

6.

ULUSAL ERİŞKİN BAĐIŐIKLAMASI SİMPOZYUMU

8-9 Kasım 2019 / The Ankara Hotel, Ankara



AŞI VE ALERĐI

Prof Dr Zeynep Tamay

İstanbul Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

Çocuk İmmunolojisi ve Alerji BD



Aşı sonrası istenmeyen etkiler (ASiE)

**Alerjik olmayanlar
(non-spesifik inflamatuvar yanıt)**

**Alerjik reaksiyonlar
(immunolojik)**

LOKAL

- Doku hasarı
- Yabancı madde



SİSTEMİK

- Ateş, irritabilite, döküntü..

Common, minor local vaccine reactions

Vaccine	Local adverse events (pain, swelling, redness)
Measles/MR/MMR	1 of 20 (mild rash)
Pertussis (DTaP)	Up to 1 of 4 ^a (redness or swelling)
Pneumococcal conjugate (PCV 13)	1 of 3 (swelling)
Pneumococcal unconjugated	1 of 2 (redness or pain)
Tdap	1 of 5 (redness or swelling) (3 of 4 pain)
Varicella	1 of 5 (soreness or swelling)
HPV (quadrivalent)	1 of 3 (redness or swelling)

Aşı sonrası istenmeyen etkiler (ASiE)

**Alerjik olmayanlar
(non-spesifik inflamatuvar yanıt)**

**Alerjik reaksiyonlar
(immunolojik)**

Alerjik reaksiyon

1/50 000 – 1/1 000 000

Alerjik reaksiyonlar

Geç

LOKAL

24-72 saat

- **ARTHUS** → Antj-antk kompleksi
- **SUBKUTAN NODÜL** → Antj/adjuvan TLR'e bağlı inflamasyon

Erken (IgE-aracılı)

LOKAL

0-4 saat

- Ürtiker, anjiyoödem

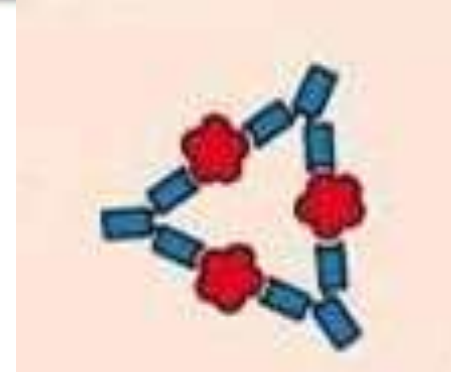
SİSTEMİK

0-4 saat

- ANAFİLAKSİ

Arthus reaksiyonu

- dTP, DTP'nin tekrarlanan dozlarında,
- Omuzdan dirseğe kadar yayılabilen ağrılı şişlik
- Aşıdan 2-8 saat sonra başlar
- Önceki aşılamalara bağlı kanda yüksek düzeyde antitoksin var
- Dolaşan antk-antj kompleksleri enjeksiyon yerinde lokal inflamasyon
- ***dT 10 yıldan erken yapılmasa iyi olur***



Antj-antk kompleksi

Subkutan nodül

- Alüminyum içeren aşular ile
- Spesifik ve non-sp immün yanıt (antj-yabancı cisim)
- Tekrar aşılamada → **dT**
- Genellikle geçici (1 ay-2 yıl)
- Kaşıntılı, ağrılı, renk değışikliği (\pm),
- Aşılmadan 5-6 ay sonra gelişebilir



Alerjik reaksiyonlar

Erken (IgE-aracılı)

LOKAL

0-4 saat

- Ürtiker, anjiyoödem

SİSTEMİK

0-4 saat

- ANAFİLAKSİ

Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults



Michael M. McNeil, MD, MPH,^a Eric S. Weintraub, MPH,^a Jonathan Duffy, MD, MPH,^a Lakshmi Sukumaran, MD, MPH,^a Steven J. Jacobsen, MD, PhD,^b Nicola P. Klein, MD, PhD,^c Simon J. Hambidge, MD, PhD,^d Grace M. Lee, MD, MPH,^e Lisa A. Jackson, MD, MPH,^f Stephanie A. Irving, MHS,^g Jennifer P. King, MPH,^h Elyse O. Kharbanda, MD, MPH,ⁱ Robert A. Bednarczyk, PhD,^j and Frank DeStefano, MD, MPH^a *Atlanta, Ga, Pasadena and Oakland, Calif, Denver, Colo, Boston, Mass, Seattle, Wash, Portland, Ore, Marshfield, Wis, and Minneapolis, Minn*

TABLE 3 Anaphylaxis after vaccination, rates; adapted from NcNeil et al., 2016.²⁰ Brighton Collaboration case definition

Vaccine	Rate/Million doses	Total doses administered (in millions)
Hib	0	1.14
Hepatitis B	0	1.29
Influenza (TIV)	1.59	8.83
MMR	5.14	0.58
Pertussis (Tdap)	2.89	3.12
Pertussis (DTaP)	2.07	1.45
Pneumococcal (PCV13)	0	0.74
IPV	1.65	1.22
All vaccines*	1.31	25.17

*All vaccines described in the McNeil paper

and clinical characteristics

	No. of cases (n = 33)	Pi
Year		
2009	11	
2010	8	
2011	14	
Setting		
ED	13	
OPD	20	
Age group (y)		
0-17	18	
18-49	9	
≥50	6	
Sex		
Female	20	
Race		
White	24	
Black	2	
Unknown	7	

Past history		
Atopy	28	85
Anaphylaxis*	3	9
Time to onset		
<30 min	8	24
30 to <120 min	8	24
2 to <4 h	10	30
4 to 20 h	3	10
Not documented	4	12
Treatment of episode		
Epinephrine	15†	45
Antihistamine	28	85
Corticosteroid	17	52
H ₂ -blocker	7	21
Bronchodilator	13	39
Oxygen	5	15
Intravenous therapy	5	15
Outcome		
Recovered	33	100
Follow-up care		
Inpatient	1	3
Epinephrine autoinjector prescribed	3	9
Referred to allergist	5	15

*Two patients after TIV and 1 patient after aspirin.

†Brighton Level 1 = 6, 50%; Brighton Level 2 = 9, 43%.

ANAFİLAKSİ

- AKUT gelişen,
- FATAL seyredebilen,
- SİSTEMİK aşırıduyarlılık reaksiyonu



Anafilaksi tanısı için 3 KLİNİK KRİTER

%95



Ani başlangıçlı ürtiker/anjiyoödem

+

Solunum semptomları

veya

Kardiyovasküler semptomlar

- dispne
- hışıltı
- stridor
- öksürük
- hipoksemi

- hipotansiyon
- hipotoni
- kollaps
- Inkontinans

Muhtemelen alerjik olduğu maddeyle karşılaştıktan sonra ≥ 2
sistemin tutulması



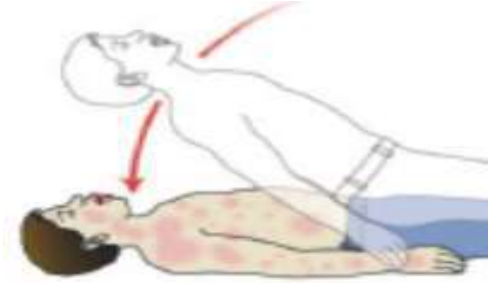
Deri

- ürtiker
- kaşıntı, kızarma
- anjiyoödem



Solunum

- dispne
- hışıltı
- stridor
- öksürük
- hipoksemi



KVS

- hipotansiyon
- hipotoni
- kollaps
- İnkontinans



GIS

- karın ağrısı
- kramp
- kusma

Alerjik olduğu maddeyle karşılaştıktan sonra

Ani hipotansiyon



- Yařa gore veya
- Sistolik TA'de %30'dan fazla duřuř



- Sistolik TA<90 mmHg
- Bazalinden %30'dan fazla duřuř

Vazovagal senkop

Vazodepressör (vazovagal) senkop

- Vagusun uyarılması
- Vazodilatasyon
- **Bradikardi**
- Hipotansiyon
- Bilinç kaybı
- Solukluk, halsizlik
- Bulantı, kusma, terleme
- **CİLT BULGULARI YOKTUR**



Semptomlar	Anafilaktik reaksiyon	Vazovagal reaksiyon
Aşı sonrası semptomların başlangıcı	Birkaç dk geçtikten sonra, ilk 30 dk içinde	Enjeksiyon sırasında veya hemen sonrasında
Respiratuvar	Hışıltı, stridor	Normal veya hiperventilasyon
Kardiyovasküler	Taşikardi, hipotansiyon	Kendini sınırlayan bradikardi, hipotansiyon
Deri	Kızarma, kaşıntılı döküntü, anjiyoödem	Soluk, terli, soğuk cilt
Gastrointestinal	Abdominal kramplar	Bulantı, kusma
Nörolojik	Bilinç değişikliği, prone yatış pozisyonuna minimal yanıt	Kendini sınırlayan bilinç kaybı, prone yatış pozisyonuna iyi yanıt

**HIZLI TANI
VE
HIZLI TEDAVI**

ADRENALİN

intramusküler



vastus lateralis

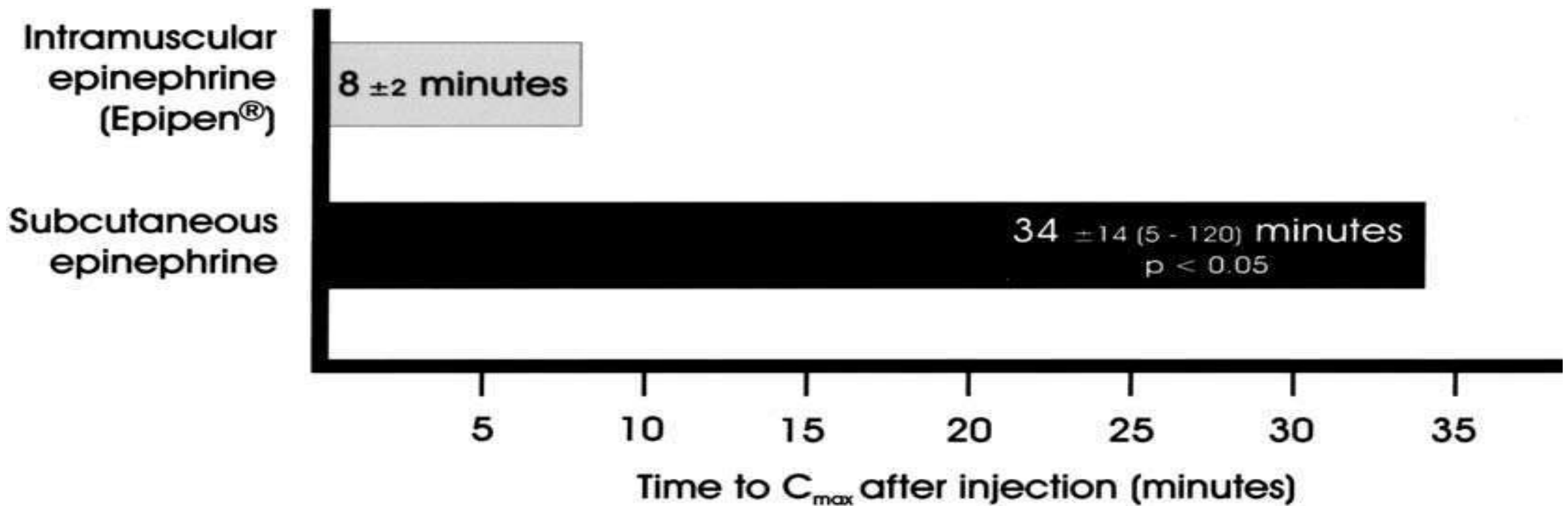


FIG 2. Absorption of epinephrine is faster after intramuscular injection than after subcutaneous injection. In a prospective, randomized, blinded study in children, the t_{max} was 8 ± 2 minutes after injection of epinephrine 0.3 mg from an EpiPen intramuscularly in the vastus lateralis. In contrast, the time to t_{max} was 34 ± 14 minutes (range, 5 to 120) after injection of epinephrine 0.01 mg/kg subcutaneously in the deltoid region. Based on data from Simons et al.¹⁴

ADRENALİN

- 0,5 mg im
- Yaptığın saati mutlaka yaz;
- Gerekirse 5-15 dakikada bir 2-3 kez tekrarla





0.15 mg adrenalin

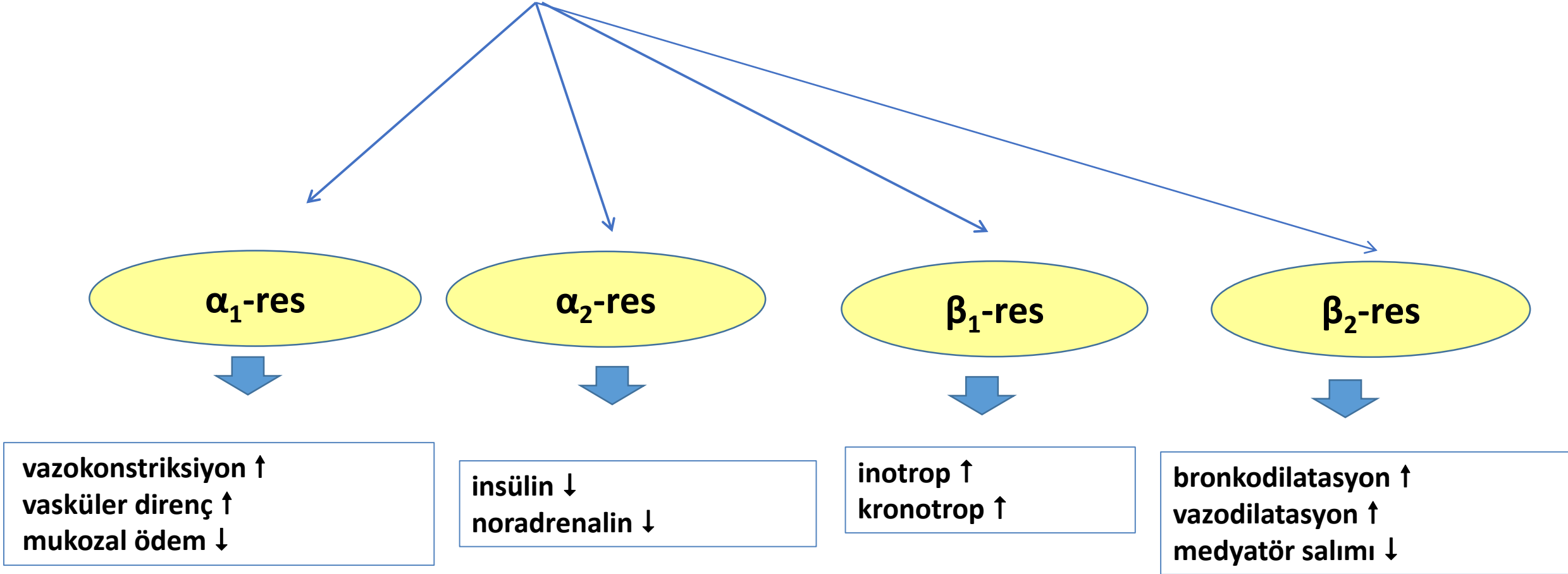
7.5-25 kg



0.3 mg adrenalin

> 25 kg

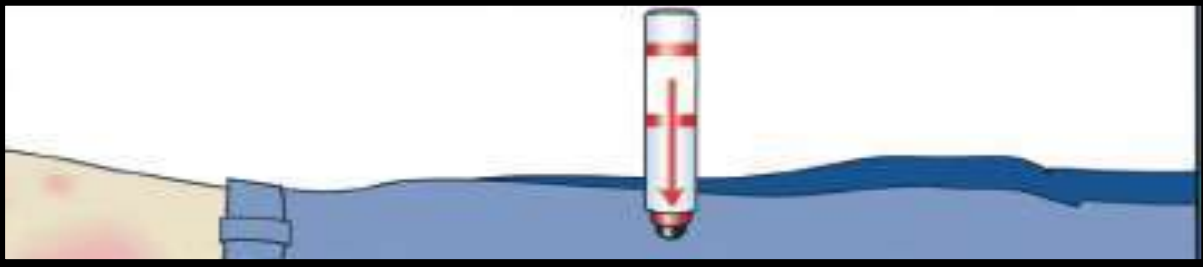
ADRENALİN



Düşük doz adrenalini paradoksal olarak medyatör salımını artırarak vazodilatasyona yol açabilir!



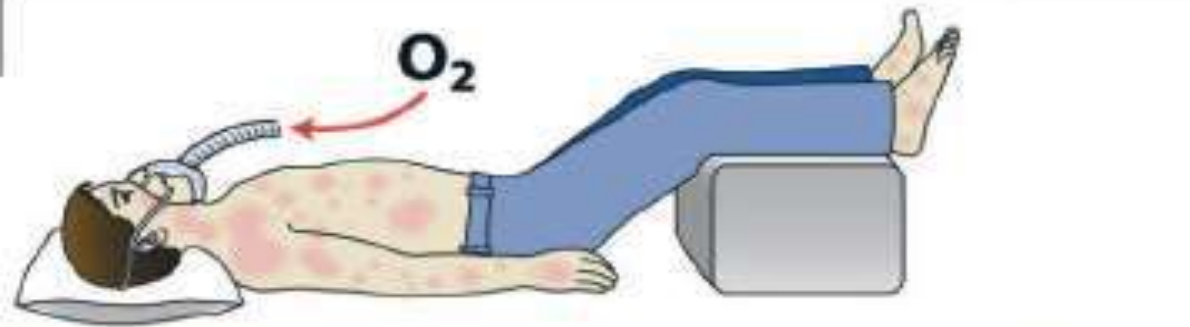
ABC



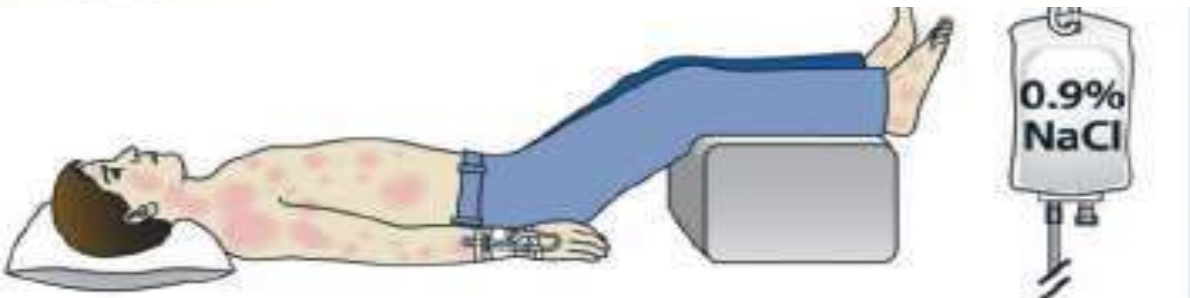
ADRENALIN IM



AYAKLARI KALDIR



OKSIJEN VER



BOLUS SF

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

- H1-antihistaminikler
- Sistemik glukokortikosteroidler
- B2-adrenerjik agonistler
- H2-antihistaminikler

Adrenalin

Farmakolojik yan etkiler

- Anksiyete

Doz aşımında

ADRENALİN İÇİN HERHANGİ BİR KONTRENDİKASYON YOKTUR

- Çarpıntı
- Solukluk
- Tremor

- MAO inh
- TAD kullananlar

Ne zaman iv epinefrin?

- Kardiyak arrestde,
- 2-3 doz im epinefrine rağmen düzelme yoksa,
- Tedaviye yanıtızsız ciddi hipotansiyonda,

Adrenalin hızlı bolus

- Miyokard iskemisi ve enfarktı
- Pulmoner ödem
- QT'de uzama
- Ventrikuler aritmi
- HT
- Intrakraniyal hemoraji

Anafilaksi tedavisinde hazır bulundurulması gereken tıbbi malzeme

Hipotansiyon ve şok tedavisi

Havayolu açıklığının sağlanması

- Oksijen
- Hazneli oksijen maskesi
- Ambu; ambu maskesi
- Orofarengeal havayolu
- Nazal kanül
- Aspirasyon tüpü
- Entübasyon tüpü

- Serum 1L (0,9% NaCl)
- İnfüzyon seti
- Üçlü musluk
- Alkollü pamuk
- Turnike
- İv kanüller, kateter
- İv kelebek iğneler
- Enjektör
- Tıbbi flaster
- Eldiven

Diđer tıbbi malzeme

- Yapılan müdahalenin saati ile kaydedilmesi için hazırlanmış belge

Tıbbi araç

Ana elemanlar

- Steteskop, tansiyon aleti
- Saat, aspirasyon aleti
- Entübasyon için laringoskop
- Kardiyopulmoner reesusitasyon için kullanılabilecek sert zemin
- Hızlı iv sıvı verebilmek için gerekli araç

Anafilaksi tedavisinde hazır bulundurulması gereken ilaçlar

Birincil ilaç

- **Adrenalin 1:1000 ampul (1mg/ml)**

İkincil ilaçlar

- H1-antihistaminikler
- B2-adrenerjik agonistler
- Glukokortikosteroid
- H2-antihistaminikler

Bulunması arzu edilenler

- EKG aleti
- Monitör (TA; EKG; KTA; DSS; SaO₂)
- Nabız oksimetresi (SaO₂)
- Defibrilatör

Erişkin Aşılama Şeması

Aşı	18-49 yaş	50-64 yaş	65≥ yaş
Tetanos, difteri (Td)	Her 10 yılda bir rapel doz aşı		
Kızamık (K) / Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK)	1 veya 2 doz aşı		
Hepatit B	3 doz aşı (0, 1, 6. aylar)		
İnfluenza	Yılda 1 doz aşı		Yılda 1 doz aşı
Pnömonokok (polisakkarid)	1-2 doz aşı		1 doz aşı
Hepatit A	2 doz aşı (0, 6 -18. aylar)		
Suçiçeği	2 doz aşı (0, 1 ya da 2. aylar)		
Meningokok	1 ya da daha fazla doz aşı		

İmmünitesi ve kontrendikasyonu olmayan tüm bireyleri kapsar.



Risk faktörü olan ve kontrendikasyonu olmayan bireyleri kapsar.



En sık hangi aşılarla alerji gelişiyor?

Alerjik hastalığı olanlar riskli midir?

Aşı bileşeninin özellikleri

Konağın özellikleri

Alerji aşının hangi bileşenine karşı gelişir?

Mikroorganizma

- Bütün
- Antijen
- Toksin
- Toksoid

Difteri toksini

- CRM (difteri toksinin non-mutant şekli)
 - Prevnar-13 1 anafilaksi (12 aylık)
 - Hib
- İnfluenza (hemaglutinin ± 2-fenoksi etanol)

Adjuvanlar

- Alüminyum hidroksit
- Alüminyum fosfat

LOKAL REAKSİYONLAR

- Tiomersal, 2-fenoksietanol
- Fenol

- **ANTB ALERJİSİ OLANDA!**
- Polimiksin B

Alerjik hastalıklar aşılama açısından bir risk faktörü müdür?

- Besin alerjileri (süt, yumurta, dana-sığır eti, alfa-gal alerjisi, jelatin, maya)

Besin kalıntıları çok az miktarlarda olduğunda –nanogram-, alerjik reaksiyon oluşturma potansiyelleri normalde yok

İnek sütü içeren aşılar

DTaP

Tdap

Td

Nanogram miktarda kazein içerirler, özel önlem almak gerekmez

YUMURTA İÇEREN AŞILAR

Aşı	Kültür	Yumurta miktarı	Yumurta alerjisi olan çocukta
KKK (measles and mumps) (rubella)	Civciv embriyosu fibroblast hücre kültürü İnsan diploid hücre kültürü	Pikogram-nanogram	Rutin uygulama
Kuduz	Civciv embriyosu fibroblast hücre kültürü İnsan diploid hücre kültürü	Pikogram-nanogram	Rutin uygulama
Influenza (inaktif aşilar)	Civciv ekstra-embriyonik allantoik sıvısı	Mikrogram Pikogram-nanogram	Ciddi anafilaktik yumurta alerjisinde alerjistin gözetiminde aşılama
			Rutin uygulama
Sarı humma	Civciv embriyosu	Mikrogram	Önce aşı ile deri testi yap

Maya (*Saccharomyces cerevasia*) içeren aşular

Hepatit B	(25 mg/doz)
-----------	-------------

HPV (kuadrivalan)	(<7mcg/doz)
-------------------	-------------

Jelatin

- Stabilizatör

- İnfluenza
- MMR
- Kuduz
- Tifoid aşısı (canlı virüs)
- Varisella
- Sarı humma
- Zoster



Lateks

- Bazı aşıların tıplarında ve tek kullanımlık enjektörlerinde var
- Lateks aşırı duyarlılığı olanlarda anafilaksi yapabilir
- Sentetik lateks hipoalerjenik , artık doğal lateks yerine kullanılıyor
- Ciddi lateks alerjisi olanlarda alternatif aşı kullanılmalı

Aşılarla karşı alerjik reaksiyonlar

DTaP, dT

- Adjuvan: Alüminyum
- Kültür: Kazein

- Arthus reaksiyonu
- Ürtiker
- Anafilaksi
- 1997 öncesinde hidrolize sığır/domuz jelatini içeriyordu, artık içermiyor

inek sütü alerjisinde aılama

- Amerika'da 2007-2010 yılları arasında;
- 0-17 ya arası DTaP ve Tdap ile aşılanan 8 çocukta anafilaksi
- Hepsinde ciddi inek sütü alerjisi var
- Hepsinde inek sütü sp IgE çok çok yüksek
- Aılar nanogram miktarda kazein içeriyordu

Influenza

- Embriyon tavuk yumurtası
- Jelatin artık içermiyor
- Aşılarda bulunan ovalbumin miktarı çok düşük (ABD aşıları)
- Influenza aşısına bağlı anafilaksi 1/1 000 000 doz, (ovalbumin içeren/içermeyen)
- Yumurta alerjisi olan ve olmayan kişilerde anafilaksi görülme sıklığı eşit

Yumurta alerjisi olan kişiye influenza aşısı rutin yapılabilir.

İnfluenza aşısının içerdiği ovalbumin miktarı bilinmiyorsa anafilaktik tipte yumurta alerjisi olan kişide aşı alerji uzmanı gözetiminde yapılması önerilir

KKK

- 1983'de iki yumurta alerjisi olan çocukta anafilaksi bildirilmiş (1 ng ovalb !!)
- 1998 öncesi en çok anafilaksi bildirimini Japonya'dandı
- Anafilaksiler içindeki yumurta içeriğine bağlıyordu, ancak daha sonradan içerdiği jelatine karşı olduğu anlaşıldı
- 1998 sonrası hipoalerjenik jelatin/jelatinsiz aşılarda üretilmeye başlandı
- Anafilaksi bildirimleri yok denecek kadar nadirleşti.

Yumurta alerjisi olan kişide KKK aşısı için özel önlem almaya gerek yok

Varicella

- Canlı virüs + jelatin
- Jelatine bağlı olduğu gösterilen anafilaksi vakaları Japonya'da var
- 1995-1999 anafilaksi 7 çocuk (3- 8 yaş) /16 100 0000 doz, ölüm yok
- 1999-2000 arası jelatin içermeyen aşı ile
- 5 adet ciddi olmayan alerjik reaksiyon /1,3 milyon doz,
- Anafilaksi yok

Japon ensefaliti aşısı

JE-VE (Ixiaro®)

- Hastalığı önlemede en önemli faktör
- İnaktive Vero hücre kültüründe elde edilen aşı
- 2009-2012 arası 275,848 dozda hipersensivite reaksiyonu 4.4%/100 000 doz
- Anafilaksi yok
- Yeni geliştirilen tipinde fare beyni de yok, jelatin de içermiyor (eskisinde vardı)
- Protamin sulfat içeriyor
- Yeni aşıda YE.ler plasebo grubundan farksız

Kuduz aşısı

- 1997-2005 arası tavuk yumurta embryonunda üretilenlerde 2 anafilaksi
- %14 lokal reaksiyonlar (asi yerinde kızarıklık, ödem, ağrı)
- Alerjik reaksiyon olarak purpura, ürtiker (% 0.3)

Tick-borne ensefalit

- Flaviviridae ailesinden,
- 3 tipi (Avrupa, Uzak Dođu, Sibirya) ciddi nörolojik hastalık yapıyor
- Batı ve Orta Avrupa'da yaygın olarak kullanılıyor
- Ani tip reaksiyon ve anafilaksi bildirimi yok
- 2015 de iki jelatine bağlı ürtiker vakası ve anafilaksi bildirilmiş (eski aşıyla)
- Protamin içeriyor

An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety

2006 to 2015

Michelle Vichnin, MD, Paolo Bonanni, MD,† Nicola P. Klein, MD, PhD,‡ Suzanne M. Garland, MD,§
Stan L. Block, MD,¶ Susanne K. Kjaer, MD,|| ** Heather L. Sings, PhD,* Gonzalo Perez, MD,*††
Richard M. Haupt, MD, MPH,* Alfred J. Saah, MD,* Fabio Lievano, MD,* Christine Velicer, PhD,*
Rosybel Drury, PhD,‡‡ and Barbara J. Kuter, PhD, MPH**

Background: A quadrivalent human papillomavirus (HPV4) type 6/11/16/18 vaccine (GARDASIL/SILGARD®) has been licensed in many countries around the world for the prevention of cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers and precancers, as well as external genital warts causally related to HPV types 6/11/16/18. Across 7 phase 3 clinical trials involving more than 29,000 males and females ages 9–45 years, vaccination was generally well tolerated. Because of its expected public health benefit in reducing cervical cancer and other HPV-related diseases, the vaccine has been implemented in the national vaccination programs of several countries, with over 178 million doses distributed worldwide.

Methods: Extensive efforts to assess the safety of the vaccine in routine practice have been conducted over the past 9 years since licensure, including more than 15 studies in more than 1 million preadolescents, adolescents and adults from various countries. Most have been performed in the general population although there have been some in special populations (pregnant women, HIV-infected individuals and those with systemic lupus erythematosus).

tions were associated with vaccination in the postlicensure setting. Serious adverse events, such as adverse pregnancy outcomes, autoimmune diseases (including Guillain–Barre Syndrome and multiple sclerosis), anaphylaxis, venous thromboembolism and stroke, were extensively studied, and no increase in the incidence of these events was found compared with background rates.

Conclusions: These results, along with the safety data from the prelicensure clinical trials, confirm that the HPV4 vaccine has a favorable safety profile. Key policy, medical and regulatory organizations around the world have independently reviewed these data and continue to recommend routine HPV vaccination.

Key Words: human papillomavirus, vaccine, safety, surveillance, Gardasil

(Pediatr Infect Dis J 2015;34:983–991)

Aşı ile anafilaksi öyküsü olan kişide aşılama

1. Gerçekten anafilaksi mi?
Vagal senkop olmasın?
2. Aşının tekrarlanması gerekli mi ?
3. Aşının hangi bileşeni alerjik reaksiyona neden oldu?

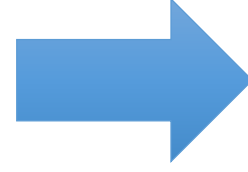
Aşı ile önlenebilir hastalıklardan koruyucu antikor düzeyleri

Vaccine	Protective level of IgG antibody \geq
Diphtheria	0.1 IU/mL ¹¹
<i>Haemophilus influenzae b</i>	0.15 μ g/mL ²⁹
Hepatitis A	10 mIU/mL ³⁰
Hepatitis B Surface Antibody	10 mIU/mL ³¹
Measles (Rubeola)	120 PRN titer ³²
Polio types 1, 2, and 3	1:8 neutralizing antibody titer ³³
Rabies	0.5 IU VNA/mL ³⁴
Rubella	10 IU/mL ³⁵
Tetanus	0.1 IU/mL ¹¹
Yellow fever	0.7 IU/mL ²⁹

IU, International units; *mIU*, milli-international units; *PRN*, plaque reduction neutralization; *VNA*, virus-neutralizing antibodies.

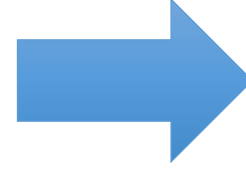
Aşı ile anafilaksi öyküsü olan kişide aşılama

1. Gerçekten anafilaksi mi?
Vagal senkop olmasın?



Anafilaksiye benziyor

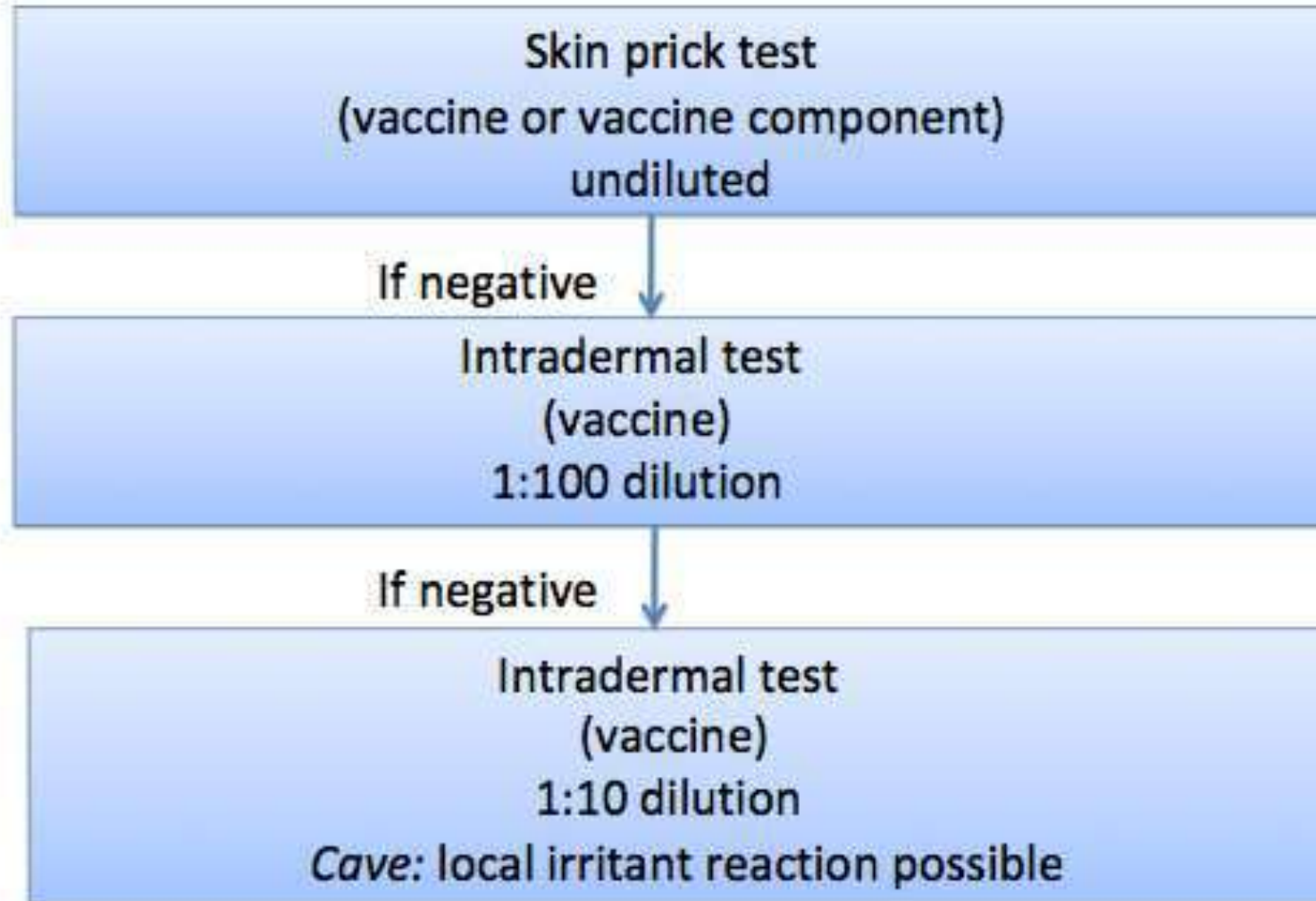
2. Aşının tekrarlanması gerekli mi ?



EVET

1. Aşıya karşı alerjisi olduğunu gösterecek bir test var mı?

Aşı ile anafilaksi öyküsü varlığında



Deri prik test
Intradermal test

(-)

(+)

- Tam doz aşığı yap
- Anafilaksi önlemlerini al
- 30 dk bekle

- Alternatif aşı varsa yap
- Aşığı mutlaka yapman gerekirse bölerek yap

Aşının artan dozlarla verilmesi

0,5 mL'lik aşı için aşağıdaki dozlar 15 dakika aralıklar ile uygulanır

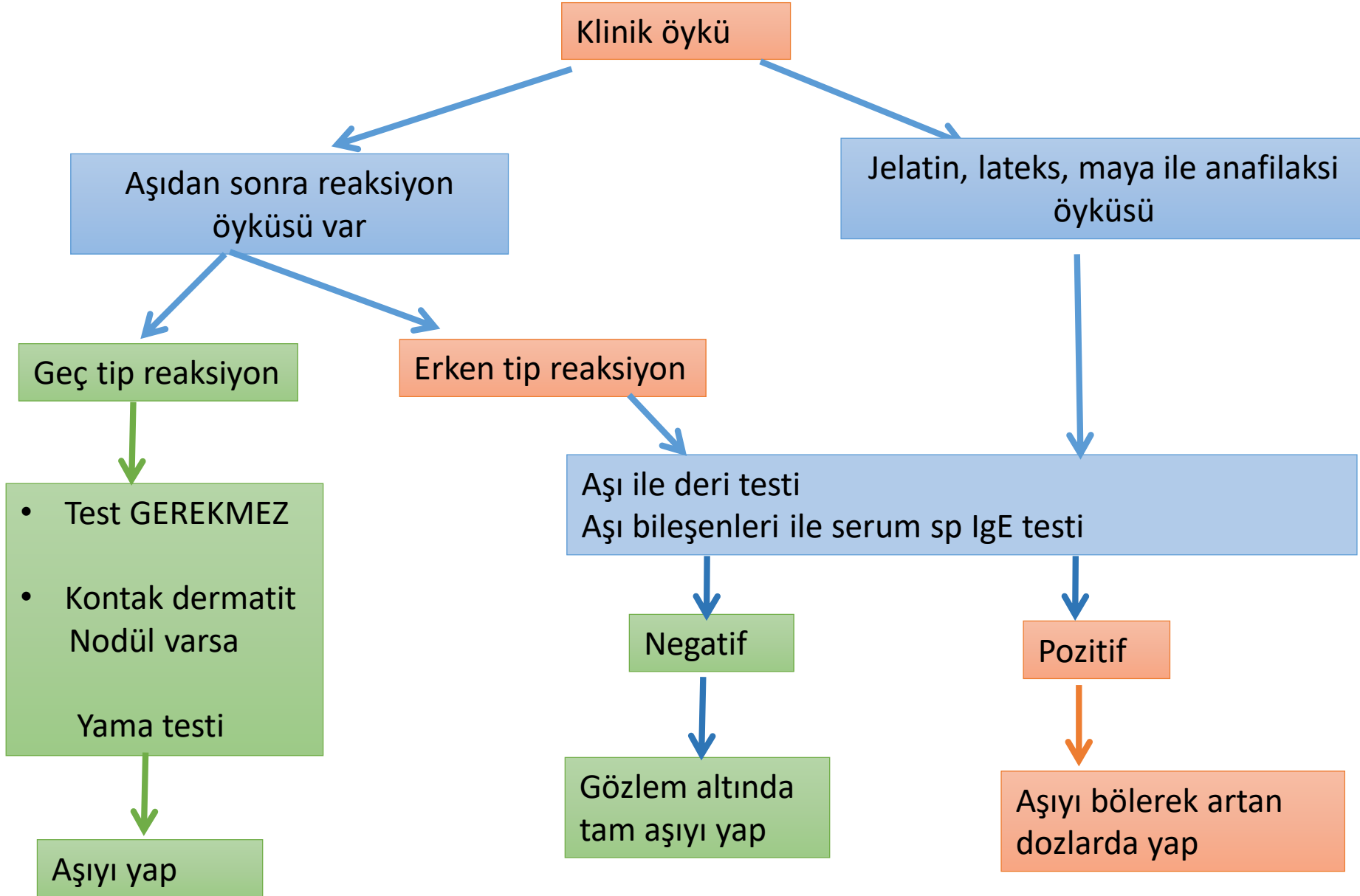
0,05 mL 1:10 sulandırılarak

0,05 mL tam konsantrasyon

0,1 mL tam konsantrasyon

0,15 mL tam konsantrasyon

0,2 mL tam konsantrasyon



İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Çocuk Alerjisi ve İmmünoloji BD



Prof Dr Zeynep Tamay
Prof Dr Cevdet Özdemir
Dr Öğr Üyesi Esra Özek
Uzm Dr Ayşe Süleyman
Uzm Dr Sevgi Sipahi
Uzm Dr Zeynep Hızlı Demirkale



Teşekkürler