

# Pandemik İnfluenza (H1N1) Aşıları

## Pandemic Influenza (H1N1) Vaccines: Review

Dr. Feyza KOÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Aslı ASLAN,<sup>a</sup>  
Dr. Zafer KURUGÖL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.05.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Feyza KOÇ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
feyzauymaykoc@yahoo.com

**ÖZET** 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsü Meksika'da ortaya çıktıktan sonra tüm dünyada hızla yayılmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaklaşık olarak 16.000 kişinin bu enfeksiyondan dolayı yaşamını yitirdiğini açıklamıştır. TC Sağlık Bakanlığı da 20 Ocak 2010 tarihi itibarıyla 627 kişinin pandemik influenza nedeniyle öldüğünü bildirmiştir. H1N1 enfeksiyonunun hızla yayılıp pandemi noktasına gelmesiyle birlikte aşı çalışmaları da hız kazanmış ve bu virüse karşı aşilar geliştirilmiştir. Pandemik influenza aşılamaında adjuvansız inaktif aşilar, adjuvanlı inaktif aşilar ve canlı atenüe aşilar kullanılmaktadır. Uygulanmakta olan pandemik influenza aşiları uygulamaya hızlıca başlandığı için toplum bu konuda yeterli düzeyde bilgilendirilememiştir. Bu nedenle bu aşiların uygulanmasında sorunlar yaşanmıştır. Aşının olası nadir yan etkilerinden Guillain Barré sendromu (GBS) ve adjuvanlı aşiların içindeki skualen, tiomersal en çok tartışılan konulardır. Aşiların uygulamasıyla birlikte yan etkileri ve etkinlikleri izleme alınmıştır. DSÖ 100 milyon kişinin aşılandığını ve aşılama sonrası ciddi yan etki görülmediğini açıklamıştır. Beklendiđi gibi en sık görülen yan etkilerin terleme, kızarıklık, veya enjeksiyon yerinde ağrı olduğu ve aşılama sonrasında kısa sürede kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir. Ateş, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrıları gibi yan etkiler daha az oranda rapor edilmiştir. Bu belirtiler de 48 saat içinde kendiliğinden gerilemiştir. Bu reaksiyonların sıklığı beklenen aralıktadır. Aşiların yan etkilerinin izlenmesi devam etmekle birlikte DSÖ aşiların güvenle uygulanabileceğini bildirmiştir. Bu yazıda Avrupa ve Amerika'da halen kullanılmakta olan H1N1 aşiları ile ilgili genel bilgi verilmesi, tartışılmakta olan konulara açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Adjuvanlar, immünolojik; influenza A virüsü, H1N1 alt tip; influenza aşiları

**ABSTRACT** After started at March 2009 in Mexico, the pandemic influenza started to spread with rapidly in the world. World Health Organization (WHO) said that over 16000 people died from this infection. The Ministry of Health of Turkey announced 627 people died from pandemic influenza at 20 January 2010. H1N1 started to spread rapidly nearly pandemic, the vaccine research has been started and the vaccines developed. The pandemic influenza vaccines are non-adjuvanded, adjuvanded, and live attenuated vaccines. Since the application of pandemic influenza vaccine started swiftly, the community could not be informed sufficiently. Therefore, problems about application confronted. Squalene and thiomersal in adjuvanded vaccines and Guillain Barré syndrome (GBS) are the most discussed topics. Start of vaccination adverse effects and their activity is been observing and the studies are continuing, the vaccine several adverse effects have no difference of security profiles. Perspiration, erythema and pain on enjected area are the most seen side effects as predicted. Also these side effects healed without any treatment at short time. Fever, headache, fatigue, myalgia are reported as rarely side effects. These side effects healed without any treatment in 48 hours too. At this article, we purpose to give information about H1N1 vaccines which are using in Europe and USA.

**Key Words:** Adjuvants, immunologic; influenza A virus, H1N1 subtype; influenza vaccines

**I**nfluenza A (H1N1) virüsü 2009 yılı Mart ayında ilk kez Meksika'da ortaya çıkışından sonra tüm dünyada hızla yayılarak günümüzde pandemiye neden olmuş ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 14 Şubat 2010 itibarıyla tüm dünyada 414.000'in üzerinde insanın pandemik H1N1 geçirdiğini ve yaklaşık olarak 16.000 kişinin bu enfeksiyondan dolayı yaşamını yitirdiğini açıklamıştır. Sağlık Bakanlığı 20 Ocak 2010 itibarıyla ülkemizde 627 kişinin öldüğünü açıklamıştır. H1N1 enfeksiyonunun pandemi haline gelişindeki en büyük etken virüs antijenik yapısının daha önce insanlarda ciddi salgınlara yol açmayıp, geçmişte çok kısıtlı sayıda kişide enfeksiyona yol açmış yeni bir yapı oluşudur. Daha önce bu virüs ile karşılaşmayan popülasyonda çok hızlı bulaşan bir influenza enfeksiyonu geliştirmektedir. Pandemi haline gelişinde sırasında tüm popülasyonları korumaya yönelik olarak H1N1'e karşı hızlı bir aşı üretimi gerçekleştirilmiştir.

DSÖ 19 Kasım 2009 itibarıyla ulusal H1N1 aşı kampanyalarını yürüten 40 ülkenin 16'sından aşılama ile ilgili bilgileri sunmuştur. Bu 16 ülkeden gelen bilgilere göre DSÖ yaklaşık 100 milyon kişinin aşılandığını tahmin etmektedir. Aynı zamanda önümüzdeki 6-12 ay boyunca 200 milyon doz aşıya daha ihtiyaç duyulabileceği açıklanmıştır.<sup>1</sup> Aşı uygulaması sırasında, geniş klinik çalışmalarda bile tespit edilemeyecek bazı seyrek yan etkiler ortaya çıkabilir ve bu durum güvenlik açısından yan etki izleminin çok önemli olduğunu gösterir. Pandemi influenza aşılması sırasındaki izlem bilgilerine göre şu ana kadar ciddi yan etki bildirilmemiştir. En sık görülen yan etkilerin terleme, kızarıklık veya enjeksiyon yerinde ağrı olduğu ve aşılama sonrasında kısa sürede kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir. Ateş, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrıları gibi yan etkiler aşılanmanın hemen sonrasında daha az oranda rapor edilmiştir. Bu belirtiler de 48 saat içinde kendiliğinden gerilemiştir. Ek olarak bazı allerjik reaksiyonlar da gözlenmiştir. Bu reaksiyonların sıklığı beklenen aralıktadır. Örneğin; Çin Halk Cumhuriyeti'nde, 11 milyon dozun üzerinde aşı uygulanmış, aşılamayı takiben 15 ciddi yan etki ve iki ölüm vakası bildirmişlerdir. Bu

ölümlerin araştırılması ve otopsileri sonucunda, ölümlerin aşı nedeniyle değil mevcut sağlık durumları nedeniyle olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 127 milyon doz aşı yapılmış ve 10172 yan etki bildirilmiştir. Bu bildirimlerin %93'ü hafif yan etki iken, 51'i ölüm olmak üzere toplam 636 (%6) olguda ciddi yan etki bildirimi olmuştur. Ancak bu geri bildirimlerde ağır yan etkilerin ve ölümlerin hiçbiri direkt olarak aşı ile ilişkilendirilmemiştir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tüm aşılarla olduğu gibi pandemik influenza aşısı sonrası da "aşı sonrası istenmeyen etki (ASİE)" izlemi yapmaktadır. Ancak henüz ülkemizde pandemik influenza aşıları ile ilgili ASİE izlem bilgileri açıklanmamıştır.

Aşıya karşı çıkanların en çok dikkat çektiği yan etkilerden birisi Guillain Barré sendromu (GBS)'dur. ABD'de 1976 yılındaki GBS insidansı [A/New Jersey influenza (swine flu)] vaccine, H1N1 swine-influenza-like virüs içeren aşı) domuz gribi salgını esnasında aşı uygulanan kişilerde (13.3/10<sup>6</sup>) aşı yapılmayanlara göre (2.6/10<sup>6</sup>) anlamlı olarak yüksek bulunmuş; GBS vakalarının aşından 2-3 hafta sonra pik yaptığı ve bu aşı ile artmış GBS insidansı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür.<sup>2</sup> ABD'de 1976 yılında domuz gribi salgını yapan virüs 2009 H1N1 virüsünden farklıdır ancak bu salgında kullanılan aşının antijenik yapısı, pandemik influenza aşısının antijenik yapısı ile %85 benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, güncel pandemik influenza aşılarının da benzer şekilde GBS'ye yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, yapılan sürveyans çalışmaları, 1976 yılında yapılan domuz gribi aşısı ile ve sonraki yıllarda uygulanan mevsimsel influenza aşıları ile GBS arasında sebep sonuç ilişkisi bulunmadığını göstermiştir.<sup>3,4</sup> Bugüne kadar yapılan pandemik influenza aşısı sonrası Çin'den 10 ABD'den 103 olgu olmak üzere toplam 113 GBS olgusu bildirilmiştir. Ancak bu GBS olgularının hiçbiri aşı ile ilişkilendirilmemiştir. Aynı zamanda ABD'de aşı olmaksızın bildirilen haftalık GBS yeni vaka sayısı 80-160 kadardır.

Pandemik influenza aşılamaında adjuvansız inaktif aşılar, adjuvanlı inaktif aşılar ve canlı atenué aşılar kullanılmaktadır (Tablo 1, 2). Günümüze kadar değişik aşıların ciddi yan etkiler açısından

**TABLO 1:** Avrupa'da kullanılan pandemik influenza aşılıarı.

Aşı ismi	Üretici Firma	Aşı tipi	Üretim ortamı	HA <sup>1</sup>	Adjuvan	Doz	
Focetria®	Novartis	İnaktif subünit	Yumurta	7.5 µg	MF59	≥ 6 ay	2 x 0.5 mL
Pandemrix®	GSK**	İnaktif, split	Yumurta	3.75 µg	AS03	6 ay-9 y	2 x 0.25 mL
				1.87 µg		≥ 10 y	2 x 0.5 mL
Celvapan®	Baxter	İnaktif tam hücreli	Hücre	7.5 µg	-	≥ 6 ay	2 x 0.5 mL
Fluvax®	Omnivest	İnaktif tam hücreli	Yumurta	6 µg	Alüminyum fosfat	6 ay-12 y	1 x 0.25 mL
				3 µg*		≥ 12 y	1 x 0.5 mL
Humenza®	Sanofi Pasteur	İnaktif, split	Yumurta	3.8 µg	AF03	≥ 6 ay	1 x 0.5 mL
Panenza®	Sanofi Pasteur	İnaktif, split	Yumurta	15 µg	-	6-35 ay	2 x 0.25 mL
						36 ay-9 y	2 x 0.5 mL
						≥ 10 y	1 x 0.5 mL

<sup>1</sup>HA: Hemaglütinin,

\* Pediatrik dozlar,

\*\* GlaxoSmithKline.

**TABLO 2:** Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan pandemik influenza aşılıarı.

Üretici firma	Aşı tipi	Üretim Ortamı	İmmünojenik içerik	Adjuvan	Doz	
Medimmune	İnaktif, subunit	Yumurta	15 µg HA	-	2-9 y	2 x 0.2 mL
					10-49 y	1 x 0.2 mL
CSL Limited	Canlı, soğuca adapte, ısıya duyarlı atenüe	Yumurta	106.5-7.5 FFU	-	≥ 18 y	1 x 0.5 mL

güvenlik profillerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır.<sup>1</sup> Halen aşı güvenliği gözlemi sıkı şekilde devam etmektedir, şu ana kadar olan veriler 60 yıldır kullanılan mevsimsel influenza aşısının güvenlik profili ile pandemik aşının güvenlik profilinin birbirine uyduğu ve bu aşılıarın güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir.<sup>1</sup> Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de H1N1 aşılması yaygın olarak gerçekleştirilememiştir. Bunun temelinde pandemik influenza aşılıarının yeni olması ve aşılıar hakkındaki verilerin yetersiz olması yatmaktadır.

Bu yazıda, şu anda Avrupa ve ABD'de halen kullanılmakta olan adjuvanlı ve adjuvansız H1N1 aşılıarı ile ilgili genel bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

### FOCETRIA® (NOVARTIS, İSVİÇRE)

Focetria®, pandemik influenza virüsünün (A/California/7/2009/H1N1) yüzey antijeninin (hemaglütinin) az bir kısmını içeren yumurta kültüründe hazırlanmış inaktif subünit aşılıdır. Bu aşı Vietnam/1194/2004/H5N1 olarak adlandırılan virüs aşısından geliştirilmiştir; H5N1 aşısının içindeki suş H1N1 ile değiştirilerek aşı hazırlanmıştır.

Focetria® çoklu doz içeren (10 doz) süspansiyon şeklinde kullanıma sunulmuştur. Aşı dozu 0.5 mL'dir, intramüsküler olarak uygulanır. Bir doz aşı 7.5 mikrogram hemaglütinin ve MF59 adjuvanı (skualen 9.75 mg, polisorbitat 80 1.175 mg, sorbitan triolat 1.175 mg) içermektedir. Yardımcı madde olarak sodyum klorür, potasyum klorür, potasyum dihidrojen fosfat, disodyum fosfat dihidrat, magnezyum klorür heksahidrat, kalsiyum klorür dihidrat, sodyum sitrat, sitrik asit ve tiomersal (50 mikrogram) bulunur.

Altı aydan büyük çocuklara ve erişkinlere 3 hafta arayla iki doz (bir doz= 0.5 mL) uygulanması şeklinde lisans almış olan aşı ülkemizde 9 yaş üstünde tek doz olarak uygulanmıştır. Focetria® 2-8 °C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Kesinlikle dondurulmamalıdır. Aşı uygulamasından önce çoklu doz içeren flakon çalkalanmalı ve aşının oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir. Focetria®, diğer mevsimsel grip aşılıarıyla ve diğer aşılıarla aynı zamanda uygulanabilir. Emzirme dönemindeki kadınlara da uygulanabilir. Bileşiminde bulunan etkin madde/yardımcı maddelerden birine, influenza aşısına, kanamisin, neomisin, formaldehit ve yumur-

ta allerjisi olanlara aşı uygulanmaz. Şiddetli enfeksiyon sırasında ve altı aydan küçük çocuklara aşılanma önerilmez.

Aşı baş ağrısı, terlemede artış, eklem ağrısı, kas ağrısı, yüksek ateş, halsizlik, yorgunluk, titreme gibi grip benzeri belirtiler, enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik, sertlik, ağrı gibi yan etkilere sebep olabilir. Bu reaksiyonlar genelde hafiftir ve 1-2 gün içinde tedaviye gerek kalmaksızın kendiliğinden düzelir. Aşının çok nadir olarak anafilaksi, ürtiker, konvülsiyon, trombositopeni, vaskülit, ensefalopati ve GBS'ye yol açabileceği bildirilmiştir. Küçük çocuklarda ishal, ağlama, huzursuzluk, mide bulantısı gibi yan etkiler görülebilir.

Aşının içerdiği adjuvan ve yardımcı madde olarak kullanılan tiomersalin zararlı etkileri olabileceği ileri sürülmüştür. Focetria®'nın içerdiği MF-59 adjuvanında 9.75 mg, skualen bulunmaktadır. 1990'lı yılların sonunda Körfez savaşı dönen bazı askerlerde "Körfez Savaşı sendromu (Gulf War Syndrome)" olarak adlandırılan, birçok açıklanamayan semptomun görüldüğü multisistem tutulumu ile seyreden bir klinik tablo tanımlanmıştır. Körfez Savaşı sendromu olan askerlerin çoğunda anti-skualen antikor (ASA) saptanırken, Körfez Savaşı sendromu olmayanların hiçbirinde ASA saptanmamıştır.<sup>5</sup> Körfez Savaşı sendromlu hastalardaki ASA üretiminin, askerlere uygulanan bir şarbon aşısının adjuvan sistemi içinde bulunan "skualen" varlığı ile ilintili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>6</sup> Ancak, daha sonra yapılan çalışmalar, anti-skualen antikor ile körfezden dönen askerlerde görülen Körfez Savaşı sendromu arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.<sup>7</sup> Skualen bütün yaşayan canlılarda bulunan, terpenoid ailesinden kolesterol biyosentezinde prekürsör olan doğal bir lipittir.<sup>8</sup> İnsan karaciğerinde sentezlendiği gibi okyanus köpekbalıklarının karaciğerinde, bitkisel yağlarda da bulunur. Örneğin; her gün yemek yapımında ve salatada kullandığımız zeytinyağı %0.8 oranında skualen içerir. Aynı zamanda yumurta, kırmızı et, ruj ve bebek pudralarında da skualen kullanılmaktadır. DSÖ, skualen içeren adjuvanların 1997'den beri Avrupa'da 10 milyonlarca doz kullanıldığını ve bu aşılarda herhangi bir yan etkisinin bulunmadığını açıklamıştır. Focetria®'nın içerdiği MF-59 ad-

juvanı bazı mevsimsel grip aşılarında da kullanılmıştır. Örneğin, ülkemizde olmayan ancak şimdiye kadar birçok ülkede uygulanan yine aynı Novartis firmasının Fluad® isimli mevsimsel grip aşısı da MF-59 adjuvanı içerir. DSÖ, Fluad®'ın 45 milyondan fazla doz uygulandığını ve Körfez Savaşı sendromu veya benzer bir tablo görülmediğini açıklamıştır. MF-59 adjuvanı içeren mevsimsel ve pandemik influenza aşılarının incelendiği 64 klinik çalışmanın verilerinin değerlendirildiği meta-analiz çalışması, MF-59 adjuvanı içeren mevsimsel ve pandemik influenza aşılarının adjuvansız aşılar kadar güvenli ve adjuvansız aşılarla göre daha etkili olduğunu göstermiştir.<sup>9</sup> Son yayınlanan bir çalışmada MF-59 adjuvanı içeren grip aşısı yapılan çocuklarda pekiştirme dozu sonrası immün yanıtın adjuvansız aşı yapılanlara göre anlamlı yüksek olduğu ve MF-59 adjuvanı içeren grip aşılarının küçük çocuklarda immünojen ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> On sekiz-altmış yaş arası 132 yetişkini kapsayan Focetria® ile yapılan bir çalışmada, aşının bir doz sonrasında oluşan antikor düzeyinin H1N1 virüsünü %96 nötralize edecek seviyede olduğu belirlenmiştir. Kosta Rika'da yapılan bir çalışmada 3-8 yaş arası çocuklarda tek doz MF59 içeren adjuvanlı aşının iki doz adjuvansız aşıya göre 4 kat daha fazla antikor seviyesi sağladığı gösterilmiştir, yan etkiler karşılaştırıldığında 6 ay-17 yaş arası çocuklarda ciddi yan etki insidansı açısından fark olmadığı belirtilmiştir. Gebelikteki yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada abortus ya da yan etki insidansı açısından fark saptanmamıştır. Ancak halen bu konuda izlem ve çalışmalar devam etmektedir.

Focetria®, birçok çocukluk aşısında da bulunan tiomersal (50 mg) içerir. Tiomersal vücutta etil cıvaya metabolize olmaktadır. Aşılarında bulunan etil cıva miktarı toksik düzeyin (8000 mg/kg) çok altındadır (25 mg/doz). Aşılama sonucunda kan cıva seviyesi (5 mg) intoksikasyon görülen düzeyin (1000 mg/L) çok altındadır. Bir bebeğe 1 yaşına gelene kadar uygulanan aşılar tümü tiomersal içerse bile, toksik olmamaktadır. Üç doz DBT, hepatit B ve Hib aşısı uygulanan 6 aylık bir bebekte toplam 175 ug etil cıva birikimi söz konusu olup, bu miktar 1.9 ug/kg/hafta'ya eş değerdir ve DSÖ

tarafından bildirilen metil civa sınır değerinin bile altında kalmaktadır (etil civa için sınır değer belirtilmemiştir). Bir porsiyon deniz balığı yiyen bir kişi aşı yapılan kişiden çok daha fazla civa almaktadır.

Focetria® şu ana kadar Avrupa'da 4.5 milyon doz uygulanmış, 5228 kişide yan etki görüldüğü bildirilmiştir. Sıklıkla aşı uygulama yerinde kızarıklık, ağrı, şişlik gibi lokal yan etkiler saptanmıştır. Bu yan etkiler klinik çalışmalarda görülen yan etkilerden farklı değildir. DSÖ yapılan çalışmalara dayanarak 30 Ekim 2009 tarihli açıklamasında bu pandemik influenza aşısının hamilelere 20. haftadan sonra yapılmasının ve altı ay üzerinde çocuklarda yapılmasının güvenilir olduğunu bildirmiştir.

## ■ PANDEMİRİX® (GLAXOSMİTHKLINE, BELÇİKA)

Pandemrix®'de Focetria® gibi pandemik influenza virüsünün yüzey antijeninin (hemaglutinin) az bir kısmını içeren yumurta kültüründe hazırlanmış split, inaktif bir aşıdır. Bu aşı da Vietnam/1194/2004/H5N1 olarak adlandırılan virüs aşısından geliştirilmiştir. Bu aşı Kanada'da Aepanrix® adı ile kullanılmaktadır.

Aşı 2.5 mL'lik süspansiyon ve 2.5 mL'lik emülsiyonun karıştırılması ile oluşan çoklu doz (10 doz) olarak kullanıma sunulmuştur, aşı intramüsküler olarak uygulanır. Bir doz (0.5 mL) aşı 3.75 mikrogram hemaglutinin ve ASO3 adjuvanı (skualen 10.68 mg, DL-tokoferol 11.86 mg, polisorbitat 80 4.85 mg) içerir. Yardımcı madde olarak tiomersal (5 mikrogram) bulunur.

Üretici firma tarafından aşının 6 ay-9 yaş arası 3 hafta arayla iki doz 0.25 mL, 9 yaş ve üzerinde 3 hafta arayla 0.5 mL iki doz olarak uygulanması önerilmektedir. Ancak Pandemrix® ile yapılan çalışmalarda 18-60 yaş arasında ilk doz aşından 21 gün sonra antikor titresinin yeterli olduğu ve aşının tek doz olarak uygulanabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Bir diğer çalışmada 3-5 yaş arasındaki çocuklarda ikinci dozdan 21 gün sonra serokonversiyon oranı %95.6, 6-9 yaş arası çocuklarda ikinci dozdan 21 gün sonra serokonversiyon oranı %100 olarak saptanmıştır. Aynı zamanda tam

doz (0.5 mL) uygulama ile yarım doz (0.25 mL) uygulama arasında serokonversiyon oranı olarak fark saptanmamıştır.

Pandemrix® 2-8 °C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Kesinlikle dondurulmamalıdır. Aşının karışımı yapıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılması gereklidir. Pandemrix® mevsimsel grip aşısıyla ve diğer aşılarla aynı zamanda uygulanabilir. Emzirme dönemindeki kadınlara da uygulanabilir.

Bu aşı bileşiminde bulunan etkin madde veya yardımcı maddelerden birine duyarlılığı olanlara, yumurta allerjisi, kanamisin, neomisin, formaldehit allerjisi olanlara uygulanmaz. Şiddetli enfeksiyon sırasında aşının kullanımı önerilmez. Altı aydan küçük bebeklere aşılama önerilmez. Aşıdan sonra baş ağrısı, parastezi, baş dönmesi, uykusuzluk, ishal, kusma, karın ağrısı, lenfadenomegali, eklem ağrısı, kas ağrısı, yüksek ateş, halsizlik, yorgunluk, titreme gibi grip benzeri belirtiler görülebilir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik, sertlik, ağrı gibi lokal reaksiyonlar olabilir. Bu reaksiyonlar genelde 1-2 gün içinde tedaviye gerek kalmaksızın kendiliğinden kaybolur. Nadiren ürtiker, anafilaksi, konvülsiyon, trombositopeni, vaskülit, ensefalit ve GBS görülebileceği üretici firma tarafından bildirilmektedir. Pandemrix®, ASO3 adjuvan sistemi (skualen 10.68 mg, DL-tokoferol 11.86 mg, polisorbitat 80 4.85 mg) içerir. Yapılan çalışmalarda ASO3 adjuvanlı H5N1 aşısının aşı suşlarına güçlü immün yanıt sağladığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>11</sup> Pandemrix® aşısının yan etkileri ile ilgili açıklama İsveç'ten yapılmıştır. Ekim sonu itibarıyla İsveç'te toplam 1.4 milyon doz Pandemrix® kullanılmıştır. Sağlık çalışanlarına yapılan aşılama toplam 200 yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkiler aşı uygulama yerinde kızarıklık ağrı, şişlik gibi lokal yan etkiler, halsizlik, ateş, kas ağrısı ve baş ağrısı gibi sistemik yan etkilerdir ve beklenen yan etkilerden farklı değildir.

DSÖ 30 Ekim 2009 tarihli açıklamasında bu pandemik influenza aşının da hamilelik sırasında 20. haftadan sonra yapılmasının ve 6 aydan büyük çocuklarda uygulanmasının güvenilir olduğunu bildirmektedir.

## CELVAPAN® (BAXTER, ABD)

Daha önceki iki aşı gibi bu aşı da pandemik influenza virüsünün yüzey antijenlerinin bir kısmını içeren, farklı olarak memeli kültüründe hazırlanmış inaktif bir tam hücre aşısıdır. Bu aşı da Vietnam/1194/2004/H5N1 olarak adlandırılan virüs aşısından geliştirilmiştir; H5N1 aşısının içindeki suş H1N1 ile değiştirilerek aşı hazırlanmıştır.

Celvapan® çoklu doz içeren (10 doz) süspansiyon şeklinde kullanıma sunulmuştur. Aşı dozu 0.5 mL'dir, intramüsküler olarak uygulanır. Bir doz aşı 7.5 mikrogram hemaglutinin içermektedir. Yardımcı madde olarak sodyum trometamol, sodyum klorür, polisorbitat 80 potasyum klorür eklenmiştir. Diğer iki aşından farklı olarak adjuvan ve tiomersal içermez.

Altı aydan büyük çocuklara ve erişkinlere 3 hafta arayla iki doz (tek doz= 0.5 cc) intramüsküler olarak uygulanması önerilmektedir. Celvapan® 2-8 °C arasında buzdolabında saklanmalıdır açıldıktan sonra 3 saatte tüketilmelidir. Kesinlikle dondurulmamalıdır. Celvapan® diğer mevsimsel grip aşılarıyla ve diğer aşılarla aynı zamanda uygulanabilir. Adjuvan içermediği için gebelikte kullanımının risk oluşturmadığı düşünülmektedir. Emzirme dönemindeki kadınlara da uygulanabilir.

Bu aşıyla ilgili çalışmalar protipi olduğu H5N1 aşısıyla yapılan çalışmalara dayandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda aşının güvenilir olduğu ve iki doz aşı uygulaması ile yeterli antikor titresini sağladığı belirtilmiştir.

Aşının içeriğindeki maddelere karşı allerjisi olanlara yapılması kontrendikedir. Ağır enfeksiyonu olanlarda, 6 aydan küçük bebeklerde kullanılması önerilmez. Adjuvan içermeyen Celvapan® da eklem ağrısı, kas ağrısı, yüksek ateş, halsizlik, yorgunluk, titreme gibi grip benzeri belirtiler, enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik, sertlik, ağrı gibi lokal reaksiyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar genelde 1-2 gün içinde tedaviye gerek kalmaksızın kendiliğinden kaybolur. Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, konjonktivit, ani iştah kaybı, öksürük, ishal, kusma, karın ağrısı, lenfadenomegali gibi sistemik reaksiyonlara yol açabilir. Nadiren

ürtiker, anafilaksi, trombositopeni, vaskülit, ensefalit ve GBS görülebilir. Celvapan® Avrupa'da 3.4 milyon doz uygulanmış, 414 olguda yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkilerin çoğunluğunu lokal yan etkiler oluşturmaktadır.

## FLUVAL® (OMNINVEST, MACARİSTAN)

Bu aşı Macaristan'da kullanılmaktadır. Fluval®, pandemik influenza virüsünün yüzey antijenlerinin (hemaglutinin) az bir kısmını içeren yumurta kültüründe hazırlanmış inaktif tam hücreli bir aşıdır.

Aşı intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Aşının bir dozu (0.5 mL) 6 mikrogram hemaglutinin, adjuvan olarak alüminyum fosfat (0.33 Al+3) içermektedir. Fluval®'ın 6 ay-12 yaş arasında 0.25 mL, 12 yaş üzerinde 0.5 mL tek doz kullanımı önerilmektedir. Aşının içeriğindeki maddelere ve yumurtaya karşı allerjisi olanlara uygulanması kontrendikedir. Şiddetli enfeksiyon esnasında ve 6 aydan küçük bebeklere uygulanması önerilmez. Aşı yerinde kızarıklık, şişlik, ağrı gibi lokal reaksiyonlara ve diğer pandemik influenza aşıları gibi sistemik reaksiyonlara yol açabilir.

## HUMENZA® (SANOFİ PASTEUR, FRANSA)

Pandemik influenza virüsünün yüzey antijenlerinin (hemaglutinin) az bir kısmını içeren yumurta kültüründe hazırlanmış split, inaktif bir aşıdır. Aşı intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Aşının bir dozu (0.5 mL) 3.8 mikrogram hemaglutinin, adjuvan olarak AFO3 (%2.5 skualen içeren emülsiyon) içermektedir. Altı aylıktan büyüklere kullanılması önerilir.

Aşının içeriğindeki maddelere ve yumurtaya karşı allerjisi olanlara uygulanmaz. Altı aylıktan küçük bebeklerde ve şiddetli enfeksiyon sırasında aşının kullanılması önerilmez. Bu aşının da lokal olarak aşı yerinde kızarıklık, şişlik, ağrı, sistemik olarak ateş, baş ağrısı, yorgunluk yaptığı bildirilmiştir.

Bu aşıyla ilgili yapılan çalışmaların ilk sonuçları açıklanmıştır. Finlandiya'da 3-17 yaş arası 300 çocuk, Fransa'da 18-59 yaş arası 300 erişkin, 60 yaş ve üzerinde 150 erişkinde yapılan çalışma-

da, ilk doz aşından 21 gün sonra bütün yaş gruplarına yeterli antikor yanıtı sağladığı gösterilmiştir.

### PANENZA® (SANOFİ PASTEUR, FRANSA)

Panenza®, pandemik influenza virüsüne karşı geliştirilmiş Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından 10 Eylül 2009 tarihinde onaylanmış adjuvansız inaktif bir aşıdır. Doz başına (0.5 mL) 15 µg influenza A/California/07/2009 (H1N1) virüs hemaglutininini içerir. Stabilizatör olarak %0.05 jelatin ve kalıntı şeklinde formaldehit (en fazla 100 µg), p-isositofenil eter (en fazla %0.02) ve %0.2'den az olmak üzere sükröz içerir.

Enjeksiyon için hazır korumasız 0.25 ve 0.50 mL içeren formları ile, yine 0.5 mL içeren şırınga formu ve 10 dozluk (5 mL) vial formu bulunmaktadır. Tek dozluk aşı üretiminde tiomersal kullanılmamaktadır. Multi doz içeren vial formuna doz başına koruyucu olarak tiomersal eklenmiş olup her 0.5 mL'sinde 25 mikrogram civa bulunmaktadır. Üretim sırasında antibiyotik kullanılmaz ve aşı lateks içermez.

Panenza®, 6 ay ve üzeri yaş grubunda aktif bağışıklama için kullanılır. Gereken doz ve aşılama sayısı için halen çalışmalar sürmektedir. Önerilen doz şeması 6-35 ay grubuna 1 ay ara ile intramüsküler olarak 2 doz 0.25 mL, 36 ay 9 yaş grubuna 0.5 mL bir ay ara ile iki doz ve 10 yaş ve üzerinde 0.5 mL tek dozdur. Enjeksiyon için önerilen bölge bebeklerde uyluğun önyüzü, daha büyük çocuklarda deltoid kastır.

Yumurta allerjisi olan ve daha önce grip aşısı sonrasında hipersensitivite reaksiyonu olanlarda kontrendikedir. Öyküsünde GBS olanlarda potansiyel yarar ve zarar göz önünde bulundurulmalıdır. İmmün süpresyonu olan hastalarda aşı sonrası immün yanıt azalmış olacağından aşı koruyucu olmayabilir. Panenza®'nın üretici firması olan Sanofi Pasteur'ün mevsimsel trivalan grip aşısı (Fluzone®) ile bu pandemik influenza A aşısı (Panenza®) aynı proste üretilmekte olup, klinik veriler bu aşıya dayandırılmıştır. Erişkinlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda en sık lokal ağrı ve şişlik ortaya

çıkması ve genellikle iki günden az sürmüştür. Ateş, kırgınlık, kas ağrısı, genellikle influenza virüsü ile daha önce karşılaşmamış genç bireylerde aşından 6-12 saat sonra ortaya çıkıp, 1-2 gün içinde kaybolmuştur. Fluzone®'un 2003-2004 formülasyonu 6-23 aylık 19 çocuk ve 24-36 aylık 12 çocukta 1 ay ara ile 2 doz şeklinde yapılmış, ortaya çıkan lokal ve sistemik yan etkiler 3 gün sürmüş ve analjezikler dışında herhangi bir tedavi edici müdahale bildirilmemiştir.<sup>12</sup>

Aşının piyasaya çıkışından sonra yaygın olarak kullanımını takiben trombositopeni, lenfadenopati, anafilaksi ve hipersensitivite reaksiyonları, GBS, konvülsiyon, miyelit, fasiyal paralizisi, optik nörit, brakial nörit, parestezi, vaskülit, dispne, faranjit, rinit ve Stevens-Johnson sendromu gibi yan etkiler bildirilmiştir. İnfluenza aşısı az miktarda yumurta proteini içermesine rağmen ağır yumurta alerjisi olanlarda anafilaksi bildirimi olmuştur.<sup>12</sup>

Altı aylıktan küçük çocuklarda kullanımı güvenli değildir. Altı -26 ay arası 31 çocukta yapılmış bir çalışmada 1 ay ara ile 2 doz uygulama sonrası influenza A'ya karşı %77.4 immünite sağlandığı gözlemlenmiştir.<sup>12</sup> Erişkin ve yaşlı popülasyonda immünite ile ilgili olarak ortanca yaşı 72 olan geriatrik bir popülasyon ile, ortanca yaşı 38 olan bir erişkin popülasyonunu karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada; antikor düzeyleri aşı öncesi ve sonrasında 21. günde değerlendirilmiş ve yaşlı popülasyonda immün yanıtın genç erişkinlere göre düşük olduğu gözlemlenmiştir.<sup>13</sup>

Tüm bu veriler yanında Panenza® ile ilgili olarak yürütülen klinik çalışmaların ilk bulguları da yakın zamanda açıklanmıştır. Halen sürmekte olan yaklaşık 6.000 kişinin katıldığı klinik çalışmaların ilk sonuçlarına göre 6-35 ay arası bebeklerde 7.5 mikrogram hemaglutinin içeren aşı 1. doz sonrası yaklaşık %45; 15 mikrogram hemaglutinin içeren aşı 1. doz sonrası %50 koruyuculuk sağlarken bu düzey 7.5 mikrogram hemaglutinin içeren aşı ile 2. doz sonrası %95'lere, 15 mikrogram hemaglutinin içeren aşı ile 2. doz sonrası %100'e çıkmaktadır. Üç-dokuz yaş arası çocuklarda ise yine aynı şekilde 7.5 mikrogram hemaglutinin içeren aşı 1. dozu sonrası %70, 15 mikrogram hemaglutinin içeren aşı

1. dozu sonrası %75 koruyuculuk sağlanmış, ikinci dozlar ile koruyuculuk oranları %98' lere ulaşmıştır.<sup>14</sup>

Adjuvanlı ve adjuvansız aşilar ile halen sürmekte olan çalışmaların ilk sonuçları adjuvanlı ve adjuvansız aşiların koruyuculuk sağlamada birbirlerine üstünlüğünün olmadığı yönündedir. Aşiların güvenlik çalışmaları sonrasında, sadece 3 yaşında kronik obstrüktif bronşit öyküsü olan bir kız olguda 15 mikrogram adjuvansız aşı sonrası gelişen bir astım atağı bildirilmiştir. On yaş ve üzeri grupta tek doz adjuvanlı veya adjuvansız aşı yeterli immün yanıtı sağlamaktadır. On yaş altı çocuklarda 2. doz aşı daha gelişmiş bir immün yanıt sağlar. Adjuvanlı ve adjuvansız aşiların, 6 ay-17 yaş grubu çocukların %99'unda istenen aşı sonrası hemaglutinasyon inhibisyon antikör titresini (>1: 40) geliştirdiği saptanmıştır.<sup>14</sup> Özetle; hem adjuvanlı hem de adjuvansız aşilar halen güvenilir ve koruyucu olarak görünmektedir. Ancak yine de bazı ülkelerde özelliği olan grupların (bebekler, gebeler) aşılansında adjuvansız aşı tercih edilmektedir.<sup>14</sup>

Sanofi Pasteur ABD'de 15 µg hemaglutinin içeren adjuvansız Panenza® yanında Avrupa için yine adjuvansız Panenza® ve 3.8 µg hemaglutinin ve AF03 adjuvanı içeren Humenza'yı piyasaya sürmüştür.

### İNTRANAZAL İNFLUENZA A (H1N1) 2009 AŞISI (MED IMMUN LCC-ABD)

Monovalan canlı atenüe bir aşıdır. İki-kırk dokuz yaş arası bireylerin influenza A (H1N1) 2009'a karşı aktif bağışıklaması için geliştirilmiştir. Her 0.2 mL doz 10<sup>6.5-7.5</sup> FFU canlı atenüe pandemik influenza virüs içerir. Optimal doz sayısının belirlenmesi için çalışmalar halen sürmektedir.

İntranazal influenza A (H1N1) 2009 monovalan canlı aşısı 2-9 yaş arası çocuklara iki doz (0.2 mL) 1 ay ara ile, 10-49 yaş arası kişilere tek doz (0.2 mL) uygulanması önerilir. Bu doz her iki burun deliğine 0.1 mL olarak uygulanır.<sup>14</sup>

Yumurta ve yumurta proteinine karşı geçmişte anafilaktik reaksiyonu olanlar, gentamisin, jelatin, arjinin allerjisi olanlar ile daha önce influenza aşısı ile hayatı tehdit eden reaksiyon yaşamış hastalarda kontrendikedir. İntranazal influenza A (H1N1) 2009 monovalan canlı aşısı, aspirin veya aspirin içeren ilaç tedavisi alan hastalarda Reye sendromu ve influenza birlikteliği nedeniyle kontrendikedir. İnfluenza A ve B ye yönelik antiviral tedavi alanlarda antiviral tedavi alındıktan 24 saat sonrasına kadar aşı uygulanmaz. Aşı sonrası 2 hafta süre ile antiviral tedavi almamak gerekmektedir. Bu aşı 24 aydan küçük çocuklara uygulanmaz. Klinik uygulamalarda 6-23 ay arası çocuklarda Flumist intranazal kullanımı sonrasında aşı sonrası hışıltı ve respiratuar semptomlarda artış saptanmış ve ayrıca 24 aydan küçük çocuklarda aşısı sonrası hastaneye yatış oranlarında artış gözlenmiştir.<sup>15</sup>

Herhangi bir influenza aşılması sonrasında 6 hafta içinde ortaya çıkan bir GBS varlığında aşının potansiyel yarar ve riskleri göz önünde tutularak aşılar karar verilmelidir. Flumist® ile 57 asemptomatik ve hafif semptomatik, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonlu hasta üzerinde yapılan bir çalışmanın verileri aşının güvenilirlik ve etkinliğini desteklemesine rağmen immünyetmezlikli hastalarda kullanım için veriler kısıtlıdır. Aşının potansiyel yarar ve zararları göz önünde bulundurularak dikkatlice karar verilmelidir.<sup>16</sup>

Üretici firmanın influenza A (H1N1) 2009 monovalan canlı intranazal aşısı ve mevsimsel trivale influenza canlı intranazal aşısı (Flumist®) aynı süreçte üretilir. Yan etkiler ile ilgili bilgiler Flumist® ile yapılan çalışmalara dayandırılmaktadır. Yirmi dört aydan küçük çocuklarda hışıltı ve astmayı arttırdığı aktif kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem ve solunum yolu bulguları en sık aşı sonrası 6 hafta içinde gelişmiş, 6-11 ay arası çocuklarda hastaneye yatış oranı kontrol grubunda %2.6 iken aşı grubunda %6.1 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda aşı sonrası karın ağrısı ve otit oranı plasebo grubuna göre yüksek bulunmuştur. Onsekiz-kırk dokuz yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada beklenen yan etkiler (burun akıntısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, titreme) %1'in altında gerçekleşmiş ancak plaseboya göre yüksek oranda saptanmıştır. Bir başka çalışmada nazal konjesyon ve sinüzit plaseboya göre artmış oranda bulunmuştur.<sup>17</sup>



Piyasaya sürülme sonrası kusma, bulantı, epistaksis, döküntü, GBS, Bell paralizi, mitokondrial ensefalomyopati (Leigh sendromu), alevlenme hipersensitivite reaksiyonları gibi yan etkiler bildirilmiştir. Flumist® ile 12-35 ay arası 3714 çocukta yapılan bir çalışmada influenza aşısı 1 ay ara ile uygulandığında, etkinliğinin %80.9 olduğu saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada 2004-2005 influenza sezonunda 5 yaşından küçük astımı olmayan, bronkodilatör ve steroid kullanmayan 3916 çocuğa Flumist® uygulanmış ve aşılanan çocuklarda tüm grip sezonu boyunca kontrol grubuna göre %44.5 daha az influenza enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir.<sup>18</sup>

Hem mevsimsel intranasal hem de intranasal H1N1 aşısı için doğurganlığı olumsuz yönde etkileyen potansiyel, karsinojen veya mutajenik etkiler değerlendirilmemiştir. Gebe kobaylarda yapılan bir toksisite çalışmasında Flumist®'in embriyo ve fetus üzerine etkileri araştırılmıştır. Gebelik, doğum, laktasyon, fetal büyüme üzerine istenmeyen etkisi saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada fetal malformasyon ve teratogenezis ile ilgili bir bulguya da rastlanmamıştır. Emziren annelerde kullanım ile ilgili olarak süte geçişi bilinmemektedir.<sup>19</sup>

### ■ İNFLUENZA A (H1N1) 2009 MONOVALAN AŞISI (CSL, ABD)

Bu monovalan inaktive 2009 (H1N1) influenza A aşısı, 18 yaş ve üstü kişilerde H1N1 pandemisine karşı aktif bağışıklık oluşturmak için geliştirilmiştir. Bu inaktif aşının 0.5 mL'lik prezervatif içermeyen tek kullanımlık hazır enjeksiyon formları ile 10 doz içeren 5 mL'lik prezervatif olarak doz başına 24.5 mikrogram civa içeren multi-doz vial şeklinde iki formu bulunmaktadır. Tek dozluk 0.5 mL'lik influenza A (H1N1) 2009 monovalan aşısı sodyum klorid (4.1 mg), monobazik sodyum fosfat (80 µg), dibazik sodyum fosfat (300 µg), monobazik potasyum fosfat (20 µg), potasyum klorid (20 µg) ve kalsiyum klorid (1.5 µg) içerir. Tek dozluk 0.25 mL aşı ise bu maddeleri yarısı oranında içermektedir. Üretim aşamasından sonra, her 0.5 mL doz rezidüel miktarda sodyum taurodeoksilat ( $\leq 10$  ppm), ovalbumin ( $\leq 1$  µg), neomisin sülfat [ $\leq 0.2$  picograms (pg)], polimiksin B ( $\leq 0.03$  pg) ve beta-propi-

olakton ( $< 25$  nanogram) içerir. Aşılar 2-8°C'de saklanmalı ve multidoz formu açıldıktan sonra 28 gün içinde kullanılmalıdır. On sekiz yaş ve üstü için önerilen doz 0.5 mL'dir. İntramüsküler olarak ön kol deltoid kasa yapılması önerilir.

Yumurta allerjisi ile mevsimsel influenza aşısı sonrası gelişen anafilaktik reaksiyonu olanlara uygulanmamalıdır. Daha önce mevsimsel influenza aşısı sonrası 6 hafta içinde GBS gelişmiş olgularda bu pandemik influenza A aşısının uygulamasına kâr-zarar durumuna göre karar verilmelidir. İmmünyetmezliği olanlarda aşı sonrası oluşan immün yanıt yetersiz olabilir.

Lokal yan etkileri enjeksiyon bölgesinde hassasiyet, şişlik, ağrı, kızarıklık iken sistemik yan etkileri, baş ağrısı, karın ağrısı, miyalji ve halsizlik olabilir.

İnfluenza A (H1N1) 2009 Monovalan aşısı, üretici firma CSL'nin mevsimsel trivalan influenza aşısı (Afluria®) aynı yöntemle üretilmektedir. Belirtilen yan etkilerin tamamı Afluria® ile aşılanan kişilerden elde edilen bilgilere dayandırılmıştır.

ABD'de yapılan çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü multisentrik çalışmada 18-65 yaş arası sağlıklı 1357 olguya tek doz prezervatif içermeyen ve multi-doz prezervatif içeren Afluria® uygulaması sonrasında benzer immün yanıtlar elde edilmiştir.<sup>20</sup> Bu çalışmada hiçbir ciddi reaksiyon veya ölüm bildirilmemiştir. İstenmeyen etkilerin ise %63'ü hafif, %35'i orta, %2'si ağır olarak ortaya çıkmıştır.<sup>20</sup> İngiltere'de 65 yaş ve üstünde yapılan çalışmada, 275 sağlıklı kişide Afluria® ile Avrupa'da lisanslı bir trivalan mevsimsel influenza aşısı karşılaştırılmıştır ve 65 yaş üzeri hastalarda %45.6 serokonversiyon elde edilmiştir. Yine İngiltere'de 18-60 yaş arası ve 60 yaş üzeri iki gruba ayrılan toplam 406 sağlıklı gönüllüde Afluria® ile Avrupa'da lisanslı bir trivalan inaktif influenza aşısı karşılaştırıldığında, 65 yaş üzerinde Afluria® uygulamasından sonra hemaglütininin inhibe eden antikor yanıtı daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hiçbir ciddi reaksiyon veya ölüm rapor edilmemiştir. Yan etkilerin %47'si hafif, %56'sı orta, %3'ü ağır saptanmıştır. İstenmeyen yan etkiler 5 günden kısa sürede düzelmiştir.<sup>21</sup>

Afluria®'nın piyasaya çıktığı tarih olan 1985 yılından itibaren ortaya çıkan yan etkileri arasında geçici trombositopeni, anafilaksi, nevralji, parestezi, ensefalopati, transvers miyelit, kaşıntı, ürtiker, döküntü, enjeksiyon yerinde kızarıklık, ağrı, endurasyon sayılabilir. Aşı sonrası görüldüğü ileri sürülen ensefalopati, optik nörit, parsiyel fasiyal paralizi ve

brakial pleksus nöropatisi gibi nörolojik problemler bu influenza aşısı ile ilişkilendirilmemiştir.

Bu aşının üreme kapasitesine etki edip etmediği ve fetusa zarar verip vermediği bilinmemektedir. Bu nedenle monovalan pandemik influenza aşısı gebelerde kullanıma kâr-zarar ilişkisine göre düşünülerek karar verilmelidir.<sup>22</sup>

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus vaccine – conclusions and recommendation from the October 2009 meeting of the immunisation Strategic Advisory Group of experts. Global reductions in measles mortality 2000–2008 and the risk of measles resurgence. *Weekly Epidemiological Record* 2009;84(49):505-16.
2. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey influenza vaccine. *JAMA* 1980;243(24):2490-4.
3. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *JAMA* 1982;248(6):698-700.
4. Hurwitz ES, Holman RC, Nelson DB, Schonberger LB. National surveillance for Guillain-Barré syndrome: January 1978-March 1979. *Neurology* 1983;33(2):150-7.
5. Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol* 2000;68(1):55-64.
6. Asa PB, Wilson RB, Garry RF. Antibodies to squalene in recipients of anthrax vaccine. *Exp Mol Pathol* 2002;73(1):19-27.
7. Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MA. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Vaccine* 2009;27(29):3921-6.
8. Reddy LH, Couvreur P. Squalene: A natural triterpene for use in disease management and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61(15):1412-26.
9. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009;27(49):6959-65.
10. Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009;27(45):6291-5.
11. Chu DW, Hwang SJ, Lim FS, Oh HM, Thongcharoen P, Yang PC, et al. Immunogenicity and tolerability of an AS03(A)-adjuvanted pre-pandemic influenza vaccine: a phase III study in a large population of Asian adults. *Vaccine* 2009;27(52):7428-35.
12. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-8):1-52.
13. Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004;103(1-2):133-8.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(19):521-4.
15. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;136(2):168-75.
16. Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008;9(1):57-61.
17. Beyer WE, Palache AM, de Jong JC, Osterhaus AD. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002;20(9-10):1340-53.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Childhood influenza vaccination coverage--United States, 2004-05 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(39):1062-5.
19. Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy--a retrospective analysis. *Vaccine* 2010;28(7):1877-80.
20. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine* 2008;26(Suppl 4):D17-22.
21. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)* 1972;70(4):767-77.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(39):1100-1.