

GEBELERDE VE EMZİREN ANNELERDE COVID-19 AŞILARI İLE İLGİLİ TÜRKİYE MATERNAL FETAL TIP VE PERİNATOLOJİ DERNEĞİ GÖRÜŞÜ (19.06.2021)

COVID-19, “2019 Koronavirüs Hastalığı” anlamına gelir. COVID-19 etkeni (SARS-CoV-2) hayvan kaynaklı bir virustur. İnsandan insana damlacık enfeksiyonu, temas ve bazı durumlarda havada asılı kalan partiküller yolu ile bulaşır. SARS CoV-2 ile enfekte olan gebelerin büyük çoğunluğunun hafif ya da orta derecede soğuk algınlığı/grip benzeri hastalık geçirmesi beklenmektedir. Ancak gebeler, gebelik sırasında meydana gelen, azalmış akciğer kapasitesi, artmış oksijen tüketimi yanı sıra, bağışıklık sisteminde meydana gelen fizyolojik değişiklikler nedeni ile komplikasyon riski açısından yüksek risk altındadır. Mevcut bilgiler ışığında, COVID-19’un, gebelerde düşük veya teratojenite riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Vertikal geçiş olasılığı ve ayrıca muhtemelen annedeki hastalığa yönelik tıbbi müdahalelerin bir sonucu olarak üçüncü üçay içerisindeki erken doğum sıklığında yaklaşık olarak 3 kat bir artış vardır. Gebe kadınlarda COVID-19 nedeni ile ölüm oranları %0,4 ile %2 arasında değişmektedir. Bu oran gebe olmayan kadınlara göre %70 daha yüksektir. Bununla birlikte, COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan gebe kadınların, enfeksiyonu olan ve gebe olmayan kadınlara oranla yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilme olasılığı daha yüksektir.

Tüm dünyada sağlık otoriteleri, COVID19 aşılı ile ilgili olarak aşı üretimini, diğer yaygın olarak kullanılan tüm aşılarından farklı olarak onay süreçlerinin dışında tutarak benzeri şimdiye dek görülmemiş bir biçimde ve hızda aşı geliştirilmesinin yolunu açmışlardır. Geliştirilen aşılar mRNA aşıları; İnaktif aşılar, Rekombinant alt unite aşıları ve Adenovirüs vektör aşıları olmak üzere farklı tiplerde yapılmıştır. Tüm Dünyada 4 farklı tipte; 2’si mRNA, 3’ü Viral Vektör, 2’si İnaktif Virüs ve bir adet de Rekombinant antijen aşıları olmak üzere toplam 8 aşı, Faz 3 çalışmalarını tamamlayarak bir kısmı üretildikleri ülkelerde, bir kısmı da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ACİL KULLANIM İZİNİ almıştır.

ACİL KULLANIM İZİNİ: Bulaşıcı hastalıklar kapsamında kabul edilen, halk sağlığını ciddi olarak tehdit eden istisnai durumlarda kullanılacak olan ve aşının

ruhsatlandırılması için gerekli veriler sağlanıncaya kadar sorumlu kurum tarafından verilen ve süresi belli olan geçici bir izindir.

Şimdiye dek acil çeşitli kuruluşlar tarafından acil kullanım izni verilen aşılar **Tablo 1.de** görülmektedir.

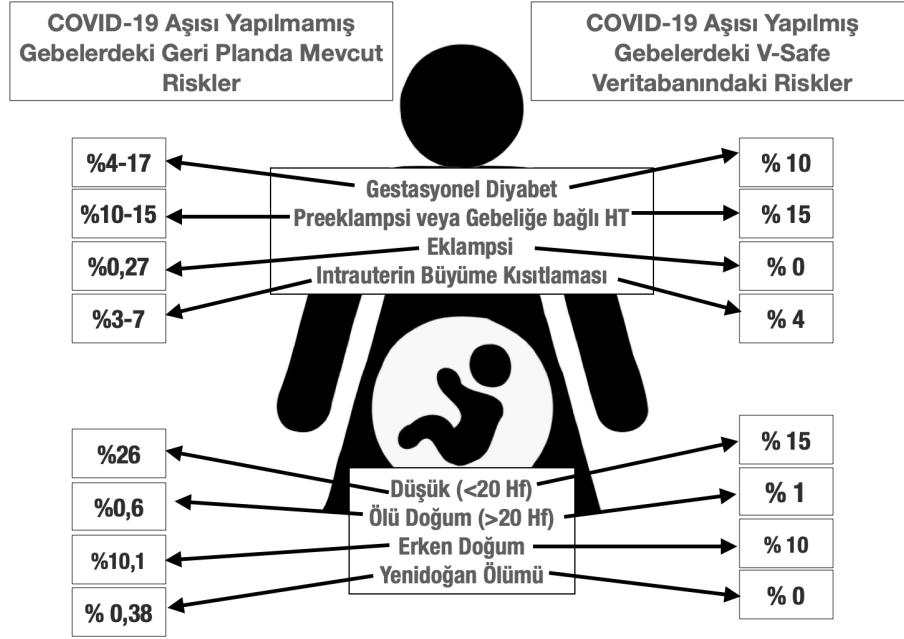
SAĞLIK BAKANLIĞI	FDA	DSÖ	EMA
Pfizer-BioNTech mRNA Aşısı	Pfizer-BioNTech mRNA Aşısı	Pfizer-BioNTech mRNA Aşısı	Pfizer BioNTech mRNA aşısı
Sinovac İnaktif Virus aşısı	Moderna mRNA Aşısı	Moderna mRNA Aşısı	Moderna mRNA Aşısı
Sputnik V Viral Vektör Aşısı	Janssen Viral Vektör Aşısı	Janssen Viral Vektör Aşısı	Janssen Viral Vektör Aşısı
		Astra Zeneca SK-Bio VV aşısı	Astra Zeneca Viral Vektör aşısı
		COVAXİNE India İnaktif virus aşısı	
		Sinovac İnaktif Virus Aşısı	

Tablo 1. Çeşitli kuruluşlar tarafından Acil Kullanım İzni verilen COVID-19 Aşıları.

FDA: Food&Drug Administration; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; EMA: European Medicines Agency.

Farklı COVID-19 aşılarının hastalığa yakalanmayı ne ölçüde önlediği veya bulaşmayı ne ölçüde sınırladığı belirsiz olmasına karşılık, ilk elde edilen veriler aşıların, bir kişinin enfekte olması durumunda hastalığın süresinde ve şiddetinde azalma olduğunu göstermiştir. Bu aşılarından mRNA aşıları Amerika'da 20.000 gebeye uygulanmıştır. CDC aşı güvenliği izleme programındaki V-safe veritabanında, 19 Şubat 2021 itibarıyla 275 tamamlanmış gebelik dahil olmak üzere 1.815 gebe kadınının sonuçları yayınlanmıştır. Bugüne kadar, gebelik sırasında uygulanan mRNA COVID-19 (Moderna ve Pfizer BioNTech) aşıları ile ilgili gestasyonel DM, preeklampsi, IUGR, düşük oranları, ölü doğum oranları, erken doğum ve yenidoğan ölümleri yönünden beklenmedik bir sonuç gözlemlenmemiştir (Şekil 1).

Gebelik sırasında tüm aşılama doğal olarak isteğe bağlı olarak yapılmaktadır. Ancak bu konuda bilgi aktarırken, gebelerin COVID-19'a yakalanma riskleri ve mevcut aşıların yararlı etkileri ve olası yan etkileri hakkındaki bilgiler temelinde bilgilendirme yapılmalıdır.



Şekil 1. Gebelikte COVID-19 aşısı uygulanmayan gebeler ile V-safe veri tabanı, 19 Şubat 2021 itibariyle 232 canlı doğum da dahil olmak üzere 275 tamamlanmış hamileliği olan 1.815 gebe kadınına ait sonuçlar. (www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf). Görüntü : Satyan Lakshminrusimha) değiştirilerek düzenlenmiştir)

Farklı COVID19 aşılarının özellikleri Tablo 2 de özetlenmiştir. Bu aşılardan mRNA aşılarının, inaktif virüs aşılarının ve recombinant RNA aşılarının gebelikte uygulanmalarında en azından teorik olarak ve kısıtlı klinik veriler çerçevesinde bir sakınca görülmemektedir (**Tablo 2.**).

- mRNA Aşıları (mRNA1273 MODERNA ve BNT162b2 PFIZER-BIONTECH):** mRNA aşıları daha önce bu amaç ile uygulanmamış olsa da, bunlar yeni bir teknoloji ile üretilen aşılardır. **mRNA aşıları canlı bir virüs içermez ve aşı etkinliğini artırmak için bir adjuvan kullanmaz. Aşılarıdaki mRNA hücre çekirdeğine girmez ve insan genomunu değiştiremez.** Gebe sıçanlar üzerinde mRNA1273 aşısı ile yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler malformasyonlar ve embriyotoksitesite ile ilgili bir güvenlik endişesi olmadığını göstermiştir (FDA Briefing Document, 17. December. 2020).

Aşı	Teknoloji	Özellik	Güvenilirlik	Benzer Aşılar	Bilinmeyen Konular	Gebelikte Kullanımı
mRNA1273 MODERNA	mRNA	Replike olmaz.	Gebe farelerde embriyolojik, fetal ve postnatal gelişim sorunu yok. vSafe 16439 gebe, 1822 sonucu belli gebelik	mRNA Zika Virus aşısı farelerde güvenlikle ilgili sorun oluşturmadı	mRNA içeren lipidlerin transplental geçişi bilinmiyor.	Risk Faktörü taşıyan Gebelere yapılabilir
BNT162b2 PFIZER-BIONTECH	mRNA	Replike olmaz.	CDCvSafe 19252 Gebe, 2136 sonucu belli gebelik Olumsuz Gebelik Sonucu YOK	mRNA Zika Virus aşısı farelerde güvenlikle ilgili sorun oluşturmadı	mRNA içeren lipidlerin transplental geçişi bilinmiyor	Risk Faktörü taşıyan Gebelere yapılabilir
AZD1222 OXFORD-ASTRA ZENECA	Viral Vektör	Replike olmaz.	Henüz Yok	Gebe farelerde Adenovirüs vektörlü Zika Virus aşısı Güvenlikle ilgili sorun oluşturmadı	Adenovirüs vektörünün güvenilirliği bilinmiyor.	Yeterli Bilgi YOK
Ad26.COVS.2	Viral vektör	Replike olmaz	Henüz yok	Gebe farelerde Adenovirüs vektörlü Zika Virus aşısı Güvenlikle ilgili sorun oluşturmadı	Adenovirüs vektörünün güvenilirliği bilinmiyor.	Yeterli Bilgi YOK
GAM-COVID-Vac SPUTNIK-V	Viral vektör	Replike olmaz	Henüz yok	Gebe farelerde Adenovirüs vektörlü Zika Virus aşısı Güvenlikle ilgili sorun oluşturmadı	Adenovirüs vektörünün güvenilirliği bilinmiyor.	Yeterli bilgi YOK
BBBIP-CorV Beijing Institute, Çin	Aluminyum Hidroksid adjuvanlı İnaktif Virus	Replike olmaz	Henüz yok	Gebelikte Güvenli Kabul edilir. Aluminyum adjuvanı gebelikte güvenli Kabul edilen HPV ve Respiratory Sinsitial virus aşılarında kullanılmıştır.	Alum adjuvanının güvenilirliği	Risk Faktörü taşıyan Gebelere Yapılabilir
CoronaVac SİNOVAC	Aluminyum Hidroksid adjuvanlı İnaktif Virus	Replike olmaz	Henüz yok	Gebelikte Güvenli Kabul edilir. Aluminyum adjuvanı gebelikte güvenli Kabul edilen HPV ve Respiratory Sinsitial virus aşılarında kullanılmıştır.	Alum adjuvanının güvenilirliği	Risk Faktörü taşıyan Gebelere Yapılabilir
NOVAVAX	Saponin bazlı adjuvanı olan Rekombinant Antijen	Replike olmaz	Henüz yok	Rekombinat aşılarda gebelikte güvenli oldukları düşünülür.	Saponin bazlı adjuvanın güvenilirliği	Risk Faktörü taşıyan gebelere uygulanabilir.

Tablo 2. Farklı COVID 19 aşılarının özellikleri ve gebelikte kullanımları. (Kalafat E ve ark. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57: 681-686 isimli yayından değiştirilerek düzenlenmiştir.)

2. Viral Vektör Aşıları: Üç adenovirüs vektörü bazlı SARS-CoV-2 aşısı, (**AZD1222 Oxford-Astra Zeneca, Ad26.COVS.2 ve Gam-COVID-Vac (bu aşı Sputnik V olarak da bilinir; Gamaleya Epidemiyoloji ve Mikrobiyoloji Araştırma Enstitüsü, Moskova, Rusya)** yakın zamanda özellikle ağır hastalık ve hastaneye yatışlara karşı COVID-19'a karşı yüksek düzeyde etkinlik gösteren Faz-3 çalışma verilerini bildirmiştir. mRNA aşılarında olduğu gibi, adenovirüs vektörü bazlı aşılarda gebelikte güvenliği hakkında sınırlı veri vardır, ancak adenovirüs vektörü bazlı Zika virüsü aşıları, güvenlik endişeleri olmaksızın hamile farelerde test edilmiştir. **Bu aşılar canlı virüs içermez. SARS-CoV-2 spike proteini ve adenovirüs vektörü insanlarda replike olmaz ve enjeksiyondan sonra dokulardan elimine olur.** Son zamanlarda, kadınlarda daha yaygın olmak üzere, COVID-19 Viral Vektör aşıları ile aşılantıyı takiben serebral damarlarda tromboz olguları bildirilmiştir.

COVID-19 hastalık tanısı alan bir milyon kişinin 39'unda görülen bu olay, viral vektör aşısı yaptıran bir milyon kişinin 4,1'inde görülmüştür. Yani nadir bir olaydır. Bu nedenle Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Birleşik Krallık İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (MHRA), aşılamının faydalarının risklerinden ağır bastığını belirtmişlerdir. Ancak protrombotik bir durum olan gebelikte, **COVID-19 Viral Vektör aşıları ile aşılanmayı takiben gelişen trombotik olay riskine ait bir kanıt olmamakla birlikte gebelikte viral vektör aşılarının yapılmasına ilişkin yeterli bilgi bulunmadığı için öncelikli olarak yapılmasını önermemekteyiz.**

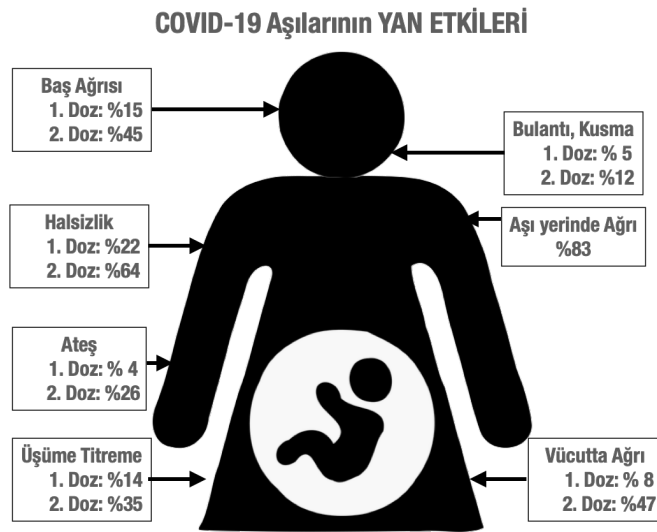
- 3. İnaktif Virus Aşıları:** Çin'den iki inaktive virüs aşısı **BBIBP-CorV (Beijing Institute of Biological Products, Beijing, Çin)** ve **CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Beijing, Çin)** ve Hindistan'dan bir **COVAXIN (Bharat Biotech, Hyderabad, Hindistan)** adı altında üç inaktif virüs aşısı bulunmaktadır. Bu aşılar ile ilgili, semptomatik enfeksiyonun önlenmesi için bildirilen, değişen etkinlik oranları mevcuttur. Şiddetli COVID-19 ve ölüme karşı mRNA aşıları gibi benzer şekilde yüksek korumaya sahiptirler. Bu aşılar da kullanılan alüminyum hidroksit adjuvanları, veri eksikliğinden dolayı, belirlenmiş bir FDA güvenlik kategorisine sahip olmasa da, inaktive virüs aşıları hamilelikte güvenli kabul edilir. Bununla birlikte adjuvan olarak kullanılan alüminyum tuzları, hepatit B, TDaP (tetanoz, difteri ve boğmaca) ve insan papilloma virüsü (HPV) dahil olmak üzere birçok aşıda kullanılmaktadır. Hamilelik sırasında HPV aşıları ile bilinmeden yapılan aşılama, herhangi bir güvenlik endişesi ile ilişkilendirilmemiştir. Adjuvan olarak alüminyum tuzlarını kullanan respiratuar sinsityal virüs aşısında da benzer bir güvenlik profili gözlenmiştir. **Risk faktörü taşıyan gebelere önerilmektedir.**
- 4. Rekombinant Aşılar:** Bir rekombinant antijen aşısı (**Novavax, Novavax, Inc., Gaithersburg, MD, ABD**) semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı yüksek etkinlik göstermiştir. Rekombinant teknoloji ile üretilen antijenler, bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için saponin bazlı tescilli bir adjuvan ile birleştirilir. **Rekombinant aşılar, çoğalmayan yapıları nedeniyle hamilelikte güvenli kabul edilir. Bununla birlikte, bu aşıda kullanılan saponin bazlı tescilli adjuvan, hamile kadınlarda güvenlik verilerinden yoksundur.**

Tüm dünyada ACOG (Amerikan Kadın Hast. Ve Doğum Koleji), RCOG (Birleşik Krallık Kadın Hast.veDoğum Koleji), EBCOG (Avrupa Kadın Hast. Ve Doğum Board ve Koleji), Kanada ve Avustralya ve Yeni Zelanda sağlık otoriteleri ve T.C. Sağlık Bakanlığı, özellikle yüksek risk grubuna giren gebelerin COVID 19 aşlarına erişimlerini önermektedir.

Özellikle bu öneri yüksek risk taşıyan gebelere yapılmalıdır.

- Özel risk grubunda olan;
 - Sağlık çalışanı olan gebeler
 - Marketlerde, restoranlarda, alışveriş merkezlerinde çalışan gebeler
 - Öğretmenler
 - Diğer çalışanlar ile 1,5 m. den daha yakın mesafede çalışmak zorunda olan gebeler
 - Sigara içen gebeler
 - Obez olan, diyabeti olan, kalp hastalığı olan, astım'ı olan ve hipertansiyonu olan gebeler daha fazla risk altındadır.
- COVID-19 aşısı yapılmadan önce gebelik testi yapılmasına gerek yoktur.
- TDaP aşları ile birlikte yapılabilirler.
- Rh Uyuşmazlığı olgularında Anti D İmmun globulin ile birlikte yapılabilirler.

COVID-19 Aşılarının Yan Etkileri: Özellikle mRNA aşlarına ait yan etkiler Şekil 2. De gösterilmiştir.



Şekil 2. Gebelerde COVID-19 Aşılarının Yan Etkileri.

SONUÇ:

COVID-19 aşlarının, yararları ve riskleri hakkında yeterince bilgilendirildikten sonra tüm hamile kadınlara aşılama imkânı sunulmalıdır.

Sağlık Bakanlığımız da web sitesindeki sağlık personeline yönelik bilgi notlarında “gebelikte, inaktif Pandemik COVID-19 aşısının (CoronaVac) uygulanmasına ilişkin veri bulunmadığını, **ANCAK COVID-19’u ağır geçirme riski yüksek olan gebelere uygulanabileceğini bildirmektedir.**

TMFTP Derneği de, YÜKSEK RİSK TAŞIYAN GEBELERE (sağlık personeli AVM, restoran çalışanları, öğretmenler, vb) **kendi istekleri halinde** sağlık bakanlığımız tarafından düzenlenen “**Aşı Uygulanacak Gruplar**” listesindeki yaş gruplarına göre **sırası gelen gebelere mRNA (Pfizer, BioNTech) ve inaktif virüs aşlarının (Sinovac) uygulanabileceğini, Aşının gebeliğin ilk üç ayında uygulanmamasının tercih edildiğini ve Emzirme döneminde, COVID-19’u ağır geçirme riski yüksek olan emziren kadınlara kendi istekleri halinde aşı uygulanabileceğini önermektedir.**