Derleme

Aşılarla Allerjik Reaksiyonlar

A. BAKIRTAŞ*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, ANKARA

Aşılar da diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi allerjik reaksiyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Ancak bu allerjik reaksiyonlar arasında hastanın hayatını tehlikeye sokacak şiddette olanlar çok nadirdir. Aşılar içindeki bağışıklayıcı ajanlar, prezervatifler, adjuvanlar, stabilizörler, aşının üretildiği ortam veya üretim sırasında istenmeyen kontaminasyonlar allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu derlemede, aşılarla hipersensitivite reaksiyonları hakkında genel bilgi verilerek şüpheli aşı allerjilerine klinik yaklaşım, tedavi ve korunma önerilerine değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: *Allerji, Anafilaksi, Aşı, Bağışıklama, Hipersensitivite.*

Allergic Reactions with Vaccines

Vaccines have the potential to induce allergic reactions like all other drugs. However, life threatening events among these allergic reactions are very rare. The immunogenic agent, preservatives, adjuvants, stabilizers, residual vaccine production media, inadvertant contaminants during vaccine production or handling may act as allergenic components. In this review you will find a general overview about vaccine hypersensitivity reactions together with a practical clinical approach to suspected vaccine allergies, treatment and prevention.

Key Words: *Allergy, Anaphylaxis, Hypersensitivity, Immunization, Vaccine.*

Yazışma Adresi: *Dr. A. BAKIRTAŞ*
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, 06500 ANKARA
e-posta: arzubakirtas@gmail.com

Aşılar infeksiyon ajanlarına karşı amaçlı son yüzyılda halk sağlığı açısından en büyük başarıyı getirmesine rağmen, diğer medikal tedavilerde olduğu gibi istenmeyen yan etkileri görülebilir. Ancak aşılara bağlı ciddi yan etkiler çok nadirdir. Bunların Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1990 yılında kurulan aşılarla ilgili yan etki rapor sistemine [Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)] bildirimi zorunludur. VAERS, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" ve "Food and Drug Administration (FDA)" ortaklığında kurulan pasif bir sürveyans sistemidir. Aşı uygulamasını yapan sağlık personeli, aile veya hastalar aşı ile ilişki olasılığı düşündükleri tüm istenmeyen yan etkileri VAERS'e bildirebilir. ABD'de 2000 yılında ortalama her 10 bin aşı dozunda bir istenmeyen ciddi yan etki VAERS'e bildirilmiş, aşı sonrası anafilaksi ise her milyon dozda 0.65 olarak tespit edilmiştir[1]. Aşılara bağlı yan etkiler nedeni ile son yıllarda bazı değişiklikler yapılmıştır. Bunlar arasında aşılara bakterisidal aktivitesi nedeni ile eklenen tiomersalin civa içeriği tekrarlayan dozlarda izin verilen düzeyin üzerine çıktığı için azaltılmıştır[2]. 1998 yılında süt çocuklarında rotavirüs aşısını izleyen bir-iki hafta içinde birçok intusepsiyon olgusu bildirilmesi üzerine, aşının satışı durdurularak piyasadan tamamen çekilmiştir[3]. Yine oral polio aşı suşuyla yılda sekiz-dokuz polio olgusu bildirilmesi üzerine 2000 yılında ABD'de tüm polio aşıları inaktif formda yapılmaya başlanmıştır[4].

Aşılarla istenmeyen yan etkiler immün aracılı olan ve olmayan şeklinde gruplandırılabilir. Aşılarla gelişen immün aracılı reaksiyonlar, aşı allerjileri olarak tanımlanır. Aşı üretim teknolojileri, aşılama takvimleri, mevcut aşılar ve içeriklerindeki farklılıklar aşılarla allerjik reaksiyonlar üzerine yapılan çalışmaları karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Aşılara bağlı allerjik reaksiyonlar ya aşının kendisine ya da diğer aşı içeriklerine karşı gelişebilir ve IgE aracılı olan ve IgE aracılı olmayan olmak üzere sınıflandırılabilir. Bu reaksiyonların çoğu bağışıklığı sağlayan ajana değil, diğer içeriklere bağlanmaktadır. Aşı hipersensitiviteleri içinde en önemli grubu IgE aracılı reaksiyonlar oluşturur. Diğer IgE aracılı olmayan üç hipersensitivite reaksiyonu daha nadirdir[5].

İmmün aracılı reaksiyonları sınıflandırırken en uygun yaklaşım, reaksiyonun ortaya çıkış zamanına göre davranmaktır. Buna göre hipersensitivite reaksiyonları kabaca ani ve gecikmiş reaksiyonlar olarak tanımlanabilir. Ani gelişen hipersensitivite reaksiyonları Tip 1 olup, aşı içindeki herhangi bir içeriğe karşı üretilmiş IgE antikoru aracılığıyla olur. Bu reaksiyonlar ilgili antijenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde başlayıp, diğer uyaranlardan farklı olarak aşılarla (özellikle kuduz ve Japon ensefaliti aşılarıyla) dört saate kadar çıkabilir. En sık ürtiker, anjiyoödem görülür. Daha az sıklıkla nazal konjesyon, öksürük, stridor, vizing, nefes darlığı, kusma, karın ağrısı, ishal veya hipotansiyon izlenebilir. Hayatı tehdit eden reaksiyona sebep olabilecek çoklu sistemin etkilendiği ağır anafilaksi de aşı sonrası izlenebilir.

Gecikmiş tip reaksiyonlar karşılaşmadan saatler-günler sonra ortaya çıkabilir. Aşıyla karşılaşmadan sonra en geç reaksiyonun zamanlaması tartışma söz konusu olsa da, genellikle immünologlar iki-üç haftada karar kılmışlardır. Gecikmiş tip reaksiyonların çoğu immünkompleks oluşumuyla giden Tip 3 reaksiyonlarla görülse de, T-lenfosit aracılı mekanizmalar da daha az olarak tanımlanmıştır. Gecikmiş tip reaksiyonlarda en sık görülen bulgu döküntüdür. Döküntü ürtiker, eritema multiforme ve/veya makülopapüler döküntü şeklinde izlenebilir. Ürtiker ve anjiyoödem sıklıkla Tip 1 reaksiyonların bulgusu olarak bilinirse de, gecikmiş tip reaksiyonlarda da izlenebilmektedir. Gecikmiş tip reaksiyonlarda bu, sıklıkla IgE aracılı olmayan kompleman sistemin aktivasyonuyla ilişkilendirilmektedir. Ancak IgE'nin geç aktive olması da ekarte edilemez. Bazen nadir de olsa artralji, artrit, eklem şişliği, serum hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası ve diğer hematolojik, gastrointestinal ve renal semptom ve bulgular da görülebilir. Ancak her geç reaksiyon immün aracılı olmayabilir. Örneğin; enjeksiyon yerinde sert nodüller, genellikle adjuvanlara (alüminyum) bağlı irritan reaksiyonlar nedeniyle gelişebilir.

Aşılara bağlı ani tip reaksiyonları belirlemek daha kolaydır. Burada reaksiyonun ortaya çıkış zamanı, semptom ve bulguların özellikleri, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıt süresi, önceki aşılama hikayesi, başka allerjik hastalıkların varlığı (besin allerjisi, ilaç allerjisi, astım vb.), yapılan aşının çeşidi ve içerikleri ani tip reaksiyonları belirlemede yardımcıdır. An-

cak, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını belirleme aşılarla her zaman kolay olmayabilir. Çünkü geç tip hipersensitivite reaksiyonlarının semptomları çoğu zaman özgül değildir ve araya giren infeksiyonlar da dahil olmak üzere birçok faktör benzer semptomlara neden olabilir. Gecikmiş tip reaksiyonlar IgE aracılı olmadığından, deri testlerinin veya in vitro özgül IgE testlerinin suçlu ajanı bulmada faydası olmayacaktır. Bu nedenle gecikmiş tip reaksiyonlarda çoğu zaman klinisyen zamanlama, semptomların çeşitleri ve diğer bulgularla tahmin yürütmek zorunda kalır. IgE aracılı olmayan geç tip reaksiyonlar rahatsız edici olsa da, ani reaksiyonların tersine nadiren tehlikelidir, ciddi komplikasyonlar çok az görülür ve herhangi bir aşıyla gecikmiş tip reaksiyon izlenen bir hasta, aynı aşıyla ani tip reaksiyon açısından risk grubunda yer almaz.

AŞI İÇERİĞİNE BAĞLI IgE ARACILI REAKSİYONLAR

Aşı içeriklerinden jelatin, yumurta ve lateks ile aşılama sonrası ani başlangıçlı allerjik reaksiyonlar izlenebilir.

Jelatin

Jelatin aşılara sabitleştirme amacıyla eklenmektedir. Jelatin içeren aşıları [kızamık, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), bazı difteri boğmaca tetanos (DPT), influenza, suçiçeği, kuduz, sarı humma, Japon ensefaliti] yapmadan önce, çocukta jelatin içeren gıdaların (jelibon şekerlemeler, jöleli tatlı ve pastalar vb.) alımından sonra kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem gibi IgE aracılı allerjik reaksiyon öyküsü sorgulanmalıdır. Ancak jelatinli besinlerle öykünün negatif olması, her zaman aşı içindeki jelatinle allerjik reaksiyon gelişmeyeceği anlamını taşımaz. Çünkü jelatin içeren aşıları takiben Tip 1, yani ani başlangıçlı allerjik reaksiyon izlenen ve serumlarında jelatine karşı IgE antikoru bulunduğu gösterilen bazı bireylerde daha önce jelatin içeren besinlerle allerji öyküsü bulunmamaktadır[6]. Ancak bu hastaların bir kısmı aşıdan sonra jelatinli gıdalarla allerjik reaksiyonlar geliştirir. Bunun altında yatan gerçeğin muhtemelen jelatinin farklı yollardan alımı (oral vs. enjeksiyon) olduğu düşünülmektedir. Jelatine karşı anafilaktik reaksiyonların sıklıkla Japonya'dan bildirilmesi akla bu ırkta genetik bir yatkınlık olasılığını getirmiş ve bu konudaki çalışmalar HLA-DR9 ve jelatin allerjisi arasında Asyalılara özgü güçlü bir ilişkiyi ortaya koymuştur[7].

Yumurta

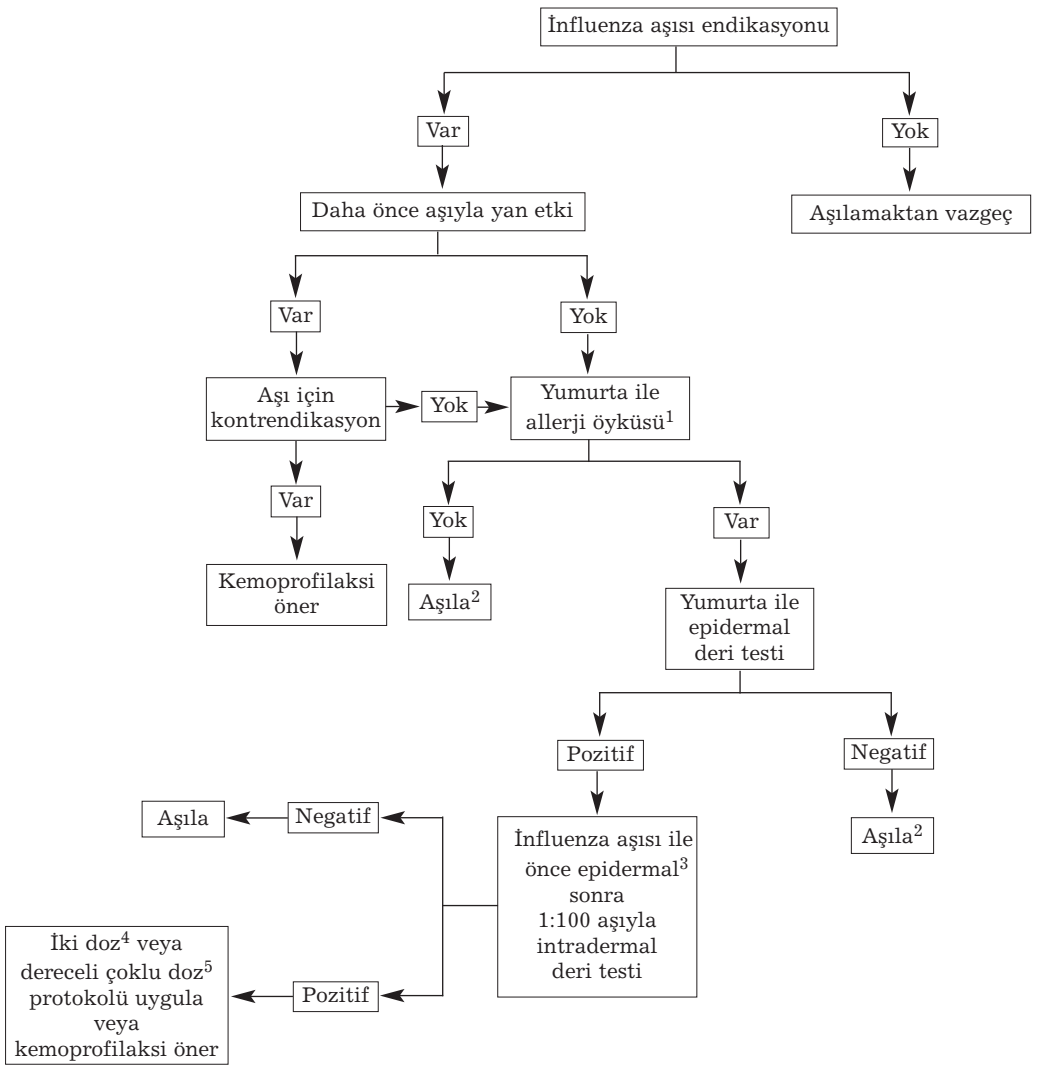
KKK, influenza ve sarı humma aşılarında yumurta proteini sırasıyla artan miktarlarda bulunur. Bu nedenle yumurta allerjisi olan bireylerde dikkate alınmalıdır. KKK aşısı piliç embriyo fibroblast kültüründe üretilmektedir. Bu yüzden içinde en çok ihmal edilebilir düzeyde bulundurmaktadır. Daha önce yumurta allerjisi öyküsü olmayan bireylerde KKK aşısı ile anafilaksi bildirilmesi, yumurta allerjisi olduğu bilinen bireylerde ise KKK aşısıyla herhangi bir allerjik reaksiyonun izlenmemesi ve aşıyla uygulanan epidermal deri test sonucunun aşılamaya karşı gelişecek immünolojik reaksiyonu belirlemesi nedeni ile Amerikan Pediatri Akademisi yumurta allerjisi olan bireylerde tek olarak kızamık veya kabakulak veya kombine KKK aşıları ile immünizasyon öncesi deri testi önermemektedir[8]. Yumurta allerjisi olduğu bilinen çocuklara kızamık veya KKK aşılarının diğer çocuklara olduğu gibi yapıldığı çalışmalarda hiçbir allerjik reaksiyonun bildirilmemesi bu yaklaşımın güvenilir olduğunu göstermiştir[9].

İnfluenza aşısı ise embriyonlu tavuk yumurtasının allantoik sıvısında üretilmektedir. Bu nedenle ölçülebilir miktarda yumurta proteini içermektedir. Ancak farklı influenza aşılarında yumurta protein içeriği 0.2-42 µg/mL arasında değişmektedir[10]. Araştırmalar yumurta protein içeriği ≤ 1.2 µg/mL olan influenza aşılarının yumurta allerjisi olan bireylere tek veya iki doza bölünerek güvenle yapılabileceğini ortaya koymuştur. Aşının içindeki yumurta protein konsantrasyonu bilinmiyorsa veya 1.2 µg/mL'den fazlaysa aşının dereceli çoklu dozlar halinde yapılabileceği bildirilmiştir[11] (Şekil 1).

Sarı humma aşısı tavuk embriyosu kültüründe üretilmektedir. Bu nedenle yumurta proteini içermekte ve aşılanacak bireylerde, aşılama öncesi mutlaka yumurta allerjisi sorulmalıdır.

Lateks

Lateksle allerjik reaksiyon aşının içinde bulunduğu flakonun kapağı, enjektör pistonları doğal lateksten üretilmiş ise aşının lateksle teması nedeni ile görülebilir. Ancak bu oran son



[1]Yumurta allerjisi kesin tanı almamışsa, sonraki değerlendirmede incele.
[2]Yaşa uygun intramusküler doz uygulanmalı.
[3]Eğer aşı içindeki yumurta içeriği bilinmiyorsa veya > 1.2 µg/mL ise aşıyı 1:10 dilüe ederek başla.
[4]Eğer aşı içindeki yumurta içeriği ≤ 1.2 µg/mL ise.
[5]Eğer aşı içindeki yumurta içeriği bilinmiyorsa veya > 1.2 µg/mL ise.

Şekil 1. Yumurta allerjisi olan hastada influenza aşılaması için algoritma.

yıllarda giderek azalmıştır, çünkü artık bu amaçla sentetik plastik kullanılmaktadır.

Antibiyotikler

Neomisin, streptomisin, polimiksin B ve klortetrasiklin bazı aşılarda bulunmaktadır. Halen hiçbir aşıda penisilin veya sülfonamidler veya bunların deriveleri kullanılmamaktadır. İnaktif polio aşısı çok düşük miktarda streptomisin, neomisin ve polimiksin B içermektedir. Canlı virüs aşılarından kızamık, kızamıkçık, kabakulak tek başlarına veya kombine şekilde (KKK) ve suçiçeği aşısı neomisin içermektedir[5]. Tek olguda neomisin içeren KKK aşısıyla anafilaksi bildirilmiştir. Neomisine temas allerjisi olduğu bilinen yedi yaşındaki bir çocuğa, KKK aşısıyla dereceli aşılama protokolü, desensitizasyon uygulanırken anafilaksi gelişmiştir[12]. Ancak bu olgunun diyetinde yumurta ve jelatini tolere ettiği bildirilmesine rağ-

men, yumurta veya jelatin allerjisini ekarte etmek adına ileri tetkik uygulanmamıştır. Daha önce neomisin ile anafilaksiye girdiği bilinen olgularda, neomisin içeren aşıların uygulanması kontrendikedir. Bu olgular için desensitizasyon önerilmemektedir.

AŞILARDAKİ BAĞIŞIKLAYICI AJANA BAĞLI IgE ARACILI REAKSİYONLAR

Difteri

Difteri toksoid aşısıyla nadiren olgu raporları halinde Tip 1, yani IgE aracılı reaksiyon bildirilmiştir. Aslında difteri toksoid aşısı sonrası birçok bireyin serumunda antidifteroid IgE antikoru gösterilmiştir. Ancak tekrarlayan difteri aşısı bu bireylerde nadiren jeneralize reaksiyonla sonuçlanmış, çoğunda aşının uygulandığı bölgede lokal reaksiyon izlenmiştir. Bazı aşılarda (Hib ve 7-valan pnömokok aşıları) difteri proteini (CRM 197) konjugasyonda kullanılmaktadır. Konjugasyonda kullanılan bu difteri proteinine karşı da jeneralize ürtikeryal reaksiyon bildirilmiştir[13]. Bu nedenle difteri toksoid aşısıyla allerjik reaksiyon bildirilen bireylerde, konjuge aşı kullanılanacak diğer aşılamalarında konjugasyonda kullanılan proteinin ne olduğu kontrol edilmeden uygulama yapılmamalıdır.

Hepatit B

Hepatit B aşısına karşı serumda IgE antikorunu tespit edecek test tarif edilmemesine rağmen, zamanlama ve reaksiyon semptomları açısından anafilaksi ile uyumlu raporlar VAERS'e bildirilmiştir. Hepatit B aşısı ile yaklaşık 600 bin uygulamada bir kez anafilaktik reaksiyon tahmin edilmektedir[14].

Haemophilus influenzae Tip b

Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısıyla anafilaksi nadir olgu raporları şeklinde bildirilmiştir. Bir olguda, polisakkarid Hib aşısının konjuge proteinine (CRM 197-difteri proteini) karşı IgE antikoru gösterilmiştir[13].

İnfluenza

ABD'de yılda 60 milyon dozun üzerinde influenza aşısı yapılmasına rağmen, bağışıklayıcı ajana özgül hiç anafilaksi olgusu bulunmamaktadır. Bu amaçla bildirilen tüm olguların yumurta allerjisi nedeni ile olduğu ortaya konulmuştur.

Japon Ensefaliti

Daha önce de belirtildiği gibi, Japon ensefaliti aşısı jelatin içermektedir ve aşı sonrası ani gelişen reaksiyonların çoğu jelatin içeriğine bağlanmıştır. Çünkü bu olguların hepsinde antijelatin IgE gösterilmiştir. Ancak bir de Japon ensefaliti aşısından genellikle iki-üç gün sonra aşılanan bireylerin yaklaşık %1'inde genellikle deriye lokalize ürtiker ve anjiyoödem şeklinde, nadiren de hipotansiyon ve solunum sıkıntısı bulguları ile gözlenebilen geç tipte reaksiyonlar tanımlanmıştır[15]. Kısıtlı sayıdaki çalışmalarda bu geç tip reaksiyonlar açısından atopik bireylerin (daha önce ürtiker, astım, allerjik rinit veya atopik egzama öyküsü bulunması) daha fazla risk altında olduğu rapor edilmiştir[16].

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK)

KKK aşısı ile her 10 milyon dozda iki uygulamada anafilaksi bildirilmektedir[17]. Ancak bu anafilaksi olgularının %27-92'sinden jelatin sorumlu tutulmaktadır[18].

Boğmaca

Boğmaca aşısının hem ilk dozu (hastaların 1/3'ünde) hem de pekiştirme dozları (hastaların 2/3'ünde) serumda boğmacaya karşı IgE antikoru oluşumuna neden olmaktadır[19]. Ancak IgE yapısındaki boğmaca antikorları lokal reaksiyonlara karşı yatkınlık sağlasa da, genellikle sistemik allerjik reaksiyonlar için risk oluşturmamaktadır[20]. Boğmaca aşısına karşı IgE oluşumunun bireyin atopik durumundan bağımsız olduğu gösterilmiştir[20].

Kuduz

İnsan diploid kuduz aşısı ile ani tipte hipersensitivite reaksiyonu birkaç olguda tanımlansa da, laboratuvar olarak aşıya özgül IgE bu olgularda çalışılmamıştır[21]. Ancak aşının diğer içeriklerine karşı IgE antikoruyla serum hastalığına benzer reaksiyon tanımlanmıştır[22].

Tetanos

Tetanos aşısı, difteri gibi toksoid yapıda bir aşıdır ve toksoide özgül IgE antikorları alıcılarda gösterilmiştir[23]. Buna rağmen pekiştirme dozları birçok bireyde sistemik reaksiyona yol açmamaktadır[24]. Toksoide özgül IgE antikorları alüminyum adjuvanla ilişkilendirilmektedir[25]. Ölümle sonuçlanan birkaç anafilaksi olgusu bildirilmesine rağmen, çok azında aşıya özgül IgE antikoru rapor edilmiştir. Pe-

kiştirme tetanos aşısı sonrası Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu tanımlanan bir çocuk, güvenli bir şekilde dereceli doz uygulaması ile aşılanabilmiştir[26].

Suçiçeği

Suçiçeği aşısı sonrası her 1 milyon dozda üç anafilaksi olgusu rapor edilmiştir[27]. Ancak bunların bir kısmı jelatin allerjisiyle ilişkilendirilmiştir[28].

Sarı Humma

Sarı humma aşısı ile anafilaksi her 1 milyon dozda yedi olarak bildirilmesine rağmen, bunların çoğunun yumurta ve jelatine bağlı olduğu ortaya konmuştur[29].

AŞILARA KARŞI ŞÜPHELİ IgE TİPİNDE REAKSİYONLARA YAKLAŞIM

Aşıya karşı şüpheli IgE aracılı reaksiyon tanımlanan olgularda üç soruya yanıt aranmalıdır:

1. Reaksiyonun Zamanlaması ve Semptomları Anafilaksi ile Uyumlu mu?

Bu konuyla ilgili ABD'de Ulusal Aşı Hasarı Telafi Programı [National Vaccine Injury Compensation Programme (VICP)] bazı tanımlamalar yapmıştır[1]. Buna göre;

Büyük olasılıkla anafilaksi: Aşı yapıldıktan sonra dört saat içinde deri (ürtiker, anjiyoödem, "flushing") ve solunum semptom ve bulguları (solunum sıkıntısı, nefes darlığı, vizing, stridor) varlığı olarak tanımlanır.

Olasılıkla anafilaksi: Aşı yapıldıktan sonra dört saat içinde sadece deri (ürtiker, anjiyoödem, "flushing") veya solunum (solunum sıkıntısı, nefes darlığı, vizing, stridor) veya gastrointestinal sistem (kramp tarzında karın ağrısı, inatçı kusma, ishal) veya hipotansiyon semptom veya bulgularının varlığı olarak tanımlanır. Yine aşı uygulamasını takiben dört saatten uzun süre geçtikten sonra ortaya çıkan deri ve/veya solunum semptom ve bulguların varlığı da olasılıkla anafilaksi olarak tanımlanmaktadır.

2. Daha Önce Aynı veya Farklı Bir Aşı veya Besinle (Jelatin, Yumurta, Tavuk vb.) Anafilaksi Öyküsü Var mı?

Eğer hasta bu soruya "evet" yanıtı veriyorsa üçüncü soruyu yanıtlamak gerekir. Hastada aşının ilk dozuyla anafilaksi izlenildiğinde bu reaksiyon aşının içindeki bağışıklayıcı ajanla değil, aşının içindeki diğer içeriklerle (jelatin, yumurta, neomisin vb.) ilişkili olduğu akla gelmelidir.

3. Aynı Aşıya veya Benzer İçeriğe Sahip Diğer Aşıların Pekiştirme Dozlarına İhtiyaç Var mı?

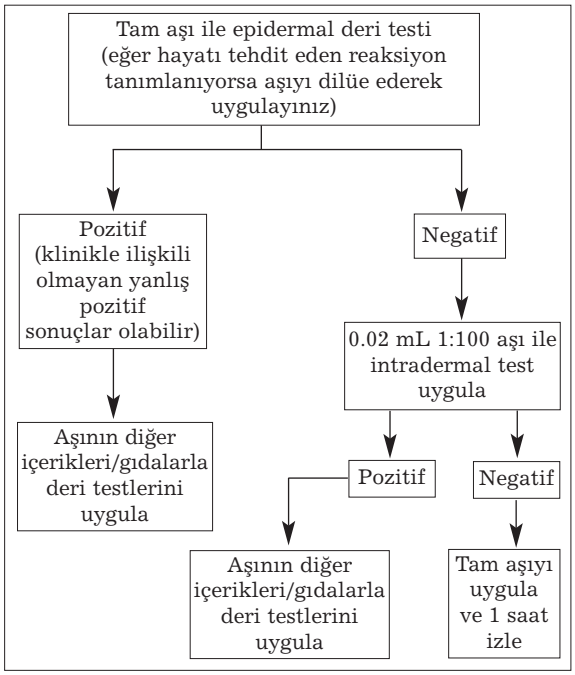
Eğer pekiştirme dozuna ihtiyacı yoksa, hasta bu aşıya karşı allerjik kabul edilerek aşı uygulanmamalıdır. Eğer pekiştirme dozuna ihtiyacı olup olmadığı belli değilse, serumda daha önceki aşıyla oluşan koruyucu antikor titresine bakılmalıdır. Yeteri kadar koruyucu antikor titresi mevcutsa, aşının pekiştirme dozu uygulanmamalıdır. Eğer koruyucu antikor titresi yetersiz ise aşılamaya ihtiyaç vardır. Pekiştirme dozuna ihtiyacın olduğu belirlenen bireylerde aşı ve içerikleri (jelatin, yumurta, tavuk vb.) ile deri testi uygulanmalıdır (Şekil 2). Aşı içerikleri/gıdalarla epidermal deri testi uygulanabilir. Bu amaçla ticari yumurta ekstreleri influenza ve sarı humma aşıları için kullanılmalıdır. Sarı humma aşısı olacak bireylere ayrıca, ticari tavuk ekstreleriyle de epidermal deri testi uygulanabilir. Jelatinle epidermal test koymak için, marketlerde satılan şekerli jelatin tozlarından faydalanabilinir. Bunun için bir çay kaşığı dolusu jelatin tozu, 5 mL serum fizyolojik ile karıştırılarak kullanılabilir. Bu aşamadan sonra pekiştirme dozuna ihtiyaç duyulan bireylerde Şekil 3'teki algoritma izlenmelidir. Deri testleri sonucu pozitif bulunan olgularda aşıyla desensitizasyon uygulanarak aşılama yapılmalıdır (Tablo 1). Ancak bu durumda anafilaksiye müdahale edebilecek şekilde hazırlık tamamlandıktan sonra desensitizasyon uygulanmalıdır.

AŞI İÇERİĞİNE BAĞLI IgE ARACILI OLMAYAN REAKSİYONLAR

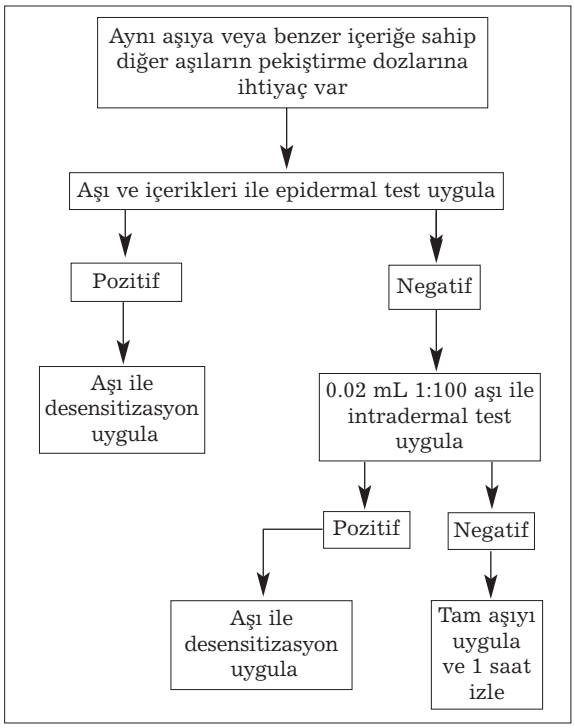
Tüm aşılarda enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı, şişlik, hassasiyet, kızarıklık, ısı artışı gibi minör reaksiyonlar izlenebilir. Nadiren ateş gibi sistemik bulgu da verebilir. Ancak bu tip reaksiyonlar aşı uygulaması için kontrendikasyon oluşturmaz.

Neomisin

Neomisin ile geç tipte hipersensitivite reaksiyonları temas egzaması şeklinde izlenir. Enjeksiyon bölgesinde 48-96 saat içinde küçük, eritemli, geçici papül şeklinde görülür. Bu tip reaksiyon normal popülasyonun %1'inde izlen-



Şekil 2. Aşılarla deri test uygulamaları.



Şekil 3. Aşılarla anafilaksi düşünülen olgularda aynı veya benzer içeriğe sahip aşılarla pekiştirme dozuna ihtiyaç varlığında izlenecek algoritma.

mektedir[30]. Neomisin ile temas egzaması oluşturmak için yama testinde 100-1000 µg kullanılması gerekmektedir[31]. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, KKK, suçiçeği ve polio aşılarında doz başına 25 µg neomisin bulunmaktadır ki bu temas egzaması oluşturacak dozun 1/4'üne denk gelmektedir. Bu nedenle neomisinle temas egzaması aşılama için herhangi bir kontrendikasyon oluşturmaz.

Tablo 1. Aşıyla desensitizasyon şeması.*

Aşı dilüsyonu	Hacim (mL)
1:100	0.05
1:10	0.05
1:1	0.05
1:1	0.10
1:1	0.15
1:1	0.20

* Basamaklar arası 15 dakika beklenilmelidir.

Tiomersal

Tiomersal içeren aşılarda neomisin benzeri geç tip hipersensitivite reaksiyonu rapor edilmiştir, ancak bu durum yine aşılamaya engel değildir.

Alüminyum

Alüminyum tuzları aşı adjuvanı olarak 1930'lu yıllardan bu yana kullanılmaktadır. Aşı içindeki antijenin yavaş salınımına ve immünmodülatuar hücrelerin enjeksiyon bölgesine göçünü artırarak, aşının immünojenik gücünü artırmaktadır. Alüminyum içeren aşılardan sonra subkütan nodüller izlenebilir. Genellikle bir-iki hafta ya da ay içinde kaybolur. Bu nodüllerden persistan olanların patolojilerinde alüminyum birikimi ve inflamatuvar hücreler ile karakterize hipersensitivite reaksiyonu gösterilmişse de genellikle alüminyumun irritan etkisine bağlanır[32].

AŞILARDAKİ BAĞIŞIKLAYICI AJANA BAĞLI IgE ARACILI OLMAYAN REAKSİYONLAR

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK)

Aşılama sonrası bir hafta içinde geçici kızamık benzeri hafif döküntü (%5) ve 5-10 gün sonra ateş (%15) görülebilir. Kızamık, kızamıkçık ve KKK aşıları sonrası iki ay içinde trombositopeni (1 milyon aşılamada bir olguda) gözlenebilir[14]. Trombositopeni daha çok ilk aşıyla idiyopatik trombositopenik purpura geliştiren olgularda görülse de, diğer dozlarda da gelişebilir. Kızamık ve kızamıkçık ile doğal

infeksiyon sonrası trombositopeni geliştirme riski aşıya göre 10 kat daha fazladır[33]. Artrit aşılama sonrası bildirilse de, kronik artrit nedeni olarak gösterilmemiştir.

Boğmaca

Tam hücre DBT aşısı, aselüler forma (DaBT) geçildikten sonra febril konvülziyon, ensefalopati, hipotonik-hiporesponsif atak ve durdurulamayan ağlama nöbetleri belirgin ölçüde azalmıştır. Ensefalopati dışında diğer durumlar sekel bırakmadıkları için aşının tekrar yapılması (aselüler formu) için kesin kontrendikasyon oluşturmaz. Bu durum özellikle boğmaca salgını riski olan bir yerde yaşanılıyor veya böyle bir bölgeye ziyaret yapılacaksa, aşının getirisi daha fazla olduğu için engel oluşturmaz.

Tetanos

Daha önce yapılan aşılar, yeterli miktarda antitetanos toksoid antikoru oluşturarak enjeksiyon bölgesinde artus reaksiyonu nedeni ile lokal şişlik ve ağrılara neden olabilir. Nadiren üst kol ve omuzda derin, sürekli ağrı ile karakterize brakiyal nörit gelişebilir. Bu durumda tekrarlayan dozların enjeksiyonu uygun değildir.

Suçiçeği

Aşılama sonrası enjeksiyon yerinde (%3), jeneralize (%3) veya dermatomu tutan tipik herpes zoster benzeri döküntüler izlenebilir. Aşı suşuna veya vahşi tipte virüse bağlı gelişebilir. Aşı suşuna bağlı döküntü (ortalama 21 gün), vahşi suşa göre (ortalama 8 gün) daha geç döküntüye neden olduğu bildirilmiştir[34].

Sarı Humma

Sarı humma aşısı sonrası ensefalit ve ölümle sonuçlanan olgular bildirilmiştir. Bu olguların bazılarında aşı suşu izole edilmiştir. En riskli grup bebeklerdir. Bu nedenle risk taşımadıkça dokuz aydan küçük bebeklere uygulanması önerilmemektedir[35].

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Aşılarla hipersensitivite reaksiyonları görülebilir, ancak hayatı tehdit eden reaksiyonlar nadirdir.

2. Hipersensitivite reaksiyonunun tipi sıklıkla öykü, semptom ve bulguların ortaya çıkış zamanı ve çeşitleri ve tedaviye yanıt süreleri ile belirlenir.

3. Aşılarla ani tip hipersensitivite reaksiyonlarında tanı için yardımcı deri testleri ve serumda özgül IgE testleri kullanılabilinir.

4. Aşıya karşı hipersensitivitesi kanıtlanmış, aşının yapıldığı hastalığa karşı yeterli koruyucu antikor düzeyi tespit edilmiş, aşıyla hayatı tehdit eden komplikasyonlar açısından yüksek riskli ve aşının yapıldığı hastalık için düşük riskli bebeklerde tekrar aynı aşı yapılmamalıdır.

5. Aşıyla ani tip hipersensitivite için yeterli kanıtı ve koruyucu antikoru bulunmayan hastalar, önlem alınarak aynı aşıyla tekrar aşılanabilir.

6. Aşıyla ani tip hipersensitivite için yeterli kanıtı bulunan, ancak yeterli koruyucu antikoru olmayan hastalar, reaksiyona neden olan aşı allerjeninin bulunmadığı alternatif aşı mevcutsa bununla aşılanmalıdır.

7. Aşıyla ani tip hipersensitivite için yeterli kanıtı bulunan ve aşının yapıldığı hastalığa karşı riskli grupta yer alan, ancak yeterli koruyucu antikoru ve aşı allerjeninin bulunmadığı alternatif aşısı olmayan hastalar, özel önlemler altında aşıyla desensitizasyon uygulanarak aşılanmalıdır.

8. Aşılarla gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu tarifleyen hastalarda tekrar aşılama için önceki reaksiyonun şiddeti ve pekiştirme dozlarının gerekliliği düşünülerek karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kelso JM. Adverse reactions to vaccines. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse W, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE (eds). Middleton's Allergy Principles and Practise. 6th ed. Philadelphia, 2003:1665-78.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Summary of the joint statement on thiomersal vaccines. MMWR 2000;622-31.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. MMWR 1999;48:1007.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Prevention of poliomyelitis: recommendations for use of only inactivated polio virus vaccine for routine immunization. Pediatrics 1999;104:1404-6.
5. Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: Diagnosis and management. Immunol Allergy Clin North Am 2003;23:555-88.

6. 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;98:1058-61.

7. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y ve ark. A strong association between HLA-Dr9 and gelatin allergy in the Japanese population. Vaccine 2001;19:3273-6.

8. James JM, Burks AW, Roberson PK ve ark. Safe administration of measles vaccine to children allergic to eggs. N Engl J Med 1995;332:1262.

9. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. Vaccine 1996;14:131-4.

10. O'Brien TC, Maloney CJ, Tauraso NM. Qantitation of residual host protein in chicken embryo derived vaccinesby radial immunodiffusion. Appl Microbiol 1971;21:780.

11. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:834-40.

12. Kwitten PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. Am J Dis Child 1993;147:128-9.

13. Nelson MR, Oaks H, Smith LJ ve ark. Anaphylaxis complicating routine childhood immunization: *Haemophilus influenzae* b conjugated vaccine. Pediatr Asthma Allergy Immunol 2000;14:315.

14. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45(RR-12):1.

15. Plesner AM, Ronne T. Allergic mucocutaneos reactions to Japanese encephalitis vaccine. Vaccine 1997;15:1239-43.

16. Plesner AM, Ronne T, Wachmann H. Case-control study of allergic reactions to Japanese encephalitis vaccine. Vaccine 2000;18:1830-6.

17. Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I ve ark. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics 2001;107:E27.

18. Pool V, Braun M, Kelso JM ve ark. Prevalence of anti-gelatin Ig E antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the U.S. Pediatrics 2002;110:e71.

19. Odelram H, Granstrom M, Hedenskog S ve ark. Local reactions and IgE antibodies to pertusis toxin after acellular diphteria-tetanus-pertusis immunization. Eur J Pediatr 1999;158:989-94.

20. Odelram H, Granstrom M, Hedenskog S ve ark. Immunoglobulin E and G responses to pertusis toxin after acellular diphteria-tetanus-pertusis toxin after booster immunization in relation to atopy, local reactions and aluminium content of the vaccines. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:118-23.

21. Centers for Disease Control and Prevention: Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. MMWR 1984;33:185-7.

22. Anderson MC, BaerH, Frazier DJ ve ark. The role of specific Ig E and beta-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. J Allergy Clin Immunol 1987;80:861-8.

23. Mark A, Bjorksten B, Granstrom M. Immunoglobulin E responses to diphteria and tetanus toxoids after booster with aliminium-adsorbed and fluid DT-vaccines. Vaccine 1995;13:669-73.

24. Aalberse RC, van Ree R, Danneman A ve ark. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. Int Arch Allergy Immunol 1995;107:169-71.

25. Cogne M, Balet JJ, Schmitt C ve ark. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aliminium absorbed and nonabsorbed tetanus toxoid in humans. Ann Allergy 1985;54:148-51.

26. Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and "desensitization" in tetanus vaccine hypersensitivity. Ann Allergy 1992;69:336-8.

27. Wise RP, Salive ME, Braun MM ve ark. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. JAMA 2000;284:1271-9.

28. Singer S, Johnson CE, Mohr R ve ark. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. Vaccine 1999;17:327-9.

29. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TS. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. J Allergy Clin Immunol 1999;103:698-701.

30. Prystowsky SD, Allen AM, Smith RW ve ark. Allergic contact hypersensitivity to nickel, neomycin, ethylenediamine, and benzocaine: Relationships between age, sex, history of exposure, and reactivity to standart patch tests and use tests in a general population. Arch Dermatol 1979;115:959-62.

31. Rietschel RL. Neomycin sensitivity and MMR vaccine. JAMA 1981;245:571.

32. Schafer T, Enders F, Przybilla B. Sensitization to thiomersal and previous vaccination. Contact Dermatitis 1995;32:114-6.

33. Centers for Disease Control and Prevention: General recommendations on immunization. MMWR 2002;51(RR-1):1.

34. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA ve ark. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. Vaccine 2000;19:916-23.

35. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG ve ark. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. MMWR 2002;51(RR-17):1-11.