

Pandemik İnfluenza Aşıları Güvenilir mi?

Are Pandemic Influenza Vaccines Safe?:

Letter to the Editor

Dr. Zafer KURUGÖL^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 11.11.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Zafer KURUGÖL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
zafer.kurugol@ege.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

*Influenza A virüsü, H1N1 alttipi;
influenza aşıları;
salgın hastalık*

Key Words:

*Influenza A virus, H1N1 subtype;
influenza vaccines;
disease outbreaks*

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere birçok kuruluş, ruhsatlı pandemik influenza (domuz gribi) aşılarının (bizde uygulanacağı ilan edilen iki firmanınki dahil) güvenilir olduğunu, bu aşuların yan etkilerinin mevsimsel grip aşısı ile benzer olduğunu bildirmektedir. Bu bilgi, aşı ile yapılan deneysel-klinik çalışmalara ve gözlemlere dayanmaktadır. Ancak, bu çalışmalar sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmalardır. Grip için en önemli risk grubu olan gebelerde ve küçük çocuklarda yapılmış bir çalışma yoktur. Yine aşının milyonlarca doz yapıldığında ortaya çıkabilecek nadir yan etkilerini inceleyen geniş çalışmalar yapılamamıştır. Durum böyle olunca aşı ile ilgili bazı sorular, çekinceler, hatta şehir efsaneleri sadece ülkemizde değil, dünyanın birçok ülkesinde ileri sürülmektedir.

Aşıya karşı çıkanlar, tereddüt içinde olanlar iki önemli noktaya dikkat çekmektedirler: Birincisi 1976 yılında uygulanan domuz gribi aşısının yan etki nedeni ile kullanımdan kaldırılması; ikincisi ülkemizde uygulanacak olan aşuların içerdiği adjuvanlar. 1976 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki salgın esnasında domuz gribi aşısı [A/New Jersey influenza (swine flu) vaccine, H1N1 swine-influenza-like virüs içeren aşı] uygulanan kişilerde Guillian-Barré sendromu (GBS) insidansı (13.3/10⁶), aşı yapılmayanlara göre (2.6/10⁶) anlamlı olarak yüksek bulunmuş; GBS olgularının aşidan 2-3 hafta sonra pik yaptığı ve bu aşı ile artmış GBS insidansı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür.¹ Bu aşının antijenik yapısı, pandemik influenza aşısının antijenik yapısı ile %85 benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, güncel pandemik influenza aşularının da benzer şekilde GBS'ye yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, yapılan sürveyans çalışmaları, 1976 yılında yapılan domuz gribi aşısından sonraki yıllarda uygulanan mevsimsel veya pandemik influenza aşuları ile GBS arasında neden-sonuç ilişkisi bulunmadığını göstermiştir.^{2,3}

Tartışılan diğer bir konu bazı aşuların içerdiği adjuvanlardır. Bilindiği gibi, ABD adjuvansız aşı kullanmayı planlarken, Avrupa ülkeleri adjuvan içeren aşuları tercih etmişlerdir. Ülkemize alınan iki pandemik influenza aşısı da adjuvan içermektedir: Novartis firmasının aşısı (Focertia) MF-59 ad-

juvanı (squalene 9.75 mg, polysorbate 80 1.175 mg, sorbitan trioleate 1.175 mg), GlaxoSmithKleine (GSK) firmasının aşısı (Pandemrix) ise ASO3 adjuvan sistemi (squalene 10.68 mg, DL-tocopherol 11.86 mg, polysorbate 80 4.85 mg) içermektedir. 1990'lı yılların sonunda Körfez Savaşı'ndan dönen bazı askerlerde "Körfez Savaşı Sendromu, [Gulf War Syndrome (GWS)]" olarak adlandırılan, birçok açıklanamayan semptomun görüldüğü multi-sistem tutulumu ile seyreden bir klinik tablo tanımlanmıştır. GWS olan askerlerin çoğunda anti-squalene antikor (ASA) saptanırken, GWS olmayanların hiçbirinde ASA saptanmamıştır.⁴ GWS'li hastalardaki ASA üretiminin, askerlere uygulanan bir şarbon aşısının adjuvan sistemi içinde bulunan "squalene" varlığı ile ilintili olabileceği ileri sürülmüştür.⁵ Ancak, daha sonra yapılan çalışmalar, anti-squalene antikor ile Körfez'den dönen askerlerde görülen GWS arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.⁶ Squalene bütün yaşayan canlılarda bulunan, terpenoid ailesinden kolesterol biyosentezinde prekürsör olan doğal bir lipiddir.⁷ İnsan karaciğerinde sentezlendiği gibi, okyanus köpek balıklarının karaciğerinde, bitkisel yağlarda da bulunmaktadır. Örneğin; her gün yemek yapımında ve salatada kullandığımız zeytinyağı %0.8 oranında squalene içermektedir.

MF-59 adjuvanı bazı mevsimsel grip aşılarında da kullanılmıştır. Örneğin; ülkemizde olmayan, ancak şimdiye kadar birçok ülkede uygulanan Novartis firmasının "Fluad" isimli mevsimsel grip aşısı MF-59 adjuvanı içermektedir. DSÖ, bu aşının (Fluad) 22 milyondan fazla doz uygulandığını ve GWS veya benzer bir tablo görülmediğini deklare etmiştir. 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 aşılardan daha güvenli ve adjuvansız aşılara göre daha etkili olduğunu göstermiştir.⁸ Son yayınlanan bir çalışmada, MF-59 adjuvanı içeren grip aşısı yapılan çocuklarda pekiştirme dozu sonrası immün yanıtın split aşısı yapılanlara göre anlamlı yüksek olduğu ve MF-59 adjuvanı içeren grip aşılarının küçük çocuklarda immünojen ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.⁹

ASO3 adjuvanlı H5N1 aşısının aşı suşlarına güçlü immün yanıt sağladığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.¹⁰ Bir başka çalışmada, ASO3 adjuvanının adjuvansız aşılara göre hızlı immün yanıt sağladığı, böylece pandemik influenza aşılama sürecinin primer etkisini artıracak şekilde doküman edilmiştir.¹¹

Her iki pandemik influenza aşısı da tiomersal içerir (Focertia 50 mg, Pandemrix erişkin tipi doz başına 5 mg, pediatrik tipi 2.5 mg). Birçok çocukluk aşısında bulunan Tiomersal, etil merkür içerir. Etil merkür vücutta depolanmaz, toksik olan etil değil metil merkürdür. Bir bebeğe 1 yaşına gelene kadar uygulanan aşılarda tümü tiomersal içerse bile, toksik olmamaktadır. Üç doz DBTP, hepatit B ve Hib aşısı uygulanan 6 aylık bir bebekte toplam 175 ug etil merkür birikimi söz konusu olup, bu miktar 1.9 ug/kg/hafta'ya eş değerdir ve DSÖ tarafından bildirilen metil merkür sınır değerinin bile altında kalmaktadır (etil merkür için sınır değeri belirtilmemiştir). Kaldı ki, yediğimiz deniz balıklarının bir porsiyonunda aşılarındakinden çok daha fazla civa vardır.

Pandemik influenzanın mevsimsel gripten daha hafif seyrettiği ve daha önce salgın yaptığı ülkelerdeki seyri göz önüne alınırsa, risk taşımayan sağlıklı kişilerde kişisel ve toplumsal hijyen kurallarına uyulması yeterli olacaktır. Risk gruplarında ise; hastalık yükü göz önüne alındığında ve özetlemeye çalıştığım bilgilere dayanarak aşının risk ve yararı değerlendirildiğinde aşı uygulaması önerilmektedir. Ancak, risk grupları ve hangi risk grubu veya gruplarına daha önce aşı yapılması gerektiği, yani aşılama politikası iyi belirlenmelidir.

Gebeler grip için olduğu gibi, pandemik influenza için de en önemli risk grubunu oluşturmaktadır, hastalığın morbidite ve mortalitesi gebelerde yüksektir. Pandemik influenza nedeni ile hastaneye yatanların %7-10'unu ikinci ve üçüncü trimestirdaki gebeler oluşturmaktadır. Gebeler, genel topluma göre 10 kez daha fazla yoğun bakım tedavisi gereksinimi göstermektedir. Bu nedenle, gebelerin öncelikle aşılması gerekir. Gebelerde yapılmış insan çalışması yoktur. Ancak, adjuvanlı ve adjuvansız aşılardan ve canlı aşılardan yapılan hayvan deneyleri, pandemik influenza aşılarının embriyo veya fetus gelişimi, doğum veya postnatal gelişim,

gebelik ve fertilité üzerine direkt ya da indirekt zararlı etkisi olduğunu göstermemiştir. Bu bulgulara dayanarak ve gebelerde ciddi hastalık riski olduğunu göz önüne alarak, DSÖ uzmanları gebelerde ruhsatlı tüm aşıların kullanılabileceğini önermiştir. Oysa ülkemizdeki aşı uygulamasında gebeler sonraya bırakılmış, gebelere adjuvansız aşı uygulanacağı deklare edilmiştir. Salgın büyük boyutlara ulaşmadan gebelerin korunması gerekir.

Olguların büyük çoğunluğu 10 yaş üzeri çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerdir. Küçük çocuklarda ise hastaneye yatış oranları en yüksektir. Klinik bulgu veren olguların %1-10'unda hastane yatışı gerekmektedir. Yatan olguların %10-25'i

yoğun bakım gerektirmektedir, yatanlarda fatalite hızı %2-9'dur. Bu nedenle, aşılama da çocuk yaş gruplarına öncelik verilmelidir.

Özetle, şimdiye kadar yapılan çalışmalar adjuvanlı ya da adjuvansız tüm pandemik influenza aşılarının güvenilir olduğunu göstermektedir. Ancak, aşının milyonlarca doz yapıldığında ortaya çıkabilecek nadir yan etkilerini inceleyen geniş çalışmalar yapılmamıştır. Pandemi durumu söz konusu olduğunda böyle geniş çalışmalar yapmak olanaksızdır. Bu nedenle, aşılar uygulanmaya başladıktan sonra, aşı yapılanlarda yan etkiler ciddi bir şekilde izlenmeli, gerekirse aşı politikaları yeniden belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey influenza vaccine. *JAMA* 1980;243(24): 2490-4.
2. 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.
3. Hurwitz ES, Holman RC, Nelson DB, Schonberger LB. National surveillance for Guillain-Barré syndrome: January 1978-March 1979. *Neurology* 1983; 33(2):150-7.
4. Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol* 2000;68(1):55-64.
5. Asa PB, Wilson RB, Garry RF. Antibodies to squalene in recipients of anthrax vaccine. *Exp Mol Pathol* 2002;73(1):19-27.
6. 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.
7. Reddy LH, Couvreur P. Squalene: A natural triterpene for use in disease management and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009 Oct 2 (baskıda).
8. 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.
9. 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.
10. 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 Aug 13 (baskıda).
11. Leroux-Roels I, Roman F, Forgius S, Maes C, De Boever F, Dramé M, et al. Priming with AS03(A)-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination: An open non-randomised extension of a double-blind randomised primary study. *Vaccine*. 2009 Oct 14 (baskıda).