

Alerji ve Aşılama

Allergy and Vaccination

Seda Topçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Özet: Aşılama morbiditesi ve mortalitesi yüksek bulaşıcı hastalıklardan korunmada en etkin toplum sağlığı uygulamasıdır. Aşılama hızının artmasıyla bulaşıcı hastalıklar ciddi oranda azalmıştır. Günümüzde hastalıkların azalmasıyla da dikkatler aşılama istenmeyen etkileri üzerine toplanmıştır. Bu istenmeyen etkilerden en önemli ve sık görüleni ciddi alerjik reaksiyonlardır. Bir aşıya karşı ciddi bir alerjik reaksiyon öyküsü, aynı aşının ilave dozlarına kontrendikasyon olarak düşünülmelidir. Ancak aşıya karşı ciddi alerjik yanıt nadir görülür, herhangi bir bireyde olabilir ve önceden tahmini güçtür. Neredeyse tüm aşılama anafilaksiyi tetikleme potansiyeline sahiptir ve aşı bileşenlerinin tümü de anafilaksiye neden olabilmektedir. Aşılama sonrası görülen alerjik reaksiyonlar, aşısındaki mikrobiyal antijenlere, stabilizatörlere, koruyuculara, adjuvan ve üretimden kalan kirleticilere bağlı olabilir. Bu bileşenlerin çoğu, bileşene olası aşırı duyarlılığı olan çoğu hastada genellikle alerjik reaksiyonları indüklemek için yetersiz olan küçük miktarlarda bulunur. Aşı sonrası oluşan reaksiyonun alerjik reaksiyon olup olmadığı doğru tespit edilmelidir. Alerjik reaksiyonların aşı ile çakışan klinik tablolardan ayrımı önemlidir. Aşılamanın kontrendikasyonlarının net belirlenmemesi sonucu alerjiye karşı korku ve belirsizlik, alerjisi olan veya olmayan çocuklar ve yetişkinler için eksik aşılama neden olabilmektedir. Bu nedenle aşılama sonrası şüpheli alerjik reaksiyonu olan hastanın yeniden aşılama için doğru yaklaşımın bilinmesi gerekir. Bunun yanı sıra özellikle astım gibi kronik pulmoner bir hastalığı olan bireylerin pnömokok ve influenza aşılı ile aşılama önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: çocuk, aşı, bağışıklama, alerji

Abstract: Vaccination is the most effective public health practice to prevent infectious diseases with high morbidity and mortality. As the rate of vaccination increased, infectious diseases decreased considerably. Today, with the reduction of diseases, attention has been focused on the side effects of vaccines. The most important and common of these side effects are serious allergic reactions. A history of a serious allergic reaction to a vaccine should be considered as a contraindication to additional doses of the same vaccine. However, a severe allergic response to the vaccine is rare, can occur in any individual and is difficult to predict. Almost all vaccines have the potential to trigger anaphylaxis and all vaccine components can cause anaphylaxis. Allergic reactions after vaccination may be due to microbial antigens, stabilizers, preservatives, adjuvants and contaminants from production. Most of these components are often present in small amounts that are insufficient to induce allergic reactions in most patients with possible hypersensitivity to the component. It should be determined whether the reaction after the vaccination is allergic or not. It is important to differentiate allergic reactions from the clinical picture that coincides with the vaccine. Fear and uncertainty against allergies may result in incomplete vaccination for children and adults with or without allergies, as the contraindications of vaccination are not clearly defined. Therefore, it is necessary to know the correct approach for re-vaccination of a patient with suspected allergic reaction after vaccination. In addition, vaccination with pneumococcal and influenza vaccines is recommended for individuals with chronic pulmonary disease, such as asthma.

Keywords: child, vaccine, vaccination, allergy

ORCID ID of the author: S.T. 0000-0002-2047-5850

Received 29.01.2020

Accepted 29.01.2020

Online published 23.03.2020

Correspondence : Seda TOPCU - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye **e-mail:** drsdatopcu@gmail.com

Cite this article as:

Topcu S, Alerji ve Aşılama, , Sosyal Pediatri Özel Sayısı Mart 2020;15-19 **Doi:** 10.20515/otd.681518

1. Giriş

Bağışıklama, bireyleri ve toplumları hastalıklar ve risklerinden korumak için uygulanmaktadır. Ülkelerin toplum sağlığı göstergeleri değerlendirildiğinde hastalık ve hastalık ilişkili mortalitenin önlenmesinde göze çarpan en etkin ve uygun maliyetli küresel halk sağlığı göstergesi bağışıklamadır (1).

Aşı sonrası alerjik reaksiyonların tümü rapor edilmediği için gerçek sıklığı bilinmemektedir ancak aşılarla karşı ciddi alerjik reaksiyonlar nadirdir ve tahmin edilmesi zordur (2). Bu sıklığın 50,000 ila 1,000,000 dozda bir olduğu tahmin edilmektedir. Ancak herhangi bir aşı sonrası herhangi bir hastada oluşabilme ihtimali bizi tetikte tutmaktadır (3).

Öncelikle aşı sonrası oluşan reaksiyonun alerjik reaksiyon olup olmadığı doğru tespit edilmelidir. Alerjik reaksiyonların aşı ile çakışan klinik tablolardan, vazovagal senkoptan, lokal enjeksiyon reaksiyonlarından ve okülorespiratuar sendromdan ayırt edilmesi önemlidir. Anafilakside semptomlar genellikle aşılamadan sonra dakikalar özellikle de ilk 30 dakika içinde başlamaktadır. Oysaki vazovagal senkopta semptomlar aşılama sırasında ya da hemen sonrasında oluşmaktadır. Anafilakside taşikardi ve hipotansiyon görülürken, vazovagal senkopta kendini sınırlayan bir bradikardi hakimdir. Cilt bulguları ayırmda ön planda görülmektedir. Anafilaksi sıklıkla yüzde kızarma ile başlar ve kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem de içerebilir. Vazovagal senkopta ise cilt soğuk ve soluktur (4).

Dünya Alerji Örgütü (WAO), semptomların ortaya çıkma zamanlamasına bağlı olarak ilaçlara (aşılar dahil) immünolojik reaksiyonların sınıflandırılmasını erken ve geç tip olarak ayırmıştır. Alerjik reaksiyonlar genellikle IgE aracılıdır. Semptomlar nispeten hafif düzeyde cilt belirti ve semptomlardan (eritem ve kaşıntı) kutanöz, solunum, gastrointestinal ve / veya kardiyovasküler sistemleri içerebilen multisistem tutulumu (anafilaksi) kadar değişmektedir. Bu sınıflama ile, hayatı tehdit eden ve acil olarak değerlendirilmesi gereken immünglobülin E (IgE)-aracılı reaksiyonlar (tip I immünolojik

reaksiyon) (ör:anafilaksi) diğer tiplerden ayırt edilmektedir. Gecikmiş tip reaksiyonlar ise maruziyetten sonraki saatler veya günler içinde görülebilmekle birlikte semptom başlangıcı 2 ila 3 haftaya kadar ertelenebilir. Gecikmiş tip reaksiyonların en yaygın belirtileri ciltte makülopapüler tarzda döküntülerdir (5).

Aşılama sonrası görülen alerjik reaksiyonlar, aşısındaki mikrobial antijenlere, stabilizatörlere, koruyuculara, adjuvan ve üretimden kalan kirleticilere bağlı olabilir. Bu bileşenlerin çoğu, bileşene olası aşırı duyarlılığı olan çoğu hastada genellikle alerjik reaksiyonları indüklemek için yetersiz olan küçük miktarlarda bulunur. Bununla birlikte, alışılmadık derecede yüksek IgE antikoruna olan hastalar teorik olarak bu antijenlerin çok küçük miktarlarına tepki gösterebilir ve anafilaksi dahil ciddi reaksiyonlar yaşayabilir. Aşılarıdaki olası alerjen protein kaynakları arasında jelatin, yumurta, antimikrobiyal ajanlar, maya ve doğal kauçuk lateks sıklıkla sayılmaktadır (6).

Nadiren, aşılarından sonra sistemik alerjik reaksiyonları olan hastalarda (örn., Tetanoz ve difteri toksoidlerine, pnömokok veya Bordetella pertussis antijenlerine karşı aşırı duyarlılık) mikrobiyal bileşene karşı aşırı duyarlılıkla oluşmaktadır (7). Bu aşılarından sonra ürtiker, anjiyoödem ve nonspesifik deri döküntüleri bildirilmiştir (5).

Kliniklerde sıklıkla görülen yumurta alerjisi olan çocukta aşılama ise aşısındaki yumurta proteininin miktarına göre değişmektedir ve yumurta alerji semptomları lokalize deri reaksiyonundan anafilaksiye kadar değişkendir (8). Kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) ve kuduz aşıları civciv embriyosu fibroblast hücre kültürü kullanılarak üretilir, bu aşılarında yumurta miktarı pikogram-nanogram düzeyindedir. Yumurta alerjisi olan çocuğa KKK ve kuduz aşıları yapılırken rutin uygulama dışında bir öneri bulunmamaktadır. İnaktif influenza virüs aşısı civciv ekstra-embryonik allantoik sıvısı kültüründe üretilmektedir. Aşıda yumurta miktarı mikrogram düzeyinde ise ciddi anafilaktik yumurta alerjisi riskine

karşın anafilaksi önlemleri ile hekim gözetiminde aşılama önerilmektedir. Ancak yumurta miktarı pikogram/nanogram düzeyinde ise rutin uygulama dışına çıkılması önerilmez (9). Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'nin (Advisory Committee on Immunization Practices -ACIP) yumurta alerjisi olan hastaların aşılama için mevcut 2017-2018 önerileri, çoğunun lisanslı ve önerilen yaşa uygun grip aşısı alabileceğini ve aşığı aldıktan sonra 30 dakika boyunca izlenmesinin gerekmediğini belirtmektedir. Ancak tüm hastalar, senkop geçirmeleri durumunda yaralanma riskini azaltmak için tüm aşılarından sonra 15 dakika izlenmeli ve yumurtaya karşı şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü olan kişilerin anafilaksi önlemleri alınarak hekim gözetiminde aşılama önerisi bulunmaktadır (10). Sarı humma aşısı civciv embriyosu kültüründe üretilir ve yumurta miktarı mikrogram düzeyindedir. Bu aşı uygulanmadan önce aşı ile deri testi yapılması önerilmektedir (11).

KKK aşısı sonrası görülen alerjik reaksiyon yumurtadan çok genellikle jelatin ve neomisin ile ilişkili bulunmuştur (3). Jelatin aşısındaki proteinlerin ve karbonhidratların çevre koşullarından bozulmaması için kullanılan bir sabitleyicidir. Çeşitli aşılarında kullanılan stabilize edici bir ajan olan jelatin, alerjik bir reaksiyona neden olması en muhtemel katkı maddesidir (3). Sığır veya domuz kökenli bir aşı stabilizatörü olan jelatinin, bazı kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, Japon ensefaliti ve influenza aşılarında anafilaksiden sorumlu olduğu rapor edilmiştir.

Aşı şişesi tıpaları veya şırınga pistonları doğal lateks kauçuğu içerebilir ve lateks alerjisi olan hastalar için teorik bir risk oluşturabilir. Aşı Advers Etki Raporlama Sistemi (VAERS) içindeki verilerin gözden geçirilmesinde; 160.000 aşı advers olay raporu içeren veri tabanında yapılan bir araştırma, lateks alerjisi olan sadece 28 vakada olası acil tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tespit edildiği bildirilmiştir (12). Bununla birlikte, ciddi lateks alerjisi olan hastaların, mümkünse lateks içeren tıpalardan kaçınması önerilmektedir.

Aşı içeriğindeki mikroorganizmayı büyütme için kullanılan artık ortamlar genellikle hücre kültürlerinde yetiştirilen virüsler gibi hem inaktive edilmiş hem de canlı aşılarında bulunmaktadır. İnsan papilloma virüsü aşıları (HPV), hepatit B, pnömokok ve bazı meningokokal ve oral tifo aşıları üretim işleminden kalan maya proteini (*Saccharomyces cerevisiae*) içerebilir. Nadiren, maya alerjik hastalarda aşılama hemen sonra bir reaksiyon oluşturabilir. Bir hastada ciddi maya reaksiyonu geçmişi varsa, hepatit B ve insan papillomavirüs aşısı uygulamasından önce alerji hekimi tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (13).

Adjuvanlar kendileri immünojen olmayan, antikor oluşturmaya ancak verildikleri antijenin immünojenitesini arttıran maddelerdir. Alüminyum hidroksit ve alüminyum fosfat, aşılarında en yaygın kullanılan yardımcı maddelerdir. Bu adjuvanlara karşı ani aşırı duyarlılık reaksiyonu belgelenmemiştir; ancak, alüminyum içeren aşılarından sonra temas alerjisi, ürtiker, küçük granülomlar veya nodüller oluşabilir (14). Literatürde aşı sonrası alüminyuma bağlı subkütan nodülü gelişen hastalarda güvenlik kaygısı aşı yapılmasının önüne geçmiş durumdadır. Bu nedenle nodülü olan hastaların yönetiminde aşılama desteklemek önemlidir (15).

Gentamisin, tetrasiklin, neomisin, streptomisin ve polimiksin B, aşıların üretim sürecinde bakteriyel veya fungal büyümeyi önlemek için kullanılmaktadır. Bu antimikrobiklerin çoğu saflaştırma işlemi sırasında uzaklaştırılsa da, bazı aşılarında eser miktarda bulunabilir. Bununla birlikte, aşılarında bulunan eser miktarlarla ilişkili alerjik reaksiyonlar iyi belgelenmemiştir (16).

Tiyomersal, 2-fenoksietanol ve fenol, bakteri üremesini önlemek için çok dozlu aşı flakonlarında kullanılmaktadır. Tiyomersal etil grubuna bağlanmış civa formudur ve 1930'lardan beri aşı üretiminde kullanılmaktadır. Aşılarıdaki tiyomersal temas alerjisi ve nadiren sistemik alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (17). Ancak alerjik etkisinden daha çok toksik etkisi ile gündemdedir.

Bazı difteri, tetanoz ve boğmaca (DTP) aşılı ve oral çocuk felci aşısı (OPV) markalarında çok düşük miktarda inek sütü proteini bulunabilir. Bu aşılar anafilaksi nadirdir ve sıklıkla toksoid bileşenlere bağlı gelişmektedir. İnek sütü protein alerjisi olan çocuklar bu aşığı tolere etmektedir (18).

Neredeyse tüm aşılarda anafilaksiyi tetikleme potansiyeline sahiptir ve aşı bileşenlerinin tümü de anafilaksiye neden olabilmektedir. Literatürde kanıtların, anafilaksi ile KKK aşısı dahil olmak üzere birkaç çocukluk ve ergen aşılarda arasındaki nedensel bir ilişkiyi ikna edici bir şekilde desteklediğini; suçiçeği aşısı; grip aşısı; Hepatit B aşısı; DTaP içeren aşılarda; meningokok aşısı; insan papillomavirüsü aşısı ve Hepatit A aşısı için ise kanıtların yeterli olmadığı belirtilmiştir (7).

Aşılama Sonrası Şüpheli Alerjik Reaksiyonu Olan Hastaya Yaklaşım:

Herhangi bir aşı uygulamasından sonra görülen reaksiyonun ilk olarak tipinin ve zamanlamasının, bir immünoglobulin E (IgE) aracılı reaksiyon / anafilaksi olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Aynı aşılar veya aşı bileşenlerine benzer reaksiyonların olası öyküsünü elde etmek de önemlidir. Uygulamadan kısa bir süre sonra IgE'nin aracılık ettiği bir aşı reaksiyonundan sonra klinisyen, şüpheli aşının gelecekteki dozlarının veya ortak bileşenlere sahip diğer aşıların gerekli olup olmadığını belirlemelidir. Diğer aşılarıdaki ortak bileşenlerle ve besinlerle ortak reaksiyona girme potansiyeli göz önüne alındığında, şüpheli aşının başka bir dozu gerekmeseyse bile, kapsamlı bir

değerlendirme yapılması uygundur (19). Hasta başka aşı dozları alacaksa, aşı ile cilt testi yapılmalıdır. Şüpheli aşı, yumurta (sarı humma ve grip), jelatin, lateks veya *Saccharomyces cerevisiae* mayası (hepatit B ve 4- ve 9-valent insan papilloma virüsü) içeriyorsa, hastanın ayrıca bu bileşenlerle de cilt testine tabii tutulması gerekmektedir (19). Aşı ile yapılan intradermal test negatif ise, hastanın herhangi bir aşı bileşenine karşı IgE antikoruna olma olasılığı önemsizdir ve aşı olağan şekilde uygulanabilir. Bununla birlikte, anafilaksi tedavisi önlemlerini alarak bu hastaları uygulamadan sonra en az 30 dakika gözlemlemek önerilmektedir (19). Aşı veya aşı bileşeni cilt testleri pozitifse ve eğer aşı yapılması gerekli ise, muhtemel anafilaksi riskine karşı aileden yazılı onam alarak, aşı bir dereceli doz protokolü ile uygulanabilmektedir.

Genel olarak, bir aşıya karşı ciddi bir alerjik reaksiyon öyküsü, aynı aşının ilave dozlarına kontrendikasyon olarak düşünülmelidir. Ancak bu çocuklar, ileri değerlendirme amacıyla allerjistlere yönlendirilmeli ve aşılama kontrendikasyon oluşturan durum net olarak belirlendikten sonra aşı yaptırmama kararı alınmalıdır. Aksi takdirde alerjiye karşı korku ve belirsizlik, alerjisi olan veya olmayan çocuklar ve yetişkinler için eksik aşılanmaya ya da aşı reddine neden olabilir. Bir aşının ardından ciddi bir alerjik reaksiyon göstermemiş, ancak bir aşı bileşenine olası bir alerji öyküsü olan hastalar, dikkatli bir değerlendirme sonrasında ek bir öneri olmadan sıklıkla güvenli bir şekilde aşılanabilirler..

KAYNAKLAR

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ.* 2008;86:140-6.
2. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:597-613.
3. RedBook. Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases 31 ed. American Academy of Pediatrics; 2018.
4. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy J* 2016;9:32.
5. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34: 597-613.
6. Echeverria-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Alvarez-Garcia FJ, Cortes Alvarez N, Garcia-Sanchez N, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:304-25.
7. Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. Adverse effects of vaccines; evidence and causality. Washington (DC): Institute of Medicine, National Academies Press; 2001.
8. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018 ;142(4)

9. Kelso JM. Influenza vaccine and egg allergy: nearing the end of an evidence-based journey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;3:140-1
10. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2017;66(RR-2):1-24.
11. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 ;141:463-72
12. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2004 16;23:664-7
13. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J. VAERS Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2006;24:703-7.
14. Centers for Disease Control and Prevention. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed Washington (DC): Public Health Foundation; 2015
15. Silcock R, Crawford NW, Perrett KP. Subcutaneous nodules: an important adverse event following immunization. *Expert Rev Vaccines.* 2019 ;18:405-10
16. Centers for Disease Control and Prevention. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed Washington (DC): Public Health Foundation; 2015.
17. Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: a case series and review of the literature. *Dermatitis* 2012;23:102-9.
18. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Węgrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:215-8
19. ilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, Jenmalm MC, Lau S, Netterlid E, Schwarze J, Sheikh A, Storsaeter J, Skevaki C, Terreehorst I, Zanoni G. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *PediatrAllergy Immunol.* 2017 ;28:628-40.