

## Analjezik proflaksisi aşı sonrası ateş reaksiyonu sıklığını ve aşı antikor yanıtını etkiler mi?

S. Songül Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

**SUMMARY:** Yalçın SS. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Does prophylactic administration of analgesics affect febrile reaction incidence and vaccine responses? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 1-3.

Our aim was to review the literature examining the effect of prophylactic administration of analgesics on febrile reaction incidence and vaccine responses. MEDLINE, EMBASE and PubMed were searched to identify randomized controlled trials on this subject. Use of prophylactic analgesics (acetaminophen or ibuprofen) may reduce the incidence of febrile reactions in infants aged 2-6 months receiving DTwP (diphtheria-tetanus whole cell pertussis) vaccine. At present, DTwP has been replaced with DTaP (diphtheria-tetanus-acellular pertussis), and fever greater than 39.5°C is uncommon for the other childhood vaccines not containing whole cell pertussis. Administration of prophylactic paracetamol was shown to reduce antibody responses of several vaccines significantly after both primary vaccination (pneumococcal vaccine serotypes, protein D, anti-polyribosyl-ribitol phosphate, anti-diphtheria, anti-tetanus, and anti-pertactin) and boosting (pneumococcal vaccine serotypes apart from 19F, protein D, and anti-tetanus). In conclusion, prophylactic paracetamol should not be given at vaccination, due to no evident benefit for moderate-severe adverse events of vaccines, given the possible reduction in vaccine responses.

*Key words: prophylactic paracetamol, analgesics, vaccine response, febrile reactions.*

**ÖZET:** Proflaktik analjezik uygulamasının febril reaksiyon sıklığı ve aşı yanıtı üzerine etkisini inceleyen kaynakların derlenmesi amaçlandı. Bu konudaki randomize kontrollü çalışmaların tesbitinde MEDLINE, EMBASE, PubMed kullanıldı. Proflaktik analjezik (asetaminofen ya da ibufen) kullanımı DTwB (difteri-tetanoz-tam hücre boğmaca) aşısı yapılan 2-6 aylık bebeklerde febril reaksiyon sıklığını azaltabilir. Günümüzde, DTwB aşısı yerine DTaB aşısı kullanılmaktadır ve tam hücre boğmaca aşısı içermeyen çocukluk çağı aşılarında 39.5°C üzerinde ateş seyrek. Parasetamol proflaksisi çoğu aşılarda antikor yanıtlarını hem primer aşılarda (pnömokok aşısı serotipleri, protein D, poliribozil-ribitol fosfat, difteri, tetanoz, ve pertaktine karşı geliştirilen antikor düzeyi) hem de rapel aşılarda (19F dışında pnömokok aşısı serotipleri, protein D ve tetanoza karşı geliştirilen antikor düzeyi) önemli derecede azaltmaktadır. Sonuç olarak, parasetamol proflaksisi orta-ağır aşı yan etkilerinde fayda sağlamazken aşı etkinliğini düşürebilme olasılığı nedeni ile kullanılmamalıdır.

*Anahtar kelimeler: parasetamol proflaksisi, analjezik, aşı yanıtı, febril reaksiyon.*

Aşılama sonrası yerel (şişlik, kızarıklık, ağrı) ve sistemik yan etkiler (ateş, kas-eklem ağrısı, halsizlik gibi) görülebilmektedir<sup>1</sup>. Bu yan etkilerin çoğu hafif ve kendiliğinden geçmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi sadece ateşli havale riski olan bebeklerde DTwB (difteri-tetanoz-tam hücreli boğmaca) içeren

karma aşılama sonrası proflaktik antipiretik kullanımı önermektedir<sup>2</sup>. Tam hücre boğmaca içeren karma aşılardan sonra ateş daha sık görülmektedir. Sağlıklı bir çocukta aşılama sonrası birden bire ortaya çıkan bu yüksek ateş aileleri korkutmakta ve hatta ailenin aşı programını yarıda bırakmasına bile yol açmaktadır<sup>3</sup>. Bu nedenle, profilaktik analjezik

uygulamasının yüksek ateş reaksiyonu sıklığı ve aşı yanıtı üzerine etkisini inceleyen kaynakların derlenmesi amaçlandı. Bu konudaki randomize kontrollü çalışmaların tesbitinde MEDLINE, EMBASE, PubMed kullanıldı.

### **Antipiretik uygulamasının aşılama sonrası ateş reaksiyonuna etkisi**

DTwB aşı yan etkileri profilaktik asetaminofen (AAP) kullanımı olan dört çalışmada<sup>4-7</sup>, ibufen kullanımı olan bir çalışmada<sup>8</sup> araştırılmıştır. İpp ve arkadaşları<sup>4</sup> 2-6 aylık ve 18 aylık çocuklarda aşılama öncesi (0-30 dakika önce) verilen ilk dozun yanı sıra 4 saat ara ile iki ek doz; Lewis ve arkadaşları ise<sup>5</sup> 2-6 aylık, 18 aylık ve 4-6 yaş grubunda çocuklarda aşılama anında ve aşılamadan 3., 7., 12. ve 18. saatlerinde uygulanan dört doz AAP profilaksisinin etkisini incelemiştir. Her iki çalışmada da, profilaktik AAP aşı sonrası ateş sıklığını 2-6 aylık çocuklarda önemli derecede azaltırken, rapel aşılamada benzer etki görülmemiştir. Benzer şekilde, aşılama anında ya da aşıdan iki saat sonra verilen tek doz profilaktik AAP uygulaması 18 aylık çocuklarda ateş sıklığını etkilememiştir<sup>7</sup>. Bununla birlikte, AAP profilaksisi verilmeyen grupta ise AAP kullanan çocuk yüzdesi ve AAP kullanım sıklığı daha az olmuştur. Beş aylık çocuklarda aşılamadan dördüncü saatte tek doz AAP profilaksisi uygulamasının ateş üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir<sup>6</sup>. Diez-Domingo ve arkadaşları<sup>8</sup> 3-7 aylık bebeklerde aşılama sırasında ve sekiz saat aralarla verilen toplam üç doz ibufenin ateş sıklığı üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Profilaktik AAP uygulamasının DTaB (difteri-tetanoz-aselüler boğmaca) aşısı reaksiyonlarına etkisi iki çalışmada incelenmiştir<sup>1,9</sup>. Jackson ve arkadaşları<sup>9</sup> DTaB aşısı sonrası ateş reaksiyonu ve yerel yan etki sıklığının hem AAP hem ibufen profilaksisi (0., 6., 12. saatlerde uygulanan üç doz), hem de plasebo alan 4-6 yaş grubu çocuklarda benzer olduğunu saptamıştır. Prymula ve arkadaşları<sup>1</sup> 459 çocukta güncel aşılarla yapılan iki açık randomize kontrollü çalışmada primer (3, 4, 5. aylar) ve rapel dozlarında (12-15. ay) AAP profilaksisinin aşı sonrası ateş reaksiyonuna ve aşı antikor yanıtına etkisini incelemiştir. AAP profilaksi grubuna aşı anında ve aşıdan 6-8 saat sonra olmak üzere ilk 24 saatte üç doz verilmiştir. Çocuklara önceki çalışmalardan farklı olarak DTaB-HBV-IPV/

Hib (difteri-tetanoz-aselüler boğmaca- hepatit B-inaktif polio aşısı/Hemofilus influenza tip b) ve PHiD-CV (tiplendirilemeyen Hemofilus influenza protein D ile konjuge pnömokok aşısı) uygulanmış ve aşı antikor yanıtları izlenmiştir. Primer aşılamadan önce ve bir ay sonra (6. ayda), rapel aşılamadan önce ve bir ay sonra kan alınarak aşı antijeni antikor düzeyleri çalışılmıştır. Tedavi amaçlı AAP kullanımı primer aşılama döneminde profilaksi alan grupta %1.3 iken, profilaksi almayan grupta %9.2, rapel aşılama döneminde ise sırası ile %1.7 ve % 12.8 olmuştur. Aşı sonrası 38°C ve üzerinde ateş görülme sıklığı profilaksi alan grupta %40-50 daha az iken, 39.5°C ve üzerinde ateş görülme sıklığı gruplarda benzer saptanmıştır<sup>1</sup>.

Erişkinlerde AAP kullanımının aşı yan etkilerine etkisi sadece bir çalışmada incelenmiş ve AAP profilaksisi 65 yaş ve üzeri bireylerde influenza aşılamasının yerel ve sistemik yan etki sıklığını değiştirmedeği görülmüştür<sup>10</sup>.

### **Antipiretik uygulamasının aşı yanıtına etkisi**

Aşılamada AAP uygulamasının aşı yanıtına etkisi sadece üç çalışmada incelenmiştir<sup>1,6,11</sup>. DTwB aşılamasında aşının dördüncü saatte verilen AAP profilaksisinin<sup>6</sup> ve ilk 48 saatte verilen tedavi amaçlı AAP'nin<sup>11</sup> aşı yanıtına etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bu iki çalışma 20 yıl önceye aittir. Bu konuda en güncel çalışma Prymula ve arkadaşlarına<sup>1</sup> aittir. Bu çalışmada profilaksi alan grupta primer aşılama sonrası PHiD-CV aşı serotipleri geometrik ortalama antikor düzeyleri profilaksi almayan gruptan daha düşük saptanmıştır. Aynı zamanda profilaksi alan grupta serotip 6B antikor düzeyinin 0.2 µg/ml ve üzerinde olma sıklığı da daha azdır. Serotip 1 ve 5'e karşı opsonofagositik aktivite (OFA) geometrik ortalama düzeyleri profilaksi alan grupta daha düşüktür. Benzer şekilde, profilaksi alan grupta serotip 1, 5, 6B OFA düzeyinin 8 ve üzerinde olma durumu da daha azdır. PRP (poliribozil-ribitol fosfat), difteri, tetanoz, pertaktin'e karşı gelişen antikor geometrik ortalamaları da profilaksi alan grupta istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Rapel aşılama sonrasında da PHiD-CV aşı serotiplerinin tamamı, protein D ve tetanoz için geometrik ortalama antikor düzeyleri profilaksi almayan gruptan daha düşük devam etmiştir. Bununla birlikte, PRP, difteri, PT (pertusis toksin), FHA (filamentöz

hemaglutinin), pertaktin, polio ve hepatit B antikor yanıtı rapel aşılama da profilaksi verilmesinden etkilenmemiştir. Yapılan ileri analizlerde profilaktik AAP uygulamasının vakada ateş olmasından bağımsız olarak antikor yanıtını baskıladığı görülmüştür. Bu durum, AAP'nin enflamasyonu azaltarak dolaylı yoldan aşı yanıtını azaltabileceği beklentisini yok eder. AAP antikor üretimi için gerekli olan ve B hücrelerinden salınan siklooksijenaz 2'nin selektif inhibitörüdür. Bu yolla AAP hücre sel immunitiyi etkileyebilmekle birlikte AAP'nin yarılanma süresinin kısa olması ve profilaksinin sadece ilk 24 saatte uygulanması bu çalışmanın sonuçlarını açıklamak için yeterli bulunmamıştır. Prymula ve arkadaşları<sup>1</sup> sonuçlarını aşı yapılan bölgede dentritik hücre, T hücre ve B hücre aktivasyonunun önlenmesi ile erken dönemde enflamatuvar uyarıların gönderilmemesi hipotezi ile açıklamışlardır. Çalışmalarında hem konjuge ve toksoid aşı etkinliklerinin AAP profilaksisinden daha fazla etkilenmesi, hem de primer aşılama etkinin daha fazla olması bu hipotezlerini desteklemektedir. Makalede AAP profilaksisinin etkisi DTPa-HBV-IPV/Hib ya da DTPa-IPV/Hib ve HBV, 7vCRM, Hib, ya da Hib Neisseria meningitidis serogrup C ve Y konjuge aşularının primer dozları yapılan 3700 çocuk ile DTPa-HBV-IPV/Hib, 7vCRM, DTPw-HBV/Hib, ya da DTPw-HBV + Hib aşularının rapel dozları yapılan 700 çocukta da incelenmiştir. AAP alan vakalarda 7vCRM aşısının antikor yanıtının serotip 14 dışında düşük olduğu görülmüştür. Bu etki 7vCRM aşısının primer dozlarının ilk gününde saptanmıştır<sup>1</sup>.

Yapılan çalışmalar ışığında profilaktik analjezik kullanımının çocukluk çağı aşılama larında yeri yoktur<sup>1,12</sup>. Sonuç olarak, profilaktik AAP kullanımını hem ciddi aşı yan etki ve doktora başvuru sıklığını etkilememekte hem de aşı yanıtında azalmaya yol açabilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339-1350.
2. Centers for Disease Control (CDC). Pertussis immunization; family history of convulsions and use of antipyretics – supplementary ACIP statement. *MMWR* 1987; 36: 281-282.
3. Mathew JL, Babbar H, Yadav S. Reasons for nonimmunization of children in an urban, low income group in North India. *Trop Doct* 2002; 32: 135-138.
4. Ipp MM, Gold R, Greenberg S, et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 721-725.
5. Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child* 1988; 142: 62-65.
6. Uhari M, Hietala J, Viljanen MK. Effect of prophylactic acetaminophen administration on reaction to DTP vaccination. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 747-751.
7. Yalçın SS, Gümüş A, Yurdakök K. Prophylactic use of acetaminophen in children vaccinated with diphtheria-tetanus-pertussis. *World J Pediatr* 2008; 4: 127-129.
8. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, et al. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
9. Jackson LA, Dunstan M, Starkovich P, et al. Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis vaccination: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: 620-625.
10. Chernesky M, O'Neill D, Pickard L, et al. Immunogenicity and adverse reactions of influenza vaccination in elderly patients given acetaminophen or placebo. *Clin Diagn Virol* 1993; 1: 129-136.
11. Long SS, Deforest A, Smith DG, Lazaro C, Wassilak GF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990; 85: 294-302.
12. Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1227-1232.