

H1N1 AŞISI: YAPILSIN MI ? YAPILMASIN MI ?

Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
firdevsaktas@gmail.com

ÖZET

2009 yılı Mart sonu ve Nisan ayı başında Meksika'da H1N1 influenza A salgını saptanmış, Türkiye'nin de içinde olduğu pek çok ülkeye hastalık yayılmıştır. 11 Haziran 2009'da Dünya Sağlık Örgütü pandemi düzeyini en az iki kıtaya hastalığın yayılmasını işaret eden en yüksek düzeye, 6'ya yükseltmiştir. Pandemilerde hastalığın yayılmasını önlemek için toplumun önemli bir bölümünün aşılanaarak ya da doğal yollarla bağışıklanması gerekir. H1N1 virüsünün tanımlanmasından kısa bir süre sonra aşı firmaları pandemik H1N1 aşısını geliştirmişlerdir. Adjuvansız inaktive aşılar, adjuvanlı inaktif aşılar ve canlı atenüe aşılarla global aşılama kampanyaları yapılmıştır. Bu uygulamalara ait veriler pandemik aşılarda mevsimsel influenza aşılardan kadar güvenli olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcük: influenza A H1N1 aşısı

SUMMARY

H1N1 Vaccine: To Vaccinate or Not ?

In late March and early April 2009, an outbreak of H1N1 influenza A virus infection was detected in Mexico, with subsequent cases observed in many other countries, including Turkey. On June 11 2009, the World Health Organization raised its pandemic alert level to the highest level, phase 6, indicating wide spread community transmission on at least two continents. To prevent a wave of transmission in a pandemic, a large proportion of the population would need have acquired immunity either through vaccination or naturally. Shortly after the identification of 2009 H1N1, influenza vaccine manufacturers started developing a pandemic H1N1 vaccine. Globally vaccination campaigns are using unadjuvanted inactivated vaccines, adjuvanted inactivated vaccines, and live attenuated vaccines. All data compiled to date indicate that pandemic vaccines match the excellent safety profile of seasonal influenza vaccine.

Keyword: influenza A H1N1 vaccine

21. yüzyılın ilk influenza pandemisi son pandemiden 41 yıl sonra 2009 yılında yaşandı. Pandeminin dünyada ve ülkemizde hastalık kadar tartışılan en önemli konusu pandemik influenza aşısı idi. Geçmiş pandemilerde rastlanmayan bu durumdan gelecek pandemi planlarına taşınacak önemli sonuçlar elde edilebilir.

2009 İnfluenza A H1N1 pandemisi

Pandemik influenza A H1N1 domuz, kuş ve insan influenza virüs genleri taşıyan yeni bir virüstür. Pandeminin ilk olgusu 24 Şubat 2009'da Kuzey Meksika'da 6 aylık bir kız çocuğu olarak kayıtlara geçti. Meksika'da 6 Nisan'da atak hızı % 60'a yükseldi. 15 Nisan'da Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk olgu bildirildi. 11 Haziran'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pandemi alarm

düzeyini 6 olarak ilan etti⁽⁸⁾. Ülkemizde ilk olgu 15 Mayıs 2009'da hava alanında termal kamera ile tespit edilen ABD kaynaklı bir olgu idi. İlk yerli olgu ise 18 Haziran 2009'da saptandı. Sağlık Bakanlığı'nın 19.01.2010 tarihli açıklamasında pandemi başlangıcından beri 40'ı gebe ve lohusa olmak üzere 627 ölüm olgusu olduğunu, ölenlerin % 35'inin eşlik eden kronik bir hastalığı olmadığı belirtilmektedir⁽¹¹⁾.

İnfluenza ile ilgili tüm makalelerde 1918-1919 yılında görülen ölüm oranı yüksek pandemiye atıf yapılarak olası pandemi hazırlıklarının en kötü olasılığa göre yapılması gerektiği vurgulanır. Tarihsel kayıtlar 20-30 yılda bir kıtalara-rası salgın yaşanacağını öngörmektedir. Bu bakımdan uluslararası sağlık örgütleri pandemiye hazırlıklı olunması gerektiğini vurgula-

maktadır. Aşı, antiviraller ve yoğun bakım tekniklerinin gelişmesi nedeniyle hastalıktan ölümlerin az olacağı, hızlı hava trafiği nedeniyle hastalığın daha hızlı yayılacağı, metropollerde hastalığın daha ciddi boyutta yaşanacağı gibi pandemi planlarında öngörülen noktaların çoğu gerçekleşti.

İnfluenza pandemi planında aşı uygulaması için öngörülen durum şöyleydi: Pandeminin başlangıcında aşı temini ya çok kısıtlı olacak ya da hiç olmayacaktır. Bunun en önemli nedeni pandemik virüsün tespitinden sonra üretiminin başlayacak olması, dolayısıyla aşının önceden üretilerek stoklanamayacak olmasıdır. Günümüzün teknolojisi ile aşılar pandemi başlangıcından sonra en iyi ihtimalle 3-6 ay sonra hazır olacaktır. Aşıların yetersiz olduğu ve panik durumunun olduğu pandemi ortamında elde edilebilen aşıların rasyonel kullanımı için önceden planlama yapmak ve öncelikleri belirlemek gerekir. Hedef grup tayininde ve önceliklerin belirlenmesinde yardımcı olan amaçlar şunlardır: 1) Zorunlu hizmetlerin sürdürülmesi, 2) Hastaneye yatışların önlenmesi, 3) İnfluenza morbiditesinin azaltılması ya da önlenmesi⁽⁷⁾.

Gerçekten de Güney yarım kürede salgın görülen kış aylarında aşı yetişmemişti. Kuzey Yarımkürede salgın başladığında aşı hazırды. Pandemi influenza H1N1 aşılarının irdelendiği bu yazıda mevsimsel influenza aşıları hakkında genel bilgi verilerek pandemik aşı süreci gözden geçirilecektir.

Mevsimsel influenza aşıları

İnaktif ve canlı atenüe aşı olmak üzere iki tür aşı mevcuttur. İnaktif influenza aşıları influenza virüsünün solventlerle işleme sonucu elde edilen "split" ve deterjanlarla işleme sonucu hazırlanan "subunit" aşıları mevsimsel gribi önlemek üzere dünyada ve ülkemizde kullanılmaktadır. Her yıl aşı içeriği, önceki yıl saptanan influenza alt tipleri ve suşları esas alınarak hazırlanır. Sağlıklı erişkinlerde aşı ile sağlanan koruyucu antikor düzeyi influenza A için % 80'in üzerinde saptanmıştır. Yaşlılarda koruyuculuk oranı daha düşük olmakla birlikte pnömoni komplikasyonlarını ve ölüm oranını azalttığı bildirilmektedir. Gebelerin aşılınması ile bebeğe geçen antikorlar koruyucu olabilmekte-

dir. İlk trimestirdeki gebelere spontan düşük riski nedeni ile aşı yapılmamalıdır. Ancak yüksek risk grubundan bir gebe ise bu dönemde de aşı önerilir. Emziren anneye aşı uygulanabilir. Canlı atenüe influenza aşılarının intranazal uygulanması, pratik bir özelliğidir. Canlı virüs içerdiğinden hafif influenza belirti ve bulgularına yol açabilir. Ayrıca mukoza immünitesini uyatarak, doğal enfeksiyona yakın bir bağışıklık sağlamaktadır⁽¹⁾.

Pandemik influenza A H1N1 aşıları

Pandemiyi sonlandırmanın tek yolu toplumu bağışık hale getirmektir. Hastalanarak doğal bağışıklık kazanmak mümkündür. Ancak aşıların hastalanmadan bağışıklığı sağlaması açısından bir üstünlüğü vardır. Hiçbir aşı % 100 koruma sağlayamaz. Hastalık morbiditesi ve buna bağlı mortaliteyi azaltması açısından pandemilerde kitle aşılması önerilmekte ve maliyet etkin bulunmaktadır. Pandemi aşının hızla üretilerek kullanıma başlanması zorunlu olup, normalde izlenen ve zaman gerektiren araştırma basamaklarını genellikle içermez. Pandemi influenza H1N1 aşısının hızla üretimi sağlanmış ancak bu uygulama toplumda yeterince etkinlik ve yan etki araştırması yapılmaması kaygısını da beraberinde getirmiştir.

ABD'de canlı atenüe influenza aşıları ve adjuvan içermeyen inaktif aşıların kullanımı onay almıştır. Avrupa ülkelerinde ECDC'nin onayladığı aşılar ise Tablo 1'de sunulmuştur⁽³⁾. Bu tabloda yer alan aşılarından Pandemrix, Focetria ve Panenza aşıları ülkemizde kullanılan aşılardır. Pandemrix ve Focetria adjuvanlı, Panenza ise adjuvansız aşı olup sadece gebelerde kullanılmıştır.

Aşı içeriği adjuvan ve katkı maddeleri

Adjuvanlı ve adjuvansız aşılar A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen bulunmaktadır. Adjuvan ve katkı maddeleri bakımından aşılar arasında farklar vardır. Adjuvanlar aşılar da immün yanıtı artırmak amacı ile kullanılan maddelerdir. DSÖ pandemi döneminde artan aşı ihtiyacını karşılamak üzere daha az antijen kullanımına olanak vermesi nedeniyle pandemik aşılar da adjuvan kullanıldığını önermektedir. Pandemi aşılarında alu-

Tablo 1. Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılan 2009 Pandemik influenza H1N1 aşıları⁽³⁾.

Aşı ismi ve üretici firma	İçerik	Kültür tipi	Hemaglutinin miktarı	Adjuvan	Önerilen doz
Celvepan Baxter	Tam hücre aşısı, vahşi virüs A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive aşı	Vero kültür	7.5 µg	Yok	6 ayın üzerinde herkese 2x0.5 ml
Pandemrix* GSK	Split aşı, reasortant A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive, adjuvanlı aşı	Yumurta kökenli	3.75 µg (tam doz)	AS03	Erişkin, adolesan ve ≥10 yaş çocuklara 1x0.5 ml
			Çocuklarda 1.87 µg'lık yarım doz		6-9 yaş çocuklara 2x0.25 ml
Focetria* Novartis	Yüzey antijenleri (hemaglutinin ve nöraminidaz) A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive, adjuvanlı aşı	Yumurta kökenli	7.5 µg	MF59 C.1	Erişkin, adolesan ve ≥ 9 yaş çocuklara 1x0.5 ml
					6-8 yaş çocuklara 2x0.5 ml
Fluval P Omnivest	Tam hücre aşısı reasortant A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive, adjuvanlı aşı	Yumurta kökenli	6 µg (tam doz)	Aluminyum fosfat	Erişkin , adolesan ve ≥12 yaş çocuklara 1x0.5 ml
			Çocuklarda 3 µg'lık yarım doz		12 ay-12 yaş arası 1x0.25 ml
Panenza** Sanofi Pasteur	Split aşı, reasortant A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive aşı	Yumurta kökenli	15 µg (tam doz)	Yok	Erişkin, adolesan ve > 8 yaş çocuklara 1x0.5 ml
			Çocuklarda 7.5 µg'lık yarım doz		>60 yaş ve 3-8 yaş çocuklara 2x0.5 ml 6-35 ay 2x0.25 ml
Celtura Novartis	Yüzey antijenleri (hemaglutinin ve nöraminidaz) A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive, adjuvanlı aşı	MDCK hücre kültürü	3.75 µg	MF59 C.1	18-40 yaş, 3-17 yaş 1x0.25 ml
					>40 yaş 2x0.25 ml
Panvax H1N1 CSL	Split aşı, reasortant A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive, adjuvanlı aşı	Yumurta kökenli	15 µg	Yok	Erişkin, adolesan ve > 9 yaş çocuklara 1x0.5 ml
Cantgrip Cantacuzino	Split aşı, reasortant A/California/7/2009(H1N1) ve benzeri antijen. İnaktive, adjuvanlı aşı	Yumurta kökenli	15 µg	Yok	≥18 yaş 1x 0.5 ml

*Ülkemizde kullanılan aşılar, ** Ülkemizde gebelerde kullanılan aşı.

minyum ve skualen bazlı adjuvanlar kullanılmıştır. Aluminyum 60 yıldır bir çok aşı içeriğinde yer alan bir maddedir, klinik deneyimler emniyetini kanıtlamıştır. Skualen bazlı adjuvanlar (Novartis ve Glaxo Smith Kline firmaları kullanmaktadır) daha yenidir. Avrupa'da 45 milyon doz skualen içeren influenza aşısı deneyimi vardır. Skualen bitki, hayvan ve insanlarda doğal olarak bulunan bir maddedir. İnsan kolesterol metabolizmasının bir ara ürünü olduğu ve hücre membranında bulunduğu bildirilmektedir. Karaciğerde sentezlenerek dolaşıma verilmektedir. Yiyeceklerle alınan skualenin % 60-80'i

barsaktan absorbe olmaktadır. Skualen balık yağından elde edilir. Farmasötik ürünler ve aşı-larda kullanılan skualen köpek balığı karaciğer yağından hazırlanmaktadır. Kozmetik ürünler, ilaçlar ve pek çok sağlık destekleyici madde skualen içermektedir. Focetria aşısında ek bir immünstimulan madde olarak alfa-tocopherol bulunmaktadır. Aşıların içindeki miktarı insan-larda kabul edilen düzeyler içindedir. Tiyomersal aşı-lara antimikrobiyal amaçlı katılan bir organik civa bileşiğidir. Çok dozlu pandemik influenza aşı-larının bir dozunda koruyucu olarak 2.5-50 µg tiyomersal bulunmaktadır. Tiyomersal %

49.6 oranında vücutta birikmeyen metil civa içerir. Aşılarla alınan civa miktarı kabul edilebilir düzeyin altındadır (60 kg ağırlığında bir kadın için haftada 96 µg metil civa). Tiyomorsal içeren aşılarla otizm ilişkisini kanıtlayan bilimsel veri olmadığı bildirilmektedir⁽³⁾. Avrupa’da kullanılan aşılarıdaki tiyomorsal ve adjuvan içeriği Tablo 2’de gösterilmiştir.

Pandemik influenza A H1N1 aşısı: Yapılmalı mı? Yapılmasın mı?

DSÖ’nün pandemik influenza danışmanı ve yöneticisi Dr Keiji Fukuda 14 Ocak 2010 tarihli konferansında post pandemik evreye girildiğini ifade etti⁽¹⁰⁾. Bu salgına dünya önemli ölçüde hazırlanmış, ülkemizin de içinde olduğu pek çok ülke pandemi planlarını oluşturmuştu. Pandeminin sonlandığı bu dönemde planların ne kadar işe yaradığı tartışılıyor. Aşı yapılmalı mı yapılmamalı mı tartışması da en çok irdelenen konulardan biri olmaya devam ediyor. Danielle Ofri⁽⁴⁾ makalesinde pandemi başlangıcında panik halinde “Aşı ne zaman gelecek” diye endişelenenlerin nasıl aşığı reddeden bir kitleye dönüştüğünü anlatıyor. Gerçekten de pandemik aşığı elde eden ülkemizin de dahil

olduğu pek çok ülkede bu süreç yaşandı. Aşılanmayı kabul edenler beklenenin altında oldu (Tablo 3).

Tablo 3. Türkiye’de pandemik influenza H1N1 aşığı uygulaması*.

Aşılanan gruplar	Aşığı dozu
Gebe, lohusa	26371
Bağımsızlık yetmezliği olanlar	4139
Kronik hastalığı olanlar	499962
Sağlık çalışanı	207580
Diğer	1223316
Toplam	1961368

* Bilgiler T.C Sağlık Bakanlığında sağlanmıştır.

ABD’de yapılan bir çalışmada toplumun aşığı olmama nedenleri olarak aşığı güven duymamak, H1N1 influenzaya yakalanmayacağını düşünme, hastalığın hafif ve önemsiz olduğu inancı ve aşılanmak için risk grubunda olmama gibi gerekçeler bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarının pandemik aşığı yaptırmama nedenleri olarak sunulan gerekçeler de bir ölçüde toplumu yansıtmaktadır⁽²⁾. 441 sağlık çalışanını kapsayan Yunanistan’da yapılan bir çalışmada pandemik influenza aşığı % 17 ve mevsimsel influenza aşığı % 28.7 oranında uygulanabilmiştir. Çalışmaya

Tablo 2. Avrupa Birliği ülkelerinde mevcut Pandemik influenza H1N1 aşılarının tiyomorsal ve adjuvan içerikleri⁽³⁾.

Aşığı ismi ve üretici firma	Tiyomorsal	Adjuvan
Pandemrix* GSK	Tam dozda 5 µg Yarım dozda 2.5 µg	AS03 Squalen 10.69 mg alfa-tocopherol 11.86 mg polysorbate 80 4.86 mg (Bir doz içinde)
Focetria* Novartis	50 µg (Çok dozlu şişelerde)	MF59 C.1 Squalen 9.75 mg polysorbate 80 1.175mg dsorbitan treoleate 1.175 mg
Fluval P Omnivest	Tam dozda 50 µg Yarım dozda 25 µg	Aluminyum fosfat Tam dozda 0.33 mg Yarım dozda 0.165 mg
Panenza** Sanofi Pasteur	Multidoz şişelerde tam doz için 45 µg, yarım doz için 22.5 µg	Yok
Celtura Novartis	Yok	MF59 C.1 Squalen 4.875 mg polysorbate 80 0.588mg sorbitanoleate 0.588 mg
Panvax H1N1 CSL	50 µg (Çok dozlu şişelerde)	Yok
Cantgrip Cantacuzino	Yok	Yok

* Ülkemizde kullanılan aşılar, ** Ülkemizde gebelerde kullanılan aşığı.

katılanların % 97'si aşılamanın toplum sağlığı ve sağlık çalışanlarının sağlığı açısından önemli olduğunu kabul etmektedirler. Bu genel görüşe karşın aşı olmama nedeni olarak başta Guillain Barre sendromu olmak üzere aşının güvenliği konusunda kuşkularını (% 75.3) belirtmişlerdir. Aşı hakkında bilgi kaynağı olarak televizyon ve radyo (% 51.2), internet (% 40.4), enfeksiyon kontrol komitesi (% 31.3), gazete ve dergi (% 28.3) bildirilmiştir. Daha önce mevsimsel influenza aşısı olanlarda pandemik influenza yaptırmaya oranı anlamlı yüksek bulunmuştur⁽⁵⁾. Fransa'da yapılan pratisyenleri kapsayan başka bir çalışmada da aynı şekilde daha önce mevsimsel influenza aşısı yaptırmak pandemik aşı kabulünde en önemli bağımsız prediktif faktör olarak belirlenmiştir. Acil serviste çalışmak, pandemi pratiğinde yer almak da aşı yaptırmaya kararını olumlu etkilemektedir⁽⁶⁾.

DSÖ Kuzey ve Güney yarımküre için gelecek influenza mevsiminde aşı kompozisyonunu ilan etti. Bu aşıda pandemik influenza A/California/7/2009(H1N1) suşu yer alıyor⁽⁹⁾. Mevsimsel grip aşısının bir parçası olarak aşının kabulünün nasıl olacağını gelecek gösterecek.

Bu pandemide aşı reddine yol açan nedenlerin irdelenmesi kitle aşılamasında yeni iletişim tekniklerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş F: Orthomyxovirüsler (influenza virüsleri), Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı" kitabında Cilt 2, s.1768, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
2. Centers for Disease Control and Prevention: Intent to receive influenza A (H1N1) 2009 monovalent and seasonal influenza vaccines-two countries, North Carolina, August 2009, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:1401.
3. ECDC Health Information: Q&A for health professionals vaccines and vaccination in relation to the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. Vaccines against 2009 pandemic influenza A (H1N1), <http://www.ema.europa.eu/influenza/home.htm>
4. Ofri D: The emotional epidemiology of H1N1 influenza vaccination, <http://content.nejm.org/www.grip.gov.tr>
5. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, Gourgoulialis K, Hadjichristodoulou C: Low acceptance vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece, Euro Surveill 2010;15(6): pii= 19486.
6. Schwarzing M, Verger P, Guerville MA et al: Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: A missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public, Vaccine (2010) journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine
7. TC Sağlık Bakanlığı: Pandemik influenza faaliyet planı, TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Nisan (2006).
8. Thorner AR: Prevention of pandemic H1N1 influenza (swine influenza), UpToDate 2010 www.uptodate.com
9. World Health Organization: Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season, WHO, Genevre, February (2010).
10. World Health Organization: Transcript of virtual press conference with Dr Keiji Fukuda, Special Adviser to the Director-General on Pandemic Influenza, WHO, Geneva, 14 January (2010).
11. www.grip.gov.tr

**2011'de
26. ANKEM KONGRESİ'nde
BULUŞALIM...**
