



Derleme

Ankara Med J, 2021;(4):672-686 // doi 10.5505/amj.2021.22120

COVID-19 AŞILARI VE GEBELİK COVID-19 VACCINES AND PREGNANCY

 Raziye Desdicioğlu¹,  Fatma Betül Aşar²,  Ayşe Filiz Yavuz¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Ankara

²Beytepe Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Raziye Desdicioğlu (e-posta: raziyledesdicioğlu@gmail.com)

Geliş Tarihi: 22.06.2021 // Kabul Tarihi: 15.12.2021



Öz

Covid-19 olarak tanımladığımız SARS-CoV-2 enfeksiyonu 2021 yılı sonuna kadar (2 yıl) dünyada yaklaşık 5,2 milyon kişinin hayatını kaybetmesine sebep olmuştur. Hastalığın çeşitli varyantlarla yayılımı ve öldürücülüğü devam etmektedir. Obstetrik açıdan hastalığın önemi gebelerde kliniğin gebe olmayan kadınlara göre daha ağır seyretmesi ve ek hastalıklar varlığında morbidite ve ölüm oranlarının gebelerde daha yüksek olmasından kaynaklanır. Tüm salgınlarda olduğu gibi hastalığa global çözüm bulmanın yolu aşılardan geçmektedir. Fakat salgının tüm dünyayı kasıp kavurması, sosyal ve ekonomik hayatı yerle bir etmesi 10 yılı aşan aşı geliştirme çalışmalarının bazı basamaklarının atlanmasını zorunlu kılmıştır. Modern tekniklerin de devreye girmesi ile geliştirilmeye çalışılan onlarca aşılardan birkaçı Aralık 2020'den itibaren global sağlık örgütleri tarafından acil kullanım onayı almıştır. Aşıların toplumlar arası ufak farklılıklarla beraber erişkin popülasyonda yüksek oranda bağışıklık sağladığı gösterilmiştir. Hiçbir aşı çalışmasının ayrıca bir gebe kolu olmamasının yanında gebe hayvanlardan elde edilen ve raporlanan sonuçlar da sınırlıdır. Dolayısı ile gebeler aşı yapılıp yapılmayacağı konusu ulusal ve uluslararası kuruluşların önerileri ile sağlık hizmeti sunanların bilgilendirmesi ve gebenin gönüllü olması esasına dayanmaktadır. Bu makalenin amacı Covid-19 aşılarının genel özellikleri ve gebelere ait dünyada ve ülkemizdeki son veriler ve önerilerin bugünkü halinin sağlık hizmeti sunucularına topluca aktarılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, gebelik, pandemi, aşılar.

Abstract

SARS-Cov-2 infection, which we define as Covid-19, caused the death of almost 5,2 million people in the world until the end of 2021. The spread and lethality of the disease through various variants continue. The importance of the disease in obstetrics is due to the more severe clinical course in pregnant women compared to non-pregnant women and the higher morbidity/mortality rates in pregnant women in the presence of additional diseases. As in all epidemics, the way to find a global solution to the disease is through the vaccine. However, the fact that the epidemic deeply affected the whole world made it necessary to skip some steps of vaccine development studies that normally exceed ten years. A few of the dozens of vaccines that are tried to be developed with the introduction of modern techniques have been approved for emergency use by global health organizations since December 2020. Vaccines have been shown to provide high immunity in adults with slight differences between populations. In addition to the fact that no vaccine study also had a pregnant arm, reported results from pregnant animals are also limited. Therefore, the issue of whether pregnant women will be vaccinated is based on the recommendations of national and international organizations and the volunteers of the pregnant woman who is informed by health care providers. The purpose of this article is to present the general characteristics of Covid-19 vaccines and the latest data and recommendations regarding pregnant women in the world and in our country to health care providers.

Keywords: Covid-19, pregnancy, vaccines, pandemic.

Giriş

SARS-CoV-2 veya COVID-19 olarak tanımlanan hastalık 2019 yılının aralık ayında Çin'de başlayıp kısa sürede dünyanın birçok bölgesine yayılmıştır. Süreç yaklaşık iki yıldır tüm dünyada devam etmektedir ve yaklaşık 5,2 milyon kişi Covid-19'a bağlı enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybetmiştir.¹ Bu süre içinde gebe kalan, doğum yapan hasta sayıları arttıkça anne ve bebeğe ait sonuçlar, yenidoğanların etkilenimi, emzirme gibi konularda bilgilerimiz sürekli güncellenmektedir. Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) verilerine göre, 15-44 yaş grubu, COVID-19 testi pozitif ve semptomatik olan kadınların %5,7 sinin gebe olduğu bildirilmiştir.² Başka bir metaanalizde ise universal tarama yapılan gebe kadınlarda %7 sıklıkta, semptoma dayalı taramalarda ise %18 e kadar COVID-19 ile enfekte gebe oranı bildirilmiştir.³ Gebelerde hastalığın klinik seyrinin daha ağır olduğu bildirilmektedir. Gebelerde yüksek vücut kitle indeksi, eşlik eden hipertansiyon ve diyabetin varlığı ile ilişkili olarak yoğun bakım, invaziv ventilasyon ihtiyacı ve ölüm oranları gebe olmayan aynı yaş grubundaki kadınlardan yüksektir.²⁻⁴ Daha önceki viral hastalık salgınlarında olduğu gibi (H1N1, Zika, EBOLA) Covid-19 etkilerini azaltmada aşının önemi büyüktür. Aşı geliştirme çabaları dünyanın birçok ülkesinde, büyük medikal ve teknolojik ekiplerin çalışmaları ile devam etmektedir. Gebeler için güvenilir bir aşı uygulaması hem anne hem bebek sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Gebelerde Aşı Çalışmaları

Etik kurallar çerçevesinde gebelerin ilaç ve aşı araştırmalarının klinik fazlarına dahil edilmeleri uygun görülmemektedir. Bu konuda en büyük çekince organogenez dönemi anne karnında tamamlanan fetüsün kısa veya uzun vadedeki etkilenme durumu ve uygulanan ilaç, aşı, molekül nedeni ile gebeliğin devamının ne olacağı konusudur. Fakat son yıllarda giderek artan oranda gebelerin de gönüllülük esasına dayanarak klinik araştırmalara dahil edilebileceği ile ilgili görüşler sesli olarak dile getirilmektedir.⁵ Covid-19 pandemisi de gebelerin bir şekilde ilaç ve aşı çalışmalarına dahil olmasını gönüllülük esasına bağlı olarak gerekli kılmıştır. Gebe kadının kendi sağlığı, bebeğinin sağlığının yanı sıra toplumsal sağlığa da katkı sunmak adına araştırma protokollerine dahil olabilecekleri ileri sürülmektedir. Nitekim Covid-19 aşıları için faz 3 ve acil kullanım onayı sonrası dahil olan özellikle sağlık çalışanı gebelerin sayısı dünya genelinde azımsanmayacak ölçüdedir.

Viral Aşılar Genel Bakış

Pandeminin yayılımının hız kesmesi ve pandemi öncesi sosyal hayata bir an önce dönülebilmesi için aşı geliştirme ve onay alma çalışmaları tüm dünyada hızla devam etmektedir. Pandeminin sebep olduğu kayıpların çok fazla olması ve global bir çözüme bir an önce ihtiyaç duyulması nedeni ile normalde uzun zaman alan aşı gelişim basamaklarının bir kısmı hızla atlanarak birkaç aşı için aralık 2020'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) acil

kullanım onayı vermiştir.⁶ Daha sonraki aylarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul gören aşılar da olmuştur.⁷

Gebelerde aşılamanın nasıl olacağı konusunda net bir karar olmamakla beraber konunun daha iyi anlaşılması adına daha önce geliştirilen viral aşılar, gebelerde kullanımları ve Covid-19 aşılarının genel özelliklerine değinmek yerinde olacaktır. Viral aşılar birkaç alt grupta değerlendirilebilir. Öncelikle aşıları canlı (attenué) viral aşılar ve ölü aşılar olarak iki ana alt gruba ayırmak gerekir. Canlı aşılarda doğal ve suni olarak virüse ait tüm parçalar vardır ve güçlü bağışıklık sağlarlar. Kolay üretilirler, birçok yoldan uygulanabilirler. Fakat bu grup aşılar immün yetmezliği olan veya immünsüpresif kullanan bireylerde hastalığa sebep olabilirler. Bu grup aşılara örnek olarak çiçek aşısı, kabakulak, kızamık, kızamıkçık aşıları verilebilir. Bu grup aşılar gebelikte kaçınılması gereken aşılardır. İnaktif (ölü) virüs aşılarında ise virulansı yüksek olan suşlar inaktive edilerek aşı hazırlanır. Bu aşılardan bağışıklık oluşturma yetenekleri değişkendir ve tekrarlanmaları gerekebilir. Bu gruba örnek olarak influenza A ve B aşıları, polio aşıları, HPV aşısı ve hepatit B aşısı verilebilir. Bu grup aşılardan gebelik durumunda uygulanmasında genel bir sakınca görülmemektedir.

Son zamanlarda farklı teknolojik metodlarla aşı geliştirme çalışmaları mevcuttur. Bu yeni teknolojik yöntemlerle geliştirilen aşılardan da birçok alt grubu vardır. Bu grupta RNA, DNA aşıları ve vektör aşılar sayılabilir. **mRNA Aşıları;** Hedeflenen mikroorganizmanın antikor oluşturan antijenik yapısının mRNA'sını içeren aşılardır. **DNA Aşıları;** Hedeflenen mikroorganizmanın antikor oluşturan antijenik yapısının DNA'sını içeren aşılardır. Modifiye edilmiş virüslere, hedeflenen mikroorganizmanın antikor oluşturan antijenik yapısının genetik bilgisinin eklenmesi ile oluşturulan aşılardır.

COVID-19 AŞILARI

Aşı geliştirme sürecinin hızlanması ve faz 3 çalışma sonuçlarının yayınlanması sonucu WHO 3 Haziran 2021 itibarı ile 6 aşının acil kullanımına onay vermiştir.⁸ Aşağıda Covid-19'a yönelik farklı yöntemlerle geliştirilen aşılardan mekanizması anlatılarak bu aşılardan Tablo1'de gruplandırılmıştır.

mRNA Temelli Aşılar

Virüsün spike proteinini kodlayan bölümü, mRNA molekülü ile nano partiküllere yerleştirilir. Vücuda uygulandığında mRNA molekülleri aracılığı ile hücrelerde virüsün spike proteini üretilir ve bireyin immün sistemi bu antijenik proteinlere karşı antikor üretir.⁹ Bu yöntemle üretilen aşılardan ilk kez COVID-19 için acil kullanım onayı alan Pfizer-Biontech ve Moderna aşılardır. Daha önce kullanımda olan onaylanmış örnekleri yoktur. Yapılan faz 3 çalışmalarında bu aşılardan %94-95 etkinlikleri gösterilmiştir.^{10,11} Bugüne kadar hafif alerjik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde ağrı, kas ağrısı, ateş, halsizlik dışında akut yan etki bildirilmemiştir. Pfizer-Biontech aşısı sonrası bildirilen az sayıda Bell paralizisi olgusunun toplumsal görülme sıklığından

daha fazla olmadığı rapor edilmiştir. Soğuk zincir gerektirmeleri ve (-)20 ile (-)80 derece arasında saklama koşulları gerektirmeleri dezavantajlarındandır.^{10,11}

DNA Temelli Aşılar

Virüsün spike proteinini kodlayan genlerinin plazmid DNA sına yerleştirilmesi temeline dayanır. Aşı vücuda uygulandıktan sonra DNA konak hücrelerine girerek mRNA oluşumunu ve spike protein üretimini sağlar. Bu proteinlere karşı antikor üretilir.

Vektör Aşıları

Virüsün spike proteinini kodlayan genleri başka virüsler aracılığı ile vücuda verilmesi esasına dayalı aşılardır. En sık adeno virüsler kullanılır.⁹ Daha önce Ebola virüse karşı geliştirilen aşı bu gruptadır. Hızlı üretilmektedirler. Kullanılan virüs ile birey daha önce karşılaşmışsa zayıf yanıt oluşmaktadır. Astra Zeneca, Johnson&Johnson (J&J) ve Sputnik aşıları bu gruba dahil olan aşılardır. Bu aşılardan ilk ikisi acil kullanım onayı almıştır. Sputnik aşısı ise faz 3 araştırmalarının verilerini tamamlamış olup %91.6 etkinlik oranı olduğu belirtilmektedir.¹² J&J aşısı WHO tarafından acil kullanım onayı almış olup koruyuculuğu %66.3 olarak belirtilmiştir.¹³ Astra Zeneca aşısı tek doz uygulama ile koruyuculuğu %63.09 olarak belirtilmiş olup WHO tarafından acil kullanım onayı almıştır.¹⁴

İnaktif Virüs Aşıları

Virüs çeşitli yöntemlerle inaktive edilir. İnaktivasyon işlemi sırasında bağışıklığı uyacak virüs partikülleri de yok edilebildiği için zayıf bağışıklık oluştururlar. Tekrarlanmaları gerekir ancak immünsüpresif kişilere de uygulanabilirler. Hepatit A, kuduz aşıları buna örnektir. Covid-19 aşılardan ise Coronovac-Sinovac ve Sinopharm aşıları buna örnek olup WHO tarafından acil kullanım onayı almıştır. Aşının etkinliği %83,5 olarak bildirilmiştir. Hafif ve orta derecede baş ağrısı, aşı bölgesinde ağrı, halsizlik olup vakaların çoğunda 48 saatte bu bulgular gerilemiştir.¹⁵ Bu yöntem ile üretilen aşılardan önceki örnekleri gebelere uygulanabilmektedir.

Protein Temelli Aşılar

Virüse ait tüm proteinlerin aşı şeklinde uygulanması esasına dayanır. Genetik materyal içermezler. Grip aşıları bu gruba örnek olarak verilebilir. Covid-19 için üretilen Novavax aşısı bu gruptadır, faz 3 aşamasına gelmiş olup rapor edilen sonuçlara göre tüm popülasyonda %89,3 etkinlik gösterilmiştir.¹⁶ Henüz kullanım onayı verilmemiştir.

Tablo 1. Covid 19'a Yönelik Aşılar Örnekler

Teknoloji	Geliştirici
Canlı zayıflatılmış virüs	Codegenix
İnaktif virüs aşısı	Sinovac * Sinopharm Erciyes Üniversitesi Bharatbiotec
mRNA aşıları	Moderna * Pfizer-Biontech * CureVAc
DNA aşıları	Osaka University CadilaHealthcare GenexineConsortium
Viral vektör	Astra Zeneca Oxford-Nonreplikan* Johnson&Johnson-Nonreplikan* Sputnik-GamelayaResearchinstitute- Nonreplikan Vaxart-Nonreplikan Merck&Co- Replikan IsraelInstitute-Replikan
Protein subünite	Novavax Kentucky Bioprocessing Sanofi-Pasteur Cloverbiopharm.
Viralvektör+APC	Shenzhen -Replikan -Nonreplikan

* Acil kullanım onayı alınan ve şu an piyasada mevcut olan aşılar.

Covid-19 Aşılarının Gebelikteki Sonuçları

Geçmişte gebeler genellikle aşı ve ilaç çalışmalarından dışlanmıştır ve aşı çalışmalarına gebelerin dahil edildiği durumlar yoğun eleştirilerin hedefi olmuştur. Gebelikte aşı yapılması ile ilgili verilerin çoğu, gebe olduğunu fark etmeden aşı yapılan ya da aşının hemen sonrasında gebe kalan hastalardan yola çıkılarak derlenmektedir.

Covid-19 aşıları arasında mRNA teknolojisi kullanan aşılardan her ikisi de klinik çalışmalarında gebeleri dışlamıştır. mRNA-123 (Moderna) aşısı ile gebe ratlarda yapılan bir hayvan deneyinde malformasyon ya da embriyotoksisite açısından herhangi bir güvenlik problemi gösterilmemiştir.¹⁷ Gebelerde mRNA aşılarının kullanımı ile ilgili kesin bir veri olmasa da EMA (Avrupa İlaç Ajansı) gibi düzenleyici kurullardan gelen ilk raporlara göre klinik çalışma gruplarındaki hastaların bir kısmının gebe olduğu anlaşılmıştır ve şimdiye kadar bu grupta gösterilen bir yan etki yoktur.^{18,19} Dr. Anthony Fauci (Amerika Birleşik Devletleri Başkanı Baş Tıbbi Danışmanı) Mart 2021 tarihine kadar ABD'de 20.000'in üzerinde gebenin mRNA aşılı ile aşılandığını ve hiçbir endişe verici durumun ortaya çıkmadığını açıklamıştır.^{20,21} İngiltere'de de sayıları daha az olmakla birlikte

aşılana gebe kadınlara ilişkin herhangi bir artmış risk görülmemiştir.²² Aşılama süreci devam ettiğinden elde edilen bilimsel veriler sürekli güncellenmektedir.

mRNA teknolojisinin Covid-19'a ilişkin kullanımı yeni olsa da, ilk olarak 2017 yılında Richner ve arkadaşları tarafından gebe ratlarda mRNA aşısı Zika virüse yönelik denenmiştir. Çalışmanın sonucunda, mRNA Zikavirüs aşısının gebelerde güvenli olduğu ve vertikal geçişi önlediği belirtilmiştir.²³ Gebe kadına yapılan mRNA aşısının hem anneyi hem de yeni doğan bebeği koruyabileceği düşünülmektedir. Yapılan yakın zamanlı bir çalışmada annenin Covid-19 enfeksiyonuna yönelik aşılmasını takiben spike proteine karşı üretilen antikorların plasentadan geçtiği gösterilmiştir.²⁴ Covid-19'a karşı gebelikte mRNA aşılarının her iki dozunu tamamlayan kadınların %98.5'inin yenidoğanda IgG antikorlarının pozitif olduğu, tek doz mRNA aşısı sonrası %43.6 yenidoğanda IgG antikor pozitif olduğu tespit edilmiştir.²⁵

ABD'de 29 Kasım 2021 itibarıyla 177.000 gebenin mRNA aşılı ile aşılandığı görülmüştür. V-Safe (aşılama sonrası sağlık kontrolü sistemi) ve VAERS (Aşı Yan Etki Raporlama Sistemi) kullanılarak aşı sonrası sonuçlar ve yan etkiler incelenmiştir. Sonuçlara bakıldığında, gebe kadınlarda enjeksiyon yeri ağrısının gebe olmayanlara göre daha sık görüldüğü ancak baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı gibi sistemik yan etkilerin daha seyrek görüldüğü tespit edilmiştir. Gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre daha sık rapor edilen tek ciddi yan etki, 2. dozdan sonra görülen bulantı ve kusma oranlarının hafif daha yüksek olmasıdır. Bu veriler aracılığıyla gebelik sonuçları ve komplikasyon oranları incelendiğinde sonuçların pandemi öncesi popülasyon ile benzer olduğu görülmüştür.²⁶ Gebelik döneminde yapılan Covid-19 mRNA aşılarının sonuçlarının değerlendirildiği bir diğer kohort çalışmasında, gebe olmayan popülasyon ile kıyaslandığında, aşının gebelerde benzer yan etki profili ile birlikte güçlü bir humoral immünite oluşturduğu görülmüştür.²⁷

V-safe verilerine göre gebe olanlarla olmayanlar arasında yan etki profili açısından bir fark olmasa da 2. doz sonrası göreceli olarak daha fazla görülen (%32 civarında) ateş nedeniyle teorik olarak endişe oluşmaktadır.²⁸ Covid-19 aşısının gebelikte ilk üç ay uygulanması, aşı sonrası en yaygın yan etkilerden biri olan ateş yüksekliği sonucu nöral tüp ve diğer doğumsal defekt riski oluşturma ihtimali bakımından şüpheli görülebileceği teorik olarak belirtilmektedir.²⁹ Ancak şimdiye kadar toplanan verilere göre bu konuda risk artışı tespit edilmemiştir.²⁶

Erken gebelikte yapılan aşılama uzun dönem etkileri, aşılanan kadınların gebelikleri henüz sonlanmadığından sonuçlar arasında değerlendirilememiştir. VAERS veri tabanına göre gebelik ile ilişkili kötü sonuçlardan spontan düşük, H1N1 inaktif virus aşısında olduğu gibi en yaygın yan etkiydi.³⁰ Ancak yapılan incelemelerde aşı öncesi gebe popülasyona göre düşük dahil hiçbir komplikasyon oranında artış tespit edilmemiştir.²⁶

Almanya ve Amerika'daki çalışmalardan elde edilen veriler, Pfizer-Biontech mRNA aşısı uygulanan katılımcılarda Th1 CD4+ hücreleri ve CD8 T hafıza hücreleri düzeylerinin birlikte artışı ile indüklenen bir

bağışıklık yanıtı olduğunu göstermektedir.³¹ Bu immunofenotipik yanıtın gebelerde de aynı şekilde ortaya çıkıp çıkmadığı bilinmemektedir. Bu durum, başarılı perinatal sonuçlar, Th2 ve Treg düzeylerinde artışla birlikte Th1 düzeylerinde azalmaya bağlı olduğundan, teorik olarak endişe yaratmaktadır. CD4 T hücre yanıtındaki dengedeki bozulma, teorik olarak erken doğum ve fetal kayıp dahil olmak üzere kötü gebelik sonuçlarına neden olabileceği yönünde endişeler dile getirilmektedir.³² Bununla birlikte şimdiye kadar toplanan verilere göre gebelerde Covid-19 mRNA aşısı ile ilişkili kötü obstetrik sonuçlarda artış gösterilmemiştir.²⁶

ABD’de 2002 gebenin doğum sonuçlarının değerlendirildiği bir kohort çalışmasında, gebelikte Covid-19 aşısı yapılan grupta gestasyonel hipertansiyon, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum veya tromboemboli riski dahil hiçbir komplikasyon oranının artmadığı tespit edilmiştir.³³

İnaktif virüs aşılarının gebelikte kullanımı güvenli kabul edilse de bu aşılarda adjuvan olarak kullanılan Alüminyum Hidroksit, veri eksikliği nedeniyle belirlenmiş bir FDA güvenlik kategorisine sahip değildir. Bununla birlikte alüminyum bazlı adjuvanlar, hepatit, DTaP ve HPV başta olmak üzere birçok aşıda kullanılmaktadır. İnaktif virüs aşılardan İnfluenza aşısının gebelikte yapılmasının anne sütüne daha fazla İnfluenza antikorunu geçmesini sağlayacağı ve infantı koruyacağı belirtilerek önerilmektedir.³⁴ İnaktif Covid-19 virus aşısının gebelikte kullanılmasıyla ilgili bir çalışma henüz olmasa da, yapılan bir derlemede Alüminyum türevi adjuvan içeren aşılarda gebelikte kullanılması ile ilgili güvenlik açısından olumsuz sonuç rastlanmamıştır.³⁵ Gebelikte 3. trimesterde CoronaVac (inaktif virus aşısı) yapılan bir hastada doğumdan sonra yenidoğanda antikor pozitifliği bir vaka sunumunda bildirilmiştir.³⁶

Nonreplikatif viral vektör bazlı Covid-19 aşılarının gebelerde kullanımı ile ilgili veri, mRNA aşılarında olduğu gibi sınırlıdır. Gebe ratlarda vektör bazlı Zikavirüs aşısı ile yapılan çalışmada güvenlik sorunu gözlenmediği belirtilmiştir.³⁷ Rift Valley Ateşi virüsüne karşı yapılan bir diğer hayvan deneyinde adenovirus vektörlü aşının gebelikte güvenli olduğu ve gebelik kayıplarını engellediği gösterilmiştir.³⁸

Viral vektör bazlı aşılar ile ilgili yakın zamanda bildirilen yeni bir yan etki endişe uyandırmaktadır. EMA (Avrupa İlaç Ajansı) güvenlik komitesi Vaxzevria (AstraZeneca) ile aşılanan toplumda 269 kişide ciddi trombotik/tromboembolik olaylar geliştiğini rapor etmiştir.³⁹ FDA bir diğer viral vektör bazlı aşı olan Johnson&Johnson firmasına ait Covid-19 aşısının acil kullanım onayını bazı nadir vakalarda trombosit düşüklüğü ve pıhtılaşma bozukluğu yan etkilerini de ekleyerek güncellemiştir.⁴⁰ Bu gelişmelerin ışığında nonreplikatif viral vektör bazlı aşılarda nadir de olsa yan etkileri göz önünde bulundurularak, gebelikte olası komplikasyonlar yeniden değerlendirilmelidir.

Covid-19 aşılardan rekombinan antijen aşıları, immun yanıtı ortaya çıkarmak amacıyla saponin bazlı adjuvanlar ile birleştirilmiştir. Rekombinan antijen aşılarının, insan vücudunda nonreplikatif davranmaları

nedeniyle gebelikte kullanılması güvenli kabul edilse de saponin bazlı içerikleri ile ilgili halen güvenlik açısından bilgi eksikliği vardır.

Covid-19 Aşılarının Gebelikte Kullanılması İle İlgili Sağlık Kuruluşlarının Önerileri

CDC'ye göre Covid-19 nedeniyle 22 Ocak 2020- 6 Aralık 2021 tarihleri arasında ABD'de 150,036 gebe kadın Covid-19 ile enfekte olmuştur, bu vakalardan 25,402'si hastanede yatarak tedavi edilmiştir ve 248 gebe hayatını kaybetmiştir.⁴¹ Hastanede yatan 15-49 yaş arası reproduktif çağıdaki kadınların dörtte biri gebe hastalardan oluşmaktadır ve gebe hastaların mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma oranı daha yüksektir.⁴² İntrauterin geçiş tam olarak aydınlatılmamakla birlikte nadir olarak ortaya çıkmakta; ancak Covid-19 ile enfekte gebelerde erken doğum oranı daha yüksek görülmektedir.⁴³ CDC gebelikte Covid-19 enfeksiyonu geçirilmesi durumunda erken doğum, ölü doğum ve diğer gebelik komplikasyonlarının arttığını belirtmektedir. Bu oranlar, gebelikte Covid-19 aşılarının yapılmasının önemini hem annenin hem de fetüs/ yenidoğanın sağlığı açısından vurgulamaktadır. CDC, gebe veya emziren kadınlarda Covid-19 aşısının yapılmasını önermektedir.⁴⁴

Gebelikte Covid-19 aşılarının kullanılması ile ilgili Dünya genelindeki sağlık kuruluşlarının benzer önerileri mevcuttur. Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği ve Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu gebelikte Covid-19 aşılarının kullanımını kısıtlama yapmadan erken dönemde onaylayan iki istisna kuruluşur.^{45,46}

İngiltere'de, Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (RCOG) önceki önerisinde gebelikte özellikle risk faktörü olan grupta aşının önemini vurgulamıştı.⁴⁷ Risk faktörlerini, immünsüpresyon yapan durumlar, ciddi ek hastalığı olanlar, gestasyonel diyabet varlığı, vücut kitle indeksi>40 olan kadınlar ve yüksek viralmaruziyeti olan sağlık çalışanları oluşturmaktaydı. Bununla birlikte, gebe kadınların herhangi bir risk faktörü olmasa dahi ciddi hastalığa yakalanabileceği unutulmamalıdır. Son bilgiler ışığında RCOG, tüm gebelere Covid-19 aşılarının yapılmasını önermektedir ancak kararın hastaya ait olduğunu hatırlatmıştır.⁴⁸ RCOG gebelikte, gebelik planlayan hastada veya emzirme döneminde Covid-19 aşısı yapılmasının sakıncası olmadığını söyleyerek fertilitte oranlarının aşı ile etkilenmediğini eklemiştir. Aşı öncesi gebelerin isterse hekimlerinden danışmanlık alabileceği ancak danışmanlık almadan da aşının yapılabileceği belirtilmiştir. RCOG gebe kadınların her trimesterde aşı olabileceğini, mRNA aşılarına yönelik ABD'de 160.000 gebenin güvenilirliğine dair veri olduğundan mümkünse mRNA aşılarının tercih edilmesini önermiştir.⁴⁸

CDC ve FDA gebelikte mRNA aşılarının gebelerde kullanımının uygun olduğunu, şimdiye kadar alınan verilerden, gebelik döneminde yapılan aşılamalarda güvenlik ile ilgili endişe gözlenmediğini belirtmektedir.⁴⁹ CDC'nin son verilerine göre 27 Kasım 2021 tarihi itibarıyla gebe kadınların yaklaşık yalnızca 1/3'ü aşılanmıştır. CDC Aralık 2021 tarihinde, toplanan son verilerin ışığında, gebelik planlayan veya 20 haftanın altında gebeliği olan kişilerde de mRNA aşılarının kullanımının güvenli olduğunu ve düşük oranlarını arttırmadığını

belirtmiştir.⁵⁰ Yine de halen devam eden gebelikler nedeniyle ve uzun dönem sonuçlar açısından gelişmelerin takip edilmesi önerilmektedir.

Gebelikte Covid-19 aşılarının olası yan etkileri ve uzun dönem komplikasyonlarına yönelik çekinceler mevcut olsa da, her geçen gün daha fazla yayının literatüre eklenmesiyle gebelikte Covid-19 aşılarının kullanımının güvenli olduğu yönündeki veriler sağlamlaşmaktadır.^{51,52} Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG) bu veriler ışığında, gebelik döneminde Covid-19 enfeksiyonu geçirme riskinin olası komplikasyonlarını göz önüne alarak, tüm gebe kadınların her vizitte aşı durumlarının sorgulanması ve aşı konusunda yöreklendirilmesi gerektiğini belirtmektedir.⁵³ Viral vektör aşılarının da hayvan deneylerinde ve şimdiye kadar uygulanan gebelerden elde edilen verilere göre güvenlik açısından sorun görülmemesine rağmen, TTP (Trombotik Trombositopenik Sendrom) konusunda endişeler hatırlatılmaktadır.⁵³ ACOG ayrıca Covid-19 aşısı yapılan ya da yapılması planlanan gebe kadınlarda Anti-D Ig yapılmasında sakınca olmadığını, Covid-19 aşısı sonrası ateş yüksekliği olan gebelerde Asetaminofen kullanılmasının güvenli olduğunu belirtmiştir. Aşılama Uygulamaları Bağımsız Öneri Kurulu (ACIP) da gebelikte Covid-19 mRNA aşısının yapılmasını önermektedir.²¹ Bu öneri, ACOG ve SMFM (Maternal Fetal Tıp Derneği)'nin görüşleriyle de uyumludur.⁵⁴

ACOG, son önerilerinde 18 yaşın üzerinde gebelik planlayan, gebe olan ya da olmayan farketmeksizin her kadının, J&J aşısını tamamladıktan sonra son dozdan en az 2 ay sonra, Biontech/ Moderna aşısı olanların, son dozdan 6 ay sonra olmak üzere ek (rapel) doz yapılmasını önermektedir. Bireyler önceki Covid-19 aşısını hangi tür aşıyla tamamlarsa tamamlasın, 3. Doz için farklı bir aşı tercih edilebileceği belirtilmektedir.⁵³

Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği (TMFTP) Haziran 2021'de yayınladığı uzman görüşünde, tüm gebelerin Covid-19 aşısına karşı bilgilendirilmesi ve riskli gruplarda ve hasta isteğiyle inaktif veya MRNA aşısının mümkünse ilk trimesterden sonra yapılmasını önermiştir.⁵⁵ Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) gebe olan, gebelik planlayan ya da emziren tüm kadınların Covid-19'a karşı aşılmasını gerektiği görüşünü sunmuştur. Aşılamanın birinci trimesterde dahi yapılabileceği belirtilmiştir.⁵⁶

Uluslararası kuruluşların gebelikte Covid-19 aşılarının kullanımına ilişkin verileri, genellikle mRNA ve nonreplikatif viral vektör bazlı aşıları içermektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Covid-19'a karşı gebelik döneminde aşılama yapılmasını önermektedir. Gebelikte Covid-19 aşılarının kullanılması ile ilgili yeterli veri olmadığı hatırlatılarak, aşının mümkünse ilk trimester sonrası yapılması önerilmiştir.^{57,58} Sağlık Bakanlığı, Ülkemizde Covid-19'a yönelik uygulanan inaktif virüs aşıları ve mRNA aşılarının her ikisinin de gebelikte hasta tercihinine göre kullanılabilirliğini belirtmektedir. Yapılan çalışmalarda her iki aşı ile ilişkili düşük oranlarında artış olmadığı belirtilmiştir.^{59,60}

Sonuç

Aşıların güvenilirliğini tespit etmeye yönelik klinik çalışmalara gebelerin dahil edilememesi hayvan deneylerini bu aşamada kıymetli bir basamak haline getirmektedir. CDC, Covid-19'a yönelik geliştirilen Moderna, Pfizer-Biontech, J&J Janssen aşılarının, yapılan hayvan deneylerinde gebe veya yenidoğan için güvenilir bulunduğunu açıklamıştır.⁴⁴ Ayrıca, aşıların uygulanmaya başladığı andan itibaren geçen zamanla birlikte aşılanan gebe sayısının artmasıyla elimizdeki veriler güçlenmektedir. Aşı geliştirme teknikleri modernleştikçe canlı virüslerden uzaklaşılması ve birçok aşıda adjuvan kullanılmaması, hayvan çalışmalarında güvenlik ve toksisite çalışmalarının tamamlanmış olması, gebelikte aşı kullanılmasını nispeten güvenli kılsa da elimizdeki veriler hala çok yetersizdir. Yine de pandeminin ağır kayıpları göz önüne alınarak uluslararası kuruluşlar ve dernekler önerilerini sunmuşlardır. Uluslararası sağlık kuruluşlarının genel önerisi gebelikte Covid-19 aşısının yapılması şeklindedir. T.C. Sağlık Bakanlığının gebe kadınlarda aşılarla ilgili önerisi; Covid-19 enfeksiyonuna yönelik gebelerin mümkünse ilk trimester sonrasında, bilgilendirilerek ve kendi istekleri dahilinde aşılması şeklindedir.^{59,60}

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ve taahhüt ederler.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. <https://covid19.who.int/>. (Erişim tarihi: 10.12.2021).
2. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(44):1641.
3. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2020;370.
4. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2020;223(5):764-8.
5. Beigi RH, Krubiner C, Jamieson DJ, et al. The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. *Vaccine*. 2021;39(6):868.
6. US Food & Drug Administration (FDA). COVID-19 Vaccines [Internet]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>. (Erişim tarihi: 20.06.2021).
7. World Health Organization. WHO validates Sinovac Covid-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations [Internet]. <https://www.who.int/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>. (Erişim tarihi: 20.06.2021).
8. World Health Organization. Covid 19 vaccine tracker and landscape [Internet]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. (Erişim tarihi: 10.12.2021).
9. Kaya O. Covid-19 Aşıları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. Yıl 2021, Cilt COVID-19 Özel Sayı, Sayı 1, 31 - 5.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603-15.
11. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19 [Internet]. <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>. (Erişim tarihi: 10.12.2021)
12. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcherbakov DV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671-81.

13. World Health Organization. The Janssen Ad26.COVS.2 COVID-19 vaccine: What you need to know? [Internet]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. (Erişim tarihi: 10.12.2021).
14. World Health Organization. The Oxford/AstraZeneca Covid-19 Vaccine: What You Need To Know? [Internet]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. (Erişim tarihi: 10.12.2021).
15. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet infectious diseases*. 2021;21(2):181-92.
16. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *British Medical Journal Publishing Group*; 2021.
17. FDA. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine [Internet]. <https://www.fda.gov/media/144434/download>. (Erişim tarihi: 10.06.2021).
18. European Medicines Agency. Comirnaty: EPAR – Public assessment report [Internet]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Erişim tarihi: 10.06.2021).
19. Male, V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* 21, 200–1 (2021).
20. The White House. Press Briefing by White House COVID-19 Response Team and Public Health Officials [Internet]. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/press-briefings/2021/02/10/press-briefing-by-white-house-covid-19-response-team-and-public-health-officials-3/>. (Erişim tarihi: 10.06.2021).
21. CDC National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). COVID-19 vaccine safety update [Internet]. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/covid-19.html>. (Erişim tarihi: 10.06.2021).
22. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – weekly summary of yellow card reporting [Internet]. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>. (Erişim tarihi: 10.06.2021).
23. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell* 2017; 168: 1114–25.e10.
24. Gill L, Jones CW. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in Neonatal Cord Blood After Vaccination in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2021 May 1;137(5):894-896.
25. Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Djian E, et al. Efficient materno fetal transplacental transfer of anti-SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. 2021;3:ciab266.

26. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al.; CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2273-82.
27. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Mar 26:S0002-9378(21)00187-3.
28. Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, et al. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *BMC Pregnancy Child birth*. 2017;17(1):413.
29. Graham JM Jr. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth Defects Res* 2020;112:943–52.
30. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al. Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):473.e1-9.
31. Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *medRxiv*; 2020.
32. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 May;31(9):1227-33.
33. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J ObstetGynecol MFM*. 2021 Nov;3(6):100467.
34. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Influenza Vaccines. 2021 Jan 18. PMID: 30000049.
35. Ciapponi A, Bardach A, Mazzoni A, et al. Safety of COVID-19 vaccines, their components or their platforms for pregnant women: A rapid review. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Jun 6:2021.06.03.21258283.
36. Menegali BT, Schuelter-Trevisol F, Barbosa AN, et al. Vertical transmission of maternal COVID-19 antibodies after CoronaVac vaccine: A case report. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021 Nov 12;54:e0385.
37. Larocca RA, Mendes EA, Abbink P, et al. Adenovirus Vector-Based Vaccines Confer Maternal-Fetal Protection against Zika Virus Challenge in Pregnant IFN- $\alpha\beta$ R-/- Mice. *Cell Host Microbe* 2019; 26: 591–600.e4.
38. Stedman A, Wright D, Schreur PJW, et al. Safety and efficacy of ChAdOx1 RZF vaccine against Rift Valley fever in pregnant sheep and goats. *Npj Vaccines*. 2019;4.
39. European Medicines Agency (EMA). 'AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets' [Internet]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. (Erişim tarihi: 10.06.21).

40. US Food & Drug Administration (FDA). Joint CDC and FDA Statement on Johnson&Johnson COVID-19 Vaccine [Internet]. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0413-JJ-vaccine.html>. (Erişim tarihi:12.06.2021).
41. Centers for Disease Control and Prevention. Covid Data Tracker, Data on COVID-19 during Pregnancy: Severity of Maternal Illness. December 21 [Internet]. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-population>. (Erişim tarihi 09.12.2021).
42. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al.; COVID-NET Surveillance Team. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 States, March 1-August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 25;69(38):1347-54.
43. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy— SET-NET, 16 jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1635–40.
44. CDC. Vaccination Considerations for People who are Pregnant or Breastfeeding [Internet]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>. (Erişim tarihi:10.12.21).
45. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Statement on COVID-19 Vaccination in Pregnancy. 2021 [Internet]. https://sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/SOGC_Statement_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.pdf. (Erişim tarihi:08.12.21).
46. International Federation of Gynecology and Obstetrics. COVID-19 Vaccination for Pregnant and Breastfeeding Women. 2021 [Internet]. https://www.igo.org/sites/default/files/2021-03/FIGO%20Statement_COVID-19%20vaccination%20pregnant%20breastfeeding%20women_EN.pdf. (Erişim tarihi:08.06.21).
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding. 2021 [Internet]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding>. (Erişim tarihi May 17, 2021).
48. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding [Internet]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/>. (Erişim tarihi 11.11.2021).
49. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States [Internet]. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html#pregnant>. (Erişim tarihi 13.05.2021).

50. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Receipt of mRNA COVID-19 vaccines and risk of spontaneous abortions. *New Engl J Med* Published online September 8, 2021.
51. Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term reactions among pregnant and lactating individuals in the first wave of the COVID-19 vaccine rollout. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2121310.
52. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine* 2021;39:6037-40.
53. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Covid-19 Vaccination Considerations for Obstetric - Gynecologic Care [Internet]. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>. (Erişim tarihi: 09.12.2021).
54. Society for Maternal – Fetal Medicine. SMFM statement: SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy [Internet]. <https://www.sfm.org/publications/339-society-for-maternal-fetal-medicine-smfm-statement-sars-cov-2-vaccination-in-pregnancy>. (Erişim tarihi 15.06.2021).
55. Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği. Gebelerde Ve Emziren Annelerde Covid-19 Aşıları İle İlgili Türkiye Maternal Fetal Tıp Ve Perinatoloji Derneği Görüşü [Internet]. https://www.tmfpt.org/files/uzman-gorusleri/gebelerde_covid19_asisi.pdf. (Erişim tarihi 08.12.2021).
56. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. Gebelik ve Doğum Sonrası Dönemde Covid-19 Aşıları ile İlgili T]OD Görüşü [Internet]. <https://www.tjod.org/gebelik-ve-dogum-sonrasi-donemde-covid-19-asilari-ile-ilgili-tjod-gorusu/>. (Erişim tarihi 11.12.2021).
57. T.C. Sağlık Bakanlığı. İnaktif Pandemik Covid-19 Aşısı Uygulama Kuralları [Internet]. <https://covid19asi.saglik.gov.tr>. (Erişim tarihi 10.12.2021).
58. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 mRNA Aşısı (BNT162b2) Uygulama Kuralları [Internet]. <https://covid19asi.saglik.gov.tr>. (Erişim tarihi 09.12.2021).
59. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. İnaktif COVID-19 aşısı gebelere uygulanabilir mi [Internet]. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-85117/16-inaktif-covid-19-asisi-gebelere-uygulanabilir-mi.html>. (Erişim tarihi 09.12.2021).
60. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. COVID-19 mRNA aşısı gebelere uygulanabilir mi [Internet]. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-85130/29-covid-19-mrna-asisi-gebelere-uygulanabilir-mi.html>. (Erişim tarihi 09.12.2021).