

# Alerjik Hastalıkları Olan Çocuğun Aşılama

## *Allergic Diseases Vaccination of the Child*

### **Öz**

Aşı içeriği immun yanıtı oluşturan aktif antijenik içeriği ile koruyucular, kültür antijenleri ve adjuvanlardan oluşan aktif olmayan bileşenlerden oluşur. Aşılamanın giderek artması ile yan etki bildirimleri de artmaktadır. Dünya Alerji Topluluğu (The World Allergy Organization-WAO) ilaçlara karşı gelişen immunolojik reaksiyonları semptomların başlangıç zamanına göre erken ve gecikmiş tip olarak sınıflamıştır. Bu sınıflamanın amacı erken tipte reaksiyonların büyük çoğunluğunu oluşturan ve anafilaksi riski taşıyan immunglobulin E (IgE) aracılı reaksiyonları diğer yan etkilerden ayırt etmektir. Aşıya karşı ciddi alerjik yanıt nadir görülür ve önceden tahmini güçtür. Bu nedenle aşığı yapacak kişi hastayı dikkatle değerlendirmelidir. Besin alerjisi olan kişilerde desensitizasyona, bölünmüş dozlarda uygulamaya ihtiyaç duyulabilirken, kontakt dermatiti veya besin alerjisi olmayan atopik egzeması olan hastalarda aşılar standart biçimde uygulanır. Astım hastalarında ise pnömokok ve influenza virüs infeksiyonlarına karşı aşılama önerilir.

### **Abstract**

Vaccines consist of an active component which induces the immune response and additional non-active components such as preservatives, culture media antigens and adjuvants. The report of adverse events to vaccines increase with increased numbers of vaccinations. Immunologic reactions to drugs classified into two types as immediate and delayed; based upon the timing of the appearance of symptoms by The World Allergy Organization (WAO). This classification is intended to distinguish immunoglobulin E (IgE)-mediated reactions which account for many immediate type reactions and carry the risk of anaphylaxis, from other types of adverse events. Severe allergic reactions to vaccines are rare and difficult to predict. Therefore the vaccinator must carefully evaluate the child. Vaccines could be administered in the usual manner in case of patients with contact dermatitis, and atopic dermatitis without food allergy, however individuals with food allergy may need desensitization/graded doses of vaccine. Administration of pneumococcal and influenza vaccine is recommended for children with asthma.

**Prof. Dr. Emin ÖZKAYA**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmünoloji  
Bilim Dalı, İstanbul

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmünoloji  
Bilim Dalı, İstanbul

**Tel/phone:** +90 212 453 17 00-13 16

**mail:** eozkaya@bezmialem.edu.tr

### **Anahtar Kelimeler:**

Aşılama, alerjik çocuk, astım,  
yumurta alerjisi

### **Keywords:**

Vaccination, allergic child,  
asthma, egg allergy

**Geliş Tarihi - Received**

05/01/2017

**Kabul Tarihi - Accepted**

28/01/2017

Aşılama, enfeksiyon hastalıklarının prevalansını azaltmada ve gelişen mortalite ve morbiditenin önüne geçmede etkili bir yöntemdir (1). Gerek aşılarda çeşitli komponentlerine karşı alerji de, gerekse alerji pratiğinde kullanılan immunsupresif ve immunmodulator ilaçların uygulanmasında aşılamada uygun biçimde sağlanması enfeksiyon hastalıklarından korunmada büyük önem taşır. Diğer ilaçlarda olduğu gibi aşı uygulamaları sonrasında da alerjik reaksiyon riski mevcuttur. Erken başlangıçlı reaksiyonlar ilk bir saatte gelişir ve çoğunlukla IgE- aracılı olarak oluşur. Geç başlangıçlı hipersensitivite reaksiyonları ise uygulamadan saatler-günler sonra gelişir (2). Aşı sonrası gelişen ateş, lokal kızarıklık ve şişme geç tip reaksiyonlardandır ve genelde destek tedavi ile kontrol edilebilirler. Aşı sonrası gelişen IgE-aracılı alerjik reaksiyonlar ise çeşitli sistemleri tutar (Tablo 1) ve anafilaksiye yol açabilir (3). Aşılamayı yapacak kişi olası ciddi alerjik reaksiyonları yönetmek için aşılama öncesi kişide aşı bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı sorgulamalı ve alerjik reaksiyonla ilgili semptomları tanıyabilmelidir.

#### Astımlı Çocuğun Aşılama

Astım, çocukluk çağına en sık görülen kronik hastalıklarından biri ve önemli bir sağlık sorunudur (4). Astım tedavisi ve takibinde tetikleyici etkenlerin belirlenerek uzaklaştırılması büyük önem taşır. Viral enfeksiyonlar çocukluk çağına astımın en önemli tetikleyicileridir. Yine kronik bir akciğer sorunu olan astım tanısı almış hastalar, viral akciğer enfeksiyonlarını daha ağır geçirir ve invazif pnömokok enfeksiyonu riski de taşırlar. Bu yüzden astımlı çocuğun aşılanmasında, influenza ve pnömokok aşıları ayrı bir önem taşımaktadır.

#### a) İnfluenza Aşısı

İnfluenza virüsü, havayolu inflamasyonu ve mukus yapımında artışa neden olarak astım atağını tetiklemesinin yanı sıra; gelişen atakların ağır seyretmesine de neden olur (5,6). İnaktif influenza virus preparatıyla aşılama astım semptomlarında artışa neden olmaz ancak atak sıklığı ve ciddiyetini azalttığı da gösterilmemiştir (7). Astım hastaları, influenza virüs enfeksiyonu komplikasyonlarının gelişme riski yüksek hasta grubu içerisinde kabul edilir ve bu nedenle yıllık aşılama önerilir (6). Hastalar, aşılanmanın enfeksiyonun olası komplikasyonlarına karşı koruyucu olacağı; ancak atak sıklığına etki etmeyeceği konusunda bilgilendirilmelidir.

İnfluenza aşısı, yumurta proteini, timerosal ve lateks içerir. Aşının lateks ve timerosal içermeyen formları da bulunmaktadır. Fluzone, fluarix, afluria, flucelvax ve flublok timerosal; fluarix, fluzone, afluria, fluLaval ve flublok preparatları ise lateks içermez. (8). Aşılama her yıl Ekim- Aralık aylarında 6 ay – 3 yaş arasında 0.25 ml , 3 yaş üstünde ise 0.5 ml intramuskuler olarak uygulanır (8). 6 ay ile 8 yaş arası çocuklarda ilk aşılama iki doz şeklinde yapılır (9).

#### b) Pnömonokok aşısı

Streptococcus pneumoniae, çocuklarda ciddi enfeksiyona yol açabilen önemli bir etkidir. Orak hücre anemisi, aspleni, immun yetmezlik, kronik akciğer ve kalp hastalıkları, serebrospinal sıvı kaçağı olanlar, diabetes mellitus ve kohlear implantı olan çocuklar pnömokok enfeksiyonu açısından yüksek riskli kabul edilir (10). Ülkemizde 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı 2008 de, 13 valanlı aşı ise 2010 da aşılama programına alınmıştır.

**Tablo 1.** Anafilaksi/ IgE aracılı reaksiyonda görülen sistem tutulumları (3).

Deri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritem</li> <li>• Kaşıntı</li> <li>• Ürtiker/anjioödem</li> <li>• Piloereksiyon</li> </ul>
Solunum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun kaşıntısı /akıntısı, hapşırma</li> <li>• Boğazda kaşıntı hissi,disfoni, stridor</li> <li>• Dispne ,öksürük</li> <li>• Wheezing</li> </ul>
Kardiyovasküler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baş dönmesi, senkop</li> <li>• Bilinç değişikliği</li> <li>• Göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi</li> <li>• Bradikardi, disritmi</li> <li>• Hipotansiyon, kardiyak arrest</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dudak ve dilde kaşıntı hissi / şişme</li> <li>• Disfaji</li> <li>• Ağızda metalik tat hissi</li> <li>• Bulantı, kusma, diyare</li> <li>• Karın ağrısı</li> </ul>
Nörolojik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anksiyete, korku</li> <li>• Nöbet</li> <li>• Baş ağrısı, konfüzyon</li> </ul>

### c) Suçiçeği aşısı

Yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımının teorik olarak sistemik steroid tedavisiyle benzer yan etkilere neden olduğu varsayılır. Ancak inhale kortikosteroid kullanımında dissemine suçiçeği infeksiyonu beklenmemekte ve tedavide kullanılan inhale kortikosteroid dozlarında immunosupresyon gözlenmemektedir(5). Ciddi persisitastımı olan vakalarda immunosupresyon yapan dozlarda sistemik kortikosteroid kullanımı gerekebilmektedir ve bu hastalarda fatal suçiçeği infeksiyonları bildirilmiştir (11). Bu nedenle aralıklı olarak sistemik kortikosteroid tedavisi ihtiyacı olan ve önceden suçiçeği geçirmemiş astım hastalarında aşılama önerilir (12).

Yüksek doz sistemik kortikosteroid (20 mg/gün veya 2 mg/kg/gün üzerinde prednizon ve eşdeğeri) kullanılan hastalarda aşılama öncesi tedavi sonlandırılmalıdır. 14 günden kısa süreli kullanımlarda aşı tedavi kesilmesinin ardından yapılabilir de genel olarak tedavi bitiminden iki hafta sonra uygulanması önerilir. 14 gün üzerinde kullanımlarda ise aşılama öncesi bir ay beklemek gereklidir. Düşük doz yada gün aşırı sistemik steroid kullanımı, topikal ve inhale uygulama aşılama için kontrendikasyon oluşturmaz (13,14).

### Besin Alerjili Çocukta Aşılama

Aşılama öncesi, aileden önceki aşılama sonrası herhangi bir reaksiyon gelişip gelişmediği öğrenilmelidir. Gelişen reaksiyonun ve reaksiyon oluşma süresinin IgE-aracılı hipersensitiviteyle uyumlu olup olmadığı ayırt edilmelidir. Aşılama esnasında görülen vazovagal senkop, hipotansiyon ve bilinç kaybı olması nedeniyle anafilaksi ile karıştırılabilmektedir. Vazovagal senkop öncesi solukluk ve bradikardi görülürken; anafilaksi nedeniyle senkopta başlangıç bulgusu olarak flushing görülür ve taşikardi eşlik eder. Yine ürtiker ve anjiödem gibi deri bulguları anafilakside görülürken vazovagal senkopun bir parçası değildir. Aşı sonrası vazovagal senkop gelişen hastalarda sonraki aşı uygulamaları supin pozisyonda yatarken yapılmalıdır (15).

### Yumurta Alerjisi

İnfluenza, sarı humma ve kuduz aşılarının üretiminde embriyonlu tavuk yumurtası kullanılmaktadır ve yumurta proteini konsantrasyonları diğer aşılara göre daha yüksek orandadır. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) ve kene kaynaklı ensefalit aşılarında ise tavuk embriyosu veya tavuk embriyo fibroblastları kültür ortamı olarak kullanıldığından yumurta proteini daha düşük orandadır. Avrupa Birliği mevzuatı, yumurta ile anafilaksi gelişen

hastalarda güvenli olduğu gösterilen maksimum yumurta proteini konsantrasyonu olarak 2 µg/ml'yi belirlemiştir (16). Mevzuatla, yumurta protein konsantrasyonu belirlenmesi, yumurta alerjisi olan hastalarda aşı sonrası alerjik reaksiyon riskinin ciddi olmadığını öngörmemizi sağlamakla beraber konsantrasyonun belirlendiği çalışmalar, parenteralden çok oral maruziyetleri temel almaktadır (16).

*Yumurta Alerjisinde KKK Aşısı*; Avrupada KKK aşısını takiben anafilaksi gelişme sıklığı 1.2 /1000000 uygulama olarak bildirilmiştir (17). Aşının, kızamık ve kabakulak suşu tavuk embriyosu hücre kültüründe, kızamıkçık suşu ise insan diploid hücre kültüründe üretilmektedir. Aşıda bulunan yumurta proteini konsantrasyonu nanogram /pikogram düzeyinde olup yumurta anafilaksi öyküsü olan hastalar dahil alerjik reaksiyon geliştirme riski oldukça düşüktür (18). James ve arkadaşları yumurta alerjisi olduğu bilinen 54 çocukta yaptıkları çalışmada KKK aşısının rutin dozda (0.5 ml, subkutan) uygulamış, uygulama sonrası erken ve geç hipersensitivite reaksiyonuna hiçbir çocukta rastlanmamıştır. Çalışmaya katılan 54 çocuktan 26'sında öncesinde yumurta ile anafilaksi öyküsü olduğu bildirilmiştir (19). Ayrıca çeşitli çalışmalarda KKK aşısı sonrası görülen alerjik reaksiyonlardan çoğunlukla aşının jelatin içeriği sorumlu tutulmuştur (20,21).

Aşılama: Yumurta alerjisi olan tüm hastalar gereğinde müdahale edilecek ekipmanın bulundurulması koşuluyla aşılanabilirler. Düşük sensitivite ve spesivitesi nedeni ile deri prick testi önerilmez (22). Desensitizasyon uygulaması veya aşı dozunun bölünmesi gerekli değildir. Öncesinde yumurta anafilaksisi olan hastaların hastane şartlarında aşılanması ve sonrasında bir saat gözlem altında tutulması önerilir (Tablo 2).

### Yumurta Alerjisinde İnfluenza Aşısı

İnfluenza aşısı, embriyolu tavuk yumurtasının allon-toyis sıvısının kültür ortamı olarak kullanılmasıyla elde edilmektedir. İnsan hücre kültürü veya böcek kültüründe üretilen aşı suşunun pediatrik kullanım onayı henüz yoktur. İnfluenza aşısının içerdiği yumurta proteini miktarı oldukça düşüktür (23). 1977-2012 tarihleri arasında yumurta alerjisi saptanan ve 513 ünde ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan 4127 kişiye uygulanan 4729 influenza aşı dozu sonrası anafilaksi gözlenmemiştir. Yine yumurta alerjisi saptanan bu kişilerde aşıya karşı reaksiyon oranının genel toplumla aynı olduğu görülmüştür (24).

Aşılama: KKK aşısı gibi deri prick testi ve desensitizasyon önerilmez. Yumurta alerjisi anafilaksi öyküsü olsa dahi

**Tablo 2.** Yumurta proteini içeren aşilar ve alerjik kişide uygulama önerileri (12)

Aşı	Kültür ortamı	Yumurta proteini konsantrasyonu
KKK	Tavuk embriyosu fibroblast hücre kültürü	Pikogram/ nanogram
	<i>Aşı uygulaması:</i> Standart olarak yapılır. Sonrasında en az bir saat izlem gereklidir. Anaflaksi öyküsü varsa hastanede aşılanmalıdır.	
İnfluenza	Tavuk allantois sıvısı	Mikrogram
	<i>Aşı uygulaması:</i> Standart olarak yapılır. Sonrasında en az bir saat izlem gereklidir. Anaflaksi öyküsü olan hastalarda uygulama alerji uzmanının gözetiminde yapılır.	
Sarı humma	Tavuk embriyosu	Mikrogram
	<i>Aşı uygulaması:</i> Aşı öncesi cilt testi yapılmalıdır. Test negatif ise standart uygulama sonrası hasta en az bir saat gözlem altında tutulur. Pozitif cilt testinde ise desensitizasyon uygulanır yada aşı bölünmüş dozlarda uygulanır. Aşılama hastane şartlarında yapılır.	
Kuduz	Tavuk embriyosu fibroblast hücre kültürü	Pikogram/ nanogram
	<i>Aşı uygulaması:</i> Standart olarak yapılır. Sonrasında en az bir saat izlem gereklidir. Mümkünse yumurta içermeyen preparat kullanılabilir.	

influenza aşısı için kontrendikasyon olarak kabul edilmez. Ancak hastane şartlarında standart doz uygulama sonrası hasta en az bir saat gözetim altında tutulmalıdır (Tablo 2).

### Yumurta Alerjisinde Kuduz Aşısı

Yumurta ve jelatin içermeyen kuduz aşısı preparatları pediatrik kullanım için mevcuttur ve yumurta veya jelatine karşı ciddi hipersensitivite öyküsü olan çocuklarda bu preparatlar kullanılmalıdır (Tablo 2).

### Süt Alerjisi olan Çocukta Aşılama

Aşıların bir kısmı (OPV,DTP, DT, DTaP, PCV-13) virüs degradasyonunu önleme amaçlı veya suşun üretilmesinde kültür antijeni olarak süt proteinleri kullanılması nedeniyle bu proteinleri içermektedirler. Aşıdaki süt, proteini nanogram düzeyindedir ve hastaların çoğunda alerjik reaksiyon gözlenmez. Kattan ve arkadaşları tarafından DTaP /Tdap aşılması sonrası ilk bir saat içerisinde alerjik reaksiyon gösteren 8 hasta ve hastalara uygulanan aşılarla bulunan kazein konsantrasyonları incelenmiştir (25). 8 hastada da anaflaksi ile uyumlu bulgular gözlenmiş, bu hastaların beşinde ağır düzeyde olmak üzere toplam altısında öncesinde inek sütü alerjisi öyküsü olduğu saptanmıştır. Ayrıca aşı sonrası reaksiyon şiddetiyle korele olmamakla beraber hastaların sekizinde de inek sütü spesifik IgE düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aşı solüsyonlarının ELİSA ile incelenmesinde ise kazein konsantrasyonları 8.1 -18.3 ng/mL arasında saptanmıştır. Yaptıkları çalışma sonucunda DTaP aşısında standart uygulamanın değiştirilmesini önerilmemiş ancak inek sütü alerjisi olan hastalara dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (25).

**Aşılama:** İnek sütü ile hipersensitivite öyküsü olan hastalarda rutin aşılama şeması aksatılmamalı, aşı dozu sonrası hasta en az bir saat gözlem altında tutulmalıdır.

### Maya

Maya kaynaklı proteinlere alerji oldukça nadir olup Amerika Birleşik Devletleri aşı yan etki bildirim sistemi verilerine göre 180000 aşı sonrası yan etkiden yalnızca 15 i maya proteinlerine karşı reaksiyon sonucu gelişmiştir. Bildirilen 15 aşılama sonrası maya proteinlerine bağlı geliştiği düşünülen yan etkilerin aşı içeriğindeki başka bir birleşimle ilintili olmadığı da kanıtlanmış değildir (26). Maya proteinleri; PCV-13, meningokok ve tifo aşılarında mevcuttur. Yine Hepatit B ile 4 ve 9 valentli human papillomavirus aşısında da Saccharomyces cerevisiae kaynaklı antijenler mevcuttur.

**Aşılama:** Mayaya karşı hipersensitivite nadir görülen bir durumdur. Kanıtlanmış maya alerjisi olan çocuklarda mümkünse içeriğinde maya proteini olmayan aşılar kullanılmalıdır (örneğin bivalan human papillomavirüs aşısı).

### Jelatin Alerjisi ve Aşılama

Jelatin, hayvan bağ dokusu kaynaklı kısmi hidrolize bir proteindir. İlaç üretiminde kullanılan jelatin; sığır ve domuz kaynaklıdır ve ciddi çapraz hipersensitivite reaksiyonu gösterir (27). KKK, kuduz, suçiçeği, oral tifo ve sarı humma aşıları en yüksek konsantrasyonda jelatin içeren aşılardır (2) . 1993 öncesi KKK aşısı sonrası gelişen IgE-aracılı reaksiyonlar, aşının yapısında yer alan yumurta proteinine bağlanmış, sonrasında yapılan çalışmalarda bu hastaların çoğunda yumurtaya karşı hipersensitivite saptanamamıştır (28,29). Sakaguchi ve arkadaşları 1995'te KKK aşısına karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının yumurtadan çok jelatin spesifik IgE pozitifliği ile ilintili olduğunu ortaya koymuşlardır (30). DTP ve influenza aşılarında da az miktarda jelatin bulunur. Kırmızı et (sığır, domuz, kuzu) alerjisi olan çocuklarda jelatin spesifik IgE pozitifliğinin fazla olduğu ve aşuya karşı alerjik

reaksiyon geliştirme riskinin arttığı bilinmektedir (31).

Aşılama sonrası hipersensitivite reaksiyonu geliştiren hasta jelatin içeren bir preparatla aşılandı ise jelatin hipersensitivitesi mutlaka araştırılmalıdır. Jelatin için spesifik IgE preparatları mevcut olmakla beraber deri prick testi için standart solüsyon bulunmamaktadır. Deri prick testi için önerilen solüsyon 1 kaşık şekerlenmiş jelatin tozunun 5 mililitre salin içerisinde çözülmesi ile elde edilir (2). Jelatine karşı besin alerjisi olan hastalarda aşılama sonrası anaflaksi gelişebilir. Deri prick testi negatif ancak hikaye jelatin alerjisi ile uyumlu ise oral provakasyon testi yapılmalıdır (32). Oral provakasyon testi pozitif olan çocuklarda, jelatin içeren aşı ile deri prick testi uygulanır. Aşı ile yapılan prick testinin negatif sonuçlanması halinde aşı preparatı standart dozda uygulanır ve aşılama sonrası hasta bir saat gözlem altında tutulur. Aşı ile yapılan deri prick testinin pozitif gelmesi halinde ise mevcutsa jelatin içermeyen bir preparat kullanılmalıdır. Yapılacak aşının jelatin içermeyen preparatı olmaması halinde aşı bölünmüş dozlar halinde, gerektiğinde resüsitasyon yapılabilecek ekipman hazırlanarak hastane şartlarında uygulanır (3).

### **Atopik Dermatitli Çocukta Aşılama**

Atopik dermatit (AD) kaşıntı, döküntü ve atopi öyküsü ile karakterize alerjik bir cilt hastalığıdır. AD patogenezinde IgE-aracılı alerjenlerin yanı sıra kontakt alerjenlerin de rol alabileceği ileri sürülmüştür. Atopik dermatit tanılı 137 çocukta yapılan bir çalışmada kontakt alerjen duyarlılığı %40 olarak saptanmış, en sık kontakt alerji, nikel karşı (%15) bulunmuştur. Aşı içeriğinde de bulunan neomisine alerji ise %2.6 oranında tespit edilmiştir (33).

AD dermatit hastalığı ve tedavisi belli durumlarda aşılanmanın ertelenmesini gerektirebilse de aşılama için mutlak kontrendikasyon oluşturmaz. Aşılama ile AD semptomlarında artış beklenmemektedir (34). Aşılama, alerji ve atopik dermatiti görülme sıklığını arttırmadığı gibi son zamanlarda yapılan çalışmalarda çocukluk döneminde yapılan aşılanmanın atopik dermatit gelişme riskini azalttığı da gösterilmiştir (35).

Tedavide topikal olarak kullanılan takrolimus ve pimrolimusun ciltten absorpsiyonu ile kanda ölçülen konsantrasyonları sistemik immunsupresif etki gösteren dozun çok altındadır. Topikal uygulama sonrası vücut yüzey alanı fazla olan pediatrik orta-ağır AD olgularında da kanda anlamlı düzeylere rastlanmamıştır (36). Topikal kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda aşılanmanın sağlam çocuk aşılama şemasına uygun olarak yapılması in-

feksiyonlardan korunmada etkili ve güvenli olarak kabul edilir. Tedavi esnasında aşılama programına ara verilmesi gerekmez (37,38).

### **Sistemik Steroid ve Siklosporin Kullanımı**

Optimal uygulanan topikal tedaviye ve alınan önlemlere rağmen kontrol sağlanamayan ve hayat kalitesinin ciddi ölçüde etkilendiği olgularda sistemik tedavi kullanılabilir. Siklosporinin yan etki profili kortikosteroidle oranla daha iyidir ve orta-ağır AD tedavisinde tercih edilen sistemik tedavi ajanıdır (39). Yüksek doz sistemik kortikosteroid (20 mg/gün veya 2 mg/kg/gün üzerinde prednizon ve eşdeğeri) kullanılan hastalarda; 14 günden kısa süreli kortikosteroid kullanımının immunsupresyona neden olmadığı kabul edilse de aşılama öncesi iki hafta; 14 gün üzerinde kullanımlarda ise aşılama öncesi bir ay tedavinin kesilmesi önerilir (23).

Siklosporin kullanımında aşılama ile ilgili veriler büyük oranda siklosporinin yüksek dozlarda ve diğer ilaçlarla kombine biçimde kullanıldığı solid organ nakil alıcılarında yapılan çalışmalara dayalıdır. Yine dermatoloji pratiğinde siklosporin kullanımında da bu çalışmalardan elde edilen veriler ile aşılama uygulanmaktadır. Siklosporin kullanımında immunsupresyona bağlı infeksiyonları önlemede tedavi öncesi aşılama önemli rol oynar (40). Tedaviye başlanmadan önce hastanın aşılanma durumu sorgulanmalıdır. İnaktive aşılarda optimum antikor yanıtı için tedaviye başlamadan en az 14 gün öncesinde uygulanmalıdır. İmmunmodulator tedavi başlanacak tüm hastaların pnömokok ve influenza aşılama yapılmıştır. Canlı aşılarda ise tedavi öncesi 14-30 gün yada tedavi bitiminden 3 ay sonra uygulanabilir (40). Canlı aşılardan olan KKK aşısı uzun süreli viremiye neden olabilen suşlar içerdiğinden immünmodulator tedaviden en az 6 hafta önce uygulanması önerilmektedir (39). Tüm hastalar tüberküloz açısından taranmalı ve immünmodulator ilaç başlanması öncesi tedavi görmelidir.

### **Kontakt Alerji ve Aşıların Non-aktif Komponentleri**

Aşı uygulamaları esnasında kişi aktif antijen ve konjuge edici ajanlar ile non-aktif aşı komponentlerine maruz kalır. Kültür antijenleri, antibiotikler, koruyucular, stabilizatörler ve adjuvantlar aşıların non-aktif kısmını oluşturur. Ayrıca aşı içeriğinde bulunmayıp uygulama esnasında maruz kalınan kontaminantlarda mevcuttur. Aşı üretiminde kültür antijeni olarak kullanılan yumurta ve süte karşı alerjiye çocukluk yaş grubunda sıklıkla rastlanmaktadır.

### Lateks Alerjisi

Aşı solüsyonu; şırınga ya da aşının ihtiva edildiği şişe nedeniyle lateks ile kontamine olabilir. Hipersensitivite, latekse karşı hipersensitivitenin en sık klinik formu kontakt tip gecikmiş deri reaksiyonudur (41). Opere olan hastalarda, operasyon sırasında maruziyet nedeniyle anaflaksi gelişebilse de aşılama sonrası anaflaksi geçiren sadece bir olgu bildirilmiştir (42).

Aşılama: Mümkünse lateks ile kontamine olmamış aşı kullanılmalıdır. Aşının lateks kontaminasyonu olmayan formu mevcut değilse aşının hazırlanması esnasında lateks içeren kapağın tamamen çıkarılarak uygulama yapılan iğne ile lateksin temas etmemesi sağlanmalıdır. Kontaminantın uzaklaştırılması mümkün değilse aşı standart biçimde uygulanır ve aşılama sonrası kişi bir saat gözlem altında tutulur.

### Alüminyum Tuzları

Aşı yapımında kullanımı onaylanmış tek adjuvan alüminyum tuzlarıdır. Antijen sunan hücrelerin aktivitesini ve sitokin üretimini artırarak immunojenik etki gösterdikleri bilinmektedir (43). Alüminyum içeren aşılarda intramusküler uygulanması sonrası kan alüminyum düzeyinde anlamlı değişiklik gözlenmez (46). DTP, hepatit A ve B, Haemophilus Influenza B ve konjuge pnömokok aşılarda alüminyum tuzları mevcuttur (14).

### Koruyucular

20. yüzyılın başlarında çoklu doz preparatların kullanımı ile çocuklarda ciddi hatta fatal enfeksiyonların görülmesi sonucu bakteriyel ve fungal kontaminasyonu önleyecek koruyucuların kullanımı gerekliliği doğmuştur. Aşı üretiminde kullanımı onaylanan koruyucular thimerosal, fenoksietanol ve fenoldür (43).

### Thimerosal

Thimerosal, tıbbın pek çok alanında kullanıldığı gibi aşı preparatlarının üretiminde de yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak 1998 de içerdiği cıvanın (%46) serebral toksiteye neden olabileceği şüphesi nedeniyle CDC (Centers of Disease Control and Prevention) tarafından aşı üretiminde kullanımdan tamamen kaldırılması önerilmiş, 2001 de gelişmiş ülkelerde pediatrik yaş gurubunda uygulanan aşılardan içeriğinden çıkarılmıştır. Td, DT, influenza (çoklu doz preparatlarında) ve meningokok (çoklu doz preparatlarında) aşılardının bazı preparatlarında eser konsantrasyonda (<1 mcg/0.5ml) halen bulunmaktadır. Cıva toksitesinin gösterildiği çalışmalarda organik cıvadan 7 kat

daha toksik olan metil formu incelenmiş olduğundan ve aşılarda eser miktarda olan cıva anlamlı kabul edilmediğinden gelişmekte olan ülkelerde aşılama programlarında çoklu doz preparatlarının kullanımı desteklenmektedir (45). Thimerosal gecikmiş tip hipersensitiviteden sorumludur. Thimerosala karşı duyarlılık yama testi ile tespit edilebilir. Ancak yapılan bir retrospektif çalışmada pozitif yama testi olan kişilerle negatif kontroller arasında aşı reaksiyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır(46).

### Fenoksietanol

Fenoksietanol, Pseudomonas aeruginosa başta olmak üzere pek çok mikroorganizmaya etkili geniş spektrumlu bir koruyucu maddedir (47). Fenoksiethanole karşı hipersensitivite thimerosala oranla daha azdır ( pozitif yama testi sıklığı fenoksiethanol için %2, thimerosal içinse %10.7 olarak bildirilmiştir) (47).

### Antibiyotikler

Bakteriyel ve fungal bulaşmayı önleme amaçlı pek çok aşıda antibiyotikler bulunmaktadır. İnaktive polio aşısı eser miktarda streptomisin, neomisin ve polimiksin B içerir. Aminoglikozidler, tetrasiklin ve antifungal olan amfoterisin B de yine aşılardan içeriğinde koruyucu olarak bulunabilir (48). Hipersensitivitenin sık olduğu beta-laktam grubu antibiyotikler ve sulfonamidler aşılarda bulunmaz. Aşı içeriğinde bulunan antibiyotiklerden sadece neomisin ölçülebilir düzeydedir (45). KKK, poliovirüs ve suçiçeği aşılarda eser miktarda neomisin (<25 µg neomisin sulfat ) bulunmaktadır (49). Neomisin alerjisi, genel olarak gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile kendini gösterir ve hipersensitivitesi olan hastada aşılama sonrası eritematöz, kaşıntılı papül izlenebilir (3). Neomisine ile gelişen kontakt dermatit öyküsü KKK aşılama için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak sistemik yada lokal uygulama sonrası anaflaksi geçiren kanıtlanmış antibiyotik alerjisi olan hastalarda anaflaksiye neden olan antibiyotığı içeren aşılarda kullanılmamalıdır (49).

### İnaktivatörler

İnaktive edici ajanlar, patojenlerin immunojenik etkilerinin zararlı olan virülan etkilerinden ayrılmasını sağlar. Bu amaçla formaldehit, propiyolaktan ve glutraldehit kullanılabilir. Formaldehid influenza ve poliovirüs ile difteri ve tetanoz toksinlerinin inaktivasyonunu sağlar. Propiyolaktan ve glutraldehit ise sırasıyla kuduz virüsünü ve aselüler boğmaca aşısı üretiminde toksinleri inaktive eder (43).

## Formaldehit

Formaldehit geç tip hipersensitiviteye en sık neden olan alerjenlerdendir. Aşılarda toksinlerin etkisini ortadan kaldırmak ve virüs replikasyonunu önlemek amaçlı inaktive edici ajan olarak kullanılır (43). Formaldehit içeren aşı sonrası mevcut el egzemasında artış bildirilen tek bir olgu bulunmaktadır

## Sonuç

Aşılama infeksiyon hastalıklarından korunmada ve komplikasyonlarını azaltmada etkili bir metoddur. Gerek hastalığa gerek ise hastalığın tedavisine bağlı infeksiyöz ajanlara ve/veya bu ajanların sebep olduğu hastalıkların komplikasyonlarına açık kişilerde aşılama durumu mutlaka sorgulanmalıdır. Aşı uygulamasını yapan kişi risk grubunda olan çocukları tespit edebilmeli ve uygun biçimde yaklaşmalı, gerekirse alerji bölümüne yönlendirmelidir. Yüksek riskli kişilere aşılanmanın uygulanma şekli belirlenerek gerekirse desensitizasyon veya bölünmüş aşılama şeması ile doz uygulanmalı, uygulamada gelişebilecek olası anafilaksi tedavisi için ekipman hazırlanarak aşılama sonrası gözlem altında tutulmalıdır. Yine rutin aşı takvimi dışında ek aşılanmanın gerekli olduğu hastalar tespit edilmeli ve uygun biçimde aşılanmalıdır.

Aşıların non-aktif komponentlerine karşı ciddi alerji nadir görülür. Çocuğun alerjisi olan maddeyi içeren aşı uygulaması sonrası alerjik reaksiyon gelişme riski de düşüktür. Aşı içeriğindeki maddelerin eser miktarda bulunması sonucu alerji nadir görülse de tekrarlayan doz uygulamaları olması nedeniyle anafilaksi hayatı tehdit eden bir durum olduğundan alerji riski göz ardı edilmemelidir. Hastanın uygun biçimde değerlendirilmesi ile gereksiz ek sık ve geç aşılamalardan da kaçınılmalıdır.

Cilt testi pozitif ve ek aşılama/ benzer içerikli aşı preparatları ile aşılama gerekiyorsa aşı bölünmüş dozlarda uygulanır ve gerektiğinde anafilaksiye müdahale için ekipman hazır bulundurulur. Cilt testi negatif kişilerde ise aşı standart biçimde uygulanır, ancak uygulama sonrası hasta en az yarım saat gözlem altında tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Thong B, Vervloet D. *Drug Allergies*. URL: [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/drugallergy/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/drugallergy/). January, 2007
2. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. *Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43.
3. Chung EH. *Vaccine allergies*. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014 Jan;3(1):50-7.
4. Bethesda, MD. *National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma.*: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
5. *National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm) (Accessed on December 04, 2014).
6. *The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma*. *N Engl J Med* 2001; 345:1529.
7. Cates CJ, Rowe BH. *Vaccines for preventing influenza in people with asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD000364.
8. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. *Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(30):818.
9. Thompson MG, Clippard J, Petrie JG, Jackson ML, McLean HQ, Gaglani M, Reis EC, Flannery B, Monto AS, Jackson L, Belongia EA, Murthy K, Zimmerman RK, Thaker S, Fry AM. *Influenza Vaccine Effectiveness for Fully and Partially Vaccinated Children 6 Months to 8 Years Old During 2011-2012 and 2012-2013: The Importance of Two Priming Doses*. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):299.
10. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
11. Kasper WJ, Howe PM. *Fatal varicella after a single course of corticosteroids*. *Pediatr Infect Dis J*. 1990 Oct;9(10):729-32.
12. Silk HJ, Guay-Woodford L, Perez-Atayde AR, Geha RS, Broff MD. *Fatal varicella in steroid-dependent asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Jan;81(1):47-51.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Varicella*. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. The Pink Book: Course Textbook, 13th ed, Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, (Eds). Public Health Foundation, Washington, DC 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
14. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, Black SB, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Research Group. *A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination*. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):e98-103.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 May 2;57(17):457-60.
16. Taylor SL, Hefler SL, Bindslev-Jensen C, Bock SA, Burks Jr AW, Christie L, et al. *Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much?* *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:24-30.
17. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. *Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland*. *Arch Dis Child*. 2012;97:487-90.
18. Andersen DV, Jørgensen IM. *MMR vaccination of children with egg allergy is safe*. *Dan Med J*. 2013;60:A4573.

19. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med.* 1995;332(19):1262.
20. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Oct;96(4):563-5.
21. Sakaguchi M, Inouye S. Systemic allergic reactions to gelatin included in vaccines as a stabilizer. *Jpn J Infect Dis.* 2000 Oct;53(5):189-95.
22. Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1509-18.
23. Li JT, Rank MA, Squillace DL, Kita H. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1412-3.
24. Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, Lemire C, Begin P, Carr S, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1213-5.
25. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:215.
26. 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.
27. Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1509-18.
28. Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr.* 1983;102:196-199
29. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:867-872
30. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:1058-1061
31. Bogdanovic J, Halsey NA, Wood RA, Hamilton RG. Bovine and porcine gelatin sensitivity in children sensitized to milk and meat. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1108-10.
32. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1334-42.
33. Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, et al.: Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis* 1999, 40:192-195.
34. Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases. *Hautarzt.* 2010 Nov;61(11):985-93
35. Gruber C, Warner J, Hill D et al (2008) Early atopic disease and early child-hood immunization – is there a link? *Allergy* 63:1464-1472.
36. P, Stephenson TJ: Systemic exposure, tolerability and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88: 969-973.
37. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N, Goertz HP, Paul C: Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 247-253.
38. Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, Corren J: Tacrolimus ointment does not alter immune responses of eczematous children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S355.
39. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force.ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 May;30(5):729-47.
40. Goyal A, Goyal K, Merola JF. Screening and vaccinations in patients requiring systemic immunosuppression: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Jun;16(3):179-95.
41. Russel 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 Sistem (VAERS). *Vaccine.* 2004;23:664-6.
42. Lear JT, English JS. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1995;345:1249.
43. Offit P, Jew R. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1394-7
44. Hem SL. Elimination of aluminum adjuvants. *Vaccine* 2002;20: S40-3.
45. King K, Paterson M, Green SK. Global justice and the proposed ban on thimerosal containing vaccines. *Pediatrics.* 2013;131:154-6.
46. Cox NH, Forsyth A. Thimerosal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988;18:229-33.
47. Fitzgerald KA, Davies A, Russell AD. Mechanism of action of chlorhexidine diacetate and phenoxyethanol singly and in combination against gram-negative bacteria. *Microbios* 1992;70: 215-3
48. Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Curr Allergy Rep.* 2001 Jan;1(1):11-7.
49. 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 Jun 14;62(RR-04):1-34.