

Yumurta Alerjisi Olan Çocuklarda Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşılama Öncesinde Deri Testi Ne Kadar Gerekli? Aşı Ne Kadar Güvenli?

Is Skin Prik Test Necessary Before Measles-Mumps-Rubella Vaccination in Children with Egg Allergy? How Safe is the Vaccine?

Müjde Tuba Çöğürlü, Işıl Eser Şimşek

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmunolojisi Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısında bulunan kızamık virüsü civciv embriyo hücrelerinde üretilmektedir ve yardımcı madde olarak jelatin içermektedir. Jelatin veya yumurta alerjisi olan kişilerde KKK aşısı uygulaması, sağlık personeli ve ailelerde kaygı oluşturmaktadır. Çalışmamızda, yumurta alerjisi olan hastalarda Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşılama sürecinin güvenli olup olmadığının ve aşı öncesi test yapılmasının gerekliliğinin belirlenmesi planlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma 2016-2018 yılları arasında prospektif olarak dizayn edildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji polikliniğinde izlenen immünglobulin E (IgE) aracılı yumurta alerjisi tanımlı hastalara, Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı öncesi ticari yumurta beyazı ve sarısı ile prik, taze (çiğ) yumurta ile prik, jelatin ve Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı ile prik, 1/100 sulandırılmış aşı ile intradermal deri testleri yapılması, yumurta spesifik IgE çalışması planlandı.

BULGULAR: IgE aracılı yumurta alerjisi olup Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı yapılacak 62 hasta çalışmaya alındı. Hastaların median yaşı 12 ay (9-24 ay) olup %28'i (n= 17) i kızdı. Hastaların 49 (%79) u atopik dermatit, 8 (%12) i ürtiker, 2 (%3,2) 'si anafilaksi ve 2 (%3,2) 'si atopik dermatit ve ürtiker birlikteliğiyle takip ediliyordu. Bir (%1,6) hastada klinik şikayet olmadan spesifik IgE ve cilt testi pozitifliği mevcuttu. Hastaların tümünde jelatin ile yapılan prik testler, aşı ile yapılan prik ve intradermal testler negatif saptandı. Tüm hastalara aşı tam doz uygulanarak hastalar 1 saat gözlem altında tutuldu. Yumurta ilişkili ürtikeri olan, ilk Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısından sonra maküler döküntüsü olan bir hastada aşı uygulandıktan 30 dakika sonra aynı şekilde hafif maküler döküntü gelişti, tedavisiz geriledi. Diğer 61 hastada reaksiyon görülmedi. Reaksiyon oranı %1,6 (1/62) doz olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bulgularımız yumurta alerjisi olan hastalarda KKK aşısı öncesi test yapılmasının gerekli olmadığını ve aşının güvenle uygulanabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: yumurta alerjisi, kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı, deri prik test, intradermal test

ABSTRACT

INTRODUCTION: Measles virus is produced in chick embryo cells. The administration of measles-rubella-mumps vaccine creates unnecessary anxiety in children with egg allergy by the families and healthcare personnel. The aim of this study to determine whether it is safe to vaccinate measles-rubella-mumps in patients with egg allergy and whether pre-vaccination testing is necessary.

METHODS: The study was prospectively designed between 2016-2018. We administered measles-rubella-mumps vaccine to patients with egg allergy at Kocaeli University Medical Faculty Pediatric Allergy and Immunology Department. Before vaccination, prick with commercial egg white and yellow, prick with fresh (raw) food, prick with gelatin and measles-rubella-mumps vaccine, intradermal skin test with 1/100 diluted vaccine and measure of egg white and yellow specific immunglobuline E (IgE) were performed in all patients. The patients were given a full dose vaccine.

RESULTS: Sixty-two patients with IgE mediated egg allergy were included in the study. The median age was 12 months and 28% (n=17) of the cases were female. According diagnostic distribution, the patients had atopic dermatitis (n=49; 79%), urticaria (n=8; 12%), anaphylaxis (n=2; 3.2%) and atopic dermatitis with urticaria (n=2; 3.2%). One (1.6%) patient had specific IgE and skin test positivity without clinical complaints. There was no positive skin test with vaccine and gelatin or intradermal test. All patients were vaccinated at full dose, observed for 1 hour. One case had mild rash. The rate of the reaction was 1.6% (1/62).

DISCUSSION and CONCLUSION: Our findings suggest that pre-vaccination testing is not necessary in patients with egg allergy and that the vaccine can be safely administered.

Keywords: egg allergy, measles-rubella-mumps vaccine, skin prick test, intradermal test

İletişim / Correspondence:

Dr. Müjde Tuba Çöğürlü
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmunolojisi Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
E-mail: dr_tubayldz@yahoo.com
Başvuru Tarihi: 21.05.2018
Kabul Tarihi: 07.02.2019

GİRİŞ

İnek sütü ve yumurta alerjisi çocuklarda en sık görülen besin alerjileridir. Süt alerjisinden sonra ikinci sıklıkta görülen yumurta alerjisinin 5 yaş altında görülme sıklığı % 1,8-2'dir (1). İmmunglobulin E (IgE) aracılı yumurta alerjisi olan olgularda oluşabilecek reaksiyonlar ürtiker, anjiyoödem veya anafilaksidir. Yine karma tip hastalıklardan atopik dermatit ve eozinofilik özefajit, IgE aracılı olarak görülebilmektedir. Tanı için deri prik testi ve serum spesifik IgE ölçümü yapılabilir. Fakat besin alerjisi tanısında, sorumlu besin ile eliminasyon ve çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu altın standarttır (2).

Yumurta beyazı yirmiden fazla glikoprotein içermektedir, bunlardan ovalbumin en fazla bulunan, ovomukoid ise en alerjik yapıya sahip olanıdır (3). Tavuk embriyo fibroblast kültüründe üretilen aşılarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), sarı humma ve influenza aşılardır. KKK aşısının içinde bulunan ovalbumin eser miktardadır. (0,5-1 nanogram) (4). KKK aşısına bağlı bildirilen hipersensitivite reaksiyonları nadir (1,8-14,4 milyon dozda bir) ve lokal eritem, ürtiker gibi hafif reaksiyonlardır (5). KKK aşısı sonrası gelişen anafilaktik reaksiyonların, yumurta alerjisi olan ve olmayan olgular arasında benzer oranlarda olduğu literatürde bildirilmiştir (6). Aşıya bağlı gelişen alerjik reaksiyonların daha çok jelatin veya neomisin gibi diğer aşı bileşenlerine bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmesine rağmen (7-9), birçok olguda sorumlu alerjen saptanamamaktadır (10-12). Ülkemizde kullanılan ticari preparat (MMRII®) 14,500µg/0,5ml doz jelatin içermektedir (13).

Ülkemizde rutin aşı programında, 12. ayda ve ilköğretim 1. sınıfta yapılmakta (14) olan KKK aşısı ile ilgili bu çelişkili sonuçlar, yumurta alerjisi olan çocukların ailelerinde ve sağlık personeline, aşıya bağlı alerjik reaksiyonlar açısından gereksiz kaygı oluşturmaktadır.

Bu nedenle biz de kliniğimizde prospektif olarak IgE aracılı yumurta alerjisi ile izlenen, KKK aşı uyguladığımız hastalarda aşı öncesi prik ve intradermal test uygulamasının gerekli olup olmadığını saptamayı ve aşı sonrası reaksiyon sıklığını değerlendirmeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, yumurta alerjisi olan 62 hastaya kliniğimizde KKK aşısını uygulamayı planladık. Hastaların demografik verileri, yumurta ile oluşan alerjik reaksiyon, eğer yapıldıysa daha önceki KKK aşısı sonrası oluşan reaksiyon değerlendirildi. Tüm hastalara aşılama anında yumurta beyazı ve sarısı spesifik IgE, yumurta ticari prik, taze (çiğ) gıda ile prik, jelatin ve MMR aşısı ile prik, 1/100 sulandırılmış aşı ile intradermal deri testleri yapılması, MMR aşısı tam doz uygulanarak hastaların 1 saat gözlem altında tutulması planlandı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınmıştır.

Deri ticari prik ve taze (çiğ) gıda prik testi

Tam (çiğ) yumurta allerjeni ve ticari yumurta beyazı ve sarısı ile lanset kullanılarak uzman hekim tarafından deri prik testi yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. (ALK-Abelló, Horsholm, Denmark). Testten 20 dakika sonra değerlendirmede endürasyon çapının negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olması pozitif kabul edildi.

KKK aşısı ile prik ve intradermal test

Aşı (MMRII®) ile prik yapıldı ve 20 dakika sonra değerlendirilen endürasyon çapının negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olması pozitif kabul edildi. Prik test negatif saptanan hastalara 1/100 sulandırılmış aşı ile intradermal test yapıldı, 20 dakika sonra oluşan endürasyonun başlangıç büyük kabarcık endürasyon çapından 3 mm fazla olması pozitif kabul edildi.

Jelatin ile prik test

Bir çay kaşığı jelatin 1 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak prik test yapıldı, endürasyon çapının negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olması pozitif kabul edildi (15).

Spesifik IgE testi

Yumurta beyazı ve sarısı spesifik IgE ölçümleri için floresan enzim immün değerlendirme yöntemi kullanıldı. (UniCAP, Phadia; Uppsala, İsveç). Yumurta (beyaz, sarı) spesifik IgE için $\geq 0,35$ kU/L sonuçlar pozitif kabul edildi.

BULGULAR

Altmış iki IgE aracılı yumurta alerjisi olguların median yaşı 12 ay olup %27'si (n= 17)'i kızdı. Hastaların 49 (%79)'u atopik dermatit, 8 (%12)'i ürtiker, 2 (%3,2)'si anafilaksi ve 2 (%3,2)'si atopik dermatit ve ürtiker birlikteliği ile takip edilmekteydi. Biri (%1,6) klinik şikayeti olmayan fakat spesifik IgE ve cilt testi pozitifliği olan bir hastaydı. Olguların 35 (%56)'inde inek sütü alerjisi birlikteliği mevcuttu. (Tablo 1). Jelatin ile yapılan prik, aşı ile yapılan prik ve ID testler tüm hastalarda negatif saptandı. Yumurta ilişkili ürtikeri olan ve ilk KKK aşısından sonra maküler döküntü gelişen bir hastada aşı uygulandıktan yaklaşık 30 dakika sonra yine maküler döküntü gelişti, izlemde tedavisiz geriledi. Reaksiyon oranı %1,6 (1/62) doz olarak bulundu. (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri	
	Tüm olgular (n:62)
Aşı yapılma yaşı (median)	12 ay
İnek sütü alerjisi eşlik eden olgular	35 (%56)
Kız cinsiyet	17(%27)
Klinik tanı dağılımı	
Atopik dermatit	49 (%79)
Ürtiker	8 (%12)
Ürtiker+Atopik dermatit	2 (%3,2)
Anafilaksi	2 (%3,2)
Önceki aşı ile reaksiyon öyküsü	1 (%1,6)

Tablo 2. Olguların deri testi ve aşı reaksiyon sonuçları	
	Tüm olgular (n:62)
Deri testi(mm)/SpIgE(kU/L) (mean±SD)	
Yumurta prik mm	4,3±3,08
Yumurta prik to prik mm	11±6,2
Yumurta beyazı SpIgE	19,5±30,4
Yumurta sarısı SpIgE	9,8±22,2
Jelatin ile DPT pozitifliği	0
KKK ile DPT (1/1) test pozitifliği	0
KKK ile DPT (1/100) test pozitifliği	0
KKK ile reaksiyon	1 (%1,6)
DPT: deri prik testi, SpIgE: spesifik IgE	

TARTIŞMA

Çalışmamızda, tüm hastalarda aşı öncesinde yaptığımız jelatin prik, aşı ile prik ve ID testleri negatif saptadık. Sadece, 9. ayda yapılan KKK sonrasında hafif döküntüsü olan bir hastada (12. ayda) aşı uygulandıktan yaklaşık 30 dakika sonra maküler döküntü gelişti, izlemde tedavisiz geriledi.

Reaksiyon oranını %1,6 (1/62) doz olarak olarak saptadık.

Sağlık Bakanlığı 2008 'Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi'nde KKK aşısı için, jelatin ve neomisin ile anafilaksi, yumurta ile anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyon kesin kontrendikasyon olarak bildirilmekte, 'anafilaksi dışındaki yumurta alerjileri engel değildir' ibaresi bulunmaktadır (14). Red Book (Kırmızı Kitap)'ta yumurta alerjisi olan hastalarda (ciddi hipersensitivite öyküsü olsa bile) anafilaktik reaksiyon için riskin düşük olduğu, oluşan reaksiyonların daha çok jelatin gibi aşı bileşenlerine bağlı olduğu bildirilmiştir. Fakat daha önce yapılan aşı sonrasında alerjik reaksiyon gelişen hastaların bir çocuk alerji hekimi tarafından sonraki doz uygulamaları için değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (16).

KKK aşısı için kontrendike olan durumlar; aşının ilk dozundan sonra anafilaksi, neomisin, jelatin veya diğer aşı bileşenlerine karşı ağır alerjik reaksiyon, hamilelik, immün yetmezlikler, lenfoma, lösemi veya diğer maligniteler, sistemik immünsüpresif tedavi, HIV enfeksiyonu nedeni ile immün cevabın bozulduğu durumlar olarak sayılmaktadır. Yumurta alerjisi KKK aşısı için kontrendikasyon değildir (17). Fakat literatürde bildirilen nadir vakalar nedeni ile yumurta alerjisi olan hastalarda KKK aşısı sırasında oluşabilecek alerjik reaksiyonlar, çocuk hekimleri, aile hekimleri ve ailelerde endişe yaratmaktadır. Aynı zamanda yumurta alerjisi olan çocuklara KKK aşısı uygulamasının güvenli olduğuna dair pek çok yayın bulunmaktadır (7, 18-25).

KKK aşısı uygulaması öncesi aşı ile deri prik test uygulaması konusunda farklı görüşler bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda aşı öncesi test yapılması gerektiği savunulmaktadır. Aşı ile ilişkili alerjik reaksiyonlar üzerine Uluslararası Uzlaşma Raporu'nda yumurta alerjili olgularda KKK aşısının güvenli olduğu bildirilmektedir. Ancak önceki aşı sonrası ani reaksiyon gelişen ya da aşının içeriğinde bulunan jelatin, neomisin gibi diğer bileşenlere alerjik reaksiyon öyküsü olan olgulara deri prik test yapılması önerilmektedir. Görülen reaksiyonun genellikle aşı bileşenlerine bağlı

olduğunu, yumurta alerjisinin KKK aşısı için kontrendikasyon oluşturmadığını ve rutinde aşı öncesi yumurta alerjisinin araştırılmasına gerek olmadığını bildirmişleridir (7). Baxter ve ark. anafilaksi öyküsü olan 20 hastanın bulunduğu toplam 200 yumurta alerjili olguya aşı ile deri prik test uygulamış, 5 olguda prik testi pozitif saptamışlardır. 150 olguya daha sonra aşı ile intradermal test yapmışlar, prik test pozitif saptadıkları 5 olgunun 4'ünde intradermal testi negatif saptayarak aşığı komplikasyonsuz uygulamışlardır. Aşı ile prik test negatif saptanan diğer 50 hastaya intradermal test yapmadan aşığı tam doz uygulanmış ve herhangi bir reaksiyon görülmediğini bildirmişlerdir. İntradermal test pozitifliği olan 15 aylık atopik dermatitli bir hastada intradermal testin 15. dakikasında anafilaksi geliştiği için uygulamayı sonlandırarak aşığı yapmamışlardır. Ancak olgunun, aşının yumurta içeriğine mi yoksa diğer bileşenlere mi alerjik olduğu belirlenememiştir. Sonuç olarak yumurta alerjisi olan hastalarda aşı öncesi test yapılması gerektiğini savunmuşlardır (18).

Fakat yapılan birçok çalışma sonucuna göre aşı öncesi test yapılması veya aşının bölünmüş dozlarda yapılması önerilmemektedir. Aickin ve ark. yumurta duyarlılığı olan 410 olgunun 5'inde aşı ile deri prik test pozitifliği, 46'sında aşı ile intradermal test pozitifliği saptamış olmalarına rağmen, aşığı tam doz uygulamış ve 4 hastada hafif reaksiyon gözlemlemişlerdir, reaksiyon oluşan hastalardan sadece bir tanesinde intradermal test pozitifliğinin olduğunu bildirmişlerdir. Deri prik test pozitifliği olan hastaların hiç birinde reaksiyon saptamamışlardır. Aşı öncesi cilt testinin yapılmasının ve aşının bölünmüş dozlarda verilmesinin gereksiz olduğunu savunmuşlardır (19). Khakoo ve ark. deri prik testin alerjik reaksiyonu öngörmeyeceğini, yumurta ile ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan olguların önlem alınarak, pediatri departmanlarında uygulanabileceğini bildirmişlerdir (20).

Cerecedo ve ark. yumurta alerjisi olan 26 çocukta deri prik testi sonrası tam doz KKK (Priorix, GSK) aşısı uygulanması ile her hangi bir reaksiyon gözlemlememişler ve yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının güvenle uygulanabileceğini bildirmiştir (21). James JM ve ark. yumurta alerjisi tanısı olan, daha önce KKK ile aşılınmamış 54 hastadan 17'sine aşı ile deri prik testi yapmış, 3 tanesinde pozitif sonuç saptanmasına rağmen, tüm hastalara aşığı tam doz olarak uygulayarak herhangi bir reaksiyon olmadığını bildirmişlerdir. Yumurtaya karşı anafilaksi gibi ağır alerjik bir reaksiyon olsa bile, bu hastalarda MMR aşısının güvenle yapılabileceğini savunmuşlardır (22). Freigang ve ark. yumurta alerjisi olan 500 hastadan 120'sinde, aşı öncesi yapılan deri prik testi ile irritan reaksiyonların olması ve aşının tam doz uygulanması ile reaksiyon görülmemesi üzerine, kalan 380 hastaya test yapmadan aşığı tam doz olarak yapmışlar ve sadece 5 hastada hafif döküntü bildirmişlerdir. Aşıya bağlı reaksiyonların aşı bileşenlerine bağlı oluşabileceği ve MMR aşısının yumurta alerjisi olan hastalarda kontrendike olmadığı belirtilmiştir (23).

KKK aşısı ile alerjik reaksiyonların çoğunun jelatin ve neomisin gibi aşı bileşenlerine bağlı olduğu çalışmalarla saptanmıştır. Kelso ve ark. 17 yaşında KKK aşı sonrasında anafilaksi geçiren bir hastada, jelatin ve KKK aşısı ile yapılan deri prik test ve her ikisi için IgE antikorunu pozitif saptamış, jelatin ile oral provokasyon sonrasında anafilaksi oluşması üzerine aşı sonrası reaksiyonun bir aşı bileşeni olan jelatine bağlı ortaya çıktığını saptamışlardır (24).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Yavuz ve ark. KKK aşılması sonrasında anafilaksi gelişen, süt ve yumurta alerjisi olan 3 olgu bildirmişlerdir. Bu olguların bakılan jelatin spesifik IgE'leri negatif olmasına rağmen, aşının diğer bileşenleri için değerlendirilmemiştir. Sağlık personellerinin sadece besin alerjisi olan hastalar için değil tüm çocuklarda, aşı sonrası gelişebilecek alerjik reaksiyonların tedavisi açısından donanımlı olması gerektiğini vurgulamışlardır (25).

SONUÇ

Çalışmamızda IgE aracılı yumurta alerjisi olan olgularda yapılan KKK aşılması sonrasında ciddi bir alerjik reaksiyon gelişmedi. Bu hastalarda, KKK aşısının diğer aşılardan yapıldığı merkezlerde aşı ile test yapılmasına ve bölünmüş dozlara gerek kalmadan uygulanmasında sakınca olmadığını düşünüyoruz. Yumurta ile gelişen anafilaksi ve/veya önceki aşıya karşı alerjik reaksiyon hikayesi olan vakalar alerji merkezine yönlendirilmelidir. Sonuç olarak bulgularımız, aşı merkezlerinde aşılanan tüm çocuklar için olası alerjik reaksiyonlara karşı müdahale ekipmanının hazır bulundurulması, sağlık ekiplerinin anafilaksi tanı ve tedavisi konusunda eğitilmesi ve hastaların aşı sonrası sağlık kuruluşunda en az 30 dakika süre ile gözlem altında tutulması şartıyla, IgE aracılı yumurta ile anafilaksi geçiren olgular dışındaki olgulara KKK aşısının çocuk alerji merkezleri dışında da güvenle yapılabileceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

KAYNAKLAR

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58.
2. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
3. Lisa M. Bartnikas, William J. Sheehan, Katherine L. Tuttle, Carter R. Petty, Lynda C. Schneider, Wanda Phipatanakul. Ovomucoid specific immunoglobulin E as a predictor of tolerance to cooked egg. *Allergy Rhinol (Providence)* 2015 Fall; 6(3): e198–e204.
4. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, et al. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol et Immunopathol* 2007;35(3):105-9.
5. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-04):1.
6. Chow WC, Eyw K, Lau YL. Measles-mumps-rubella vaccination and egg allergy. *HKJ Pediatr* 2003;8:35-9.
7. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organization Journal* 2016;9:32.
8. Elliman D, Dhanraj B. Safe MMR vaccination despite neomycin allergy. *Lancet*. 1991;337:365.
9. Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child*. 1993;147:128–9.
10. Van Asperen PP, McEnlery J, Kemp AS. Immediate reactions following live attenuated measles vaccine. *Med J Aust*. 1981;2:330–1.
11. McEwan J. Early-onset reaction after measles vaccination – Further Australian reports. *Med J Aust*. 1983;2:503–5.
12. Kemp A, Van Asperen P, Mukhi A. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *Am J Dis Child*. 1990;144:33–5.
13. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321-5.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Genişletilmiş Başıklama Programı Genelgesi, 25.02.2008, Available from: www.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpge_nelge2008pdf.
15. Kelso J.M, Greenhawt M.J, Li J.T, Nicklas R.A, Bernstein D.I, Blessing-Moore J, et al: Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: pp. 25-43.
16. American Academy of Pediatrics. Active and Passive Immunization. In: Kimbierlin D.W, Brady M.T, Jackson M.A, Long S.S, Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 54-55.
17. Kowalzik F, Faber J, Knuf M. MMR and MMR vaccines. *Vaccine*. 2017 Jul 27. pii: S0264-410X(17)30959-3.

18. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131-4.
19. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994;309(6949):223-5.
20. Khakoo G A, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320(7239):929932.
21. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, Sánchez Cano M, de la Hoz Caballer B. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007 May-Jun;35(3):105-9.
22. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med*. 1995 May 11;332(19):1262-6.
23. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy*. 1994 Dec;73(6):486-8.
24. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 Apr;91(4):867-72.
25. 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(8):94-6.