulunmuştur.^{16,17}

Gebe olduğunu bilmeden zanamivir kullanan 3 hasta bildirilmiş, birine terminasyon uygulanmış, diğer gebeliklerden biri düşükle sonuçlanmış, biri ise sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiştir.¹⁸ Japonya da 4. gebelik haftasında zanamivir kullanan gebe sağlıklı bir bebek doğurmuştur.

İnfluenza şüphesi veya kanıtlanmış influenza olan tüm gebelerin tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Çalışmalar erken dönemde (hastalık belirtileri başladıktan sonraki ilk 48 saat içinde) tedaviye başlandığında tedavi başarısının daha fazla olduğunu göstermektedir. Tedavi kararı için laboratuvar sonuçları beklenmemelidir. Yüksek ateş fetusa zarar verebileceğı için tedavi edilmelidir. Gebelikte yüksek ateşin tedavisinde asetaminofen tercih edilmelidir.⁶

KEMOPROFİLAKSİ

Antiviral kemoprofilaksi influenzaya bağıli komplikasyon riski yüksek kişilere saklanmalıdır. Bütün gebe kadınlara influenza belirti ve bulguları konusunda bilgi verilmelidir. Şüpheli veya kanıtlanmış H1N1 influenza virus enfeksiyonlu kişilerle temas eden gebelere temas sonrası erken antiviral profilaksi düşünölmelidir. Kemoprofilaksi süresi bilinen son temastan sonraki 10 gündür. İki rejim önerilmektedir: zanamivir 10 mg/gün inhalasyon veya oseltamivir 75 mg/gün po 10 gün (Tablo 1).

Yüksek temas riskinde kemoprofilaksi yerine doğrudan tedavi de tercih edilebilir. Bu konu hasta bazında değerlendirilmelidir.

TABLO 1: Gebelikte antiviral tedavi şeması.

Etken Madde	Tedavi dozu	Profilaksi dozu
Oseltamivir	75 mg günde 2 kez 5 gün boyunca	75 mg günde tek doz 10 gün boyunca
Zanamivir	5 mg günde 2 kez 5 gün boyunca	5 mg günde tek doz 10 gün boyunca

İZOLASYON

Pandemik H1N1 olduğundan şüphelenilen hastalar maske takmalı, izole odaya alınmalıdır. H1N1 ile enfekte gebe bu sırada doğum yaparsa, bebeğinden ayrılmalı, antiviral tedavi başladıktan 48 saat sonrasında kadar bebeği ile yakın temas kurmamalıdır.

EMZİRME

Pandemik H1N1'in anne sütüne geçişi net olarak bilinmemektedir. Anne sütü bebeğin immün sistemini güçlendirdiği için influenza şüphesi olan veya kesin tanı annelerin bebeklerine mümkünse sağıarak, mümkün değil ise maske takıp ellerini yıkayarak anne sütü vermeleri önerilmektedir. Annenin antiviral tedavi alması emzirme için kontrendikasyon değildir. Oseltamivir ve zanamivirin anne sütündeki konsantrasyonu önerilen pediatrik dozun altındadır.^{19,20}

Wentges-van Holthe ve ark. terapötik dozda oseltamivir alan emziren kadınlarda ilacın süte geçiş miktarını incelemişlerdir.²⁰ Oseltamivir ve onun aktif metabolitinin seviyeleri sırasıyla 38.2 ng/mL ve 39.5 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda yenidoğanın maksimum 81.6 ng/mL ilaca maruz kaldığı bulunmuştur. Bu değer günlük 0.012 mg/kg' a denk gelmektedir. Bu doz normal pediatrik dozdan oldukça düşüktür (pediatrik doz: 2-4 mg/kg/gün).

Zanamivirin 10 mg uygulanmasından sonra maksimum serum konsantrasyonu 34 ile 96 ng/ml arasında değişmektedir.¹³ Maternal serum düzeyi 100 ng/mL olarak alındığında bebeğe anne sütüyle geçecek ilaç oranı 0.075 mg/gün düzeyindedir. Bu düzey de çocuklara önerilen profilaktik dozun oldukça altındadır.

H1N1 AŞISI

İnsanları pandemik H1N1'e karşı korumanın en iyi yolu aşı yapmaktır. Genel olarak hastaneye yatan olguların %7-10'unu 2. ve 3. trimester gebeler oluşturmaktadır. Gebeler genel popülasyonla karşılaştırıldığında 10 kat daha fazla yoğun bakım ihtiyacı duymaktadır. Gebeler ve fetusları komplikasyon-

lar açısından yüksek risk taşıdıkları için aşı önerilen grupta yer almaktadır.²¹

DSÖ başta olmak üzere birçok kuruluş, ruhsatlı pandemik H1N1 influenza aşılarının güvenilir olduğunu, bu aşuların yan etkilerinin mevsimsel grip aşısı ile benzer olduğunu bildirmektedir. Bu bilgi, aşı ile yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ile gözlemlere dayanmaktadır. Ancak, bu çalışmalar sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmalardır. Grip için en önemli risk grubu olan gebelerde ve küçük çocuklarda yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma yoktur.²²

Adjuvansız, adjuvanlı, canlı, inaktive, yumurta embriyonlu, hücre kültürü aşısı, tiomersalli, tiomersalsız aşı çeşitleri bulunmaktadır. Aşılar da asıl etken madde yanında; adjuvan, stabilizatör ve koruyucu maddeler kullanılabilmektedir. Adjuvanlar aşuların etkinliğini artırmak amacı ile kullanılan maddelerdir. Stabilizatörler, aşular uygulanıncaya kadar aşı stabilitesini sağlamak, koruyucular ise mikrobiyolojik bulaşmayı engellemek üzere aşı flakonlarına eklenen maddelerdir. Koruyucu olarak en çok kullanılan maddeler tiomersal ve neomisin-dir. ABD'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan 4 aşudan biri canlı, diğerleri inaktivedir ve adjuvan içermemektedir. Avrupa Birliği ülkelerinde üretilen 4 aşının tamamı inaktivedir ve üç tanesi adjuvan içermektedir. Aşı trivalent olan mevsimsel influenza aşısından farklı olarak monovalenttir ve tamamında tek bir serotip (A/California/7/2009 H1N1) bulunmaktadır (Tablo 2).²³

Thiomersal (civalı bileşik) tıpkı kimi diğer aşuların bazı formlarında olduğu gibi H1N1 grip aşularında da bulunmaktadır Bu madde çok dozlu ambalajlara koruyucu olarak eklenmektedir. Tiomersal etil civa içerir. Etil civanın yarı ömrü bir haftadan kısadır ve aktif olarak sindirim sisteminden atılır. Kıyaslama yapmak için midyede de bulunan metil civanın yarı ömrünün 1.5 ay olduğu ve vücutta biriktiği bilinmelidir. H1N1 gribi aşısında tiomersalin bulunmasının güvenilirliği bilimsel gruplar tarafından dikkatli bir şekilde gözden geçirilmiştir. Aşılarıdaki tiomersale maruz kalan yenidoğan, çocuk ve gebeleri de içeren çalışmalarda toksisite oluşturduğuna dair kanıt olmadığı bildirilmiştir.²⁴

TABLO 2: H1N1 aşılı ve doz şeması.

Aşı adı ve üretici firma	Ürün içeriği	Kültür ortamı	Hemaglutinin miktarı	Adjuvant	Doz
Celvapan, Baxter	Whole virion, vero cell derived, inaktive	Hücre	7.5 µg	Yok	2* 0.5 mL (6 aydan sonra)
Pandemrix, GSK	İnaktive, split virion	Yumurta	3.75 µg/1.875 µg pediatrik	ASO3	2* 0.5 mL (10 yaşından sonra) 2* 0.25 mL (6 ay-10 yaş)
Focetria, Novartis	İnaktive, H1N1 yüzey antijeni	Yumurta	7.5 µg	MF59	2* 0.5 mL (6 aydan sonra)
FluvalP, Omninvest	İnaktive, virus like strain	Yumurta	6 µg/3 µg pediatrik	Aliminyum fosfat	1* 0.5 mL (12 yaş üstü) 1*0.25 mL (3-12 yaş arası)

Adjuvanlar, aşılarda içine bağışıklık sisteminin verdiği yanıtı arttırmak için konulan yardımcı maddelerdir. İçinde adjuvan olan aşılarda 80 yıldan bu yana bir çok aşıda kullanılmaktadır. Uzun yıllardır en çok kullanılmış olan adjuvanlar alüminyum tuzlarıdır. Son 20 yıl içinde ise daha etkili adjuvanlar geliştirilmiş olup, bunlardan en sık kullanılanları su ve yağ karışımından oluşanlardır. Bu maddelerden skualen bitkiler, hayvanlar ve insanlarda bulunan ve doğal yolla oluşan bir maddedir. Her insanın karaciğerinde üretilir ve kan dolaşımında bulunur. Skualen tek başına adjuvan olmayıp emülsiyon formu surfaktanla birlikte immün yanıtı artırmaktadır. MF59 (skualen içeren) adjuvanlı influenza aşısının diğer aşılara göre pandemi yapan influenza suşlarına karşı daha etkili olduğu bildirilmiştir. MF59, insanlarda iyi tolere edilebilen, güvenilir ve etkin bir aşı adjuvanı gibi görülmektedir.²⁵

Enjeksiyon bölgesinde şişlik ve ağrı, baş ağrısı, halsizlik, miyalji gibi yan etkiler görülebilmektedir. Genellikle hafif olan bu yan etkiler bir iki gün içerisinde geçmektedir. İnaktive influenza aşısı gebelerde güvenle yapılabilmektedir. Aşı ile ilgili en ciddi yan etki olan Guillain-Barre Sendromu (GBS) 1976-1977

influenza sezonunda aşı yapıldıktan sonraki 6 hafta içinde görülmüştür. Sıklığını 9/10 milyon ve 21.5/10 milyon olarak bildiren yayınlar bulunmaktadır.²³⁻²⁵ Bu sendromun aşılardan oluştuğuna dair kesin kanıt ve fikir birliği bulunmamaktadır. Stowe ve ark. aşının GBS yapmadığını belirtmektedir.²⁶ Aşıya bağlı gelişebilecek majör yan etkiler Tablo 3'te özetlenmiştir.

252 gebenin aşılandığı bir çalışmada ortalama aşılama haftası 26.1 hafta idi (aşılama haftaları 14-39). Hastaların 42 günlük takiplerinde herhangi bir yan etki tesbit edilmemiştir. Gebelik sonuçları açısından bir fark bulunmamıştır. Yenidoğanların yapılan 6 aylık takip-lerinde herhangi bir sorunla karşılaşmamıştır.²⁷

TÜRKİYE'DE SON DURUM

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan yazılı açıklamada (07.12.2009) pandemik gripten hayatını kaybedenlerin sayısının 296 olduğu belirtildi. Halen pandemik grip sebebiyle hastanelerde yatan hasta sayısının 347 olduğuna yer verilen açıklamada, bunların 113 (%32.5)'ünün takip ve tedavisinin yoğun bakımlarda sürdürüldüğü ve 99 (%28.5) hastanın solunum cihazına bağlı olarak takip edildiği ifade edildi. Pandemi grip nedeni

TABLO 3: H1N1 aşısı sonrası gelişebilen majör komplikasyonlar.

	1 gün içinde (n)	1-7 gün arasında (n)	1-6 hafta içinde (n)
Gullian Barre Sendromu (10 milyon aşılanan olgu için)	0-51	3-58	21-50
Optik Nörit (10 milyon aşılanan kadın için)	2-5	14-40	86-30
Spontan Abortus (1 milyon aşılanan gebe için)	397	2780	16684
1 saat içinde ani ölüm (10 milyon aşılanan olgu için)	0-14	0-98	5-75

n= Olgu sayısı.

ile hayatını kaybedenlerin %35 (103 kişi)'ini 50 yaş altındaki sağlıklı kişilerin oluşturduğu belirtildi.

SONUÇ

Gebe kadınlar ve fetusları pandemik H1N1 için yüksek risk taşımaktadır. Obstetrisyenler pande-

mik influenza etkileri konusunda hazırlıklı olmalı, gerekli durumlarda profilaksi ve tedaviye erken dönemde başlamalıdır. Gebe kadına tedavi veya kemoprofilaksi uygulanacak ise hakkında daha fazla bilgi sahibi olduğumuz oseltamivir tercih edilmelidir. Oseltamivir ve zanamivir emziren annelerde rahatlıkla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Zarocostas J. World Health Organization declares A (H1N1) influenza pandemic. *BMJ* 2009;338:b2425.
- Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78(12):1172-5.
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffi MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148(11): 1094-102.
- Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen WM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176(4):463-8.
- Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459(7249):931-9.
- Carlson A, Thung SF, Norwitz ER. H1N1 influenza in pregnancy: what all obstetric care providers ought to know. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(3):139-45.
- Harris J. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919;72(14):978-80.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group, authors. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374(9688):451-8.
- Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005;16(2):216-9.
- Saleeby E, Chapman J, Morse J, Bryant A. H1N1 influenza in pregnancy: cause for concern. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):885-91.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z, et al. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health* 2009;99(Suppl 2):248-54.
- He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(6):471-84.
- Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(Suppl 1):1-11.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(16) : 433-5.
- Worley KC, Roberts SW, Bawdon RE. The metabolism and transplacental transfer of oseltamivir in the ex vivo human model. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;2008:927574.
- Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55 (Suppl 1):i5-i21.
- Tanaka T, Nakajime K, Nurashima A, Garcia-Bourmissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009 ;181(1-2):55-8.
- Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999;21(4):267-81.
- Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(Suppl 1):1-11.
- Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis* 2008;12(4):451.
- Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union. *Euro Surveill* 2009;14(41):19361.
- Kurugöl Z. [Are pandemic influenza vaccines safe?: letter to the editor]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(4):358-60.
- Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One* 2007;2(4):e344.
- Clements C, Ball L, Ball R, Pratt D. Thiomer-sal in vaccines. *Lancet* 2000;355(9211):1279-80.
- O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines* 2007;6(5):699-710.
- Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009;169(3):382-8.
- Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4): 1098-106.