



İnek Sütü Alerjisi Olan Sütçocuğunda Kızamık Aşısı ile Gelişen Anafilaksi

Anaphylaxis Developing after Measles Vaccine in an Infant with Cow's Milk Allergy

Pınar UYSAL¹, Şenol ALAN², Faruk DEMİR¹, Duygu ERGE¹, Ayşe YENİGÜN¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Allerji ve Klinik İmmünoloji BD, Aydın, Türkiye
Department of Pediatric, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Aydın, Turkey

² Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Biyoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye
Department of General Biology, Division of Biology, Bülent Ecevit University Faculty of Arts and Sciences, Zonguldak, Turkey

ÖZ

İnek sütü alerjisi çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir. İnek sütü içinde bulunan kazein, whey, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin ve sığır gamma-globulinleri en iyi bilinen allerjenlerdir. Burada, ağır inek sütü alerjisi tanısı alan, eliminasyon diyeti ile takip edilen, ve içerisinde alfa-laktalbumin hidrolizatı bulunan canlı atenüe kızamık aşısı uygulaması sonrasında hayatı tehdit eden ağır anafilaksi gelişen bir sütçocuğu sunulmuştur. Olguda alfa-laktalbumine karşı yüksek düzeyde immünoglobulin E (IgE) tipi antikorların varlığı spesifik IgE analizi ve sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforez (SDS-PAGE) yöntemi ile gösterilmiştir. İnek sütü alerjisi tanısını alan veya inek sütü proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğundan şüphelenilen çocuklara önlem alınmadan canlı atenüe kızamık aşısının yapılması tehlikeli olabilir.

Anahtar kelimeler: Aşı, alfa-laktalbumin, anafilaksi, inek sütü alerjisi, kızamık

Geliş Tarihi: 06/11/2016 • **Kabul Tarihi:** 29/03/2017

ABSTRACT

Cow's milk allergy is the most common food allergy in children. Casein, whey, alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin and bovine gamma-globulin are the best known allergens in cow's milk. Herein, we present an infant who was diagnosed with severe cow's milk allergy, followed-up with an elimination diet, and experienced a life-threatening severe anaphylaxis after live attenuated measles vaccine containing alpha-lactalbumin hydrolysate. High levels of immunoglobulin E (IgE) antibodies were determined by specific IgE analysis and the sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) method. It might be dangerous to administer live attenuated measles vaccine to children diagnosed with cow's milk allergy or to children suspected of being highly sensitive to cow's milk proteins.

Key words: Vaccine, alpha-lactalbumin, anaphylaxis, cow's milk allergy, measles

Received: 06/11/2016 • **Accepted:** 29/03/2017

GİRİŞ

İnek sütü alerjisi çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir. Erken çocukluk döneminde insidansı yaklaşık %3 düzeyindedir (1). İnek sütü proteinleri yaklaşık 20 çeşit olmasına rağmen özellikle beşi allerjik niteliktedir. Bunların en sık bilinenleri kazein ve whey proteinleridir. Kazeinler inek sütünün yaklaşık %76-86'sını oluşturur.

Diğerleri sırasıyla alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin ve sığır gamma-globulinleridir (2).

Ülkemizde kızamık hastalığı etkili aşılama programları ile eradike edilmiş olmasına rağmen son yıllarda ülke dışından gelen ve kızamık enfeksiyonu taşıyan olgulara rastlanmaktadır. Bu nedenle, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 2012 yılı Haziran ayından itibaren

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Pınar UYSAL

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
e-posta: druyisal.pinar@gmail.com

9-12 ay arası bebeklere tek doz canlı atenüe kızamık aşısı (Serum Enstitüsü, Hadapsar, Pune, Hindistan) uygulanması önerilmektedir (3). Aşının içeriğinde laktalbümin hidrolizat, kısmi hidrolize jelatin, sorbitol (E420), L-histidin, L-alanin, trisin, arjininhidroklorür, ile minimum esansiyel vasat bulunmaktadır. Laktalbümin hidrolizat inek sütünde bulunan bir proteindir. Laktalbümin hidrolizat, peyniraltı suyundan elde edilmekte ve aşılarda adjuvan görevi yaparak antijene verilen immün yanıtın artırılmasında görev almaktadır (4).

Burada, ağır inek sütü alerjisi tanısı almış ve halen süt ve süt ürünlerine karşı eliminasyon diyeti alan dokuz aylık bir olguda kızamık aşısı sonrasında gelişen ağır anafilaksi sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

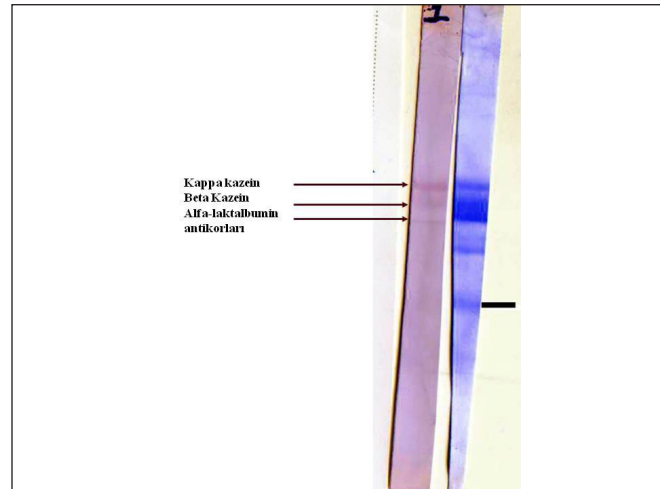
Dokuz aylık kız olgu ilk kez üç aylıkken muhallebi yedikten sonra göz kapaklarında şişme ve yanaklarında kızarıklık olması nedeniyle doktora başvurmuş. İnek sütü alerjisinden şüphelenilerek doktor tarafından süt ve süt ürünlerini tüketmemesi önerilmiş. Olgunun altı ve sekiz aylık iken, içinde süt bulunan kek ve börek ile temas ettikten kısa bir süre sonra huzursuzluk, tüm vücutta yaygın ürtiker, yüzde anjioödem ve hışıltısı olmuş. Her iki allerjik reaksiyonda da hastaya müdahale edilmiş, tekrar inek sütü alerjisi olabileceği söylenerek eliminasyon diyeti önerilmiş.

Hasta dokuz aylık iken aile sağlığı merkezinde canlı atenüe kızamık aşısı uygulandıktan birkaç saniye sonra tüm vücutta kızarıklık, dudak ve gözlerde anjioödem, perioral siyanoz, solunum sıkıntısı, hışıltı ve uykuya eğilim gelişmiş. Dış merkezde hasta ağır anafilaksi öntanısı ile sistemik antihistaminik ve kortikosteroid uygulandıktan sonra hastanemiz acil servisine yönlendirilmiştir. Hastanın gelişinde acil serviste yapılan fizik muayenesinde vital bulguları olağandı. Tüm vücutta yaygın ürtiker plakları ile göz ve dudaklarında anjioödem vardı. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre 9660/mm³ (%70.5 nötrofil, %25.8 lenfosit, %1.1 eozinofil), Hb 12,3 g/dL iken serum biyokimyasal değerleri ve tam idrar incelemesi normaldi. Hastanın 48 saatlik gözlem süresince anafilaktik reaksiyonu tekrarlamadı ve mevcut bulguları zaman içinde tamamen düzeldi. Sistemik antihistaminik ve kortikosteroid tedavisine 72 saat süre ile devam edildi.

Hastadan alınan kan örneğinde CAP yöntemi (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, İsveç) ile bakılan

serum spesifik IgE analizinde inek sütü alfa-laktalbümin 21.3 kU/L, beta-laktoglobülin 31.8 kU/L, kazein 65.3 kU/L, süt proteini 52.6 kU/L, keçi sütü 35.6 kU/L; yumurta akı 1.47 kU/L, yumurta sarısı 0.38 kU/L bulundu. Taburculuğundan 3 ay sonra bakılabilen jelatin spesifik IgE düzeyi negatif (<0.35 kU/L) bulundu. Hastamızın allerjik reaksiyon yaşadığı gıdaların içerisinde yumurta bulunma olasılığının yüksek olması nedeni ile bakılan yumurta Spesifik IgE düzeyleri pozitif olmasına rağmen, hastamız yumurtayı sorunsuz bir şekilde tüketebildiği için yumurta alerjisi dışlandı.

Hastada aşı içinde bulunan düşük düzeydeki süt proteini ile anafilaksi geliştiği düşünülerek deri prik testleri yapılmadı. Serum spesifik IgE analizlerinin yanı sıra, hastadan alınan kan örneğinde süt proteinlerine karşı IgE tipi antikorların varlığı değerlendirildi. Bu amaçla, yağsız süt proteinleri sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforez (SDS-PAGE) yöntemi ile ayrıştırıldı ve polivinilidenflorit membrana aktarıldı. Membranın hastadan alınan serum örneği ile muamelesi ve anti immünoglobülin E (IgE) tipi antikorlar ile işaretlenmesi sonucu hastada kappa kazeine yüksek, beta kazein ve alfa laktalbümine ise orta düzeyde IgE tipi antikor taşıdığı belirlendi. Ayrıca, kızamık aşısının içinde yumurta allerjenlerine rastlanmadı. Şekil 1'de hastanın serumunda bulunan kappa ve beta kazein ile alfa-laktalbümine karşı IgE tipi antikorlar, IgE bağlayıcı antikorlar ile (Anti-IgE antikorları) işaretlenerek pembe bant üzerinde



Şekil 1. Serumdaki inek sütü proteinlerinin SDS-PAGE yöntemi ile yürütülmesi ve anti-IgE tipi antikorlar ile işaretlenmesi sonucu hastanın kappa kazein, beta kazein ve alfa-laktalbümine karşı IgE tipi antikorları gösterilmiştir.

gösterilmiştir. Hastamız halen inek sütüne bağlı anafilaksi tanısı ile eliminasyon diyeti almakta ve gerektiği durumda kullanmak üzere adrenalın hazır kit (0.15 mg) taşımaktadır.

TARTIŞMA

Canlı atenüe kızamık aşısı ülkemizde rutin aşılama programı içinde olan bir aşıdır. Daha önce ülkemizde kızamık aşısı ile anafilaksi geçiren bir olgu bildirilmemiştir. Kızamık aşısının neden olabileceği reaksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada yumurta, inek sütü, buğday ve kedi epiteline duyarlılığı saptanan ve yumurta dışında eliminasyon diyeti alan çocuklarda aşı ile yapılan deri prik ve intradermal testlerinde sağlıklı çocuklara göre daha fazla reaksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada toplam 7 olguda aşı uygulama yerinde kısmi allerjik reaksiyon saptanmış olup olguların hiçbirinde anafilaksi görülmemiştir (5). Ancak bu aşının markası, üretim yeri, içeriği ve allerjik reaksiyona neden olan bileşik belirtilmemiştir.

Bir başka çalışmada Çin'in Sichuan bölgesinde 3,380,378 çocuk atenüe kızamık aşısı ile aşılanmış; 26 olguda allerjik reaksiyon gelişmiş ve risk milyonda 6.5 olarak bildirilmiştir. Yirmi altı olgunun sadece birinde anafilaksi, yedisinde ürtiker ve 18'inde deride erüpsiyon saptanmıştır. Çalışmada kullanılan aşının markası, üretim yeri, içeriği ve allerjik reaksiyonları yaşayan olguların klinik öykü ve ileri tetkik sonuçları hakkında bilgi verilmemiştir (6). Aynı çalışmada bahsedilen aşı ile ilişkili diğer yan etkiler akut dissemine ensefalomyelit (14.5 milyonda bir olguda), idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), Henoch-Schönlein Purpurası (28 olgu) ve Stevens-Johnson sendromudur (1 olgu) (6).

Canlı atenüe kızamık aşısının içinde bulunan laktalbümin hidrolizatın allerjik reaksiyonlara neden olabileceği bildirilmektedir (7). Bir zamanlar inek sütü allerjisi olan çocuklara verilen whey hidrolizatı olan mamalar çocuklarda allerjik reaksiyonlara neden olduğu için artık tercih edilmemektedir. Heyman ve ark. (8) inek sütü allerjisi olan altı aylık bir çocukta, Nilsson ve ark. da (9) üç yaşındaki bir çocukta laktalbümin hidrolizat içeren mama ile allerjik reaksiyon olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde, Ragno ve ark. (10) 15 inek sütü allerjisi olan çocukta ikisinde laktalbümin hidrolizat içeren mama ile allerjik reaksiyon yaşandığını göstermiştir. Vierucci ve ark. (11) ise inek sütü allerjisi açısından yüksek riskli çocuklara laktalbümin hidrolizat içeren mama verilmesi durumunda IgE ve IgG antikorlarının geliştiğini göstermiştir.

Olgumuzda laktalbümin hidrolizat içeren mama kullanma öyküsü olmamasına rağmen IgE tipi antikorların varlığını tespit edilmiştir.

Öte yandan kızamık, kızamıkçık ve kabakulak (MMR aşısı) aşısının yumurta allerjisi olan olgularda kullanımı ile ilgili tartışmalar uzun yıllardan beri devam etmektedir. MMR aşısının 0.5 mililitresinde 0.5-1 nanogram kadar yumurta proteinleri ihtiva edebilmektedir (12). Son 10 yılda besin allerjisi olan çocuklarda MMR aşısının güvenilirliği ile ilgili en kapsamlı çalışma Patja ve ark. (13) tarafından gerçekleştirilmiş, yumurta allerjisi olan çocuklarda MMR aşısı sonrasında anafilaksi ve ürtiker gelişme riski 100.000 enjeksiyonda 1 saptanmıştır. MMR aşısının yumurta allerjisi olan çocuklar için güvenli olduğu, daha önce aşı ile reaksiyon yaşayan çocuklar haricinde herkese toplum merkezlerinde yapılabileceği bildirilmiştir. Bu veriler ışığında Amerikan Pediatri Akademisi yumurta allerjisi olan çocuklara test yapılmaksızın MMR aşısının uygulanabileceğini önermiştir (14). Bu yaklaşım Amerika ve Avrupa ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de kabul görmektedir.

Ülkemizden sunulan bir olgu serisinde Yavuz ve ark. (15) inek sütü ve yumurta allerjisinin beraber olduğu üç sütçocuğunda MMR aşısı uygulaması sonrasında allerjik reaksiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu olguların süt ve yumurta eliminasyonu ile semptomsuz takip edildiği ve MMR aşısı (Serum Enstitüsü, Hadapsar, Pune, Hindistan) ile aşılandıktan hemen sonra anafilaksi geçirdikleri belirtilmiştir. Yazarlar olgulardan ikisinin yumurta Spesifik IgE düzeylerinin düşük saptandığını, yumurta allerjilerinin zaman içinde normale döndüğünü ve çocuklarda görülen reaksiyonların aşı içinde bulunması muhtemel yumurta proteini ile ilişkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir. Sonuçta, yazarlar aşılarda içinde bulunan başka bir molekülün reaksiyonlara neden olabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir.

Diğer taraftan, aşılarda içinde bulunan jelatin ve neomisin yumurtaya aşırı duyarlılığı olan çocuklarda reaksiyonlara neden olan diğer allerjik maddelerdir. MMR aşısının uygulanması ile görülen reaksiyonların yaklaşık dörtte birinde reaksiyonların jelatine karşı olduğu saptanmıştır (16). Yavuz ve ark.nın (15) sundukları üç olguda jelatin allerjisi saptanmamıştır. Olgumuzda da bakılan jelatin spesifik IgE normal düzeyde bulunmuştur.

Sonuçta, inek sütü allerjisi ülkemizde en sık görülen besin allerjisidir. İnek sütü allerjisi olan veya inek sütü proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu düşünülen

çocuklara önlem alınmadan canlı atenüe kızamık aşısının yapılması tehlikeli olabilir. Bu yaş grubunda besin allerjisinin giderek artması nedeniyle içerisinde süt proteinleri bulduran aşuların uygulanması esnasında hayatı tehdit eden ağır allerjik reaksiyonlara karşı dikkatli olmak gerekmektedir. Aşılama yapılan sağlık merkezlerinin anafilaksi gelişme riskine karşı acil tedavi önlemlerini önceden almasının, gelişebilecek ağır allerjik reaksiyonların önlenmesi ve hızlı tedavisi için oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Host A, Halcken S. Cow's milk allergy: Where have we come from and where are we going? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:2-8.
2. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:507-26.
3. ağılık Bakanlığı aşı sonrası yan etkiler genelgesi. URL: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-6694/asi-sonrasiistenmeyen-etkiler-genelgesi.html> adresinden erişildi.
4. Pihlanto-Leppala A. Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: Opioid and ace inhibitory peptides. *Trends in Food Science and Technology* 2001;10:347-356.
5. Hirokado M, Takamasu T, Takenouchi H, Kotoyori T, Kurihara K. Measles vaccination for children with allergic diseases. *Arerugi* 2002;51:622-9.
6. Liu Q, Wang J, Ao R, Yang C, Fang G, Wan C, et al. Measles vaccine adverse events reported in the mass vaccination campaign of Sichuan province, China from 2007 to 2008. *Vaccine* 2011;29:3507-10.
7. Pond M. Adjuvants in vaccines (cited 2016 January 10). Available from <http://www.westonaprice.org/health-topics/vaccination/adjuvants-in-vaccines/>
8. Heyman MB, Stoker TW, Rudolph CD, Frick OL. Hypersensitivity reaction in an infant fed hydrolyzed lactalbumin contained in a semielemental formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:253-6.
9. Nilsson C, Oman H, Halldén G, Lilja G, Lundberg M, Härfast B. A case of allergy to cow's milk hydrolysate. *Allergy* 1999;54:1322-6.
10. Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993;152:760-2.
11. Vierucci A, Macagno F, Janes A, Rossi ME, Resti M, Azzari C. IgG subclasses against bovine alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin in infants fed with a seroprotein hydrolysate. *Pediatr Med Chir* 1993;15:17-21.
12. Fox AT, Swan KE, Prekin M, duToit G, Lack G. The changing patterns of measles, mumps and rubella vaccine uptake in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44:999-1002.
13. Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:E27.
14. American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Pickering LK. (ed). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006: 9-53.
15. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, Kalayci O, Sackesen C. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100:e94-6.
16. Chernin LR, Swender D, Hostoffer RW. Cracking the shell on egg-hypersensitive patients and egg-containing vaccines. *J Am Osteopath Assoc* 2011;111:S5-6.