

## Araştırmalar

# Difteri ve Tetanoz Toksoid Aşısına Bağlı Lokal Reaksiyon Gelişimi ile Atopi İlişkisinin Araştırılması

İ.E. PİŞKİN\*, S. ÖZMEN\*, P. ZORLU\*, Z. ARSLAN\*

\* Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA

Bu çalışmanın amacı, difteri-tetanoz aşısına bağlı ciddi lokal reaksiyon ile allerjik yapı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Sağlık Bakanlığı'nun rutin aşılama programı çerçevesinde difteri ve tetanoz toksoid aşıları (Td şeklinde) yapılan, ilkokul beşinci sınıf, 11-12 yaş grubunda, 842 öğrenci içinden ciddi lokal reaksiyonu belirlenen 31 kişi çalışma grubu ve lokal reaksiyonu olmayan 27 kişi kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu allerjik hastalık öyküsü, cilt testi pozitifliği, immünglobulin E (IgE) düzeyleri ve önceki aşılanmalarda lokal reaksiyon öyküsü yönünden birbirleri ile karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen ciddi lokal reaksiyonu gözlenen 31 öğrencinin 13 (%41.9)'ü erkek, 18 (%58.1)'i kız; kontrol grubunun 13 (%48.1)'ü erkek, 14 (%51.9)'ü kızdı ( $p=0.63$ ). Çalışma grubunda 7 (%22.6), kontrol grubunda 3 (%11.1) kişide bronşiyal astım, allerjik rinit ve tekrarlayan ürtiker öyküsü mevcuttu ( $p=0.31$ ). Lokal yan etki gözlenen öğrencilerin 7 (%22.6)'sinde, lokal

yan etki gözlenmeyen öğrencilerin 4 (%14.8)'ünde allerji testi pozitifliği saptandı ( $p=0.45$ ). Aşıya karşı duyarlılığı belirlemek amacıyla yapılan aşı ile epidermal prik testi, çalışma ve kontrol grubundaki tüm öğrencilerde negatif bulundu. Ciddi lokal yan etki görülen grupta +1SD olarak kabul edilen 100 IU/mL'nin üstünde IgE değeri olan 20 (%64.5) kişi, kontrol grubunda 3 (%11.1) kişi bulunuyordu ( $p=0.001$ ). Önceki aşılanmalarında lokal reaksiyon varlığı sorgulandığında çalışma grubunda 15 (%48.4), kontrol grubunda 6 (%22.2) kişide lokal reaksiyon olduğu belirlendi ( $p=0.04$ ). Sonuç olarak; Td aşısına bağlı ciddi lokal reaksiyonlar, önceki aşılamada reaksiyon öyküsünün olması ve total IgE ile ilişkili görünmekle birlikte allerjik yapı ile ilişki görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Difteri-tetanoz aşısı, Atopi, IgE, Lokal reaksiyon.

### Evaluation of Relationship Between Atopy and Serious Local Reactions Due to Tetanus-Diphtheria Vaccination

This study evaluates the relationship between allergic structure and serious local reactions due to Td vaccination. Eight hundred and forty two students aged 11-

12 years vaccinated with Td in routine immunization programme were enrolled. Thirty one of 842 students have had serious local reactions were as the study

**Yazışma Adresi:** Dr. İ.E. PİŞKİN

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Allerji ve Astım Ünitesi, Telsizler, ANKARA  
e-posta: dretem@gmail.com

group and 27 students have had no reactions as the control group. Two groups were compared for history of allergy, skin test positivity, levels of total IgE and history of local reaction in their previous immunizations. There were no difference in gender between two groups. Participants were mostly female; 58% (18 of 31) in the study group and 51.9% (27 of 14) in the control group. History of allergy like bronchial asthma, allergic rhinitis and recurrent urticaria were in 7 children (22.6%) in the study group and in 3 (11.1%) children in the control group. Skin allergic test positivity were 22.6% (7 of 31) in study group and 14.8% (3 of 14) in control group. There were no significant difference in both ( $p= 0.31$  and  $p= 0.45$  respectively). The epidermal prick tests performed for determining

the hypersensitivity to immunisation were negative in both. High IgE levels above 100 IU/mL, accepted in +1SD, were measured 20 of 31 (64.5%) children in the study group and 3 of 14 (11.1%) children in the control group were significant ( $p= 0.001$ ). There were statistical significance in the local reaction history of previous immunisations between two groups; 48.4% (15 of 31) in the study group and 22.2% (6 of 14) in the control group ( $p= 0.04$ ). Serious local reactions due to Td vaccination seems to be related to high total IgE levels and local reaction history in previous immunisations but not related to the host's allergic structure.

**Key Words:** Tetanus-diphtheria vaccination, Atopy, IgE, Local reaction.

Aşıların kullanım oranları arttıkça aşıyla önlenebilir hastalıklar ve o hastalıkların komplikasyonları azalmakta, buna karşılık aşıya bağlı yan etkilerin önemi artmaktadır. En yaygın görülen aşı yan etkisi enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve kızarıklıkla giden lokal reaksiyonlardır. Genelde adjuvan olarak alüminyumun kullanıldığı difteri, tetanoz ve boğmaca aşılarından sonra gelişir. Görülen lokal reaksiyonlar, sonraki aşılama için kontrendikasyon oluşturmamakla beraber; özellikle tekrarlayan rapellerde görülen 5 cm ve üstü geniş lokal reaksiyonlar son derece ağrılı ve şiş olup hekim ve hasta için can sıkıcı bir durum yaratmakta, sonraki aşılama için tereddüt oluşturabilmektedir. Rapel aşılarında alüminyum ve toksoidlere bağlı spesifik IgG, IgE ve total IgE düzeylerinde artış gösterilmesi, ayrıca allerjik kişilerin deri duyarlılığının daha fazla olabilmesi nedeniyle, allerjik yapıdaki rapel aşılamaalarda daha çok lokal reaksiyon beklenebilir. Literatürde değişik çalışmalarla allerjik yapının sistemik reaksiyon için genelde risk oluşturmadığı gösterilmiş olup, lokal reaksiyon ve allerjik yapı arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmalar oldukça azdır<sup>[1]</sup>.

#### **HASTALAR ve YÖNTEM**

Ankara ili Çubuk ilçesinde altı ilköğretim okulunda, Sağlık Bakanlığı'nın rutin aşılama programı çerçevesinde difteri ve tetanoz toksoid aşıları (Td şeklinde) yapılan, ilköğretim beşinci sınıf, 11-12 yaş grubunda, 842 öğrenci içinden çalışma ve kontrol grupları belirlendi. 06-10 Mayıs 2003 tarihleri arasında, aynı ekip

tarafından, aynı teknikle 0.5 mL [içinde  $\leq 5$  Lf ( $\geq 2$  IU) difteri toksoidi,  $\geq 5$  Lf ( $\geq 40$  IU) tetanoz toksoidi, adjuvan olarak  $\geq 1.5$  mg oranında adsorbe olacak şekilde alüminyum fosfat ( $AlPO_4$ ) ve koruyucu olarak thiomersal içeren] Poona-walli Group® marka Td aşısı yapıldı. Aşı yapılan çocuklar, aşı sonrası 48. saatte okullarında lokal reaksiyon (hassasiyet, eritem, endürasyon ve şişlik oluşumu) ve sistemik reaksiyon (ateş, ürtiker, uyku hali, anafilaksi, iştahsızlık, konvülsiyon vb.) açısından öykü ve fizik muayeneleri yapılarak değerlendirildi. 5 cm'den büyük şişlik, belirgin ısı artışı, ağrı ve eritem ciddi lokal reaksiyon olarak kabul edildi.

Lokal reaksiyonu saptanan 122 kişi içinden 38'inde ciddi lokal reaksiyon tespit edildi. Ciddi lokal reaksiyonu tespit edilen çocuklarla herhangi bir lokal reaksiyonu olmayan çocukların ailelerine, çalışma hakkında bilgi vermek ve yapacağımız testlerin onayını almak için bilgilendirme ve onam formu dağıtıldı. Ciddi lokal reaksiyon saptanan 38 kişi içinden onay alınan 31 öğrenci çalışma grubu, herhangi bir lokal reaksiyon gözlenmeyen 720 kişi içinden onay alınan ve allerji polikliniğine başvuran 27 öğrenci kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma ve kontrol grubu, oluşturulan bir değerlendirme formu ile nefes darlığı/hışıltılı solunum, bronkodilatör ilaç kullanımı, allerjik rinit, egzema, daha önceki aşılamaalarda oluşan reaksiyon ve ailede atopik hastalık (bronşiyal astım, allerjik rinit, atopik dermatit) öykülerini içeren sorularla değerlendirildi. Aşı son-

rası 30. günden sonra, bu yaş grubu için uygun allerjenler ve Td aşısı ile allerji testi, prik yöntemi ile yapıldı ve total IgE düzeyi için kan alındı. Allerji testlerinin uygulanmasından en az bir hafta önce antihistaminik içeren ilaç kullananların bu tedavileri kesildi. Ön kolun volar yüzü alkolle silindikten sonra, test solüsyonları 2 cm aralıklarla birer damla damlatıldı. Tüm testlerde her bir allerjen için ayrı olmak üzere 1 mm uçlu steril standart lansetler (Stallerpoint®) kullanıldı. Testler 15 dakika sonra değerlendirildi. Reaksiyonun büyüklüğüne göre skorlama yapıldı. < 20 mm'nin altı eritem (+), eritemle birlikte < 3 mm'nin altı papül (+ +), > 3 mm papül ve çevresinde eritem (+ + +), psödopotlu papül ve çevresinde eritem (+ + +) olarak kabul edildi. Pozitif kontrol olarak histamin dihidroklorid 1 mg/mL kullanıldı. Allerjenler olarak; *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF), *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Artemisia vulgaris*, mikst çayır (*Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Anthozantum odaratum*), mikst ağaç (*Betulaceae*, *Alnus glutinosa*, *Betula alba*, *Coryllus avellana*, *Carpinus betulus*), *Populus alba*, *Salix caprea*, *Parietaria officinalis*, hamam böceği (Cockroach), yumurta Soluprick, Allergen extract, ALK-Abellø, Hørsholm/Denmark ve Alyostal (Stallergenes SA-France) marka standart allerjen ekstratları kullanıldı. Aşı ile allerji testi, Td aşısı 1/10 oranında sulandırılarak yapıldı. Allerjenlerden en az birine karşı reaksiyon gösteren bireyler allerjenlerle duyarlanmış olarak kabul edildi.

Serum total IgE düzeyi, IMMULITE® marka cihazda “chemiluminescent immunoassay” sistemi ile çalışıldı. Yaş ve cinsiyete göre normalin bir standart deviasyonu (+1SD) olarak

kabul edilen 100 IU/mL üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

Ciddi lokal reaksiyon görülen çocuklarla, reaksiyon görülmeyen kontrol grubu birbirleriyle epidermal allerji testleri, total IgE düzeyleri ve değerlendirme formu ile elde edilen allerjik hastalık öyküleri yönünden karşılaştırıldı.

#### İstatistiksel Analiz

Veriler frekans oranları üzerinden değerlendirildi. Çalışma grubu olarak alınan aşıya bağlı lokal reaksiyon görülen grupla, benzer özellikleri taşıyan ve lokal reaksiyon görülmeyen kontrol grubu için allerjik hastalık öyküsü, allerji deri testi, IgE düzeyleri, önceki aşılmalarda gelişen lokal reaksiyon öyküsü, eşlik eden sistemik reaksiyon öyküsü değişkenleri açısından “Odds Ratio (OR)” değerleri hesaplandı. Ayrıca, ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Tüm testler iki yönlü olarak uygulandı ve p değeri olarak 0.05 alındı.

#### BULGULAR

Aşılana 842 öğrencinin 434 (%51.5)'ü kız, 408 (%48.5)'i erkekti. Çalışma ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durumları yönünden benzerdi. Çocukların 122 (%14.5)'inde lokal reaksiyon, 47 (%5.6)'sinde sistemik reaksiyon görüldü. Çalışmaya dahil edilen ciddi lokal reaksiyonu gözlenen 31 öğrencinin 13 (%41.9)'ü erkek, 18 (%58.1)'i kız; kontrol grubunun 13 (%48.1)'ü erkek, 14 (%51.9)'ü kızdı. Aşıya bağlı görülen lokal reaksiyonların sıklığı ve cinsiyet ilişkisi yönünden anlamlı bir fark mevcut değildi ( $\chi^2 = 0.63$ ,  $p = 0.22$ ).

Çalışma grubunda 7 (%22.6), kontrol grubunda 3 (%11.1) kişide bronşiyal astım, allerjik rinit ve tekrarlayan ürtiker öyküsü mevcuttu (Tablo 1). Ciddi lokal reaksiyon görülenlerde,

**Tablo 1. Hastaların cinsiyet, allerjik hastalık öyküsü, cilt testi pozitifliği, IgE düzeyleri ve önceki aşılmalarda reaksiyon öyküleri yönünden karşılaştırılması.**

	Çalışma grubu (n= 31)	Kontrol grubu (n= 27)	p
Kız/erkek	18/13	14/13	0.22
Allerjik hastalık öyküsü	7 (%22.6)	3 (%11.1)	0.31
Allerji testi pozitifliği	7 (%22.6)	4 (%14.8)	0.45
IgE değeri > 100 IU/mL olanlar	20 (%64.5)	3 (%11.1)	<b>0.001</b>
Önceki aşılmalarda lokal reaksiyon öyküsü	15 (%48.4)	6 (%22.2)	<b>0.04</b>

allerjik hastalık öyküsü oran olarak fazla görülmesine rağmen bu farklılık anlamlı bulunmadı (Fisher  $\chi^2$  p= 0.31).

Ciddi lokal yan etki gözlenen çalışma grubu ile kontrol grubuna, allerjenlerle duyarlanmalarının olup olmadığını belirlemek amacı ile prik (delme) yöntemi ile allerji deri testi yapıldı. Lokal yan etki gözlenen öğrencilerin 7 (%22.6)'sinde, lokal yan etki gözlenmeyen öğrencilerin 4 (%14.8)'ünde pozitiflik saptandı (Tablo 1). Allerji testi pozitifliği çalışma grubunda fazla görülmesine karşılık, bu farklılık anlamlı bulunmadı ( $\chi^2= 0.57$ , p= 0.45). Hem allerji testi pozitif hem de allerjik hastalık hikayesi olan sekiz öğrenci mevcuttu. Bunlardan altısında lokal yan etki görülürken, ikisinde herhangi bir reaksiyon gözlenmedi (Tablo 2). Aşıya karşı duyarlılığı belirlemek amacıyla yapılan aşı ile prik testi, çalışma ve kontrol grubundaki tüm öğrencilerde negatif bulundu.

Ciddi lokal yan etki görülen grupta +1SD olarak kabul edilen 100 IU/mL'nin üstünde IgE değeri olan 20 (%64.5) kişi, kontrol grubunda 3 (%11.1) kişi bulunuyordu (Tablo 1). Ciddi lokal yan etkisi tespit edilenlerde total IgE düzeyi daha yüksekti. Bu durum anlamlı bulundu ( $\chi^2= 17.2$ , p= 0.001). IgE düzeyi 100 IU/mL'nin üstünde olanlarda, olmayanlara göre ciddi lokal reaksiyon görülme riski 14.5 kat daha fazla bulundu (OR= 14.5, %95 GA 3.56-59.4). IgE düzeyi 100 IU/mL'nin üstünde bul-

nan 23 öğrencinin 7 (%30.4)'sinde allerji testi pozitifliği, 6 (%26.1)'sında allerjik hastalık öyküsü mevcuttu.

Ciddi lokal reaksiyon gözlenen grupta 5 (%16.1) kişide allerji testi pozitifliği, IgE yüksekliği ve allerjik hastalık öyküsü beraber bulunurken, aşıya bağlı istenmeyen etki gözlenmeyen grupta sadece 1 (%3.7) kişide bu beraberlik mevcuttu.

Önceki aşılannmalarında lokal reaksiyon varlığı sorgulandığında çalışma grubunda 15 (%48.4), kontrol grubunda 6 (%22.2) kişide lokal reaksiyon olduğu belirlendi (Tablo 1). Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2= 4.28$ , p= 0.04). Daha önceki aşılannmalarında lokal reaksiyon gelişmiş olanlarda ciddi lokal reaksiyon görülme riski, önceki aşılannmalarında reaksiyon öyküsü olmayanlara göre 3.28 kat artmış bulundu (OR= 3.28, %95 GA= 1.04-10.35).

Geçmişte oldukları aşılarla bağlı lokal reaksiyon öyküsü veren öğrencilerde allerji deri testi pozitifliği %23.8, allerjik hastalık öyküsü %14.3, IgE yüksekliği %66.7 olarak bulundu. Hem geçmiş hem de şimdiki aşılarla bağlı lokal reaksiyon görülenlerde ise bu oranlar sırasıyla; %26.7, %20 ve %80 şeklindeydi. Özellikle IgE düzeyinde olmakla birlikte son aşılammada eşlik eden ciddi lokal reaksiyonun tüm parametrelerin oranlarında artışa neden olduğu görüldü.

**Tablo 2. Allerji deri testi sonuçları ile lokal yan etki, allerjik hastalık öyküsü ve IgE düzeylerinin durumu.**

Vaka no	Deri testi pozitifliği	Lokal yan etki	Allerjik hastalık öyküsü	IgE sonucu (IU/mL)
1.	Yumurta (+)	+	+	94
2.	Çayır (++++)	+	+	358
3.	DP/DF (++++)	+	+	244
4.	Mikst ağaç (+)	+	+	175
5.	DP (++)	+	-	276
6.	Çayır (++)	+	+	275
7.	Salix/Çayır (++)	+	+	450
8.	DP (++)	-	-	99
9.	DP/DF (++)	-	+	563
10.	Çayır (+)	-	-	62
11.	Çayır (++)	-	+	11

## TARTIŞMA

Difteri ve tetanoz aşısına bağlı en sık görülen aşı yan etkisi lokal reaksiyonlardır. Özellikle rapel aşılamalardan sonra daha fazla görülen lokal reaksiyonların oluş mekanizmaları halen tam olarak anlaşılmış değildir. Bu aşilar erken veya gecikmiş hipersensitivite cevabını uyaran antijenik komponentler içerebilir<sup>[2-4]</sup>. Buna neden olabilecek potansiyel ajanlar; tetanoz ve difteri toksoid proteinleri, kültür ortamından gelen küçük protein parçaları, thiomersal ve alüminyum fosfat olabilir<sup>[3-5]</sup>. Halperin ve arkadaşları, yan etkilerin immünojen komponentlere bağlı olabileceğini ileri sürmekte ve reaksiyonların daha az ihtimalle aşilar içindeki adjuvanların veya diğer bileşenlerin direkt etkisi sonucu olabileceğini belirtmektedir<sup>[6]</sup>. Görülen lokal yan etkiler tek özel bir antijenle ilişkili olmayıp, bunun yerine birden çok antijene karşı artmış kümülatif cevap sonucu oluşabilir. Yapılan çalışmaların ışığında aşıya bağlı yan etkilerin büyük olasılıkla genetik ve immünolojik faktörlerin birlikte etkin olduğu multifaktöriyel nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir<sup>[7]</sup>.

Tetanoz toksoid aşısını takiben gelişen yan etkilerin mekanizmasında IgE antikorlarının rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Pek çok çalışmada yan etkilerin erken tip hipersensitivite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir<sup>[8]</sup>. İn vivo olarak artmış poliklonal serum IgE düzeyleri olan sağlıklı erişkinlerde, tetanoz toksoidine karşı IgE antikor cevabının daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>[9-11]</sup>. Aşıya bağlı görülen reaksiyonların aşıya karşı oluşan spesifik IgE gelişimi ile ilgili olup olmadığı yönünde yapılan birçok çalışmada tetanoz-difteri toksoid aşılarının yapılmasını takiben görülen lokal reaksiyonlarla yüksek IgE antikorları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>[11,12]</sup>. Yapılan çalışmalarda difteri, boğmaca, tetanoz aşısı sonrasında özellikle boğmaca spesifik IgE olmak üzere tüm aşı antijenlerine karşı ölçülen aşı öncesi ve sonrası IgE düzeyleri, lokal reaksiyon gelişenlerde yüksek bulunmuştur. Cogne ve arkadaşları alüminyum içeren aşiların adsorbe olmayan, sıvı aşilara göre IgE sentezini daha etkin arttırdığını göstermişler, bununla birlikte serum IgE antikorlarının aşıda bulunan diğer antijenlere göre toksoidin kendisinden dominant olarak etkilendiğini belirtmişlerdir<sup>[8]</sup>.

Bizim çalışmamızda, diğer araştırmalarda olduğu gibi ciddi lokal reaksiyonu saptananların %64.5'inde, lokal reaksiyonu tespit edilmeyenlerin %11'inde total IgE yüksekliği tespit edilmiştir. Ciddi lokal reaksiyonu gelişen kişilerde +1SD olarak kabul edilen 100 IU/mL'nin üstünde IgE düzeyi olma ihtimalinin, lokal reaksiyonu olmayanlara göre 14.5 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçların ışığında difteri ve tetanoz aşılarının IgE antikor cevabına yol açtığı ve görülen lokal reaksiyonlarda IgE'nin rolü olabileceği düşünülebilir. Diğer çalışmaların aksine değerlendirmenin antijen spesifik IgE yerine total IgE ile yapılmış olması eleştirilebilir; fakat yapılan çalışmalarda difteri ve tetanoz spesifik IgE düzeyleri ile total IgE düzeylerinin birbirleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir<sup>[12]</sup>. Aynı şekilde özellikle atopik çocuklarda total IgE ve boğmaca spesifik IgE antikorları arasında korelasyon tanımlanmıştır<sup>[13]</sup>. Aşı öncesi total IgE düzeylerinin bilinmemesi nedeniyle tespit edilen yüksekliklerin daha önceden olup olmadığı, aşıya bağlı mı oluştuğu veya önceki değerine göre yükselme oranları ortaya konulamamıştır. Burada tespit edilen IgE yüksekliğinin, primer ve yeni yapılan rapel aşilarında yer alan alüminyumdan kaynaklandığı da düşünülebilir. Bununla beraber bu reaksiyonlar sadece IgE antikor aracılığı ile olmayabilir. Gerçekten de; Jakops ve arkadaşlarının tetanoz toksoidi sonrası yan etki öyküsü olan 740 hastada yaptıkları deri testi ve tetanoz toksoidi ile challenge sonucunda tek bir hastada bile erken tipte hipersensitivite reaksiyonu görülmemiştir<sup>[3]</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ciddi lokal reaksiyon gelişen çocukların hiçbirinde yapılan aşı prik testine pozitif cevap tespit edilememiştir. Sonuç olarak lokal reaksiyonların ortaya çıkış mekanizmaları ve IgE cevabının buradaki rolü tam olarak açık değildir. Bu reaksiyonlar muhtemelen birçok kompleks immünolojik reaksiyon içeriyor olabilir. Ayrıca, aşı uygulaması öncesi tespit edilen yüksek IgG düzeyleri rapel aşılamalarda görülen lokal reaksiyonların bir nedeni olarak tanımlanmaktadır<sup>[14]</sup>. Td aşısı sonrası IgE düzeylerinde beş yıl içinde %50 azalma olurken, IgG düzeylerinin korunduğu gösterilmiştir<sup>[4]</sup>. Bu nedenle ciddi lokal reaksiyonu olan hastalarda immün durumun test edilmesi aşıya bağlı ciddi lokal reaksiyonları azaltmak için kullanılabilir.

Edelman ve arkadaşları tarafından 104 kişide yapılan bir çalışmada daha önceki primer aşılamaının herhangi birinden sonra lokal reaksiyon gelişen çocukların, lokal reaksiyon olmayanlara göre, rapel aşılamaından sonra > 5 mm'den fazla lokal şişlik ve kızarıklık görülmesi rölatif riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir. Primer aşılamaı sırasında lokal reaksiyon gelişme öyküsü olan çocukların rapel aşılamaında yüksek lokal reaksiyon riski mevcut olduğunu ve bu durumun aşılamaın güçlü T-helper tip 2 immün cevabıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür<sup>[7]</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer olarak daha önceki primer aşılamaında lokal reaksiyon öyküsü olanların %48'inde, lokal reaksiyon öyküsü olmayanların %22'sinde rapel Td aşısına bağlı ciddi lokal reaksiyon görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak daha önceki aşılamaında lokal reaksiyon öyküsü olanlarda ciddi lokal reaksiyon gelişme olasılığı üç kat artmış bulunmuştur.

Kuhns ve Pappenheimer, difteri toksoid aşısından sonra gelişen lokal reaksiyonların allerjik bireylerde, allerjik olmayanlara göre belirgin olarak fazla görüldüğünü göstermişlerdir<sup>[15]</sup>. Bununla birlikte Facktor ve arkadaşları tetanoz toksoidi için yaptıkları benzer bir çalışmada allerjik ve allerjik olmayanlar arasında fark saptayamamışlardır<sup>[2]</sup>. Bir çalışmada serum antitoksin seviyeleri yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla reaksiyon görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada allerjik hastalık öyküsü olanlarda daha yüksek oranlarda lokal ve sistemik reaksiyonlar görülmesine rağmen bu durum anlamlı bulunmamıştır<sup>[16]</sup>. Nagel ve arkadaşları tetanoz-difteri toksoidi ile rapel aşılamaı yapılan allerjik bireylerde, allerjik olmayanlara göre daha yüksek antidifteri ve antitetanoz IgE düzeyleri olduğunu göstermişlerdir<sup>[17]</sup>. Aalberse ve arkadaşları tetanoz toksoidine karşı IgE cevabının atopi ile ilişkisini araştırmışlar ve aralarında ilişki bulmalarına karşın birçok atopik olmayan hastada da IgE antikor cevabının geliştiğini saptamışlardır<sup>[5]</sup>. Dannemann ve arkadaşları ise, difteri ve tetanoz toksoidleri ile aşılamaının %50 çocukta spesifik IgE antikorlarının gelişmesine yol açtığını ve bu antikor cevabının sadece atopik hastalıkların erken bulgularını gösteren çocuklarla sınırlı olmadığını, fakat atopik hastalarda daha yüksek düzeyde görüldüğünü göstermişlerdir<sup>[15]</sup>.

Bizim çalışmamızda da literatürün çoğunluğunda belirtildiği gibi allerjik hastalık öyküsü olanlar ve/veya cilt testiyle duyarlılığı saptananlarda oran olarak daha fazla lokal reaksiyon görülmesine rağmen, bu farklılık olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, hem cilt prik testi ile duyarlılığı tespit edilen hem de allerjik hastalık öyküsü olan sekiz öğrencinin altısında lokal reaksiyon görülmesi dikkat çekiciydi. Allerjik hastalık ile lokal reaksiyon ilişkisinin daha net olarak ortaya koyulabilmesi için benzer çalışmaların daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunu içerecek biçimde yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

### KAYNAKLAR

1. Wassilak SGF, Orenstein WA, Sutter RW. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 1999:441-74.
2. Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. J Allergy Clin Immunol 1973;52:1-12.
3. Jakobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. JAMA 1982;247:40-2.
4. Mayorga C, Torres J, Corzo JL. Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: Determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:238-43.
5. Aalberse RC, van Ree R, Danneman A, Wahn U. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. Int Arch Allergy Immunol 1995;107:169-71.
6. Halperin SA, Mills E, Barreto L ve ark. Acellular pertussis vaccine as a booster dose for seventeen-to nineteen-month-old children immunized with either whole cell or acellular pertussis vaccine at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis 1995;14:792-7.
7. Edelman K, Malmström K, He Q ve ark. Local reactions and IgE antibodies to pertussis toxin after acellular diphtheria-tetanus-pertussis immunization. Eur J Pediatr 1999;158:989-94.
8. Cogne M, Balet JJ, Schmitt C, Bizzini B. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminum adsorbed and nonadsorbed tetanus toxoid in humans. Ann Allergy 1985;54:148-51.
9. Nagel J, Svec D, Waters T, Fireman P. IgE synthesis in man. I. Development of specific IgE antibodies after immunization with tetanus-diphtheria (Td) toxoids. J Immunol 1977;118:334-41.
10. Matuhasi T, Ikegami H. Elevation of levels of IgE antibody to tetanus toxin in individuals vaccinated with diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. J Infect Dis 1982;146:290.

11. Mark A, Granström B, Granström M. Immunglobulin E responses to diphtheria and tetanus toxoids after booster with aluminum-adsorbed and fluid DT-vaccines. *Vaccine* 1995;13:669-73.
12. Dannemann A, van Ree R, Kulig M ve ark. Specific IgE and IgG4 immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and nonatopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;11:262-7.
13. Odelman H, Granström M, Hedensgok S ve ark. Immunglobulin E and G responses to pertussis toxin after booster immunization in relation to atopy, local reactions and aluminum content of the vaccines. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:118-23.
14. Scheifele D, Meekison W, Grace M ve ark. Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in Canadian children. *CMAJ* 1991;145:641-7.
15. Kuhns WJ, Pappenheimer AM. Immunochemical studies of antitoxin produced in normal and allergic individuals hyperimmunized with diphtheria toxoid. *J Exp Med* 1952;95:363-74.
16. Levine L, Edsall G. Tetanus toxoid: What determines reaction proneness? *J Infect Dis* 1994;181:376.
17. Nagel J, White C, Lin MS, Fireman P. IgE synthesis in man. II. Comparison of tetanus and diphtheria IgE antibody in allergic and nonallergic children. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:308-14.