

Yumurta Alerjisi Olan Çocuklarda Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşılması Güvenli mi?

Is MMR Vaccination Safe in the Children with Egg Allergy?

Öz

Ülkemizde rutin aşı programında olan KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısının yumurta alerjisi olan çocuklarda uygulanması, ailelerde ve sağlık personelinde, olası meydana gelebilecek alerjik reaksiyonlar nedeniyle gereksiz kaygı oluşturmaktadır. Bu hastalar KKK aşuları yapılması için alerji kliniklerine yönlendirilmektedirler. Ayrıca daha önce uygulanan aşı sonrasında, alerjik reaksiyon gelişen hastalar da tanisal testlerin (spesifik immünglobulin E (spIgE), deri prik ve intradermal test) yapılması için yine alerji kliniklerine başvurmaktadırlar. Sağlık Bakanlığı 2008 'Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi'nde KKK aşısı için, jelatin ve neomisin ile anafilaksi, yumurta ile anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyon kesin kontrendikasyon olarak bildirilmekte, 'anafilaksi dışındaki yumurta alerjileri engel değildir' ibaresi bulunmaktadır. Red Book (Kırmızı Kitap)'ta yumurta alerjisi olan hastalarda (ciddi hipersensitivite öyküsü olsa bile) anafilaktik reaksiyon için riskin düşük olduğu, oluşan reaksiyonların daha çok jelatin gibi aşı komponentlerine bağlı olduğu bildirilmiştir. Fakat daha önce yapılan aşı sonrasında alerjik reaksiyon gelişen hastaların bir alerjist tarafından sonraki doz uygulamaları için değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Abstract

The administration of the MMR (measles-mumps-rubella) vaccine, which is routinely in the vaccine program in our country, creates unnecessary anxiety due to allergic reactions in children with egg allergy by the families and healthcare personnel. These patients are directed to allergy clinics for MMR vaccination. In addition, patients who develop allergic reaction after previous vaccination are also referred to allergy clinics for diagnostic tests (specific immunoglobulin E (spIGE), skin prick test and intradermal test). In the Ministry of Health 2008 'Extended Immunization Program Circular', anaphylaxis with gelatin and neomycin, egg anaphylaxis, or anaphylactoid reaction is reported as a definite contraindication for the MMR vaccine whi-

Dr. Müjde Tuba ÇÖĞÜRLÜ

Dr. Işıl Eser ŞİMŞEK

Dr. Metin AYDOĞAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Alerji ve İmmünoloji

Bilim Dalı,

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Müjde Tuba ÇÖĞÜRLÜKocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Tel/phone: +90 0506 323 51 62

mail: dr_tubayldz@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Yumurta Alerjisi, Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Aşısı, Deri Prick Test, İntradermal Test

Keywords:

Egg Allergy, Measles Rubella Mumps Vaccine, Skin Prick Test, Intradermal Test

Geliş Tarihi - Received

15/01/2018

Kabul Tarihi - Accepted

09/02/2018

le the reactions other than anaphylaxis is not contraindication. In the Red Book, it is reported that the risk for anaphylactic reaction is low in patients with egg allergy (even if there is a serious hypersensitivity history) because the reactions are related to the vaccine components such as gelatin. However, it was noted that patients who developed an allergic reaction to previous vaccination should be evaluated by an allergist for future dosing.

Giriş

İnek sütü ve yumurta alerjisi çocuklarda en sık görülen besin alerjileridir. Süt alerjisinden sonra 2. sıklıkta görülen yumurta alerjisinin 5 yaş altında görülme sıklığı % 1,8-2'dir. Süt ve yumurtayı buğday, fıstık, balık ve diğer deniz ürünleri izlemektedir (1).

Besin alerjisi tanısı için dikkatli bir anamnez ve gıdanın alımı ile gelişen reaksiyonlar değerlendirilmelidir. Yumurta alerjisi olan olgularda IgE aracılı alerjik reaksiyona bağlı ürtiker, anjiyoödem veya anafilaksi görülebilmekle beraber, miks tiplerinde ise eosinofili özefajit ve atopik dermatit, non-IgE aracılı olarak da alerjik proktokolit ve enteropati görülebilir. IgE aracılı besin alerjisi tanısı için deri prik testi ve serum spesifik immunglobulin E ölçümü, non IgE aracılı alerjiler için yama testi yapılabilir. Fakat hem IgE hem de non IgE aracılı besin alerjisi tanısında, sorumlu besin ile eliminasyon ve çift kör plasebo kontrollü besin provakasyonu altın standarttır (2).

Yumurta beyazı yirmiden fazla glikoprotein içermektedir, bu komponentlerden ovalbumin en fazla bulunan, ovomukoid ise en alerjik yapıya sahip olandır (3). Tavuk embriyo fibroblast kültüründe üretilen aşılarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), sarı humma ve influenza aşılardır. KKK aşısının içinde bulunan ovalbumin eser miktardadır (0,5-1 nanogram) (4). KKK aşısına bağlı bildirilen hipersensitivite reaksiyonları nadir (1.8-14.4 milyon dozda bir) ve hafif derecede reaksiyonlardır (lokal eritem, ürtiker vs) (5). KKK aşısı sonrası gelişen anafilaktik reaksiyonların, yumurta alerjisi olan ve olmayan olgular arasında benzer oranlarda olduğu literatürde bildirilmiştir (6). Aşıya bağlı gelişen alerjik reaksiyonların daha çok jelatin veya neomisin gibi diğer aşı komponentlerine bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmesine rağmen (7-8-9), birçok olguda alerjen nedeni saptanamamaktadır (10-11-12). Ülkemizde kullanılan ticari preparat (MMR2®) 14.500µg/0,5ml doz jelatin içermektedir (13). KKK aşısı rutin aşı takvimine göre 12. ayda ve ilköğretim 1. sınıfta yapılmaktadır (14).

KKK aşısı için kontrendike olan durumlar; aşının ilk dozundan sonra anafilaksi, neomisin, jelatin veya diğer

aşı komponentlerine karşı ağır alerjik reaksiyon, hamilelik, immünyetmezlikler, lenfoma, lösemi veya diğer maligniteler, sistemik immünsüpresif tedavi, HIV enfeksiyonu nedeni ile immün cevabın bozulduğu durumlar olarak sayılmaktadır. Yumurta alerjisi KKK aşısı için kontrendikasyon değildir (15).

Fakat literatürde bildirilen nadir vakalar nedeni ile yumurta alerjisi olan hastalarda KKK aşısı sırasında oluşabilecek alerjik reaksiyonlar çocuk hekimleri, aile hekimleri ve ailelerde endişe yaratmaktadır. Aynı zamanda yumurta alerjisi olan çocuklara KKK aşısı uygulamasının güvenli olduğuna dair pek çok yayın bulunmaktadır (7, 16-27).

KKK aşısı uygulaması öncesi aşı ile deri prick test uygulaması konusunda farklı görüşler bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda aşı öncesi test yapılması gerektiği savunulmaktadır. Baxter ve ark. anafilaksi öyküsü olan 20 hastanın bulunduğu toplam 200 yumurta alerjili olguya aşı ile deri prick test uygulanmış, 5 olguda prick testi pozitif saptanmıştır. 150 olguya daha sonra aşı ile intradermal test yapmışlar, prik test pozitif saptadıkları 5 olgunun 4'ünde intradermal testi negatif saptayarak aşırı komplikasyonsuz uygulamışlardır. Aşı ile prik test negatif saptanan diğer 50 hastaya intradermal test yapmadan aşırı tam doz uygulanmış ve herhangi bir reaksiyon görülmediğini bildirmişlerdir. İntradermal test pozitifliği olan 15 aylık atopik dermatitli bir hastada intradermal testin 15 dakikasında anafilaksi geliştiği için uygulamayı sonlandırarak aşırı yapmamışlardır. Ancak olgunun aşının yumurta komponentine mi yoksa diğer komponentlere mi alerjik olduğu belirlenememiştir. Sonuç olarak yumurta alerjisi olan hastalarda aşı öncesi test yapılması gerektiğini savunmuşlardır (16).

Fakat yapılan bir çok çalışma sonucuna göre aşı öncesi test yapılması veya aşının bölünmüş dozlarda yapılması önerilmemektedir. Aickin ve ark. yumurta duyarlılığı olan 410 olgunun 5'inde aşı ile deri prick test pozitifliği, 46'sında aşı ile intradermal test pozitifliği saptanmış olmalarına rağmen, aşırı tam doz uygulanmış ve 4 hasta hafif reaksiyon gözlemlemişlerdir, reaksiyon oluşan hastalardan sadece bir tanesinde intradermal test pozitifliğinin olduğunu bildirmişlerdir. Deri prik test pozitifliği olan hastaların hiç birinde reaksiyon saptanmamıştır. Aşı öncesi cilt testinin yapılmasının ve aşının bölünmüş dozlarda verilmesinin gereksiz olduğunu savunmuşlardır (17). Khakoo ve ark. deri prick testinin alerjik reaksiyonu öngörmeyeceğini, yumurta ile ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan olguların önlem alınarak, pediatri de-

partmanlarında uygulanabileceğini bildirmişlerdir (18).

Cerecedo ve ark. yumurta alerjisi olan 26 çocukta deri prik testi sonrası tam doz MMR (Priorix, GSK) aşısı uygulanması ile her hangi bir reaksiyon gözlemlenmemiş ve yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının güvenle uygulanabileceğini bildirilmiştir (19). James JM ve ark. yumurta alerjisi tanısı olan, daha önce MMR ile aşılammış 54 hastadan 17'sine aşı ile deri prik testi yapmış, 3 tanesinde pozitif sonuç saptanmasına rağmen, tüm hastalara aşığı tam doz olarak uygulayarak herhangi bir reaksiyon olmadığını bildirmişlerdir. Yumurtaya karşı anafilaksi gibi ağır alerjik bir reaksiyon olsa bile, bu hastalarda MMR aşısının güvenle yapılabileceğini savunmuşlardır (20). Freigang ve ark. yumurta alerjisi olan 500 hastadan 120'sine aşı öncesi yapılan deri prik testi ile irritan reaksiyonların olması ve aşının tam doz uygulanması ile reaksiyon görülmemesi üzerine, kalan 380 hastaya test yapmadan tam doz aşığı yapmışlar ve sadece 5 hastada hafif döküntü bildirmişlerdir. Aşıya bağlı reaksiyonların aşı komponentlerine bağlı oluşabileceği ve MMR aşısının yumurta alerjisi olan hastalarda kontrendike olmadığı belirtilmiştir (21).

KKK aşısı ile alerjik reaksiyonların çoğunun aşı komponentlerine bağlı olduğu çalışmalarla saptanmıştır. Kelso ve ark. 17 yaşında MMR aşı sonrasında anafilaksi geçiren bir hastada, jelatin ve MMR ile yapılan deri prik test ve her ikisi için IgE antikorunu pozitif saptamış, jelatin ile oral provakasyon sonrasında anafilaksi oluşması üzerine aşı sonrası reaksiyonun bir aşı komponenti olan jelatine bağlı ortaya çıktığını saptamışlardır (22). Aşı ile ilişkili alerjik reaksiyonlar üzerine Uluslararası Uzlaş Raporu'nda yumurta alerjili olgularda KKK aşısının güvenli olduğu bildirilmektedir. Ancak önceki aşı sonrası ani reaksiyon gelişen ya da aşının içeriğinde bulunan jelatin, neomisin gibi diğer komponentlerle alerjik reaksiyon öyküsü olan olgulara deri prick test yapılması önerilmektedir. Görülen reaksiyonun genellikle aşı komponentine bağlı olduğunu, yumurta alerjisinin KKK aşısı için kontrendikasyon oluşturmadığı ve rutinde aşı öncesi yumurta alerjisinin araştırılmasına gerek olmadığını bildirmişleridir (7).

Andersen ve ark. yumurta alerjisi olan 32 hastaya yaptıkları 41 doz MMR aşılması sonrası herhangi bir reaksiyon gelişmediğini ve Priorix MMR aşısının yumurta alerjisi olan hastalarda sağlıklı çocuklar kadar güvenli olduğu bildirmişlerdir (23). Tan ve ark. 44'ünde yumurta alerjisi olan toplam 87 hastaya kliniklerinde MMR aşısı uygulamış ve yumurta alerjisi olan 2 hastada aşı sonrası dö-

küntü saptamış fakat anafilaksi görülmediğini belirtmişlerdir (24). Cronin ve ark. alerjik reaksiyon riski olması nedeni ile kliniklerinde yaptıkları 446 aşı uygulamasını değerlendirmişlerdir. 261 olgunun yumurta alerjisi olduğu toplam 310 MMR aşısı yapılmış, sadece 5 hastada döküntü şeklinde hafif reaksiyonlar saptanmıştır. Ciddi alerjik reaksiyon riskinin çok az olduğu ve bu aşılarda alerji merkezleri dışında da yapılabileceği vurgulanmıştır (25). Fina ve ark. yumurta alerjisi olan 121 hastaya (yumurta provakasyonu ile 7 ciddi reaksiyon; 6'sında solunum sistemi bulguları, bir hastada anafilaksi) uygulanan MMR aşısı sonrası hafif lokal reaksiyon (%17.8) dışında alerjik reaksiyon saptamamışlar ve yumurta alerjisi olan hastalarda aşının güvenle uygulanabileceğini savunmuşlardır (26).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Yavuz ve ark. KKK aşılması sonrasında anafilaksi gelişen, süt ve yumurta alerjisi olan 3 olgu bildirmişlerdir. Bu olguların bakılan jelatin spesifik IgE'leri negatif olmasına rağmen, aşının diğer komponentleri için değerlendirilmemiştir. Sağlık personellerinin sadece besin alerjisi olan hastalar için değil tüm çocuklarda, aşı sonrası gelişebilecek alerjik reaksiyonların tedavisi açısından donanımlı olması gerektiğini vurgulamışlardır (27).

Kocaeli Üniversitesi Çocuk Alerji Kliniği'nde IgE aracılı yumurta alerjisi olan (ürtiker, anafilaksi, atopik dermatit) 42 hastaya (aile hekimi tarafından yönlendirilmeleri üzerine), aşı öncesi, aşı ve jelatin ile deri prik, 1/10 dilüe edilmiş aşı ile intradermal testleri yaparak tam doz aşı uyguladık. Hastalar kliniğimizde bir saat gözlem altında takip edildiler. Kırk iki IgE aracılı yumurta alerjisi olan hastaya yaptığımız KKK aşısı sonrasında herhangi bir reaksiyon gelişmedi. (24. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, poster no:058).

Sonuç

Birçok çalışmada yumurta alerjisi olan hastalarda KKK aşısı sonrası reaksiyon gelişmediği ve aşının güvenle yapılabileceği vurgulanmıştır. Aşı sonrası anafilaksi ve diğer alerjik reaksiyonlar, nadir görülmekle beraber öyküsünde yumurta alerjisi olmayan hastalarda da görülebilmektedir. Sonuç olarak aşı merkezlerinde aşılanan tüm çocuklar için olası alerjik reaksiyonlara karşı müdahale ekipmanının hazır bulundurulması, sağlık ekiplerinin anafilaksi tanı ve tedavisi konusunda eğitilmesi ve hastaların aşı sonrası sağlık kuruluşunda en az 30 dakika süre ile gözlem altında tutulması alınabilecek önlemlerdir. Yumurta ile gelişen anafilaksi ve/veya önceki aşıya karşı aler-

jik reaksiyon hikayesi olan vakalar alerji merkezine yönlendirilmelidir. Yumurta aracılı ürtiker, anjiyoödem, atopik dermatit, alerjik proktokolit, enteropati gibi alerjik reaksiyonlarda ise gerekli önlemler alınarak KKK aşısı pediatri kliniklerinde ve aile sağlığı merkezlerinde yapılabilir.

Kaynaklar

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58.
2. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Allergy. 2014 Aug;69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429. Epub 2014 Jun 9.
3. Ovomucoid specific immunoglobulin E as a predictor of tolerance to cooked egg. Lisa M. Bartnikas, M.D.,1,2 William J. Sheehan, M.D.,1,2 Katherine L. Tuttle, M.D.,2,3 Carter R. Petty, M.A.,4 Lynda C. Schneider, M.D.,1,2 and Wanda Phipatanakul, M.D., M.S.1, Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl Mini-Primer): S470.
4. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavalá B, et al. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol et Immunopathol* 2007;35(3):105-9.
5. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-04):1.
6. Chow WC, Eyw K, Lau YL. Measles-mumps-rubella vaccination and egg allergy. *HKJ Pediatr* 2003;8:35-39
7. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organization Journal* 2016;9:32.
8. Elliman D, Dhanraj B. Safe MMR vaccination despite neomycin allergy. *Lancet*. 1991;337:365.
9. Kwitken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child*. 1993;147:128-9.
10. Van Asperen PP, McEnlery J, Kemp AS. Immediate reactions following live attenuated measles vaccine. *Med J Aust*. 1981;2:330-1.
11. McEwan J. Early-onset reaction after measles vaccination – Further Australian reports. *Med J Aust*. 1983;2:503-5.
12. Kemp A, Van Asperen P, Mukhi A. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *Am J Dis Child*. 1990;144:33-5.
13. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321-5.
14. Czajka H, Schuster V, Zepp F, Esposito S, Douha M, Willems P. A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (PriorixTetra): Immunogenicity and safety profile. *Vaccine* 2009; 27: 6504-11.
15. MMR and MMR vaccines Kowalzik F, Faber J, Knuf M. *Vaccine*. 2017 Jul 27. pii: S0264-410X(17)30959-3.
16. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131-134
17. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994;309(6949):223-5
18. Khakoo G A, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320(7239):929932
19. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavalá B, Sánchez Cano M, de la Hoz Caballer B. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007 May-Jun;35(3):105-9.
20. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med*. 1995 May 11;332(19):1262-6.
21. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy*. 1994 Dec;73(6):486-8.
22. Kelso JMI, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 Apr;91(4):867-72
23. Andersen DV, Jørgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan Med J*. 2013 Feb;60(2):A4573.
24. Tan MS, Teoh EJ, Hor CP, Yeoh AA. Measles-Mumps-Rubella vaccine for children with egg allergy: Is admission for inpatient vaccination necessary? *Med J Malaysia*. 2016 Aug;71(4):157-160.
25. Cronin J, Scorr A, Russell S, McCoy S, Walsh S, O'Sullivan R. A review of a paediatric emergency department vaccination programme for patients at risk of allergy/anaphylaxis. *Acta Paediatr*. 2012 Sep;101(9):941-5
26. Fina Avilés F, Campins Martí M, Martínez Gómez X, Rodrigo Pendás JA, Lushchenkova O, Pimós Tella L. MMR vaccine and egg allergy. Experience in a hospital immunization unit. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Oct;67(4):362-7.
27. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, Kalayci O, Sackesen C. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100(8):94-6.